

«ГИПЕРТОНИЯ БЕЛОГО ХАЛАТА» ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Гладких Н. Н., Ягода А. В.

Ставропольская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ

Резюме

Обследовано 15 пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и «гипертонией белого халата» (ГБХ), 10 пациентов с соединительнотканной дисплазией без ГБХ и 10 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 30 лет. У пациентов с ДСТ и ГБХ по сравнению с ДСТ без ГБХ установлены более высокие значения массы тела и индекса Кетле. В случаях ДСТ и ГБХ выявлено повышение адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровня эндотелина-1 и снижение 6-кето-простогландина $F_{1\alpha}$. При ДСТ без ГБХ зарегистрировано снижение коллагеновой агрегации тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, гипертония белого халата, эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция.

Вопрос о том, является ли «гипертония белого халата» (ГБХ) особой формой гипертонии, маркером генетической предрасположенности к гипертензивным реакциям или же представляет собой вариант нормы, до настоящего времени не разрешен. Данные о клинко-функциональном состоянии пациентов с ГБХ достаточно противоречивы: от указаний на отсутствие у пациентов с ГБХ изменений эхокардиографических и биохимических показателей до мнений, поддерживающих альтернативную точку зрения на обсуждаемую проблему [1, 9, 12]. Отмечена взаимосвязь между ГБХ и дисфункцией эндотелия, при этом выявлены: снижение потокзависимой дилатации плечевой артерии, повышение уровня гомоцистеина, сосудистого фактора роста эндотелиоцитов, Е-селектина, эндотелина-1 и снижение уровня оксида азота [4, 6, 8]. Однако факторы, обуславливающие наличие и выраженность эндотелиальной дисфункции при ГБХ, остаются неуточненными.

Особый интерес проблемы ГБХ заключается при ее рассмотрении через призму врожденной неполноценности соединительной ткани, которая выступает одним из значимых звеньев эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции, создавая предпосылки для изменения агрегационной активности тромбоцитов, усиления сосудистого тонуса, ремоделирования сосудистой стенки [3]. В этой связи изучение функционального состояния эндотелия и тромбоцитов у пациентов с сочетанием ГБХ и недифференцированной ДСТ важно для установления возможной взаимосвязи и взаимовлияния двух видов патологии, а выявление особенностей конституциональных характеристик у данной категории пациентов могло бы использоваться в процессе скрининга для выявления групп риска гемоваскулярных осложнений.

Цель исследования: определить особенности внешнего фенотипа и показателей эндотелиально-

тромбоцитарной функции у больных с недифференцированной ДСТ, сочетающейся с ГБХ.

Материал и методы

Обследовано 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин) с недифференцированной ДСТ в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст — $22,7 \pm 0,8$ лет), у которых традиционным 3-кратным определением артериального давления (АД) зарегистрированы цифры 140/150/90–97 мм рт. ст. Результаты проведенного в последующем суточного мониторирования АД позволили верифицировать «гипертонию белого халата» [7].

Было сформировано две группы сравнения: 1-я — 10 нормотензивных пациентов с недифференцированной ДСТ и 2-я — 10 здоровых лиц без признаков ДСТ, сопоставимых по полу и возрасту.

Недифференцированную ДСТ устанавливали при сочетанном выявлении эхокардиографических и внешних признаков соединительнотканной дисплазии [3]. Размеры и функция сердца у больных «гипертонией белого халата», по данным эхокардиографии, были сопоставимы с таковыми в контроле и у пациентов без «прессорного ответа» на измерение АД.

Проводили анализ стигм дисморфогенеза и антропометрические измерения [3]. Суточное мониторирование АД выполнялось на портативном аппарате «Spacelabs 90207» (США). В дневное время интервал между измерениями составлял 15 минут, в период ночного сна — 30 минут. Анализировались следующие показатели: средние значения систолического, диастолического АД (САД, ДАД) за сутки, день и ночь. За те же временные периоды определяли индекс времени гипертензии по проценту измерений, при которых уровень АД превышал 140/90 мм рт. ст. в дневное время и 120/80 мм рт. ст. — в ночное. Критериями диагностики гипотензивных состояний считали для дневного АД — 101/61 мм рт. ст., для ночного — 86/48 мм

Таблица 1

Показатели суточного мониторирования АД у пациентов с ДСТ в зависимости от наличия ГБХ ($\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$)

Показатели АД		Недифференцированная ДСТ						Контрольная группа (n=10)		
		с ГБХ (n=15)			без ГБХ (n=10)			Сутки	День	Ночь
		Сутки	День	Ночь	Сутки	День	Ночь			
Среднее (мм рт.ст.)	САД	122,5±2,2	126,5±4,2	114,8±1,3	119,9±2,7	121,4±6,3	113,3±5,4	121,6±6,3	125,7±3,9	113,4±5,4
	ДАД	75,6±1,8	80,1±3,6	65,7±2,1	70,1±1,6	73,1±3,5	67,6±3,3	75,8±3,4	85,8±3,6	68,5±2,3
Индекс времени гипертензии (%)	САД	5,1±1,2	6,1±1,9	1,0±0,4	2,3±0,5	3,4±1,4	0	2,0±0,4	2,4±0,7	0
	ДАД	1,4±0,3	2,3±0,4	1,2±0,5	1,7±0,3	2,6±0,5	0	1,4±0,5	1,6±0,2	0
Индекс времени гипотензии (%)	САД	2,4±0,9	2,7±0,6	1,2±0,4	4,5±1,2*	5,0±1,9*	1,5±0,6	0	0	0
	ДАД	2,7±1,3	2,8±0,3	2,0±0,6	7,0±1,8***	5,2±2,5*	6,3±1,5***	0	0	0
Вариабельность (мм рт.ст.)	САД	10,4±0,7	11,3±2,2	7,5±0,6	9,4±0,9	10,4±0,7	7,8±1,0	10,5±0,8	10,3±0,7	7,7±0,8
	ДАД	9,4±1,4	9,6±2,4	6,7±0,7	9,1±1,2	9,2±1,3	7,0±1,1	8,8±0,4	9,2±1,5	6,7±0,8
Суточный индекс (%)	САД	13,5±1,3	–	–	12,2±1,9	–	–	13,2±2,2	–	–
	ДАД	19,8±2,0	–	–	17,4±2,4	–	–	15,5±2,2	–	–
Величина утреннего подъема (мм рт.ст.)	САД	25,3±4,3	–	–	24,8±7,5	–	–	24,4±6,5	–	–
	ДАД	20,2±3,2	–	–	20,2±5,3	–	–	19,2±3,4	–	–
Скорость утреннего подъема (мм рт.ст./ч)	САД	8,7±1,7*	–	–	5,9±1,2	–	–	2,0±0,3	–	–
	ДАД	5,7±1,8	–	–	4,8±1,3	–	–	1,5±0,2	–	–

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем, ** – $p < 0,05$ в сравниваемых группах ДСТ.

рт. ст. Оценивали вариабельность систолического, диастолического АД за сутки, день и ночь по величине стандартного отклонения. Выраженность двухфазного циркадного ритма определяли по суточному индексу отдельно для САД и ДАД: (среднее АД дневное – среднее АД ночное) $\times 100\%$ / среднее АД дневное. Величину утреннего подъема АД определяли в период с 4 до 10 часов по разнице между максимальными и минимальными значениями. Скорость утреннего подъема САД и ДАД (с 5 до 10 часов) рассчитывали по формуле: АД максимальное – АД минимальное/Т, где Т – время повышения АД от минимального до максимального [2].

Агрегацию тромбоцитов, индуцированную адреналином (5 мкМ/мл), аденозиндифосфатом (АДФ) (20 мкМ/мл), коллагеном (0,2 мг/мл) изучали на агрегометре «SOLAR» AP 2110 (Беларусь). Количественное определение активности фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови проводили с помощью наборов НПО «РЕНАМ», плазменное содержание тромбосана B_2 (Ткс B_2), 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6-кето-ПГ $F_{1\alpha}$) и эндотелина-1 (ЭТ-1) – наборов фирмы «Amersham».

Обследование проводили на фоне отсутствия лекарственной терапии. Курящих людей в исследование не включали.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel», «Biostat». Количественные значения с нормальным

распределением представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса. При анализе качественных признаков использовали критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Данные суточного мониторирования АД у пациентов с ДСТ в зависимости от наличия признаков «гипертонии белого халата» и у практически здоровых людей представлены в табл. 1. Средние значения АД, индексы времени гипертензии, вариабельность за сутки, в дневное и ночное время, суточный индекс и величина утреннего подъема давления в сравниваемых группах с ДСТ не превышали нормальных показателей. Все обследуемые имели суточный профиль АД типа «dipper». Между тем у пациентов с ДСТ без ГБХ в дневное время суток регистрировались более частые эпизоды артериальной гипотензии. Для пациентов с ДСТ была характерна сравнительно высокая скорость утреннего подъема систолического АД. Более отчетливо указанная тенденция определялась при наличии ГБХ.

Пациенты с «гипертонией белого халата» характеризовались более высокими значениями массы тела и индекса Кетле по сравнению с аналогичными показателями

Таблица 2

**Характеристика антропометрических показателей у пациентов
с ДСТ в зависимости от наличия «гипертонии белого халата» ($\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$)**

Антропометрические показатели	Недифференцированная ДСТ		Контрольная группа (n=10)
	с ГБХ (n=15)	без ГБХ (n=10)	
Рост, см	176,7±3,8	171,8±1,7	178,2±1,3
Масса тела, кг	70,5±2,8**	60,3±1,4*	71,9±1,2
Индекс Кетле, кг/м ²	22,9±0,7**	19,5±0,3	21,2±0,5
Площадь поверхности тела, м ²	1,9±0,03	1,8±0,07*	2,0±0,03
Окружность запястья/длина II пальца	2,0±0,05	2,0±0,03	2,1±0,04
Размах рук/рост	1,03±0,01	1,02±0,02	1,02±0,04

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем, ** – $p < 0,05$ в сравниваемых группах с ГБХ.

телями в группе недифференцированной ДСТ без синдрома ГБХ. У последних, наоборот, имело место снижение массы тела и площади поверхности тела (табл. 2).

Достоверных различий в количественных и качественных диапазонах внешних и кардиальных признаков ДСТ зависимости от ГБХ не установлено. Наиболее часто в обеих группах встречались высокое небо, сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника, воронкообразная деформация грудной клетки I степени, положительные тесты запястья и большого пальца, продольное плоскостопие, сочетание пролапса митрального клапана I степени с аномально расположенной хордой. Митральная регургитация у больных с пролапсом митрального клапана в нашем исследовании не превышала I степень.

У пациентов с недифференцированной ДСТ, сочетающейся с ГБХ, наблюдалось повышение адреналиновой и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению как с контрольными показателями, так и со случаями ДСТ без ГБХ. В группе ДСТ без проявлений ГБХ в ответ на коллагеновый индуктор преобладало отклонение функциональной активности тромбоцитов в сторону гипоагрегации, тогда как средние показатели на базе тестов адреналин- и АДФ-агрегации были идентичными таковым у здоровых людей. Группа пациентов с ГБХ характеризовалась более высокими показателями коллагеновой агрегации по сравнению с таковыми при ДСТ без тревожной реакции на измерение АД (рис.).

Активность фактора Виллебранда у пациентов с ДСТ без ГБХ была снижена. В случаях с ГБХ она была выше, чем при отсутствии «гипертонии белого халата». Уровень тромбосана B_2 в сравниваемых группах больных не изменялся. Концентрация 6-кето-ПГФ_{1α} в плазме крови пациентов с «гипертонией белого халата» была ниже, а эндотелина-1, наоборот, выше по сравнению как с данными у больных с отсутствием «гипертонии белого халата», так и с контрольными значениями (табл. 3).

При оценке соотношения показателей TxB_2 и 6-кето-ПГФ_{1α}, отражающего результирующую актив-

ность противоположных по значению стимулов, выявлено увеличение индекса $TxB_2/6$ -кето-ПГФ_{1α} у пациентов с «гипертонией белого халата» ($1,9 \pm 0,3$) по сравнению с группой недифференцированной ДСТ без ГБХ и с контролем ($1,1 \pm 0,06$ и $1,2 \pm 0,2$ соответственно). Увеличение соотношения $TxB_2/6$ -кето-ПГФ_{1α} в случаях ГБХ обусловлено преимущественно снижением уровня 6-кето-ПГФ_{1α}.

Обсуждение

Размеры и функция сердца у больных с «гипертонией белого халата» в нашем исследовании были сопоставимы с таковыми в группе пациентов без «пресорного ответа» на измерение АД. Группу ГБХ составили пациенты со средними дневными показателями АД $126,5 \pm 4,2/80,1 \pm 3,6$ мм рт. ст. По данным ряда авторов, у пациентов со средними дневными показателями АД, не превышающими $136/87$ мм рт. ст. для мужчин и $131/86$ мм рт. ст. для женщин, частота гипертрофии левого желудочка и показатели его диастолической функции сопоставимы с таковыми в группе нормотоников [11]. При более высоких средних значениях АД ($140/90$ мм рт. ст.) частота гипертрофии миокарда увеличивается до 14%.

Возникновение ГБХ, по существующему мнению, отражает выраженную лабильность АД, дисфункцию

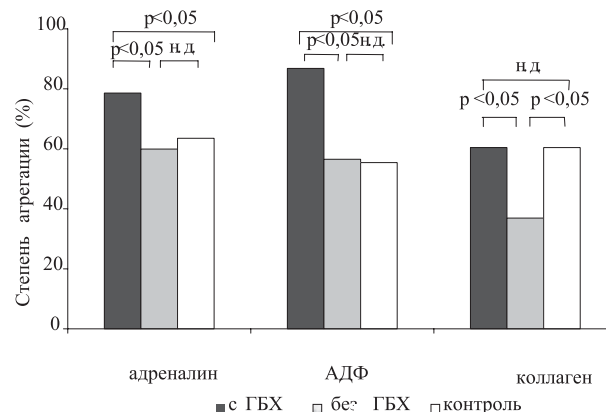


Рис. Средние показатели индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ДСТ с учетом ГБХ.

Таблица 3

Уровни эндотелий-зависимых факторов у больных недифференцированной ДСТ с учетом ГБХ

Группы обследованных	ФВ, %	ТксВ ₂ , пг/мл	6-кето-ПГФ _{1α} , пг/мл	ЭТ-1, фмоль/мл
С ГБХ (n=15)	147,4±4,7**	60,3±6,9	35,1±2,1* (**)	6,0±1,7* (**)
Без ГБХ (n=10)	90,8±5,0*	68,4±3,7	60,4±3,5	1,9±0,7
Контроль (n=10)	125,0±14,4	53,3±3,3	53,9±8,7	1,4±0,4

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ в сравниваемых группах с ДСТ.

вегетативной нервной системы, генетическую предрасположенность к гипертензивным реакциям на стресс [9]. Можно предположить, что сравнительно высокая скорость утреннего подъема АД у пациентов с ДСТ, более выраженная в случаях ГБХ, обусловлена значительной активизацией симпатно-адреналовой системы и является следствием генетически детерминированного ослабления защиты от гипертензиогенных факторов.

В сосуде с «нормальным» эндотелием баланс всегда сдвинут в сторону вазодилатации и противостоят проагрегантной активности эндотелия и усилению тонуса [10]. Больные недифференцированной ДСТ и ГБХ характеризовались умеренной адреналиновой и АДФ-индуцированной гиперагрегацией и более высокими показателями коллагеновой агрегации по сравнению с пациентами без ГБХ. Следует отметить, что некоторые авторы рассматривают ГБХ как «особую форму гипертензии» [12]. В этой связи полученные результаты в определенной мере согласуются с данными о повышении при артериальной гипертензии агрегации тромбоцитов на фоне снижения антиагрегантной и фибринолитической активности эндотелия [10].

Одним из ранних проявлений дисфункции эндотелия, предшествующих органическому поражению сосудов в виде атеросклероза, артериальной гипертензии и др., относится нарушение его способности к регуляции сосудистого тонуса [5]. Преобладание прессорных сосудистых реакций над депрессорными формирует функциональную основу артериальной гипертензии. Установленное нами у больных ДСТ при «гипертензии белого халата» увеличение концентраций ЭТ-1, индекса ТксВ₂/6-кето-ПГФ_{1α} и снижение 6-кето-ПГФ_{1α} свидетельствует о нарушенном балансе между релаксирующими и констриктивными факторами в системе местной регуляции сосудистого тонуса в пользу вазоконстрикторных медиаторов. Это создает условия для повышения агрегационной активности тромбоцитов, усиления тонуса сосудов, ремоделирования сосудистой стенки. Очевидно, что

пациенты с ДСТ при наличии «гипертензии белого халата» могут рассматриваться в качестве группы риска по развитию стабильной артериальной гипертензии в связи с тем, что эндотелиальная дисфункция способствует формированию и прогрессированию последней. Выявление дисфункции эндотелия при ГБХ позволило прийти к заключению, что «гипертензию белого халата» не следует рассматривать как безобидное состояние, хотя нарушение функции эндотелия при ГБХ выражено меньше, чем при устойчивом повышении АД [4, 8].

Относительно высокие значения массы тела и индекса Кетле у пациентов с «прессорным ответом» на измерение АД, по сравнению с аналогичными показателями у лиц с ДСТ без «гипертензии белого халата», свидетельствуют о влиянии на уровень АД массы тела, определяемой взаимодействием генетических и средовых факторов. Данные литературы также указывают на наиболее частую распространенность ГБХ у людей, имеющих повышенную массу тела [1].

Полученные результаты демонстрируют особенности антропометрических параметров и эндотелиально-тромбоцитарных нарушений у пациентов с недифференцированной ДСТ и «гипертензией белого халата», что необходимо учитывать при определении групп диспансерного наблюдения.

Выводы

1. В случаях недифференцированной ДСТ, сочетающейся с ГБХ, выявлены сдвиги в сторону гиперагрегации и вазоконстрикции – повышение адреналиновой и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровня эндотелина-1 и снижение 6-кето-ПГФ_{1α}. При отсутствии ГБХ определено снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

2. Сравнительно высокие значения массы тела и индекса Кетле у пациентов с недифференцированной ДСТ могут быть использованы в качестве скрининга для выявления ГБХ, ассоциированной с лабораторными маркерами эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции.

Литература

1. Гаджиев А. Н. Гипертензия «белого халата» // Клини. мед. — 2004. — № 2. — С. 15-19.
2. Л. Г., Дмитриев В. В., Толпыгина С. Н. и др. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике // <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/0113c/3.shyml>
3. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. — Ставрополь, 2005. — 248 с.
4. Aydin M., Kahraman S., Akpinar E. et al. White coat hypertension vs. primary hypertension: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring on the indices of endothelial function // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 161.
5. Celermayer D. S., Sorensen K. E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 24. — P. 1468-1474.
6. Gomez-Cerezo J., Rios Blanco J. J., Suarez Garcia I. et al. Noninvasive study of endothelial function in white coat hypertension // Hypertension. — 2002. — Vol. 40, № 3. — P. 304-309.
7. Inden Y., Tsuda M., Hayashi H. et al. Relationship between Joint National Committee — VI classification of hypertension and ambulatory blood pressure in patients with hypertension diagnosed by casual blood pressure // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 21, № 11. — P. 801-806.
8. Karter Y., Aydyn S., Curgunly A. et al. Endothelial dysfunction in sustained and white coat hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 163.
9. Middeke M., Lemmer B. Office hypertension: abnormal blood pressure regulation and increased sympathetic activity compared with normotension // Blood Press. Monit. — 1996. — Vol. 5, № 1. — P. 403-407.
10. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 105. — P. 32-39.
11. Verdecchia P., Schillaci G., Boldrini F. et al. Variability between current definitions of «normal» ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension // Hypertension. — 1992. — Vol. 20. — P. 555-562.
12. Weber M. A. White coat hypertension: a new definition // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1993. — Vol. 7. — P. 421.

Abstract

In total, 15 patients with non-differentiated connective tissue dysplasia (CTD) and white coat hypertension (WCH), 10 WCH-free individuals, and 10 healthy volunteers aged 18-30 years were examined. CTD and WCH patients had greater body weight and body mass index than DCT individuals without WCH. CTD and WCH combination was associated with increased levels of adrenalin and ADP-induced platelet aggregation, endothelin-1, as well as with reduced 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) concentration. In CTD without WCH, collagen-induced platelet aggregation and Willebrand factor activity were decreased.

Keywords: Connective tissue dysplasia, white coat hypertension, endothelial-platelet dysfunction.

Поступила 07/11-06

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов

