

Структурно-функциональные особенности резистивных сосудов в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани при различных уровнях артериального давления

¹ Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД»

² Челябинская государственная медицинская академия

e-mail: m.kargapolova@inbox.ru

Реферат

Обследованы 180 работников локомотивных бригад в возрасте от 20 до 54 ($42,5 \pm 7,8$) лет. Всем проведено клиническое, фенотипическое, эхокардиографическое обследования, электрокардиография и суточное мониторирование ЭКГ, эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии, эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии. Полученные данные свидетельствуют, что наличие дисплазии соединительной ткани у лиц с нормальным артериальным давлением усугубляет дисфункцию эндотелия, при этом случаи ремоделирования сосудов в этой группе встречались значительно реже. При артериальной гипертензии описанных различий не найдено.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелийнезависимая вазодилатация, нормальное давление, артериальная гипертензия.

Kargapolova M. P.¹, Sorokin A. V.²

Structural and functional features of resistive vessels depending on presence of connective tissue dysplasia at various levels of arterial pressure

¹ Railway Hospital, Chelyabinsk

² Chelyabinsk State Medical Academy

e-mail: m.kargapolova@inbox.ru

Abstract

We examined 180 workers of locomotive brigades aged 20–54 ($42,5 \pm 7,8$) years. Patients had a clinical examination, phenotypic study, electrocardiography, echocardiography, ECG Holter monitoring, endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery, endothelial-independent vasodilatation of the brachial artery. Our results indicate, that patients with the syndromes and phenotypes of dysplasia and normal pressure had worse function of endothelium, but cases of vessels remodeling were less. Patients with essential hypertension had not such differences.

Keywords: connective tissue dysplasia, endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation, endothelial-independent vasodilatation, normal blood pressure, hypertension.

Введение

На регуляцию сосудистого тонуса влияет состояние собственно гладкомышечных клеток сосудов, состояние сосудистого эндотелия, а также свойства окружающей гладкомышечные клетки соединительной ткани [7, 11]. Ремоделирование сосудистой стенки, отражая структурные изменения, является важным механизмом, ответственным за процессы увеличения сосудистого резерва, ауторегуляции органного кровотока и развития атеросклероза [1, 22]. В настоящее время ремоделирование резистивных артерий называют ранней манифестацией поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии [1, 25]. Ремоделирование резистивных сосудов сопровождается ослаблением эндотелийзависимых сосудодвигательных реакций [23, 24].

В ряде работ опубликованы исследования, в которых изучались особенности сосудодвигательной

функции эндотелия при соединительнотканной дисплазии [10, 13]. До недавнего времени диагностика недифференцированных дисплазий соединительной ткани (ДСТ) строилась на выявлении произвольно избранного количества признаков дисморфогенеза (количественный подход), что привело к гипердиагностике ДСТ и низкой межисследовательской воспроизводимости результатов [4]. Принятые в 2009 г. Комитетом экспертов ВНОК «Российские рекомендации по наследуемым нарушениям соединительной ткани» устанавливают алгоритмы диагностики диспластических синдромов и фенотипов (ДСиФ), которые опираются на согласованные международным сообществом рекомендации [17, 19, 21]. Однако распространенность отдельных ДСиФ среди практически здоровых лиц (в том числе отдельных профессиональных групп) остается неизученной [4].

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между соединительнотканной дисплазией и структурно-функциональным состоянием резистивных сосудов при различных уровнях артериального давления.

Материал и методы исследования

Обследованы 180 мужчин — работников локомотивных бригад эксплуатационного депо на станции Челябинск в возрасте от 20 до 54 ($42,5 \pm 7,8$) лет. Всем проведено клиническое, фенотипическое, эхокардиографическое обследования, электрокардиография (ЭКГ) и суточное мониторирование ЭКГ. Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась по методике Celermajer D. S [18]. Фенотипическое и антропометрическое обследование проводилось с использованием специально разработанной нами карты, учитывающей основные признаки дисплазии, включенные в упомянутые выше международные критерии [9, 17, 19, 21].

Артериальную гипертензию определяли в соответствии с критериями ВНОК (2008) как подъем систолического артериального давления (САД) 140 и более мм рт. ст.; диастолического артериального давления (ДАД) — 90 и более мм рт. ст., выявленный не менее двух раз с интервалом не менее недели [2].

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате Philips EnVisor C с использованием линейного датчика 7,5 МГц (разрешающая способность — 0,01 мм) по методу, предложенному D. Celermajer et al. [18]. При проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация) прирост диаметра плечевой артерии оценивался на 15-й секунде после декомпрессии, нормальным считался прирост 10 % и более (по D. Celermajer). Проба с сублингвальным приемом 500 мкг нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация) оценивалась на 3-й, 4-й, 5-й минутах получения препарата. Нормальной реакцией плечевой артерии на прием нитроглицерина считалась дилатация более 19 % [7, 18]. Если пациент уже принимал антигипертензивные препараты, то все обследования проводили после отмены препарата в течение двух периодов их полувыведения.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2003. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95 %. Анализ нормальности распределения параметров производили с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Для данных с нормальным распределением вычисляли выборочное среднее (M), среднеквадратичное отклонение (σ). Для данных с распределением, не соответствующим нормальному, рассчитывали медиану (Me), 25 % и 75 % квартили. При сравнении выборочных средних для данных с нормальным распределением использован критерий Стьюдента, при невыполнении условия нормальности распределения — критерий Манна-Уитни. Для сравнения выборочных оценок долей использованы χ^2 -тест и критерий Фишера. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Все лица, прошедшие обследование, были разделены на группы в зависимости от наличия ДСиФ и уровня АД. Доля лиц с ДСиФ в сочетании с нормальным уровнем АД составила 38 % (68 человек). Лиц без признаков ДСТ в сочетании с нормальным АД было 32 % (58 человек), лиц с ДСиФ в сочетании с АГ — 12 % (22 человека), лиц без признаков ДСТ в сочетании с АГ — 18 % (32 человека).

При сравнении групп по основным факторам риска статистически значимые различия выявлены только по индексу Кетле, значения которого были значимо меньше в группах с ДСиФ как в сочетании с нормальным АД ($p=0,012$), так и с артериальной гипертензией ($p=0,015$) (табл. 1).

Исходный диаметр плечевых артерий в группах без признаков ДСТ и с ДСиФ при нормальном АД значимо не различался ($p=0,11$). Прирост диаметра плечевой артерии на 15-й секунде реактивной гиперемии в группе с ДСиФ был значимо меньше ($p=0,049$), хотя в обеих группах средние значения прироста диаметра плечевой артерии на 15-й секунде реактивной гиперемии соответствовали дисфункции эндотелия (5,1 % в группе без ДСТ с нормальным АД и 2,5 % в группе с ДСиФ с нормальным АД). На 60-й секунде реактивной гиперемии средние значения прироста диаметра плечевой артерии приблизились к нормальным значениям (8,8 и 7,7 % соответственно) и значимо не различались ($p=0,36$) (табл. 2). Абсолютные значения диаметров плечевой артерии на 15-й секунде, 1-й и 2-й минутах после декомпрессии сосудов в группе с ДСиФ с нормальным АД были значимо меньше по сравнению с группой без признаков ДСТ с нормальным АД ($p=0,0037—0,025$) (табл. 2). Исходные диаметры плечевых артерий в группах без признаков ДСТ и с признаками ДСиФ в сочетании с артериальной гипертензией значимо не различались ($p=0,9$). На 15-й секунде, 1-й и 2-й минутах реактивной гиперемии значения прироста диаметра плечевой артерии соответствовали эндотелиальной дисфункции в обеих группах и значимо не различались (табл. 2).

Количество положительных реакций на пробу с реактивной гиперемией в группах без ДСТ и ДСиФ в сочетании с нормальным АД на всех этапах изменений значимо не различалось (табл. 3). При АГ частота положительных реакций на пробу с реактивной гиперемией между группами с ДСиФ и без признаков ДСТ не различалась на всех этапах измерений (табл. 3).

Исходный диаметр ПА при пробе с нитроглицерином в группах не различался ($p=0,73$). Степень прироста диаметра плечевой при пробе с нитроглицерином в группах не различалась на всех этапах измерений. С 3-й минуты после приема нитроглицерина степень прироста в обеих группах соответствовала норме (19 % в группе без ДСТ с нормальным АД и 20 % в группе ДСиФ с нормальным АД) (табл. 4). Исходный диаметр плечевой артерии при пробе с нитроглицерином в группах с ДСиФ в сочетании с АГ и без признаков ДСТ в сочетании с АГ не различался ($p=0,09$). Значимых различий в абсолютных

Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия диспластических синдромов и фенотипов и уровня АД по основным факторам риска

Таблица 1

Показатель	Нормальное АД, М±σ		Уровень значимости, р	Артериальная гипертензия, М±σ		Уровень значимости, р
	Группа без признаков соединительно-тканной дисплазии (n=58)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=68)		Группа без признаков соединительно-тканной дисплазии (n=32)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=22)	
Возраст, лет	38,8±10,6	36,5±10,6	0,22	42,3±7,7	42,2±7,8	0,92
Стаж работы, лет	16,3±10,9	13,1±11,1	0,11	19,0±8,7	18,4±9,9	0,71
ИМТ, кг/м ²	26,2±3,7	24,5±3,1	0,012	29,5±5,1	26,2±3,9	0,015
САД	126,3±9,4	124,0±8,8	0,17	139,8±13,8	135,4±7,0	0,18
ДАД	81,1±8,2	79,8±8,6	0,39	91,2±9,3	91,0±7,2	0,92
Общ. холестерин	4,9±1,1	4,7±1,3	0,44	5,5±1,2	5,5±0,8	0,92
Стаж курения, годы	9,8±10,5	11,6±10,8	0,35	13,0±13,3	13,5±14,0	0,9
Индекс курильщика, пачка-лет	7,8±10,3	10,0±12,1	0,31	12,1±15,9	12,6±13,7	0,92

Изменения диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии при разных уровнях АД

Таблица 2

Показатель	Нормальное АД, М±σ		Уровень значимости, р	Артериальная гипертензия, М±σ		Уровень значимости, р
	Группа без признаков соединительнотканной дисплазии (n=58)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=68)		Группа без признаков соединительно-тканной дисплазии (n=32)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=22)	
Диаметр плечевой артерии, исходно, см	0,40±0,05	0,39±0,05	0,11	0,43±0,05	0,43±0,05	0,90
Диаметр ПА на 15 с декомпрессии, см	0,42±0,05	0,4±0,05	0,0037	0,44±0,05	0,43±0,05	0,50
Диаметр ПА после 1-й мин, см	0,44±0,05	0,41±0,05	0,006	0,46±0,05	0,45±0,06	0,63
Диаметр ПА после 2-й мин, см	0,44±0,06	0,42±0,05	0,025	0,46±0,06	0,45±0,04	0,93
ΔD 15 с, %	5,1±7,4	2,5±8,5	0,049	3,3±5,9	0,78±5,8	0,18
ΔD 60 с, %	8,8±7,5	7,6±7,2	0,36	7,4±7,2	5,3±6,3	0,30
ΔD 120 с, %	9,0±6,6	8,9±6,9	0,72	7,5±6,3	6,6±5,8	0,57

Частота положительных реакций на пробу с реактивной гиперемией в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии с разными уровнями АД

Таблица 3

Прирост диаметра плечевой артерии более 10 % по сравнению с исходным	Нормальное АД, %		Уровень значимости, p	Артериальная гипертензия, %		Уровень значимости, p
	Группа без признаков соединительно-тканной дисплазии (n=58)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=68)		Группа без признаков соединительно-тканной дисплазии (n=32)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=22)	
На 15 с	22,4	14,7	0,264	9,4	4,5	0,506
На 60 с	41,4	36,8	0,595	34,4	12,5	0,192
На 120 с	41,4	41,2	0,981	41	32	0,51

Изменения диаметра плечевой артерии при пробе с эндотелийнезависимой вазодилатацией в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии с разными уровнями АД

Таблица 4

Показатель	Нормальное АД, М±σ		Уровень значимости, p	Артериальная гипертензия, М±σ		Уровень значимости, p
	Группа без признаков соединительно-тканной дисплазии (n=58)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=68)		Группа без признаков соединительно-тканной дисплазии (n=32)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=22)	
Диаметр плечевой артерии, исходно, см	0,38±0,05	0,38±0,06	0,73	0,42±0,04	0,39±0,04	0,09
Диаметр ПА после 1 мин, см	0,41±0,05	0,4±0,05	0,61	0,44±0,05	0,41±0,04	0,1
Диаметр ПА после 2 мин, см	0,43±0,05	0,43±0,06	0,83	0,47±0,04	0,44±0,05	0,18
Диаметр ПА после 3 мин, см	0,45±0,04	0,45±0,06	0,88	0,49±0,03	0,46±0,05	0,16
Диаметр ПА после 4 мин, см	0,46±0,05	0,46±0,06	0,93	0,5±0,04	0,47±0,04	0,18
Диаметр ПА после 5 мин, см	0,45±0,05	0,46±0,06	0,66	0,49±0,03	0,46±0,04	0,064
ΔD 60 с, %	7,0±5,2	5,7±5,2	0,5	3,2±4,6	3,1±4,1	0,94
ΔD 120 с, %	13,9±9,1	13,8±6,8	0,98	9,1±5,0	11,3±7,4	0,65
ΔD 180 с, %	19,1±15,8	20,0±8,5	0,4	15,2±5,6	16,3±8,3	0,91
ΔD 240 с, %	21,0±10,5	21,8±8,6	0,76	16,9±7,4	19,2±7,3	0,65
ΔD 300 с, %	18,7±11,6	21,4±9,3	0,26	16,1±5,9	16,3±6,7	0,7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

значениях диаметров, изменениях диаметров и приросте диаметра плечевых артерий на всех этапах измерений при эндотелийнезависимой вазодилатации в группах с ДСиФ и без признаков ДСТ в сочетании с артериальной гипертензией не выявлено (табл. 4).

Нормальная реакция плечевой артерии после приема нитроглицерина в группе с ДСиФ в сочетании с нормальным АД выявлена у 58 % обследованных, в группе без признаков ДСТ в сочетании с нормальным АД — лишь у 33,3 % ($p=0,00045$) (табл. 5). В группе с ДСиФ в сочетании с АГ и в группе без признаков ДСТ в сочетании с АГ после приема НГ количество лиц с положительной реакцией на пробу не различалось ($p=0,88$) (табл. 5).

В группе с ДСиФ в сочетании с нормальным АД значения исходных диаметров были значимо меньше по сравнению с группой с ДСиФ в сочетании с АГ ($p=0,0025$), также в группе с ДСиФ в сочетании с нормальным АД значения диаметров на всех этапах измерений при реактивной гиперемии были значимо меньше по сравнению с группой с ДСиФ в сочетании с АГ ($p=0,01$; $p=0,018$; $p=0,008$). В группе с ДСиФ в сочетании с нормальным АД выявлено значимо меньшее значение максимальных систолических скоростей как исходно ($p=0,03$), так и на первой минуте реактивной гиперемии ($p=0,047$). В группе без признаков ДСТ в сочетании с нормальным АД значения исходных диаметров были значимо меньше по сравнению с группой без признаков ДСТ в сочетании с АГ ($p=0,034$). Средние значения прироста диаметра ПА при реактивной гиперемии в этих группах соответствовали дисфункции эндотелия. Отсутствие различий средних значений прироста диаметра ПА при реактивной гиперемии можно объяснить значимыми различиями исходных диаметров ПА в группах, так как чем больше сечение сосуда, тем менее выражен его ответ на стимулы (табл. 6).

Количество положительных реакций на пробу с реактивной гиперемией в группах с ДСиФ в сочетании с нормальным АД и без признаков ДСТ в сочетании с нормальным АД было значимо больше, чем при АГ ($p=0,003-0,03$) (табл. 7).

При анализе средних значений диаметра ПА при эндотелийнезависимой вазодилатации значимых различий в группах с разными уровнями АД выявлено не было. Среднее значение прироста диаметра ПА на первой минуте после приема нитроглицерина в группе без признаков ДСТ в сочетании с нормальным АД было значимо больше по сравнению с группой без признаков ДСТ в сочетании с АГ ($p=0,03$). Средние значения прироста диаметра ПА с 3-й минуты после приема НГ соответствовали норме (табл. 8).

Количество положительных реакций на прием нитроглицерина в группе с ДСиФ в сочетании с нормальным АД было значимо больше, чем в группе с ДСиФ в сочетании с АГ, с 3-й минуты начала действия НГ ($p=0,0007-0,00003$). В группе без признаков ДСТ в сочетании с нормальным АД количество положительных реакций на прием НГ по сравнению с группой без ДСТ в сочетании с АГ было значимо больше только на 2-й минуте после приема препарата

($p=0,006$), в дальнейшем количество положительных реакций в этих группах не различалось (табл. 9).

Обсуждение результатов

При анализе реакций артериальных сосудов в ответ на повышение напряжения сдвига можно построить следующую цепь событий: сдвиговая деформация эндотелиоцитов — активация чувствительных к деформации калиевых и хлорных каналов и активация G-белков — повышение концентрации внутриклеточного кальция — выделение фактора (или факторов), расслабляющих гладкие мышцы [8]. В ряде работ было показано, что на механочувствительность эндотелия может влиять состояние гликокаликса эндотелиоцитов. Гликокаликс, представляя собой слой связанных с мембраной эндотелиоцитов белков, гликопротеинов, гликолипидов и протеогликанов, может служить датчиком, «измеряющим» тангенциальную механическую силу, действующую на стенку сосуда со стороны текущей крови [26].

В опытах на культуре эндотелиальных клеток бычьей аорты было показано, что разрушение гепариназой одной из составляющих гликокаликса — гликозаминогликанов, полностью подавляет способность эндотелиоцитов производить оксид азота на повышение напряжения сдвига [20].

Аккумуляция гликозаминогликанов, наряду с дегенерацией коллагена и фрагментацией эластина, характеризует ремоделирование матрикса сердечных клапанов, например, при пролапсе митрального клапана [5]. Такие специфические морфологические особенности, как диаметр фибрилл, их расположение, ориентировка в пространстве, отношение между эластиновыми и коллагеновыми, — все это связано с количеством и качеством структурных гликопротеидов [3].

Возможно, именно особенностями структуры гликокаликса при соединительнотканной дисплазии можно объяснить наблюдаемое нами в исследовании снижение механочувствительности эндотелия на повышение напряжения сдвига в группе с ДСиФ с нормальным АД.

Снижение механочувствительности эндотелия — один из признаков дисфункции эндотелия, состояние гладкомышечных клеток сосудов характеризуется понятием «ремоделирование». Расширение сосудов связано с диффузией NO (и других ЭФР) из эндотелия к соседним гладкомышечным клеткам стенки сосуда, активацией в них гуанилатциклазы и образованием цГМФ. Повышение уровня цГМФ приводит к снижению уровня ионов кальция в цитозоле клеток и ослаблению связи между миозином и актином, что и позволяет клеткам расслабляться, то есть принять первоначальную форму и размеры. Расслабление мышечных клеток связано с внешними по отношению к клеткам механическими факторами, в частности, для гладких мышц сосудов — это упругость эластических волокон, окружающих и оплетающих гладкомышечные клетки и растягивающих клетки после прекращения процесса сокращения и устранения связи между миозином и актином [11]. При ДСиФ упругость эластических волокон и

Частота положительных реакций на пробу с эндотелийнезависимой вазодилатацией
в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии с разными уровнями АД

Таблица 5

Прирост диаметра плечевой артерии более 19 % по сравнению с исходным	Нормальное АД, %		Уровень значимости, p	Артериальная гипертония, %		Уровень значимости, p
	Группа без признаков соединительнотканной дисплазии (n=58)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=68)		Группа без признаков соединительнотканной дисплазии (n=32)	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами (n=22)	
На 1-й мин	0	0	—	0	0	—
На 2-й мин	8	25	0,0012	0	12,5	0,00026
На 3-й мин	25	46	0,0019	23,1	25	0,75
На 4-й мин	33,3	58	0,00045	38,5	37,5	0,88
На 5-й мин	50	52	0,7772	46,2	25	0,0018

Изменения диаметра плечевой артерии при пробе с эндотелийзависимой вазодилатацией
в группах в зависимости от уровней АД и наличия соединительнотканной дисплазии

Таблица 6

Показатель	Группы с диспластическими синдромами и фенотипами, М±σ		Уровень значимости, p	Группа без признаков соединительнотканной дисплазии, М±σ		Уровень значимости, p
	Нормальное АД (n=68)	Артериальная гипертония (n=22)		Нормальное АД (n=58)	Артериальная гипертония (n=32)	
Диаметр ПА, исходный, см	0,39±0,05	0,43±0,3	0,0025	0,4±0,05	0,43±0,05	0,034
Диаметр ПА 15 с, см	0,4±0,05	0,43±0,05	0,01	0,42±0,05	0,44±0,05	0,11
Диаметр ПА 60 с, см	0,41±0,05	0,45±0,06	0,018	0,44±0,05	0,46±0,05	0,24
Диаметр ПА 120 с, см	0,42±0,05	0,45±0,04	0,008	0,44±0,06	0,46±0,06	0,26
ΔD 15 с, %	2,5±8,5	0,78±5,8	0,26	5,1±7,4	3,3±5,9	0,32
ΔD 60 с, %	7,6±7,2	5,3±6,3	0,28	8,8±7,5	7,4±7,2	0,14
ΔD 120 с, %	8,9±6,9	6,6±5,8	0,16	9,0±6,6	7,5±6,3	0,13
V исходное	80,0±18,4	69,8±16,9	0,03	78,5±18,1	75,3±14,4	0,53
V 15, см/с	166,4±62,5	170,0±71,0	0,71	186,4±46,0	188,2±63,6	0,75
V 60, см/с	94,0±23,9	82,1±21,4	0,047	92,0±21,8	86,5±19,9	0,35
V 120, см/с	85,9±21,0	73,1±16,9	0,018	82,4±18,5	76,3±16,5	0,12

Частота положительных реакции на пробу с реактивной гиперемией в группах в зависимости от уровней АД и наличия соединительнотканной дисплазии

Таблица 7

Прирост диаметра плечевой артерии более 10 % по сравнению с исходным	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами, %		Уровень значимости, р	Группа без признаков соединительнотканной дисплазии, %		Уровень значимости, р
	Нормальное АД (n=68)	Артериальная гипертензия (n=22)		Нормальное АД (n=58)	Артериальная гипертензия (n=32)	
На 15-й с	17,6	4,5	0,003	20,3	9,4	0,03
На 60-й с	35,3	18,2	0,006	44,1	34,4	0,16
На 120-й с	41	31,8	0,18	42,4	40,6	0,8

Изменения диаметра плечевой артерии при пробе с эндотелийнезависимой вазодилатацией в группах в зависимости от уровней АД и наличия соединительнотканной дисплазии

Таблица 8

Показатель	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами, М±σ		Уровень значимости, р	Группа без признаков соединительнотканной дисплазии, М±σ		Уровень значимости, р
	Нормальное АД (n=68)	Артериальная гипертензия (n=22)		Нормальное АД (n=58)	Артериальная гипертензия (n=32)	
Диаметр ПА, исходно, см	0,38±0,06	0,39±0,04	0,4	0,38±0,06	0,42±0,04	0,17
Диаметр ПА 60 с, см	0,4±0,05	0,41±0,04	0,7	0,41±0,05	0,44±0,05	0,45
Диаметр ПА 120 с, см	0,43±0,06	0,44±0,05	0,5	0,43±0,05	0,47±0,04	0,39
Диаметр ПА 180 с, см	0,45±0,06	0,46±0,05	0,64	0,45±0,04	0,49±0,03	0,13
Диаметр ПА 240 с, см	0,46±0,06	0,47±0,04	0,67	0,46±0,05	0,5±0,04	0,11
Диаметр ПА 300 с, см	0,46±0,06	0,46±0,04	0,85	0,45±0,05	0,49±0,03	0,17
ΔD 60 с, %	5,7±5,2	3,1±4,1	0,19	7,0±5,2	3,2±4,6	0,03
ΔD 120 с, %	13,8±6,8	11,3±7,4	0,24	13,9±9,1	9,1±5,0	0,08
ΔD 180 с, %	20,0±8,5	16,3±8,3	0,35	19,1±15,8	15,2±5,6	0,76
ΔD 240 с, %	21,8±8,6	19,2±7,3	0,42	21,0±10,5	16,9±7,4	0,26
ΔD 300 с, %	21,4±9,3	16,3±6,7	0,2	18,7±11,6	16,1±5,9	0,57

прочность коллагеновых снижены [14], влияние их на гладкомышечные клетки и тем самым, на тонус сосудов и сердца отличается от такового у здоровых людей, приводя к наблюдаемым нами особенностям реакции на реактивную гиперемию. Возможно, это протективный фактор, препятствующий чрезмерному растяжению сосудов и формированию аневризм при соединительнотканной дисплазии.

Реакции гладкомышечных клеток сосудов на донаторы оксида азота имеют важное значение в клинике. Нитраты у здоровых людей вызывают рас-

ширение сосудов прямым действием на гладкомышечные клетки. При анализе известных механизмов резистентности ГМК сосудов к нитроглицерину [12, 15] можно сделать вывод об измененном состоянии стенки таких сосудов. Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют, что гладкомышечные клетки меди плечевых артерии в группе с ДСиФ с нормальным АД меньше подвержены процессам ремоделирования, чем в группе без ДСТ с нормальным АД, что, вероятно, также связано со свойствами соединительнотканых волокон, окружающих их.

Частота положительных реакции на пробу с эндотелийнезависимой вазодилатацией в группах в зависимости от уровней АД и наличия соединительнотканной дисплазии

Таблица 9

Прирост диаметра плечевой артерии более 19 % по сравнению с исходным	Группа с диспластическими синдромами и фенотипами, %		Уровень значимости, p	Группа без признаков соединительнотканной дисплазии, %		Уровень значимости, p
	Нормальное АД (n=68)	Артериальная гипертензия (n=22)		Нормальное АД (n=58)	Артериальная гипертензия (n=32)	
На 1-й мин	0	0	—	0	0	—
На 2-й мин	12,5	12	0,91	7,7 %	0	0,006
На 3-й мин	48	25	0,0007	30,8	23,1	0,18
На 4-й мин	56	35,7	0,009	46,2	38,5	0,27
На 5-й мин	54	25	0,00003	53,9	46,2	0,27

При артериальной гипертензии с эндотелием и гладкомышечными клетками происходят значительные изменения, которые нивелируют различия между группами с ДСиФ и без признаков ДСТ. Изменения ГМК сосудов при АГ тесно связаны с межклеточным фиброзом, увеличивающим жесткость сосудистой стенки и снижающим ее податливость [16, 27]. Доказанной является связь активации ренин-ангиотензиновой системы и синтеза коллагена ГМК сосудов под влиянием растяжения, что свидетельствует о независимой роли механического стресса в увеличении жесткости сосудов и их дилатации при АГ [7, 16]. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что процессы ремоделирования сосудов при АГ в равной степени выражены как при ДСиФ, так и при отсутствии признаков ДСТ. При этом ремоделирование сосудов при соединительнотканной дисплазии в сочетании с АГ более выражено, чем при отсутствии ДСТ в сочетании с АГ, если сравнивать эти группы с пациентами с нормальными уровнями АД.

Выводы

1. В группе с диспластическими синдромами и фенотипами при нормальном артериальном давлении выявлены большие нарушения сосудодвигательной функции эндотелия по сравнению с группой без признаков дисплазии соединительной ткани при нормальном АД ($p=0,049$). Но при этом проявления ремоделирования гладкомышечных клеток плечевой артерии в группе с диспластическими синдромами и фенотипами встречались значимо реже ($p=0,0019$, $p=0,00045$). Таким образом, наличие диспластиче-

ских синдромов и фенотипов при нормальном артериальном давлении ухудшает сосудодвигательную функцию эндотелия, но может рассматриваться как протективный фактор ремоделирования стенки резистивных сосудов.

2. Наличие артериальной гипертензии нивелирует различия между группами с диспластическими синдромами и фенотипами и без признаков дисплазии соединительной ткани как при анализе сосудодвигательной функции эндотелия, так и ремоделирования гладкомышечных клеток сосудов.

3. При соединительнотканной дисплазии нарушение сосудодвигательной функции и ремоделирование сосудистой стенки были более выражены в группе с артериальной гипертензией по сравнению с группой нормального артериального давления ($p=0,003$, $p=0,0007$, $p=0,009$).

4. В группах без признаков дисплазии соединительной ткани нарушение сосудодвигательной функции эндотелия встречалось значимо чаще в группе с артериальной гипертензией по сравнению с группой с нормальным артериальным давлением ($p=0,03$). Показатели ремоделирования сосудов в группах не различались.

5. При артериальной гипертензии дисфункция эндотелия более выражена в группе с диспластическими синдромами и фенотипами и без признаков соединительной ткани, при сравнении с группами с нормальным артериальным давлением.

- Гогин, Е. Е. Нарушения микроциркуляции при гипертонической болезни, атеросклерозе, сахарном диабете / Е. Е. Гогин // *Терапевт. арх.* — 2011. — № 4. — С. 3–6.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2008. — № 7 (6). — С. 46–50.
3. Зайко, Н. Н. Патологическая физиология: учеб. для студ. мед. вузов / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман. — Киев: Логос, 1996. — С. 150.
4. Земцовский, Э. В. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфановой внешностью / Э. В. Земцовский [и др.] // *Вестник аритмол.* — 2010. — № 59. — С. 47–51.
5. Земцовский, Э. В. Пролапс митрального клапана: монография / Э. В. Земцовский. — СПб.: Об-во «Знание» СПб. и Ленинград. обл., 2010. — С. 41.
6. Капелько, В. И. Внеклеточный матрикс и его изменения при заболеваниях сердца / В. И. Капелько // *Кардиология.* — 2000. — Т. 40. — № 9. — С. 78–90.
7. Кательницкая, Л. И. Функция эндотелия у больных артериальной гипертензией: учеб. пособие для врачей / Л. И. Кательницкая, Л. А. Хашиева. — М., 2006. — 48 с.
8. Мелькумянц, А. М. Механочувствительность артериального эндотелия / А. М. Мелькумянц, С. А. Балашов. — Тверь: Триада, 2005. — 208 с.
9. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Прил.* — 2009. — № 8 (6). — 24 с.
10. Нуртдинова, Э. Г. Сравнительное влияние монотерапии и комбинированной терапии препаратом магния и α -адреноблокатором на течение первичного пролапса митрального клапана с нарушениями ритма сердца / Э. Г. Нуртдинова, А. Н. Закирова, Т. Б. Хайретдинова // *Рациональная фармакотерапия в кардиол.* — М., 2007. — Т. 3. — № 3. — С. 22–26.
11. Сосунов, А. А. Оксид азота как межклеточный посредник / А. А. Сосунов // *Соросов. образоват. журн.* — 2000. — Т. 6. — № 12. — С. 22–24.
12. Староверов, И. И. Нитраты при острых коронарных синдромах / И. И. Староверов // *Кардиология.* — 2005. — № 10. — С. 47–50.
13. Туев, А. В. Эндотелий-зависимая вазодилатация мелких артерий и артериол у лиц с дисплазией соединительной ткани / А. В. Туев [и др.] // *Бюллетень СО РАМН.* — 2003. — № 3 (109). — С. 21–24.
14. Царегородцев, А. Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти / А. Г. Царегородцев // *Сибир. мед. журн.* — 2009. — Т. 24. — № 1. — С. 34–39.
15. Шилов, А. М. Нитраты в практике врача первичного звена / А. М. Шилов [и др.] // *Трудный пациент.* — 2010. — № 11. — С. 20–23.
16. Шляхто, Е. В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, О. М. Мусеева // *Артериальная гипертензия.* — 2002. — Т. 8. — № 2. — С. 40.
17. Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton [et al] // *American Journal of Medical Genetics.* — 1998. — № 77 (1). — P. 31–37.
18. Celermajer, D. S. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery / D. S. Celermajer [et al] // *J. of the American college of cardiology.* — 2002. — Vol. 39. — P. 257–265.
19. De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for Marfan syndrome / A. De Paepe [et al] // *American Journal of Medical Genetics.* — 1996. — № 62. — P. 417–426.
20. Florian, J. A. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells / J. A. Florian // *Circ. Res.* — 2003. — № 93. — P. 136.
21. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H. A. Bird, A. Child // *Journal of Rheumatology.* — 2000. — № 27 (7). — P. 1777–1779.
22. Levy, B. I. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy / B. I. Levy, M. E. Safar // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* — 1992. — Vol. 19. — P. 33–37.
23. Mulvany, M. J. The structure of the resistance vasculature in essential hypertension / M. J. Mulvany // *J. Hypertens.* — 1987. — № 5. — P. 129–136.
24. Owens, G. K. Control of hypertrophic versus hyperplastic growth of vascular smooth muscle cells / G. K. Owens // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257. — P. 1755–1765.
25. Park, J. B. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension / J. B. Park, E. L. Schiffrin // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — № 5. — P. 921–930.
26. Weinbaum, S. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx / S. Weinbaum [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — № 100. — P. 7988–7995.
27. Xu, C. Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension / C. Xu [et al] // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — № 33. — P. 570–578.