

УДК 612.741.61+612.13:612.79+612.13:612.61/62+612.13:611.1

*О.О. Михеева, В.Д. Киселев, О.В. Филатова, Н.Г. Хорев*

### **Биологические особенности больных облитерирующим тромбангиитом**

**Введение.** Облитерирующий тромбангиит – хроническое заболевание артерий с периодами рецидивов и ремиссий [1].

Из-за длительного спазма артерий конечности и питающих сами артерии мельчайших сосудов (*vasa vasorum*) развивается хроническая ишемия стенки крупных сосудов. В результате этих процессов нарушаются иннервация сосудов, структура самого внутреннего слоя сосудистой стенки – интимы. Образуются тромбы, просвет сосуда суживается [2].

В начале заболевания нарушается проходимость дистальных сосудов голени и стопы; при прогрессировании заболевания поражаются более крупные артерии – подколенная, бедренная, подвздошная [2].

Облитерирующий тромбангиит – преимущественно мужское заболевание (соотношение мужчин и женщин 99:1) [2].

Причинами такого заболевания артериальных сосудов считаются систематические охлаждения конечностей, обморожения, курение, механические травмы, авитаминозы, патологические аутоиммунные процессы, инфекции [2, 3]. Однако ни одна из указанных причин не является определяющей [3].

В литературе есть ссылки на то, что причину тромбангиита следует искать в нервных потрясениях и неполноценном питании [3]. Г.П. Зайцев (1980) считает, что в основе тромбангиита лежит хроническое перенапряжение нервной системы и прежде всего ее центрального отдела [3]. Изучены психологические особенности больных облитерирующим тромбангиитом [4]. Обнаружено, что для больных характерен поведенческий тип АБ–Б, что существенно отличает данную группу сосудистых больных от лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, где доминирующим является поведенческий тип А [5], при котором поражаются коронарные артерии.

Последние десятилетия характеризуются возрастанием числа исследований о роли эндотелия в регуляции диаметра кровеносных сосудов – эндотелий-зависимого поток-индуцируемого (ЭЗПИ) изменения диаметра [6–8]. Эндотелий сосудов чувствителен к скорости потока движущейся по ним крови. Изучены ре-

гионарные особенности ЭЗПИ-реакции. Установлены особые свойства бедренной артерии, для которой характерна наивысшая реактивность к ЭЗПИ-реакции [9]. Показано, что реактивность к скорости потока определяется базовым тонусом. Такая реактивность необходима в связи с тем, что для мышечной массы нижних конечностей характерно более чем 20-кратное изменение потока в покое и при физической нагрузке [10]. Если бы такая реактивность отсутствовала, то при 20-кратном увеличении потока через нерелаксирующие артерии градиент давления в магистральных сосудах падал бы до 0, не достигая капилляров [11]. Детальный анализ дает возможность провести параллели между потоковой реактивностью отдельных сосудистых регионов и частотой поражения этих артерий тромбангиитом. Облитерирующий тромбангиит – болезнь, развивающаяся на фоне высокого сосудистого тонуса [2]. Нарушения релаксационного механизма имеют серьезные гемодинамические последствия, что может быть причиной такого явления, как перемежающаяся хромота.

Совокупность этих обстоятельств позволяет высказать предположение о причастности нарушения ЭЗПИ-механизма к патогенезу облитерирующего тромбангиита.

Нарушения ЭЗПИ-реакции при коронарной недостаточности объясняют особенностями гормонального статуса – эстрогены препятствуют спазму кровеносных сосудов [12]. В работах, выполненных на кафедре физиологии человека и животных, на крысах демонстрируется роль эстрогенов и андрогенов в модуляции ЭЗПИ-реактивности [13]. Все эти данные позволяют усмотреть роль ЭЗПИ-реактивности в развитии облитерирующего тромбангиита.

Целью работы явилось изучение этих и ряда других факторов, вероятно, имеющих отношение к этиологии и патогенезу облитерирующего тромбангиита.

**Материал и методы исследования.** В исследовании приняло участие 50 пациентов отделения сосудистой хирургии отделенческой клинической больницы ст. Барнаул, больных облитерирующим тромбангиитом. Диагностика заболевания и верификация поражения про-

водились в специализированном ангиохирургическом отделении с применением специальных методов диагностики сосудов – реовазографии, доплерометрии, дуплексного сканирования и рентгеноконтрастной ангиографии. Все испытуемые – мужчины в возрасте от 18 до 52 лет. Кроме того, обследовано 50 мужчин, не страдающих данным заболеванием, аналогичной возрастной группы.

Были изучены истории болезни 154 больных облитерирующим тромбангиитом, находящихся на лечении в отделении за период с 1995 по 1999 г.

Для проведения эндокринологической антропометрии использовалась программа по Декуру–Думику, которая позволяет оценить эндокринный статус пациента в момент обследования [14].

Используются следующие индексы:

1. Индекс Пинье (рост – обхват груди верхний – вес); рост/двуплечевой размер – характеризует соматотип: гиперстения, астения, нормостения.

2. Индекс андроморфии (двуплечевой размер\*3 – двувертельный размер) – свидетельствует об определенных половых особенностях обменно-гормонального статуса и позволяет выделить ортогиноидный и гипергиноидный типы конституции.

3. Индекс обхват груди верхний/обхват бедер – отражает состояние гипер-гипокортицизма.

Обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel 97, использовался корреляционный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение анамнеза больных облитерирующим тромбангиитом дает возможность выявить у большинства из них этиологические факторы, вероятно, имеющие отношение к возникновению и развитию заболевания. Такой фактор, как курение, встречается в 96% случаев, однако 4 человека (8%) начали курить после того, как заболели. Таким образом, только у 88% обследованных больных курение могло способствовать развитию заболевания. В контрольной группе процент курильщиков 84. По литературным данным, распространенность курения у мужчин в Сибири и на Дальнем Востоке составляет 67,8 % [15]. Разницу между общепопуляционной выборкой и нашим контролем можно объяснить тем, что группа больных испытуемых имеет невысокий образовательный ценз, а контроль максимально приближен к группе испытуемых по всем показателям. На распространенность курения же среди муж-

чин влияет образование (является ведущим фактором) [15]. Фактор курения не обнаружил существенных различий в сравниваемых группах ( $P>0,05$ ). Такой общеизвестный фактор риска, как систематические охлаждения, отмечали 60% испытуемых, в контроле 26%. Разница является статистически значимой ( $P<0,01$ ). Вопрос о том, являются ли переохлаждения патогенетическим фактором, или высокая склонность к переохлаждениям отражает донозологические особенности сосудистой реактивности больных, остается открытым. Таким образом, «классические» факторы риска не могут претендовать на роль ведущих.

Наивысшая реактивность к ЭЗПИ-реакции в бедренной артерии согласуется с тем, что чаще всего облитерирующим тромбангиитом поражается бассейн бедренной артерии [2, 3]. Наши исследования подтверждают, что в первую очередь подвергаются окклюзии передние и задние берцовые, затем подколенная, затем бедренная артерии.

Данные эндокринологической антропометрии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Индексы	Больные	Здоровые	P
Индекс Пинье	$-0.5 \pm 5.3$	$1.06 \pm 3.9$	$>0.05$
Индекс андроморфии	$97.66 \pm 3.18$	$95.27 \pm 2.36$	$>0.05$
Индекс обхват груди верхний	$1.039 \pm 0.015$	$0.999 \pm 0.018$	$<0.01$

Сравнение результатов первых двух индексов по Стьюденту указывает на отсутствие различий, однако для этих данных характерно ненормальное распределение, что требует использования других методов анализа.

Распределения показателей этих трех индексов, представленные на рисунках 1–3, показывают сдвиг индексов андроморфии и обхвата груди (верхнего) у больных в сторону больших значений.

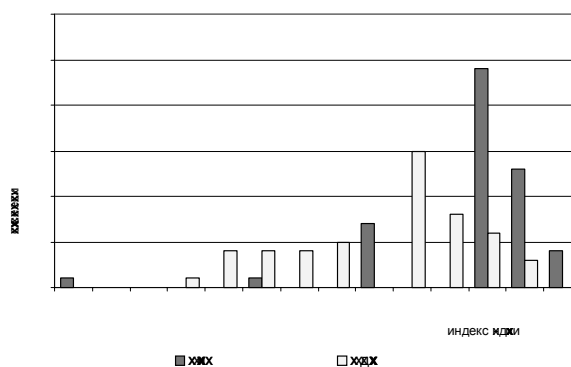


Рис. 1. Распределение по индексу андроморфии

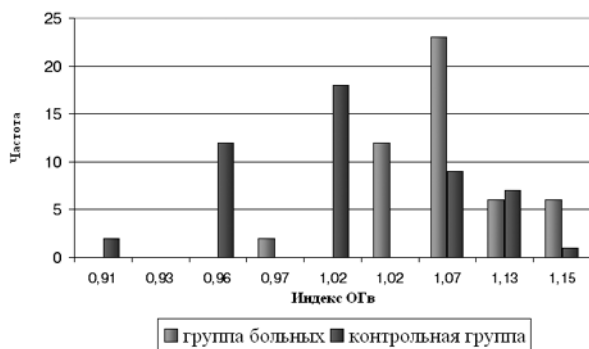


Рис. 2. Распределение по гипер-гипокортицизму

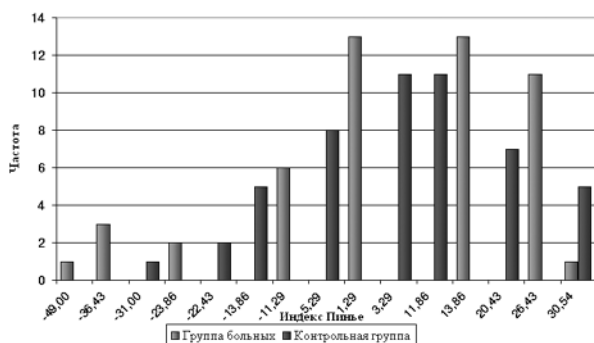


Рис. 3. Распределение по индексу Пинье

Корреляционный анализ показал, что основным моментом, в наибольшей мере определяющим степень заболевания, являются индекс андроморфии ( $r = 0,310$ ;  $P < 0,05$ ) и индекс обхват груди верхний/обхват бедер ( $r = 0,734$ ;  $P < 0,01$ ).

Такое сочетание индексов свидетельствует о выраженном гипокортицизме по мужскому типу, сопровождающемуся сниженной секрецией эстрогенов [16].

Обращает на себя внимание, что все обследуемые нами – мужчины. На большую редкость этого заболевания у женщин указывают отечественные и зарубежные авторы [2, 17]. Из этого становится ясной роль гормонального фактора в развитии облитерирующего тромбангиита.

Многочисленные экспериментальные (in vivo, in vitro) и клинические данные указывают на возможное положительное действие эстрогенов на большинство звеньев регуляции сосудистого тонуса.

Известно, что эстрогены способны вызывать вазодилатацию как опосредованно (воздействуя на выработку окиси азота эндотелием), так и прямо влияя на АТФ-чувствительные калиевые и кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудистой стенки [18]. Эстрогены блокируют трансмембранный ток ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудистой стенки, не нарушая чувствительности внутриклеточных структур к этим ионам [19, 20].

Оказывают влияние эстрогены и на действие такого эндотелийзависимого сосудорасширяющего фактора, как ускорение кровотока [21]. Таким образом, они способны быстро восстанавливать нарушенное функциональное состояние эндотелия. С другой стороны, NO в результате взаимодействия с супероксиданионом превращается в ONOO<sup>-</sup>, который распадается на OH<sup>-</sup> и NO<sub>2</sub> [22]. А OH<sup>-</sup> и NO<sub>2</sub> являются наиболее реактивными свободными радикалами, способными вызывать окислительное повреждение клеток и субклеточных структур [23]. Эстрогены же являются антиоксидантами и оказывают свое действие в концентрациях, близких к физиологическим [24, 25]. В работе [13] на крысах доказана связь ЭЗПИ-регуляции с половыми гормонами.

Как известно, функция гонад и надпочечников оказывает решающее влияние на половую дифференцировку формы тела. Таким образом, антропометрическое исследование позволяет установить доминирование или недостаточность отдельных эндокринных желез [14].

Данные о группах крови в системе АВО представлены в таблице 2.

Таблица 2

Фенотипы АВО	Больные	Контрольная группа	Общая популяция*
О	26	34	40–50
А	34	40	30–40
В	22	20	10–20
АВ	18	6	5

По Харрисону [26].

Обращает внимание факт большого представительства среди обследованных больных лиц с IV группой крови (в 3,25 раз больше популяционных нормативов).

Из литературы известно, что эстрогены и андрогены играют существенную роль среди факторов гормональной регуляции иммуногенеза [27].

Выявлена однозначная тенденция к некоторому снижению обоих гормонов в фенотипе О, сравнительно с двумя другими основными фенотипами, особенно В.

Своеобразно положение самого редкого из фенотипов – АВ. Есть вывод о тенденции к повышению тестостерона и снижению эстрадиола у фенотипа АВ [27].

По данным Хрисанфовой (1990), важную роль играют не уровни андрогенов и эстрогенов в отдельности, а их соотношение.

Индекс эстрадиол / тестостерон снижен у фенотипа О сравнительно с А и особенно В. Особое положение занимает фенотип АВ с очень низким абсолютным и относительным (к тестостерону) уровнем эстрадиола [27].

Значение соотношения эстрадиол / тестостерон изучалось для потоковой реактивности [13]. Представленное выше хорошо согласуется с данными по прямому определению гормонов и сосудистой потоковой реактивностью на животных [13].

Ранее нами было показано частотное распределение возраста на момент заболевания [4]. Наблюдаются две возрастные группы начала заболевания облитерирующим тромбангиитом с 18 до 33 с максимумом в 28 лет и с 34 до 46 лет с максимумом в 39 лет.

Группы отличаются по ряду признаков. Так, есть различия в представительстве различных фенотипов системы АВО в этих группах. Данные о частоте встречаемости фенотипов системы АВО в 1 и 2 возрастных группах представлены на рисунке 3.

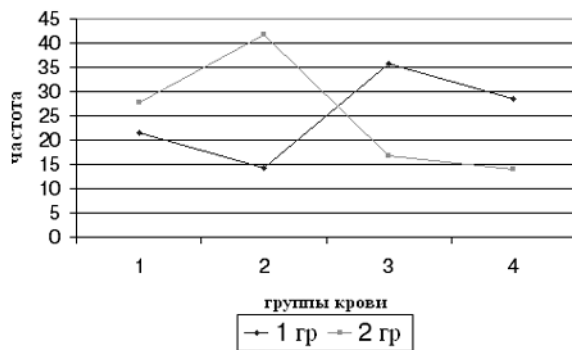


Рис. 3. Частота встречаемости фенотипов системы АВО в 1 и 2 возрастных группах

Так, в группе заболевших в молодом возрасте (от 18 до 33 лет) преобладает III и IV группы крови, в то время как II преобладает у мужчин, заболевших позже (от 34 до 46 лет) ( $P > 0,05$ ).

Возраст начала заболевания связан нелинейной корреляционной зависимостью с резус-фактором ( $\eta = 1$ ) (см. рис. 4).

Из рисунка видно, что резус-отрицательные больные заболевают в более старшем возрасте. Изучение 154 историй болезни показало, что из 45 резус-отрицательных больных только один попал в первую возрастную группу.

В группе больных среди сопутствующих заболеваний в 14% случаев встречается остеохондроз.

Из клинико-лабораторных методов исследования у наших больных отмечается высокий

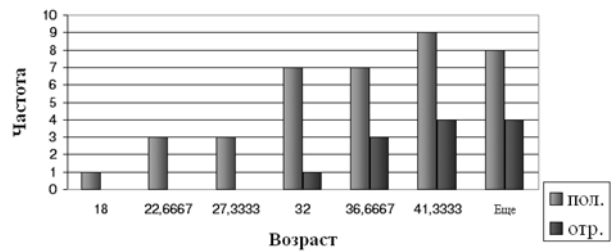


Рис. 4. Распределение по возрасту на момент начала заболевания у резус-отрицательных и резус-положительных больных

уровень фибриногена, что согласуется с известными лабораторными данными [28]. Все остальные показатели в пределах нормы.

**Заключение.** Таким образом, анализ вероятных этиологических факторов развития облитерирующего тромбангиита показал, что их можно разделить на генетические и фенотипические. К генетическим факторам относятся: группа крови (преобладание IV и снижение I), резус-отрицательный фактор, возраст на момент заболевания, конституциональные, психологические (поведенческий тип АВ-В) и соматотипические (высокий индекс андроморфии), гипокортицизм по мужскому типу, эстрогенная недостаточность. К фенотипическим можно отнести: 1) холодовой фактор, хотя этиологическая роль переохлаждения проблематична, поскольку неизвестна донозологическая сосудистая реактивность больных; 2) курение – имеется высокая корреляция между курением и тяжестью ишемии. Однако курение как этиологический фактор нельзя считать 100% единственным; 3) сезонность – максимальное количество обострений приходится на апрель.

Таким образом, облитерирующий тромбангиит следует отнести к заболеваниям полиэтиологического генеза, обусловленного сочетанием определенных генетических и фенотипических факторов.

Вероятна роль NO в патогенезе облитерирующего тромбангиита. Поскольку содержание NO пропорционально реактивности [29] и максимально в бассейне бедренной артерии, то снижение антиоксидантной активности, в частности, за счет снижения уровня эстрогенов может быть фактором, способным к развитию облитерирующего тромбангиита, а антиоксидантная терапия может быть испытана при лечении данных больных.

## Литература

1. M. Bartolo, A.R. Todini, P.L. Antignani. Старое и новое в болезни Бюргера // Флебологическая. 1999. №3.
2. Гервазиев В.Б. Вопросы патогенеза и хирургического лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей: Дис. ... докт. мед. наук. Барнаул, 1970.
3. Шабанов А.Н., Котельников В.П. Патогенез и лечение облитерирующего эндартериита. М., 1983.
4. Михеева О.О., Киселев В.Д., Хорев Н.Г. Психобиологические особенности больных облитерирующим тромбангиитом // Известия АГУ. 2000. №3.
5. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца. Л., 1990.
6. Мелькумянц А. М., Веселова Е.С., Хаютин В.М. Реакция бедренных артерий кошек на увеличение скорости кровотока // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. №8.
7. Smiesko V., Kozik J., Kolezel S. Role of endothelium is the control of arterial diameter by blood flow // Blood Vessels. 1983. V. 32. P. 558-561.
8. Филатова О.В. Взаимодействие давления и потока в эндотелий-зависимой регуляции диаметра артериальных сосудов: Дис. ... канд. биол. наук. Барнаул, 1993.
9. Филатова О.В., Киселев В.Д., Требухов А.В., Козлова Л.Г. Регионарные различия в зависимых от эндотелия сосудистых реакциях на повышение скорости потока // Российский физиологический журнал. 1999. Т. 85. №12.
10. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение / Пер. с англ. И.М. Вернч. М., 1976.
11. Филатова О.В., Хворова Л.А., Киселев В.Д., Неверова И.В. Полуэмпирическая модель вязко-эластичного поведения артериальной стенки в зависимости от скорости потока // Известия АГУ. 1999. Спецвыпуск.
12. Сергеев П.В., Караченцев А.Н., Матюшин А.И. Эстрогены и сердце // Кардиология. 1996. №3.
13. Филатова О.В., Киселев В.Д., Клименко И.В. Эндотелий-зависимая поток-индуцируемая регуляция диаметра артериальных сосудов в зависимости от возраста, пола, типологии высшей нервной деятельности и механических свойств артерий // II съезд физиологов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 1995.
14. Центры научных основ здоровья и развития. Кемерово, 1993.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 1998. №3.
16. Основы эндокринологии / Под ред. Н.М. Дразнина, М.Ф. Мережинского. Минск, 1967.
17. Сыновец А.С., Кеңц В.В., Морозов Б.Д. Хронические ишемические расстройства в конечностях. Киев, 1978.
18. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Крюченкова М.Е., Грацианский Н.А., Аверков О.В. Заместительная гормонотерапия при ишемической болезни сердца // Практическая гинекология. 1999.
19. Han S.Z., Karaki H., Kuchi Y., et al. Circulation. 1995. Vol. 91.
20. Jiang C., Poole - Wilson P.A., Sarrel P.M., et al. // Br. J. Pharmacol. 1992. Vol. 106.
21. Грацианский Н.А. Гормональная заместительная терапия эстрогенами как метод профилактики (и лечения) атеросклеротических заболеваний сосудов у женщин в менопаузе // Кардиология. 1996. Т. 36. №6.
22. Соловьев А.И., Стефанов А.В. Фармакология и токсикология оксида азота: два «лица» одной и той же молекулы // Современные проблемы токсикологии. 1998. №1.
23. Van der Vliet. A. et all. Interactions of peroxynitrite with human plasma and its constituents: oxidative damage and antioxidant depletion // Biochem. J. 1994. №2.
24. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Я. Очерки биохимической фармакологии. М., 1996.
25. Гукасов В.М., Федоров В.К. Влияние гормонов на процесс перекисного окисления липидов биологических мембран // Роль изменений структуры мембран в клеточной патологии: Труды II МОЛГ-МИ. М., 1997.
26. Харрисон Дж., Уайнер Дж. Биология человека. М., 1979.
27. Хрисанфова Е.Н. Конституция и биохимическая индивидуальность человека. М., 1990.
28. Коцуг Р., Левит А. Клиническое толкование и диагностическое значение лабораторных показателей. Кишинев, 1970.
29. Torok J., Gerova M. Vascular responses after long-term inhibition of nitric oxide synthesis in newborn dogs // Physiol. Res. 1996. №4.