

УДК 616.72-018.2-007.17:616-036
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37

Ю. Л. КАРПОВИЧ, Т. П. ПРОНЬКО

Особенности жесткости артерий и вазомоторной дисфункции эндотелия у пациентов с синдромом гипермобильности суставов

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80
E-mail: karpovichyl@tut.by

Статья поступила в редакцию 29.11.23 г.; принята к печати 19.01.24 г.

Резюме

Введение. Синдром гипермобильности суставов (СГМС) характеризуется мультисистемным поражением органов, в том числе сердечно-сосудистой системы, что обуславливает наличие кардиоваскулярных рисков при данной патологии. **Цель.** Изучить параметры артериальной жесткости и дисфункции эндотелия у пациентов с СГМС. **Материал и методы.** Группу пациентов с СГМС составили 105 человек (90 женщин и 15 мужчин), контрольную группу – 57 человек (49 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 20 до 28 лет (средний возраст 22 [21; 23] года). Всем лицам проводились общеклиническое обследование; оценка вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (СРПВкр) методом реографии («ИМПЕКАРД-М», Беларусь); исследование параметров жесткости артерий: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), сердечно-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны (СРПВсл), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (ИА) методом сфигмографии (*VaSeraVS-1500N Fukuda Denshi*, Япония); определение полиморфизма T786C гена *eNOS* методом полимеразной цепной реакции («Литех», Россия), определение уровней эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) иммуноферментным анализом («*Fine Test*» *Wuhan Fine Biotech Co.*, Китай). **Результаты.** По основным клинико-лабораторным показателям группы были сопоставимы. У пациентов с СГМС значения СРПВ на каротидно-радиальном и сердечно-лодыжечном сегментах были выше, по другим параметрам (ВФЭ, СЛСИ, ЛПИ, ИА) группы были сопоставимы. В группе с СГМС чаще определялись патологические значения ВФЭ, СРПВкр, СЛСИ, ИА. Среди пациентов с СГМС в 8,6 раз чаще (95 % ДИ от 1,103 до 67,321) выявляется превышение сосудистого возраста над паспортным. При этом данные изменения не связаны с мутациями гена *eNOS* T786C и концентрацией эндотелина-1 и ТФР-β1. **Заключение.** Приведенные данные указывают на важность дальнейшего изучения механизмов ранних сосудистых изменений артерий при СГМС для выработки оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, артериальная жесткость, дисфункции эндотелия, сосудистый возраст

Для цитирования: Карпович Ю. Л., Пронько Т. П. Особенности жесткости артерий и вазомоторной дисфункции эндотелия у пациентов с синдромом гипермобильности суставов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):30–37. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37.

UDC 616.72-018.2-007.17:616-036
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37

Yu. L. KARPOVICH, T. P. PRONKO

Specific features of arterial stiffness and endothelial vasomotor dysfunction in patients with joint hypermobility syndrome

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
80, Gor'kogo, Grodno, Belarus, 230009
E-mail: karpovichyl@tut.by

Received 29.11.23; accepted 19.01.24

Summary

Introduction. Joint hypermobility syndrome (JHS) is characterized by a multisystem lesion of organs, including the cardiovascular system, which determines the presence of cardiovascular risks in this pathology. **Aim.** Studying of arterial stiffness and endothelial dysfunction parameters in patients with JHS. **Material and methods.** Study population included 105 adults with JHS (90 women and 15 men) and 57 healthy controls (49 women and 8 men) aged 20 to 28 years (mean age 22 [21; 23] years). All persons underwent a general clinical examination; examination of endothelial vasomotor function (EVF) and pulse wave velocity at the carotid-radial segment (PWVcr) by rheography (IMPECARD-M, Belarus); investigation of arterial stiffness parameters: cardio-ankle vascular index (CAVI), cardio-ankle pulse wave velocity (PWVha), ankle-brachial index (ABI), augmentation index (AI) by sphygmography (*VaSeraVS-1500N Fukuda Denshi*, Japan); determination of T786C polymorphism of the *eNOS* gene by polymerase chain reaction (Litech, Russia), determination of endothelin-1 and transforming growth factor beta-1 (TGF-β1) levels by enzyme immunoassay (Fine Test, Wuhan Fine Biotech Co., China). **Results.** According to the main clinical and laboratory indicators, the groups were matched. In patients with JHS, the values of PWV at the carotid-radial and cardio-ankle segments were higher, in other parameters (EVF, CAVI, ABI, AI) the groups were matched. In the group with JHS,

pathological values of EVF, PWVcr, CAVI, AI were more often determined. Among patients with JHS, an excess of vascular age over the passport age is detected 8.6 times more often (95% CI from 1.103 to 67.321). These changes are not associated with mutations of the *eNOS* T786C gene and changes in endothelin-1 and TGF- β 1 concentrations. *Conclusion.* These data indicate the importance of further study of the mechanisms of early vascular changes in the arteries in JHS, in order to develop optimal methods of therapy and improve the cardiovascular prognosis of patients with this pathology.

Keywords: joint hypermobility syndrome, arterial stiffness, endothelial dysfunction, vascular aging

For citation: Karpovich Yu. L., Pronko T. P. Specific features of arterial stiffness and endothelial vasomotor dysfunction in patients with joint hypermobility syndrome. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):30–37. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37.

Введение

Несмотря на растущий интерес к сердечно-сосудистым изменениям при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и значительные успехи, достигнутые отечественными и зарубежными учеными в области биохимии, цитологии и генетики, остается много нерешенных, спорных вопросов, касающихся и концептуальных, и практических аспектов. Клинические проявления данных изменений зачастую временно отсутствуют либо стерты, неспецифичны и редко с очевидностью указывают на риск для жизни, могут манифестировать в виде ранней или внезапной смерти [1, 2].

Одним из примеров ДСТ является синдром гипермобильности суставов (СГМС) – заболевание соединительной ткани, характеризующееся гипермобильностью суставов, в сочетании с жалобами на поражение опорно-двигательной системы и/или внутренними и внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани, при этом ревматический генез данных изменений полностью исключен. Иногда его рассматривают как гипермобильный тип синдрома Элерса–Данло ввиду схожести клиники и сложности в дифференциальной диагностике [2, 3]. Распространенность СГМС на территории Беларуси детально не исследовалась. Частота встречаемости СГМС в выборке среди 538 лиц молодого возраста старше 20 лет составила 19,5 %, при этом чаще встречался у лиц женского пола [4]. Генетическая основа СГМС, определяющая характер и течение как ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, так и других многих систем – до настоящего времени остается неизвестной. Учитывая мультисистемность поражения, в том числе и вовлечение сердечно-сосудистой системы, у пациентов с СГМС предполагается наличие кардиоваскулярных рисков [2, 3, 5].

Одним из способов улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых лиц и пациентов в отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является концепция определения сосудистого возраста. Под сосудистым возрастом (синонимы – сердечный возраст, возраст риска развития сердечно-сосудистых осложнений, биологический возраст) понимают хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем риска развития ССЗ, как и у обследуемого, но в отсутствие у него модифицируемых факторов риска [6]. Сосудистый возраст может быть определен неинвазивно инструментальными методами: исследование артериальной жесткости, функции эндотелия и вазодилатации, толщины комплекса интима-медиа; а также по лабораторным биомаркерам, связанным с нарушением метаболизма глюкозы и липидов, внутрисосудистым воспалением, окислительным стрессом,

митохондриальной дисфункцией, геномной изменчивостью и др. [7].

Жесткость сосудистой стенки — это интегральный показатель, определяемый структурными элементами сосудистой стенки, давлением крови, регуляторными механизмами [8]. Опубликованные исследования и медицинские рекомендации, касающиеся жесткости артерий, охватывающие более 30 лет, продемонстрировали, что артериальная жесткость является независимым фактором риска будущих сердечно-сосудистых и почечных событий [9]. Жесткость артерий требует активного изучения, поскольку изменения гемодинамики у лиц с СГМС, обусловленные морфологическими изменениями сосудов и сердца, формируются уже в подростковом возрасте и с течением времени, постепенно усугубляясь, могут приводить к развитию ССЗ [1, 2, 5, 9].

Повышение жесткости сосудов также связано с качественными изменениями артериальной стенки в связи с эндотелиальной дисфункцией [10]. Одним из патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции является нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами [11]. Оксид азота NO является самым мощным из известных вазодилататоров, синтезируемый из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также индуцибельной (iNOS). Нарушенная биодоступность NO ответственна за возрастное снижение эндотелий-зависимой дилатации, усиленную вазоконстрикцию и нарушение регуляции тканевой перфузии. Благоприятный эффект в поддержании здоровья эндотелия объясняется повышенной биодоступностью NO, который регулирует сосудистый гомеостаз, вызывая расширение сосудов, и обладает антипролиферативными, антиоксидантными, противовоспалительными свойствами [12]. Эндотелин является самым мощным вазоконстриктором, играющим роль в регуляции сосудистого тонуса, кровяного давления, пролиферации клеток и выработки гормонов. В настоящее время известно, что он оказывает разнообразное биологическое действие практически на все аспекты физиологии и функции клеток и все чаще признается в качестве провоспалительного цитокина [13]. Одним из регуляторов экспрессии эндотелина является ТФР- β 1 [14]. В артериальной стенке ТФР- β 1 регулирует различные клеточные функции, модулирует продукцию внеклеточного матрикса, играя в конечном счете существенную роль в ремоделировании артерий [15].

Оценка сосудистого возраста, основанная на определении артериальной жесткости и параметров дисфункции эндотелия, занимает особое значение у лиц молодого возраста, которые могут отличаться высоким

относительным сердечно-сосудистым риском при низком абсолютном риске. Несвоевременный расчет кардиоваскулярного риска приводит к доклиническому прогрессированию патологических процессов в сосудистом русле и отсутствию необходимого в этой ситуации раннего профилактического персонализированного наблюдения и ведения пациента [16, 17].

Цель работы – изучить параметры жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия у пациентов с синдромом гипермобильности суставов.

Материал и методы исследования

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в проспективном поперечном исследовании приняло участие 538 студентов в возрасте от 20 до 28 лет, обследованных на предмет наличия признаков СГМС. В контрольную группу (КГ) были включены 57 практически здоровых лиц (49 женщин и 8 мужчин), в группу пациентов с СГМС – 105 обследованных (90 женщин и 15 мужчин). Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 04.01.2020 г.).

Критерии включения в группу здоровых лиц: лица обоего пола в возрасте 20–28 лет, не предъявляющие никаких жалоб, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний или нарушений функций отдельных органов и систем, влияющих на исследуемые параметры, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу с СГМС: пациенты обоего пола с диагностируемым синдромом гипермобильности суставов в возрасте 20–28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты с признаками классифицируемых моногенных заболеваний соединительной ткани; с наличием острых и обострением хронических соматических заболеваний; заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, курение, наркомания, беременность и лактация, заболевания опорно-двигательной системы, онкопатология, системные заболевания соединительной ткани); пациенты, использующие препараты, которые могли повлиять на результаты исследования, или не выполняющие протокол исследования, отказ от участия в исследовании.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных; общеклиническое обследование.

Исследование функции эндотелия осуществляли реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ). Оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией с определением показателя вазомоторной функции (ВФ) эндотелия – изменение максимальной скорости кровенаполнения $\Delta dz/dt$ (в процентах от исходного

состояния). Нарушение ВФ эндотелия на 1-й минуте расценивалось при $\Delta (dz/dt)/dz/dt < 12\%$ [18, 19].

Эластические свойства сосудов изучались по сосудам эластического-мышечного типа с помощью аппарата «Импекард-М» (РБ) с определением скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (СРПВкр). Рекомендованные нормальные значения СРПВкр для артерий мышечного типа для данного прибора и для возрастной группы 21–30 лет – до 6,8–7,0 м/с [19, 20].

Показатели жесткости артерий: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), сердечно-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны (СРПВсл), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (ИА) у обследуемых лиц определялись при помощи сфигмоманометра-сфигмографа VaSera VS-1500N Fukuda Denshi (Япония). Референсное значение СЛСИ для исследуемой возрастной группы – мужчины менее 6,8, женщины менее 6,6, ЛПИ – более 1 (так как при значении ЛПИ $\leq 0,9$ значения СЛСИ занижаются, нами из исследования были исключены пациенты с данными значениями), ИА – < 1 . Сосудистый возраст рассчитывался аппаратом автоматически на основании графического преобразования отношения СЛСИ к возрасту обследуемого [21, 22].

В случае различных значений исследуемых параметров справа и слева у одного и того же исследуемого, для анализа выбиралось худшее значение.

Определение полиморфизма T786C гена *eNOS* осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с применением наборов реагентов «SNP – экспресс-РВ» производства «Литех», Россия. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» производства «Синтол», Россия. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе RotorGene-Q (*Qiagen*, Германия).

Определение уровней эндотелина-1 конкурентным методом, трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- $\beta 1$) сэндвич-методом технологии ферментно-связанного иммуносорбентного анализа проводили на анализаторе *Sunrise TECAN* (Австрия) с применением наборов реагентов производства «*Fine Test*» *Wuhan Fine Biotech Co.*, Китай.

СГМС устанавливался, согласно клиническим рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани», с использованием Брайтонских критериев [23].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ: Microsoft Excel 2007, Statistica 10. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $p < 0,05$ – распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) – при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью

Клиническая характеристика исследуемых групп

Table 1

Clinical characteristics of the studied groups

Показатель*	Контрольная группа, n=57	Пациенты с СГМС, n=105
Пол (м/ж)	8/49	15/90
Возраст, лет	22 [21; 23]	22 [21; 23]
САД, мм рт. ст.	118 [113; 126]	120 [114; 125]
ДАД, мм рт. ст.	72 [69; 76]	73 [69; 76]
ЧСС, уд. в мин	70 [61; 76]	69 [61; 76]
Размах рук, см	166 [161; 170]	168,5 [164; 175]
Рост, см	167 [164; 172]	170 [165; 176,2]
Размах рук/рост	0,98 [0,97; 1,0]	0,99 [0,98; 1,01]*
Вес, кг	60 [55; 68]	60 [55; 67,2]
Индекс массы тела, кг/м ²	21,2 [19,7; 23,1]	20,7 [19,3; 22,4]
СРБ, мг/л	1,8 [1,2; 2,7]	1,5 [1,1; 2,6]
РФ, ЕД	4,4 [3,0; 9,7]	5,2 [3,2; 12,0]
АСЛО, ЕД	69,1 [33,8; 134]	97,9 [40,3; 180]
Креатинин, мкмоль/л	85 [75; 93]	84 [76; 95]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	92,3 [90,4; 97,9]	91,5 [90,2; 101,2]
Глюкоза, ммоль/л	4,7 [4,2; 5,1]	4,6 [4,3; 5,2]
Общий билирубин, мкмоль/л	14,3 [12,2; 18,0]	13,7 [12,0; 16,8]
АлТ, ЕД	14 [11; 18]	13 [11; 18]
АсТ, ЕД	21 [18; 25]	21 [19; 24]
ОХ, ммоль/л	4,3 [3,9; 5,0]	4,5 [3,9; 5,1]
ТГ, ммоль/л	0,73 [0,59; 0,97]	0,8 [0,6; 1,0]
ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,9]	1,7 [1,4; 2,0]
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,3]	2,0 [1,7; 2,4]
АНА, ЕД/мл	21 [17; 28]	19 [13; 27]
АЦЦП, МЕ/мл	15,1 [11,2; 15,7]	13,9 [11,4; 17,0]

Примечание: * – достоверные отличия между контрольной группой и группой пациентов, $p < 0,05$; # – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревмофактор; АСЛО – антистрептолизин-О; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АлТ – аланинаминотрансфераза; АсТ – аспартатаминотрансфераза; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; АНА – аутоантитела против ядерных антигенов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

U-критерия Манна–Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, обе группы между собой были сопоставимы по основным изучаемым показателям, соотношение размаха рук к росту было выше в группе с СГМС ($p = 0,03$). ИМТ, характеризующий недостаток массы тела (менее 18 кг/м²), определялся с одинаковой частотой в исследуемых

группах – у 9 лиц (15,7 %) КГ и 11 пациентов (10,4 %) с СГМС (точный критерий Фишера (ТКФ) = 0,32). Избыточная масса тела была выявлена у 9 лиц (15,7 %) из КГ и 9 (8,5 %) – с СГМС (ТКФ = 0,19). У 2 лиц КГ и 11 пациентов с СГС определены значения отношения размаха рук к росту более 1,03 (ТКФ = 0,14).

В табл. 2 представлены показатели артериальной жесткости и вазомоторной функции эндотелия в исследуемых группах.

По данным реовазографии с анализом эндотелий-зависимой вазодилатации и сфигмометрии у пациентов с СГМС значения СРПВ на каротидно-радиальном и сердечно-лодыжечном сегментах были выше, по другим параметрам ($\Delta(dz/dt)/dz/dt$, СЛСИ, ЛПИ, ИА) группы были сопоставимы, однако у лиц с СГМС определялась тенденция к снижению значений ВФ эндотелия и

Таблица 2

Показатели, характеризующие функцию эндотелия и жесткость сосудистой стенки у обследуемых лиц

Table 2

Parameters describing the function of the endothelium and the stiffness of the vascular wall in the examined persons

Показатель	Контрольная группа, n=57	Пациенты с СГМС, n=105	p
$\Delta (dz/dt)/dz/dt$, %	24,8 [12,0; 36,7]	18,2 [5,6; 31,4]	0,129
СРПВкр, м/с	4,3 [3,9; 6,9]	7,4 [6,1; 8,4]	<0,0001
СРПВсл, м/с	5,9 [5,6; 6,3]	6,1 [5,8; 6,4]	0,043
СЛСИ	5,9 [5,6; 6,3]	6,0 [5,6; 6,4]	0,058
ЛПИ	1,08 [1,03; 1,13]	1,1 [1,06; 1,13]	0,312
ИА	0,77 [0,73; 0,82]	0,77 [0,69; 0,87]	0,636
Эндотелин-1, пг/мл	1,94 [1,19; 3,72]	1,74 [1,14; 3,19]	0,23
ТФР- β 1, пг/мл	1676 [1422;1848]	1606 [1388;1809]	0,22

Таблица 3

Частота встречаемости патологических значений изучаемых параметров в исследуемых группах

Table 3

Frequency of occurrence of pathological values of the investigated parameters in the studied groups

Показатель	Контрольная группа, кол-во (%)	Пациенты с СГМС, кол-во (%)	ТКФ	ОШ (95 % ДИ)
$\Delta (dz/dt)/dz/dt$, %	13 (22,8 %)	44 (41,9 %)	0,01	2,441 (1,176–5,067)
СРПВкр, м/с	14 (24,5 %)	60 (57,1 %)	<0,0001	4,095 (2,001–8,383)
СЛСИ	4 (7,0 %)	21 (20 %)	0,039	3,313 (1,077–10,185)
ЛПИ	7 (12,2 %)	8 (7,6 %)	0,15	0,583 (0,200–1,700)
ИА	1 (1,7 %)	12 (11,4 %)	0,03	7,226 (0,915–57,080)

повышению СЛСИ (табл. 2). Биохимические маркеры дисфункции эндотелия (эндотелин-1 и ТФР- β 1) также были сопоставимы в обеих группах. При этом в группе с СГМС чаще определялись патологические значения $\Delta(dz/dt) / dz/dt$, СРПВкр, СЛСИ, ИА (табл. 3).

Ввиду того что сфигмоманометр *VaSera VS-1500N* градуирует сосудистый возраст с 5-летним интервалом, все обследованные согласно полученным результатам распределились в следующие возрастные группы:

- менее 20 лет – 34 (59,6 %) лица из КГ, 43 (41,0 %) пациента с СГМС (ТКФ=0,031);
- 20–24 года – 22 (38,6 %) лица из КГ и 49 (46,7 %) пациентов с СГМС (ТКФ=0,4);
- 25–29 лет – 1 (1,8 %) лицо КГ и 14 (13,3 %) пациентов с СГМС (ТКФ=0,02).

Среди пациентов с СГМС в 8,6 раз чаще (95 % ДИ от 1,103 до 67,321) выявляется превышение сосудистого возраста над паспортным.

Результаты изучения полиморфизма гена *eNOS* T786C в исследуемой выборке представлены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, группы достоверно не отличались по распределению генотипов и аллелей.

Для дальнейшего анализа мы разбили исследуемые группы на подгруппы согласно рецессивной модели: подгруппу А (ПГА) составили носители генотипов ТТ полиморфного локуса T786C гена *eNOS*. Подгруппу В (ПГВ) составили носители генотипов ТС+СС полиморфного локуса T786C гена *eNOS*.

В табл. 5 представлены показатели функции эндотелия и параметры жесткости сосудистой стенки у лиц контрольной группы и лиц с СГМС с различными генотипами полиморфного локуса T786C гена *eNOS*.

Как видно из данных табл. 5, при выполнении сравнительного анализа не выявлены достоверные различия ВФ эндотелия, СРПВ, СЛСИ, ЛПИ, ИА между ПГА и ПГВ как у лиц КГ, так и у пациентов с СГМС. Частота патологических значений ВФ эндотелия, СРПВ, СЛСИ, ЛПИ, ИА между ПГА и ПГВ как у лиц КГ, так и у пациентов с СГМС достоверно не отличалась.

Исследования, посвященные изучению функции эндотелия и артериальной жесткости при СГМС, единичны и противоречивы, в основном такие исследования проводились среди пациентов с недифференцированной ДСТ [1, 8, 24, 25]. Однозначную причину данных изменений назвать нельзя, ввиду отсутствия на сегодняшний день четких генетических маркеров СГМС. Однако именно наследственность следует рассматривать главным этиологическим фактором данной патологии. Она генетически гетерогенна и связана с мутациями в генах, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена и эластина, а также компонентов межклеточного вещества. Это подтверждается транскриптомным анализом фибробластов пациентов с СГМС, который выявил нарушение регуляции экспрессии нескольких генов, участвующих в поддержании архитектуры внеклеточного матрикса, гомеостаза и межклеточной адгезии. Кроме этого, вы-

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов eNOS T786C в исследуемых группах

Table 4

Distribution of genotype and allele frequencies of eNOS T786C polymorphic loci in the studied groups

	Контрольная группа, n=57	Пациенты с СГМС, n=105	ТКФ
Генотип ТТ, n (%)	27 (47,4 %)	57 (54,3 %)	0,5
Генотип СТ, n (%)	27 (47,4 %)	39 (37,1 %)	0,8
Генотип СС, n (%)	4 (7,0 %)	9 (8,6 %)	0,74
Аллель Т, %	70,2 %	72,9 %	0,37
Аллель С, %	29,8 %	27,1 %	0,37
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=0,38$ (p=0,53)	$\chi^2=0,45$ (p=0,49)	

Таблица 5

Показатели функции эндотелия и параметры жесткости сосудистой стенки у лиц контрольной группы и лиц с СГМС, носителей полиморфного локуса T786C гена eNOS

Table 5

Endothelial function parameters of and vascular wall stiffness parameters in control subjects and subjects with JHS, carriers of the T786C polymorphic locus of the eNOS gene

Параметр	Контрольная группа		Пациенты с СГМС	
	Полиморфный локус T786C гена eNOS		Полиморфный локус T786C гена eNOS	
	ПГА (ТТ), n=27	ПГВ (ТС+СС), n=30	ПГА (ТТ), n=57	ПГВ (ТС+СС), n=48
СРПВкр, м/с	6,1 [3,6; 7,4]	4,0 [2,7; 5,8]	7,1 [6,1; 8,4]	7,7 [6,25; 8,7]
СРПВсл, м/с	5,9 [5,6; 6,2]	5,8 [5,5; 6,3]	6,1 [5,8; 6,4]	6,1 [5,8; 6,3]
$\Delta dt/dz$, %	26,8 [11,8; 38,6]	24,4 [13,6; 30,5]	17,6 [4,6; 30,3]	18,4 [6,7; 33,7]
СЛСИ	5,9 [5,7; 6,2]	5,85 [5,4; 6,3]	6,0 [5,6; 6,4]	6,2 [5,6; 6,5]
ЛПИ	1,05 [1,00; 1,10]	1,01 [0,97; 1,07]	1,04 [1,00; 1,08]	1,05 [1,01; 1,08]
ИА	0,77 [0,73; 0,80]	0,76 [0,69; 0,82]	0,77 [0,70; 0,84]	0,77 [0,7; 0,87]

явлены нарушения нескольких сигнальных путей, необходимых для реализации окислительно-восстановительного баланса (SPON2, TGFA, MMP16, GPC4, TGM2, PAPP2, ADH1C, AKR1C2, MAOB, CDH2, CHD10, PCDH9, CLDN11, FLG, DSP, ELN и др.), а также для роста и пролиферации клеток (TGF β , TNF, Jak-STAT, PI3K-Akt) [26]. Также закономерно отражается в патолого-анатомических исследованиях сосудов различного калибра в молодом возрасте с ДСТ, где определяют разрыхление и истончение эндотелиального слоя сосудов, разряжение и фрагментацию соединительно-тканых эластических и мышечных волокон, формирование периартериального фиброза [27]. По нашим данным, у пациентов с СГМС чаще, чем у здоровых лиц, определяется повышенная жесткость артерий и нарушение ВФ эндотелия, что отражается в наличии синдрома раннего сосудистого старения.

Согласно литературным данным, наличие в генотипе аллеля С полиморфизма T786C гена eNOS сопровождается гипопродукцией NO, мутантный генотип чаще определяется у лиц с атеросклерозом коронарных артерий, наличием стенозов артерий, ИБС и другой патологией. Распределение генотипов полиморфного локуса T786C гена eNOS в отдельных популяциях различается: у азиатского населения генотип СС встречается с частотой 7,6–10 %, у неазиатского – 15–32,3 %; среди белого населения –

41,9 % и чернокожего – 19,5 %; в Беларуси – 6,2–18,9 % [28, 29, 30, 31]. Наше исследование показало частоту встречаемости мутантного генотипа среди лиц с СГМС – 8,6 %, среди практически здоровых лиц – 7,0 %, что было сопоставимо между исследуемыми группами и соответствовало встречаемости в белорусской популяции. При этом повышенная жесткость артерий и нарушение ВФ эндотелия у пациентов с СГМС не были связаны с мутациями гена eNOS T786C, а концентрации эндотелина-1 и ТФР- β 1 в плазме крови в исследуемых группах были сопоставимы.

Заключение

Таким образом, несмотря на низкий сердечно-сосудистый риск, у лиц с СГМС уже в молодом возрасте наблюдаются повышение жесткости сосудистой стенки и снижение вазомоторной функции эндотелия, что приводит к повышению биологического возраста сосудов над паспортным. Учитывая, что СГМС изменяет естественное течение многих заболеваний внутренних органов, приведенные данные указывают на важность дальнейшего изучения механизмов ранних сосудистых изменений артерий при СГМС, для выработки оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare that they have no conflicts of interest.

Источник финансирования / Source of financing

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Разработать метод прогнозирования кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом гипермобильности суставов» ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины», № госрегистрации 20210365. / The study carried out as part of the research project «To develop a method for predicting cardiovascular risk in individuals with joint hypermobility syndrome» of the State Scientific Research Program «Translational Medicine», subprogram 4.3 «Innovative technologies of clinical medicine», state registration number 20210365.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 04.01.2020 г.). / The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Committee on Biomedical Ethics and Deontology of the Grodno State Medical University (protocol № 1 of 01.04.2020).

Литература / References

1. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: рук. для врачей / Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Акатова Е.В., Викторова И.А. и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 432 с. [Nechaeva GI, Martynov AI, Akatova EV, Viktorova IA. et al. *Modern approach in connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for physicians*. Moscow, GEOTAR-Media, 2023:432. (In Russ.)].

2. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-2. – С. 137–209. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, Vershinina MV et al. *Clinical Recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Patients with Connective Tissue Dysplasias (First Revision)*. Med Bull North Caucasus. 2018;13(1-2):137-209. (In Russ.)]. Doi: 10.14300/mnnc.2018.13037.

3. Neki NS, Chhabra A. Benign joint hypermobility syndrome. J Mahatma Gandhi Inst Med Sci. 2016;21(1):12-18. Doi: 10.4103/0971-9903.178073.

4. Синдром гипермобильности суставов в клинической практике / Карпович Ю.Л., Пронько Т.П., Карпович Ю.И., Петрашевич А.В. // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 566–574. [Karpovich YL, Pron'ko TP, Karpovich YI, Petrashevich AV. *Joint hypermobility syndrome in clinical practice*. Recipe. 2022;25(4):566-574. (In Russ.)]. Doi: 10.34883/PI.2022.25.4.016.

5. Atwell K, Michael W, Dubey J, James S, Martonffy A, Anderson S, Rudin N, Schragger S. Diagnosis and Management of Hypermobility Spectrum Disorders in Primary Care. J Am Board Family Med. 2021;34(4):838-848. Doi: 10.3122/jabfm.2021.04.200374.

6. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(3):264-274. Doi: 10.1177/204748731456999.

7. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vascular health and risk management. 2008;4(3):547-552. Doi: 10.2147/vhrm.s1094.

8. Мартынов А.И., Гудилин В.А., Дрокина О.В. и др. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Лечащий Врач. – 2015. – № 2. – С. 56–59. [Martynov AI, Gudilin VA, Drokina OV, Kalinina IJu, Nechaeva GI, Cirkunova JuS. *Endothelial dysfunction in patients with connective tissue dysplasias*. Lechaschi vrach. 2015;2:56-59. (In Russ.)].

9. Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, Fernhall B, Hamburg N, Kario K, Kullo I, Matsushita K, Miyoshi T, Tanaka H, Townsend R, Valensi P. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index. Am J Hypertens. 2022;35(5):441-453. Doi: 10.1093/ajh/hpab178.

10. Концепция раннего сосудистого старения / Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейникова В.Э., Бойцов С.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 742–749. [Burko NV, Avdeeva IV, Olejnikova VJe, Bojcov SA. *The concept of early vascular aging*. Rational Pharmacother Cardiol. 2019;15(5):742-749. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749.

11. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023 – Т. 22, № 3. – С. 19–33. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. *Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells*. Regional blood circulation and microcirculation. 2023;22(3):19-33. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.

12. Гребенчиков О.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния // Вестн. СурГУ. Мед. – 2021. – Т. 49, № 3. – С. 51–59. [Grebenchikov OA, Dolgih VT, Prokof'ev MD. *Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of critical state*. Bull of SURGU. Med. 2021;49(3):51-59. (In Russ.)]. Doi: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.

13. Stauffer BL, Westby CM, DeSouza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. Current opinion in cardiology. 2008;23(4):350-355. Doi: 10.1097/HCO.0b013e328302f3c6.

14. Castanares C, Redondo-Horcajo M, Magan-Marchal N, ten Dijke P, Lamas S, Rodriguez-Pascual F. Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. J Cell Sci. 2007;120(7):1256-1266. Doi: 10.1242/jcs.03419.

15. Калашикова Л.А., Данилова М.С., Шабалина А.А. и др. Трансформирующий фактор роста бета у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 10. – С. 82–87. [Kalashnikova LA, Danilova MS, Shabalina AA et al. *Transforming growth factor beta in patients with cervical artery dissection*. S.S. Korsakov J Neurol Psychiatry. 2022;122(10):82-87. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro202212210182.

16. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гудилин В.А. Относительный сердечно-сосудистый риск у пациентов моло-

дого возраста с дисплазией соединительной ткани // *Терапия*. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 40–45. [Vershina MV, Nechaeva GI, Gudilin VA. Relative cardiovascular risk in young patients with connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2020;6(6):40–45. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/therapy.2020.6.40-44.

17. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19-27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

18. Полонецкий Л.З., Шанцило Э.Ч., Лаханько Л.Н. и др. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом // *Мед. панорама*. – 2005. – № 7. – С. 40–43. [Poloneckij LZ, Shancilo JeCh, Lahan'ko LN et al. Study of vasomotor function of the endothelium of the brachial artery using impedance technology in patients with atherosclerosis. *Med Panorama*. 2005;(7):40-43 (in Russ.)].

19. А.П. Воробьев. Компьютерный реограф «Импекард М». Методика применения : методическое руководство / Воробьев А.П., Фролов А.В., Мельникова О.П. – Минск, 2007. – 52 с. [Vorob'jov AP, Frolov AV, Mel'nikova OP. Computer rheograph «Impcard M». *Methods of application*. Minsk, 2007:52. (In Russ.)].

20. Методы и аппаратура для диагностики состояния сердечно-сосудистой системы по характеристикам пульсовой волны / Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль, А.Ю. Вагарин, А.П. Рытик. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 2009. – 96 с. [Usanov DA, Skripal' AV, Vagarin AJu, Rytik AP. *Methods and equipment for diagnostics of cardiovascular system state by pulse wave characteristics*. Saratov, Saratov State University Publishing House, 2009:96. (In Russ.)].

21. Takahashi K, Yamamoto T, Tsuda S, Okabe F, Shimose T, Tsuji Y, Suzuki K, Otsuka K, Takata M, Shimizu K, Uchino J, Shirai K. Coefficients in the CAVI equation and the comparison between CAVI with and without the coefficients using clinical data. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(5):465-475. Doi: 10.5551/jat.44834.

22. Метод объемной сфигмографии в медицине труда: методические рекомендации / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Л.П. Кузьмина, Е.А. Бурякина, Я.К. Субботина, Р.А. Ненашева. – М.: НИИ МТ, 2015. – 24 с. [Bukhtiyarov IV, Izmerov NF, Kuz'mina LP, Buryakina EA, Subbotina YaK, Nenasheva RA. *3D-sphygmography as an evaluation technique in occupational health: the guidelines*. Moscow, Izmerov Research Institute of Occupational Health, 2015:24. (In Russ.)].

23. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани : науч. клин. рекомендации / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2014. – 72 с. [Diagnosis and treatment of hereditary and multifactorial disorders of connective tissue: national clinical recommendations / Ministry of Health of the Republic of Belarus, Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Belarusian State Medical University. Minsk, 2014:72. (In Russ.)].

24. Roeder M, Thiel S, Baumann F, Sievi NA, Rohrbach M, Kohler M, Gaisl T. Increased augmentation index in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):417. Doi: 10.1186/s12872-020-01684-x.

25. Miller AJ, Schubart JR, Sheehan T, Bascom R, Francomano CA. Arterial Elasticity in Ehlers-Danlos Syndromes. *Genes (Basel)*. 2020;11(1):55. Doi: 10.3390/genes11010055.

26. Chiarelli N, Cariniet G, Zoppi N, Dordoni Ch, Ritel-li M, Venturini M, Castori M, Colom M. Transcriptome-Wide

Expression Profiling in Skin Fibroblasts of Patients with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type. *PLoS one*. 2016;11(8):0161347. Doi: 10.1371/journal.pone.0161347.

27. Царегородцев А.Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти // *СМЖ*. – 2009. – № 1. – С. 34–39. [Caregorodcev AG. *Connective tissue dysplasia: vascular pathology, causes of sudden death*. *Sib J Clin Exp Med*. 2009;(1):34-39. (in Russ.)].

28. Генетические маркеры сосудистой патологии у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Костик И.А., Чухловина М.Л., Ларионова В.И., Кадурина Т.И. // *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. – 2008. – № 2. – С. 21–25. [Kostik IA, Chuhlovina ML, Larionova VI, Kadurina TI. *Genetic markers of vascular pathology in children with undifferentiated connective tissue dysplasia*. *Med News North Caucasus*. 2008;(2):21-25. (In Russ.)].

29. Киндалева О.Г., Пронько Т.П., Степура Т.Л. Взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (G894T, T786C) и гена эндотелина-1 (G5665T) с эффективностью терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического инфаркта головного мозга // *Журн. ГрГМУ*. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 721–728. [Kindaleva OG, Pron'ko TP, Stepuro TL. *Interrelation of genes polymorphism of the endothelial NO-synthase (G894T, T786C) and the endothelin-1 (G5665T) with the efficiency of therapy in patients with arterial hypertension after previous ischemic stroke*. *J Grodno State Med University*. 2018;16(6):721-728. (In Russ.)]. Doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-721-729.

30. Лукша А.В., Максимович Н.А., Горчакова О.В. и др. Влияние полиморфизмов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии – eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией // *Практ. мед.* – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 46–51. [Luksha AV, Maksimovich NA, Gorchakova OV, Gul'faj IJe, Shulika VR. *Effect of the polymorphisms 894G/T and T786C of the endothelial nitric oxide synthase gene on the levels of their expression products - eNOS and NO in children with arterial hypertension*. *Pract Med*. 2022;20(7):46-51. (In Russ.)].

31. Marroni AS, Metzger IF, Souza-Costa DC, Nagassaki S, Sandrim VC, Correa RX, Rios-Santos F, Tanus-Santos JE. Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms. *Nitric oxide: biology and chemistry*. 2005;12(3):177-182. Doi: 10.1016/j.niox.2005.02.002.

Информация об авторах

Карпович Юрий Леонидович – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: karpovichyl@tut.by, ORCID: 0000-0002-5392-7518.

Пронько Татьяна Павловна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: tanya_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246.

Authors information

Karpovich Yury L. – Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: karpovichyl@tut.by, ORCID: 0000-0002-5392-7518.

Pronko Tatyana P. – Candidate (Ph.D.) of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Republic of Belarus, e-mail: tanya_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246.