

Влияние терапии препаратом магния на жесткость артерий у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

А. А. Семенкин*, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Дрокина*

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Махрова**

*ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, жесткость артерий, наследственные нарушения, скорость пульсовой волны, фотоплетизмография, дисфункция вегетативной нервной системы, вегетативный тонус, симпатикотония, тревожность, магний.

Д оказано, что повышенная жесткость артерий является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (коронарных событий, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности) [1, 2]. По данным ряда исследований прогностическая значимость этого параметра выше, чем возраста, гипертрофии левого желудочка, уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности [3].

На повышение жесткости сосудистой стенки оказывает влияние множество факторов, таких как возраст, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция и другие [4]. Изучается влияние вегетативной нервной системы (ВНС) на эластические свойства артерий, отдельные исследования демонстрируют наличие независимой связи между повышенной симпатической активностью и скоростью пульсовой волны [5]. Другие данные свидетельствуют о большей значимости низкой активности парасимпатического отдела ВНС в повышении жесткости артерий [6] или дисбаланса между симпатическими или парасимпатическими влияниями [7].

При обследовании группы молодых лиц нами было показано наличие значимого влияния высокой активности симпатического и низкой активности парасимпатического отделов нервной системы на повышение показателя жесткости артерий [8]. В свою очередь скорость пульсовой волны после пробы с сублингвальным нитроглицерином имела слабую, хотя и значимую, обратную связь лишь с активностью парасимпатического отдела ВНС.

Накапливаются данные о роли генетических влияний на эластические свойства сосудов [9]. Так, у больных с дифференцированной формой дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — синдромом Марфана — выявлены повышение жесткости крупных артерий [10] и связь этих изменений с неблагоприятным прогнозом заболевания [10, 11]. В исследовании, проведенном нами, было зарегистрировано повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с недифференцированной формой ДСТ [12].

Дисфункция ВНС — одно из клинических проявлений недифференцированной ДСТ. У значительного числа пациентов наблюдается синдром вегетососудистой дистонии, который обнаруживается уже в пубертатном возрасте и рассматривается как обязательный компонент ДСТ, усугубляющий ее течение [13]. По данным литературы у большинства паци-

ентов выявляется симпатикотония, реже встречаются смешанные формы, в малом проценте случаев — ваготония [14].

К настоящему моменту в литературных источниках описано наличие первичного и вторичного магниевого дефицита у лиц с ДСТ, приводящего к прогрессированию дисбаланса ВНС в сторону симпатикотонии [15, 16]. Существует ряд работ, подтверждающих благоприятное воздействие терапии препаратами магния на восстановление гомеостаза в ВНС у лиц с ДСТ [17, 18].

Таким образом, целью настоящего исследования было оценить влияние терапии препаратом магния на показатели жесткости сосудистой стенки у лиц с недифференцированной формой ДСТ.

Материал и методы

В простое открытое исследование методом случайной выборки было включено 20 пациентов с недифференцированной ДСТ в возрасте от 18 до 32 лет (10 мужчин и 10 женщин), находящихся на динамическом наблюдении в центре по изучению ДСТ. Диагноз ДСТ устанавливался на основании комплекса фенотипических критериев и оценки системной вовлеченности соединительной ткани согласно российским рекомендациям «Наследственные нарушения

Исходные характеристики больных		
Показатель	Медиана	P25-P75
Возраст, лет	23	21–24
ИМТ, кг/м ²	17,2	16,5–18,1
ЧСС, уд./мин	74	64–84
САД, мм рт. ст.	108	98–112
ДАД, мм рт. ст.	70	62–74
ОХ, ммоль/л	4,10	3,70–4,90
ТГ, ммоль/л	0,61	0,43–0,92
ХЛПВП, ммоль/л	1,45	1,10–1,67
ХЛПНП, ммоль/л	2,50	2,20–2,76
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,80	4,60–5,10
Индекс Кердо	6,5	-14,3–18,6
РТ, баллы	46	39–49
ЛТ, баллы	48	38–64
Общее количество жалоб, п	6	5–8
СПВбаз, м/с	6,67	6,2–7,58
СПВнг, м/с	5,08	4,85–5,26

Примечание, здесь и далее: P25-P75 — интерквартильный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХ — общий холестерин, ХЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, РТ — реактивная тревожность, ЛТ — личная тревожность, СПВбаз — базальная скорость пульсовой волны, СПВнг — скорость пульсовой волны после сублингвального нитроглицерина.

соединительной ткани» 2012 года [19]. Критериями исключения были: наличие острых или обострение хронических заболеваний внутренних органов, врожденных или приобретенных пороков сердца, противопоказаний к применению нитроглицерина, прием препаратов магния на этапе рандомизации, непереносимость препаратов магния, несоблюдение протокола исследования. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам назначался препарат магния оротат (Магнерот) по схеме 2 таблетки 3 раза в день в течение недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 4 месяцев. Первичное и контрольное обследования проводились до начала терапии и через 4 месяца в конце исследования на фоне лечения.

Первичное обследование включало оценку субъективного статуса, внешних и внутренних признаков ДСТ, антропометрию (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), измерение артериального давления (АД) по стандартной методике и частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение липидного спектра и глюкозы крови, оценку вегетативного тонуса, личностной и реактивной тревожности, жесткости арте-

рий. При контрольном обследовании оценивались динамика субъективного статуса, антропометрических показателей, АД, ЧСС, вегетативного тонуса, результатов психологического тестирования и жесткости артерий.

Исследование субъективного статуса включало оценку жалоб, включающих астенические (повышенную утомляемость, снижение настроения, слабость, раздражительность), а также отражающих состояние сердечно-сосудистой системы (головная боль, головокружение, шум в ушах, сердцебиение, перебои в работе сердца, кардиалгия, одышка, мелькание «мушек» перед глазами, отеки). Наличие жалоб принимали за 1, отсутствие — за 0. В расчетах использовали общую сумму жалоб у каждого пациента.

Оценка вегетативного тонуса проводилась на основе вегетативного индекса Кердо (ВИ): $ВИ = (1 - АДД/ЧСС) * 100$, где АДД — величина диастолического давления; ЧСС — частота сердечных сокращений за 1 минуту [20]. Положительные значения ВИ свидетельствовали о преобладании симпатического влияния, отрицательные — о повышении парасимпатического тонуса. При полном вегетативном равновесии ВИ равнялся 0.

Личностная и реактивная тревожность оценивались по методике Спилбергера, адаптированной

Ханиным [21]. При интерпретации результатов учитывалась следующая градация: до 30 баллов — низкая тревожность; 31–45 баллов — умеренная тревожность; более 45 — высокая тревожность.

Сосудистые исследования проводились с использованием компьютеризированного фотоплетизмографа PulseTrace 2000 (Micro Medical, Англия), регистрирующего периферическую пульсовую волну. По характеристикам пульсовой кривой определяли индекс жесткости (скорость распространения пульсовой волны), рассчитываемый как отношение роста к времени между пиками прямой и отраженной пульсовых волн. При анализе данных использовали базальную скорость пульсовой волны (СПВбаз), определяемую как среднее значение индекса жесткости трех пульсовых кривых, записанных в покое, и скорость пульсовой волны после сублингвального приема 500 мкг таблетированного нитроглицерина (СПВнг), рассчитываемую как среднее значение индекса жесткости четырех пульсовых кривых, зарегистрированных через 2, 3, 4 и 5 минут после рассасывания препарата [22].

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0 для Windows. Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный

интервал (P25-P75). При сравнении числовых данных двух связанных групп использовался критерий ранговых знаков Вилкоксона. Статистически значимым считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Первоначально в исследование было включено 20 пациентов. Один пациент был исключен в связи с несоблюдением протокола исследования. В связи с этим данные представлены по 19 больным. В табл. 1 приведены исходные характеристики обследованных. Медиана возраста составила 23 года. У больных выявлялся низкий ИМТ, тенденция к гипотонии. Значения метаболических показателей не выходили за пределы физиологических норм. В целом по группе вегетативный тонус был смещен в сторону симпатикотонии. Индекс Кердо был положительным у 13 и ниже 0 у 6 больных. Обследованные характеризовались высокой личностной и реактивной тревожностью, что, по-видимому, и обусловило высокое количество кардиальных и астенических жалоб (в среднем 6 на одного больного). Исходные значения скорости пульсовой волны при базальных условиях и после нитроглицерина были повышены в сравнении с лицами молодого возраста с низким и средним сердечно-сосудистым риском в сравнении с данными других исследований [12].

Частота встречаемости отдельных признаков ДСТ в группе приведена в табл. 2. Признаки ДСТ выявлялись у всех в обследованной выборке в количестве от 9 до 13 (в среднем 11 признаков на одного обследованного). Показатель системной вовлеченности соединительной ткани в группе составил 5 баллов (P25-P75 — 3–7 баллов).

Терапия магния оротатом переносилась хорошо. За время лечения не было зарегистрировано ни одного случая побочного действия. Через 4 месяца терапии отмечено достоверное улучшение субъективного статуса. Общее количество жалоб на одного больного достоверно снизилось с 6 (P25-P75 — 5–8) до 2 (P25-P75 — 1–3) ($p = 0,0002$).

Данные по динамике антропометрических показателей, АД, ЧСС, вегетативного, психологического статуса и жесткости сосудистой стенки на фоне терапии показаны в табл. 3. Значимых изменений

Таблица 2
Частота встречаемости признаков ДСТ в обследуемой выборке

Показатель	Абс.	%
Деформации грудной клетки: воронкообразная, килевидная	10	52,6
Деформации позвоночника: сколиоз, кифоз	15	78,9
Гипермобильность суставов (более 4 баллов по P. Beighton)	4	21
Долихостеномелия	7	36,8
Арахнодактилия	5	26,3
Плоскостопие: продольное, поперечное	11	57,8
Патология кожи: гиперрастяжимость, келоидные рубцы	3	15,8
Патология органа зрения: нарушения рефракции	8	42,1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2	10,5
Малые аномалии развития > 5	8	42,1

Таблица 3
Динамика изучавшихся показателей на фоне терапии

Показатель	До лечения Me (P25-P75)	Через 4 месяца Me (P25-P75)	p
ИМТ, кг/м ²	17,2 (16,5–18,1)	17,4 (16,5–18,6)	0,60
ЧСС, уд./мин	74 (64–84)	72 (64–80)	0,28
САД, мм рт. ст.	108 (98–112)	110 (104–114)	0,014
ДАД, мм рт. ст.	70 (62–74)	69 (64–74)	0,54
Индекс Кердо	6,45 (-14,3–18,6)	2,5 (-10,3–13,6)	0,23
РТ, баллы	46 (39–49)	28 (24–32)	0,001
ЛТ, баллы	48 (38–64)	28 (26–32)	0,0004
СПВбаз, м/с	6,67 (6,2–7,58)	6,04 (5,65–6,2)	0,0004
СПВнг, м/с	5,08 (4,85–5,26)	4,77 (4,55–5,1)	0,08

Примечание: Me (P25-P75) — медиана и интерквартильный интервал.

ИМТ и диастолического АД выявлено не было. Отмечена тенденция к снижению индекса Кердо в сторону вегетативного равновесия и ЧСС. Наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение систолического АД и отчетливое снижение показателей личностной и реактивной тревожности. Изменение жесткости артерий характеризовалось достоверным снижением базальной скорости пульсовой волны и тенденцией к снижению скорости пульсовой волны после нитроглицерина.

Обсуждение и заключение

В обследованной нами группе лиц с недифференцированной ДСТ, как и в более ранних исследованиях [12], показано повышение жесткости сосудистой стенки при сравнении с лицами того же возраста и пола. Связь между возрастом, АД, другими сердечно-сосудистыми факторами риска и снижением эластических свойств артерий хорошо изучена [2]. Однако в нашем исследовании не было выявлено повышения параметров, традиционно ассоции-

рующихся с повышенной жесткостью артерий. Наоборот, такие показатели как АД, общий холестерин, холестерин ЛПНП, триглицериды, были в нижних пределах нормы.

При ДСТ изменяется структура соединительнотканного матрикса и характер взаимоотношений клеточных и неклеточных элементов сосудистой стенки [23]. По-видимому, этот механизм может в определенной мере объяснить выявленные нами изменения. Косвенным подтверждением этому могут быть исследования, демонстрирующие повышение жесткости артерий при синдроме Марфана [10].

Известно, что помимо структурного компонента имеется функциональная составляющая жесткости артерий (АД и тонус гладкомышечных клеток) [24, 25]. В связи с этим изменение тонуса гладкомышечных клеток, например, в результате изменений активности ВНС может оказывать влияние на эластические свойства артерий [5, 25]. У лиц с ДСТ наблюдается вегетосудистая дистония с преобладанием симпатического отдела ВНС [13, 14, 17]. В настоящем исследовании также

выявлено преобладание симпатического компонента регуляции сосудистого тонуса в обследованной выборке и высокие показатели тревожности, что может быть дополнительным объяснением увеличения значений скорости пульсовой волны.

Через 4 месяца терапии препаратом магния у лиц с недифференцированной ДСТ отмечено значимое снижение базальной жесткости артерий и только тенденция к снижению скорости пульсовой волны после сублингвального нитроглицерина. Ранее нами было показано, что скорость пульсовой волны после нитроглицерина лучше соотносится со структурными изменениями артерий и лишь в малой степени подвержена вегетативным влияниям (в основном парасимпатическим), тогда как дисбаланс симпатических и парасимпатических влияний имеет существенное значение для базальной жесткости артерий [8, 22]. Имеющиеся работы подтверждают положительное влияние препаратов магния на баланс автономной нервной системы у лиц с ДСТ [18]. В настоящем исследовании на фоне терапии отмечена тенденция к нормализации индекса Кердо — одного из показателей вегетативной дисфункции и значимое снижение личностной и реактивной тревожности, что, по-видимому, и объясняло положительные сосудистые эффекты препарата в отношении базальных значений жесткости за счет снижения функционального компонента и значительно меньшее влияние на структурный (генетически детерминированный) компонент, определяемый по показателю жесткости артерий после сублингвального нитроглицерина. С другой стороны, имеются данные о влиянии магния на метаболизм соединительной ткани [26], и, возможно, отсутствие значимых изменений структурного компонента жесткости было обусловлено относительно малым объемом обследованной группы либо недостаточным периодом наблюдения.

Таким образом, терапия препаратом магния приводит к улучшению эластических свойств артерий, наиболее вероятно за счет коррекции функционального компонента жесткости. Учитывая связь показателей жесткости с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, полученные нами данные обосновывают одну из возможностей улучшения прогноза у больных с ДСТ. ■

Литература

1. *Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C.* Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // *Circulation*. 2006. V. 113. P. 75–85.
2. *Amar J., Ruidavets J.B., Charmoni B.* Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study // *J. Hypertens*. 2001. V. 9. № 3. P. 381–387.
3. *Недогода С. В., Чаляби Т. А.* Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии // *Болезни сердца и сосудов*. 2006. Т. 1. № 4. С. 21–32.
4. *Alan S., Ulgen M.S., Ozturk O.* et al. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index // *Angiology*. 2003. V. 54. № 3. P. 261–267.
5. *Swierblewska E.* et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans // *J. Hypertension*. 2010. V. 28. № 5. P. 979–984.
6. *Nemes A., Takacs R., Gavaller H.* et al. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers // *J. Physiol. Pharmacol*. 2010. V. 88. № 12. P. 1166–1171.
7. *Yeragani V. K., Tancer M., Seema K. P.* et al. Increased pulse-wave velocity in patients with anxiety: implications for autonomic dysfunction // *J. Psychosom. Res*. 2006. V. 61. № 1. P. 25–31.
8. *Drokina O. V., Semenkin A. A., Nechaeva G. I.* et al. Determinants of arterial stiffness in young individuals at low cardiovascular risk: the role of autonomic nervous system // *Abstract book. International conference Artery 11, Paris, France*, 2011. P. 129–130.
9. *Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P.* Structural and genetic bases of arterial stiffness // *Hypertension*. 2005. V. 45. № 6. P. 1050–1055.
10. *Adams J. N., Brooks M., Redpath T. W.* Aortic distensibility and stiffness index measured by magnetic resonance imaging in patients with Marfan's syndrome // *Br. Heart. J*. 1995. № 73. P. 265–269.
11. *Nollen G. J., Groenink M., Tijssen J. G.* et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome // *Eur. Heart J*. 2004. № 25. P. 1146–1152.
12. *Семенкин А. А., Дрокина О. В., Конева В. П.* и др. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 3. Т. 26. С. 66–71.
13. *Реева С. В.* Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004. 20 с.
14. *Мартьянов А. И., Стенура О. Б., Остроумова О. Д.* Соотношение симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при ортостатической пробе при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца / Вторая научно-практическая конференция. М., 2002. С. 27–32.
15. *Калачева А. Г., Громова О. А., Керимкулова Н. В.* и др. Нарушение формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния // *Лечащий Врач*. 2012. № 3. С. 59–64.
16. *Яковлев В. М., Нечаева Г. И.* Классификационная концепция наследственной дисплазии соединительной ткани // *Омский научный вестник*. 2001. № 16. С. 68–70.
17. *Тихонова О. В.* Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2006. 24 с.
18. *Нечаева Г. И., Москвина Ю. В., Друк И. В.* и др. Временные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 3. Т. 26. С. 59–63.
19. *Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации.* М., 2012. 49 с.
20. *Kerdo I.* An index for evaluation of vegetative tonus calculated from the data of blood circulation // *Acta Neuroveg (Wien)*. 1966. V. 29. № 2. P. 250–268.
21. *Прохоров О. А.* Практикум по психологии состояний. СПб, 2004. С. 121–122.
22. *Семенкин А. А., Новиков А. И., Процкий Ю. А.* и др. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения // *Терапевтический архив*. 2007. № 9. С. 54–59.
23. *Конева В. П.* Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Т. 3. № 2. С. 19–22.
24. *Nichols W. W., O'Rourke M.* Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4 th ed. London, UK: Arnold; 1998. P. 54–401.
25. *Zieman S. J., Melenovsky V., Kass D. A.* Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. V. 25. P. 932–943.
26. *K., Foucault-Bertaud A., Godeau G.* Magnesium and connective tissue // *Magnes. Res*. 2003. V. 16. № 1. P. 70–74.