

## ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

**Т. Петелина**, доктор медицинских наук,  
**К. Авдеева**,  
**Л. Гапон**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Мусихина**, кандидат медицинских наук,  
**Е. Горбатенко**  
Тюменский кардиологический центр  
E-mail: petelina@cardio.tmn.ru

*Приводятся результаты исследования эластических свойств сосудистой стенки у 157 человек в возрасте от 21 до 75 лет (в среднем – 47,17±8,6 года). Выявлены взаимосвязности параметров эластических свойств сосудистой стенки и биохимических показателей сыворотки крови, определены биохимические предикторы развития нарушений эластических свойств сосудистой стенки.*

**Ключевые слова:** жесткость сосудистой стенки, биохимические маркеры, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение.

Артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО) часто сочетаются, что значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. По данным Фремингемского исследования, избыточная масса тела наблюдается у 40–75% больных АГ. В свою очередь, АГ при АО встречается в 6 раз чаще, чем у больных с нормальной массой тела [1]. Представление о связи избытка жировой ткани с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) сложилось более 50 лет назад. Известный клиницист Е.М. Тареев в 1948 г. писал: «Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза — холестерина, мочевой кислотой...» [2]. Увеличение массы жировой ткани на 10% ведет к среднему увеличению АД на 6/4 мм рт. ст., а снижение массы тела у пациентов с ожирением приводит к умеренному снижению АД [3].

Прогноз АГ в значительной мере определяется структурно-геометрической и функциональной перестройкой сердца и сосудов [4]. В последнее время усилился интерес к изучению жесткости сосудистой системы. Сосуды — один из главных органов-мишеней, которые бывают поражены при разных заболеваниях и состояниях: АГ, сахарном диабете, аутоиммунных заболеваниях, гипотиреозе, атеросклерозе, старении и др. При этом меняется состояние стенки артериальных сосудов и прежде всего — их вязкоэластические свойства. По мнению Я.А. Орловой и Ф.Т. Агеева, жесткость артерий является интегральным фактором, определяющим сердечно-

сосудистые риски [5]. Таким образом, определяя показатели эластических свойств сосудистой стенки, мы находим критерии развития сердечно-сосудистых осложнений, определяющих смертность от ССЗ [6].

По данным клинических исследований, отдельные биохимические маркеры способны играть роль предикторов инициации процессов ремоделирования в системах организма еще на доклиническом уровне, что может быть использовано для разработки своевременной системы мониторинга за состоянием органов-мишеней, уточнения времени рационального ввода необходимой корригирующей фармакотерапии с целью предотвращения их поражения.

Нашими задачами были: определение особенностей эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ с АО, характера их взаимосвязи с биохимическими параметрами сыворотки крови; выявление биохимических предикторов инициации развития нарушений эластических свойств сосудистой стенки.

В исследование включили 157 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 21 до 75 лет (в среднем — 47,17±8,6 года). Пациентов подразделили на 3 группы: 1-я — контроль (27 здоровых лиц); 2-я — группа сравнения (53 больных АГ без ожирения) и 3-я (основная — 77 больных АГ с АО).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, факту курения, наличию отягощенной наследственности, офисному систолическому и диастолическому АД. Диагноз АГ верифицировали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению АГ (2010) [7]. Все больные прошли антропометрическое обследование: измерение роста (см), массы тела (кг), расчет отношения объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Согласно рекомендациям ВНОК [8], критериями АО являются: ОТ>94 см у мужчин и >80 см у женщин; ОТ/ОБ≥0,94 у мужчин и ≥0,80 у женщин.

Эластические свойства сосудистой стенки исследовали методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония) с оценкой следующих показателей: PWV-R и PWV-L — скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа соответственно справа или слева; CAVI — сердечно-лодыжечный васкулярный индекс; R-AI — индекс аугментации, или индекс прироста пульсовой волны; R-ABI, L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс.

Всем обследованным были проведены биохимические исследования крови.

1. Определяли биохимический спектр параметров липидного обмена в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с помощью аналитических наборов Roche Diagnostics Gmb (Германия). Оценивали уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) энзиматическим колориметрическим методом.

2. Уровень эндотелина-1 (ЭТ1) в сыворотке крови устанавливали методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич) на полуавтоматическом анализаторе Dynatech (Германия) с помощью аналитического набора Endotelin (1-21) (Biomedica, Австрия).

3. Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты изучали с помощью Спектрофотометра 2000 под вытяжкой. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в сыворотке крови, содержание малонового диальдегида (МДА) определяли методом А.И. Карпищенко и соавт. (2002).

Кровь для исследования брали из локтевой вены в вакуумные стерильные пробирки фирмы Vacuette (Австрия) в утренние часы натощак с соблюдением условий санитарно-эпидемиологического режима.

Для анализа полученных данных использовали статистические программы SPSS for Windows (версия 11,5) и редактор электронных таблиц MS Excel 97 SR-2. При тестировании параметров распределения применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. Непрерывные переменные представляли в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Для выявления связи между переменными использовали коэффициент линейной корреляции Спирмена и Пирсона, многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для определения факторов зависимости параметров эластических свойств сосудистой стенки от биохимических параметров сыворотки крови использовали метод обобщенных линейных моделей.

Оценка эластичности или жесткости артерий приобретает все большую популярность, так как эти данные дают представление не только о структуре, но и о функции сосудистой стенки. Простым, неинвазивным и информативным методом оценки эластичности артерий является сфигмометрия, переживающая сегодня второе рождение в связи с ее техническим совершенствованием и изменившимися потребностями практического здравоохранения [9].

Показатели эластических свойств артерий в группах лиц с АГ без ожирения (2-я группа) и с АГ и АО (3-я группа) приведены в таблице.

Из таблицы видно, что PWV-R/L и индекс CAVI достоверно больше у пациентов 3-й группы. Это может быть обусловлено как опосредованным влиянием на податливость артерий повышенного уровня АД из-за усиления выработки вазоконстрикторов, так и изменением сосудистого тонуса вследствие увеличения инсулинорезистентности и прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне ожирения. Показатели R-ABI и L-ABI в обеих группах находятся в пределах нормативных значений, однако максимальное снижение показателя L-ABI выявлено во 2-й группе.

Зарегистрированные в основной группе регрессионные связи показателей эластичности сосудистой стенки с факторами риска, в частности с параметрами АО – R-AI с ОТ:  $r^2=0,96$ ;  $p=0,013$ ; PWV-R с ОТ:  $r^2=0,96$ ;  $p=0,005$ ; CAVI с ОТ/ОБ:  $r^2=0,447$ ;  $p=0,034$ ; ABI-L с ИМТ:  $r^2=0,553$ ;  $p=0,034$  и т.д. – позволяют сделать вывод: степень ожирения в целом и параметры АО,

в частности, оказывают непосредственное влияние на эластические свойства сосудистой стенки, повышая число больных с начальными процессами ее дисфункции и ремоделирования. Сочетание АГ и АО обуславливает двойную нагрузку на сосудистую стенку вследствие как повышения АД, так и усиления пролиферации, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, уменьшения содержания эластических волокон в сосудистой стенке, ускорения процесса атеросклероза [10, 11].

Изучение комплекса биохимических показателей, влияющих на эластические свойства артерий, отраженные в липидном спектре, ПОЛ и функциональной активности эндотелия, и определение факторов, ухудшающих состояние артерий у больных АГ в сочетании с АО, позволит уточнить вклад этих показателей в патогенетические механизмы прогрессирования АГ и ремоделирования сосудистой стенки.

При анализе липидного профиля были выявлены значимые различия между группами по уровню ЛПВП с достоверным его снижением в 3-й группе ( $1,35 \pm 0,41$  против  $1,17 \pm 0,32$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). В обеих группах у пациентов с  $PWV-L > 12$  м/с атерогенные показатели липидного профиля имели тенденцию к повышению с достоверным снижением уровня ЛПВП по сравнению с таковым в группе с  $PWV-L < 12$  м/с ( $1,38 \pm 0,37$  против  $1,21 \pm 0,37$  ммоль/л;  $p < 0,002$ ).

По мнению ряда авторов, дефицит ЛПВП резко активизирует окислительную модификацию ЛПНП, которые приобретают особенно высокую атерогенность, усиливая процессы ПОЛ.

Наибольшая активизация процессов ПОЛ в виде накопления вторичных продуктов окисления – МДА – при достоверном повышении параметров антиоксидантной защиты – уровней СОД и каталазы – как компенсаторных факторов защиты от окисления выявлена в основной группе (больные АГ с АО). Между 2-й и 3-й группами зарегистрирована достоверная разница по повышенному показателю СОД в 3-й группе ( $24,57 \pm 30,50$  против  $35,9 \pm 31,5\%$ ;  $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о максимальной степени напряжения процессов антиоксидантной защиты. У пациентов с АГ с АО и  $PWV-R > 12$  м/с выявлено достоверное повышение уровня СОД ( $p < 0,001$ ) на фоне стойкой тенденции к повышению уровня МДА. Это может указывать на более выраженное напряжение параметров ПОЛ и антиоксидантной защиты у этих больных, чем можно объяснить с патогенетических позиций снижение эластичности свойств сосудистой стенки и увеличение скорости пульсовой волны.

При оценке показателей эндотелиальной дисфункции выявлена тенденция к повышению уровня ЭТ1 у больных 3-й группы ( $1,38 \pm 1,90$  против  $1,6 \pm 1,4$  фмоль/мл). У больных с нарушенной скоростью пульсовой волны отмечены более высокие уровни ЭТ1 ( $1,27 \pm 1,15$  против  $1,61 \pm 1,80$  фмоль/мл), что типично для дисфункции эндотелия на фоне сердечно-сосудистой патологии. Регрессионный анализ выявил у больных с индексом массы тела  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> прямую зависимость между  $PWV-R$  и уровнем ЭТ1 ( $R^2=0,936$ ;  $p=0,033$ ).

Следует отметить, что у больных АГ с АО все изучаемые показатели отличались от таковых у здоровых пациентов.

Таким образом, изучив уровни биохимических маркеров в группах больных АГ с АО, АГ без ожирения и здоровых пациентов, можно заключить, что наиболее атерогенные изменения липидного профиля, активизация процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты, максимальная степень повышения уровня эндотелиальной дисфункции выявлены в группе пациентов с АГ и АО, что определяет их как группу повышенного риска по развитию церебрально- и сердечно-сосудистых осложнений.

**Показатели эластических свойств сосудистой стенки у пациентов 2-й и 3-й групп;  $M \pm SD$**

Показатель	2-я группа (n=51)	3-я группа (n=74)
PWV-R, м/с	$12,30 \pm 1,80$	$12,86 \pm 1,80^*$
PWV-L, м/с	$12,42 \pm 1,85$	$12,99 \pm 1,85^*$
CAVI	$7,23 \pm 0,96$	$7,42 \pm 0,86^*$
R-AI	$1,08 \pm 0,17$	$1,11 \pm 0,21$
R-ABI	$1,09 \pm 0,19$	$1,13 \pm 0,06^*$
L-ABI	$1,03 \pm 0,07$	$1,11 \pm 0,07^*$

*Примечание.* \* – различия со 2-й группой достоверны ( $p < 0,05$ ).

Для выявления факторов взаимозависимости параметров эластических свойств сосудистой стенки и биохимических показателей сыворотки крови с учетом временного фактора зависимости переменных был использован метод обобщенных линейных моделей. С его помощью мы попытались выяснить, в какой из исследованных групп (здоровые с наследственной предрасположенностью к АГ; пациенты с АГ без ожирения и с АГ и АО) уровень того или иного биохимического параметра будет являться предиктором развития нарушений эластических свойств сосудистой стенки. Исходя из полученных в ходе анализа данных, это уровни ЭТ1, МДА и ТГ.

Выявлена достоверная связь уровня ЭТ1 с показателем сосудистой жесткости R-AI уже у больных 2-й группы ( $p=0,043$ ; стандартная ошибка – 2,57; рис. 1).

Исходно повышение уровня ЭТ1 регистрируется уже в группе здоровых пациентов с отягощенной наследственностью по АГ. Но только на этапе присоединения АГ устанавливается такая значимая взаимосвязь уровня ЭТ1 с фактом прироста отраженной волны, что эти факторы становятся зависимыми друг от друга переменными. На этапе присоединения к АГ АО эта связь усиливается.

Следующая модель – зависимость МДА и показателей жесткости сосудистой стенки (рис. 2). МДА является вторичным продуктом ПОЛ, и повышение его уровня в ответ на развитие патологических процессов в организме ожидаемо. Однако было неясно, на каком этапе это можно рассматривать как фактор, отражающий повышение жесткости сосудистой стенки. Использование метода обобщенной линейной модели позволило установить, что только у больных 2-й группы уровень МДА коррелирует с показателем CAVI ( $p=0,038$ ; стандартная ошибка – 3,63).

Взаимосвязь МДА с PWV и R-AI подтверждена на этапе присоединения к АГ АО (соответственно  $p=0,006$ ; стандартная ошибка – 7,27;  $p=0,027$ ; стандартная ошибка – 11,19). Таким образом, показатель МДА можно рассматривать как один из самых ранних факторов непосредственной взаимосвязи с показателями жесткости магистральных сосудов.

Как известно, один из параметров, отражающих атеросклеротические процессы в сосудах нижних конечностей, – ABI. С применением метода обобщенной линейной модели выявлена выраженная зависимость между высоким уровнем ТГ и снижением индекса ABI, величина которого  $<0,9$  свидетельствует о стенотическом процессе в сосудах нижних конечностей (рис. 3).

Анализ позволил установить, что взаимосвязь ABI-R с ТГ зарегистрирована уже в группе здоровых лиц с отягощенной наследственностью по АГ ( $p=0,044$ ; стандартная ошибка – 5,75). Таким образом, повышенный уровень ТГ уже у здоровых лиц заставляет заподозрить наличие атеросклеротических процессов в сосудах нижних конечностей.

Итак, нам удалось выявить непосредственные факторы взаимозависимости маркеров воспаления, ПОЛ, липидного профиля и показателей эластических свойств сосудистой стенки, что подчеркивает патогенетическую важность биохимического звена в инициации и развитии процессов ремоделирования сосудистой стенки у больных АГ. Закономерны следующие выводы:

- особенность эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ с АО состоит в достоверном увеличении скорости распространения пульсовой волны (PWV) и жесткости сосудистой стенки (CAVI) по сравнению с таковыми у больных АГ без ожирения и здоровых пациентов;

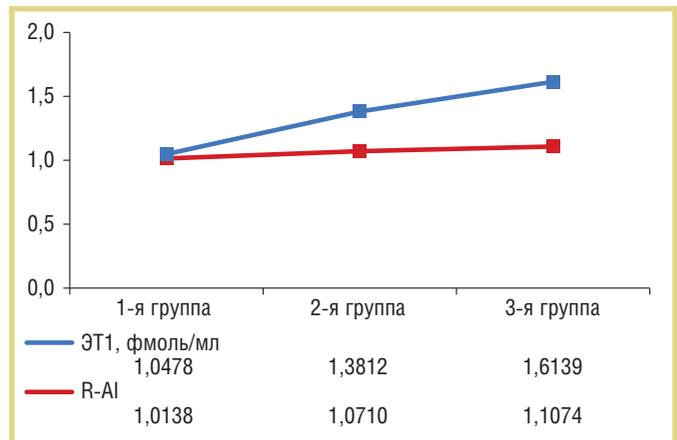


Рис. 1. Обобщенная линейная модель связи уровня ЭТ1 с показателем жесткости сосудистой стенки

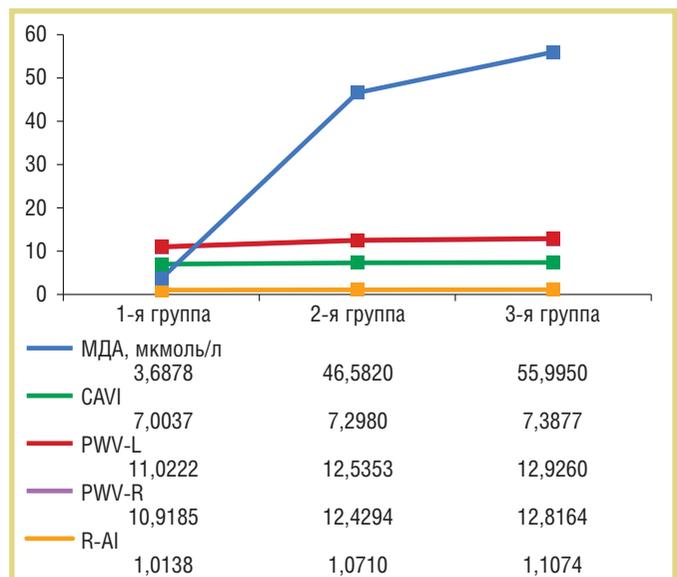


Рис. 2. Обобщенная линейная модель связи уровня МДА с показателем жесткости сосудистой стенки

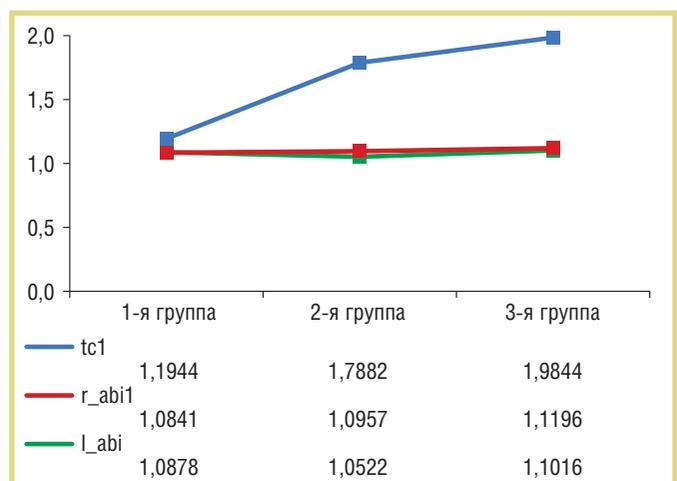


Рис. 3. Обобщенная линейная модель связи ABI с показателем жесткости сосудистой стенки

- увеличение скорости пульсовой волны и жесткости сосудистой стенки в группе больных АГ с АО достоверно ассоциировано со степенью ожирения и показателями АО;
- изучение расширенного спектра биохимических параметров в группе пациентов АГ с АО выявило достоверное повышение у них уровня атерогенных параметров липидного профиля, продуктов ПОЛ (МДА) и эндотелиальной дисфункции (ЭТ1), что при наличии множественных разнонаправленных корреляционных взаимосвязей этих показателей с параметрами эластических свойств сосудистой стенки позволяет констатировать их патогенетическую взаимосвязь;
- методом обобщенных линейных моделей выделены биохимические маркеры, определяющие развитие нарушений эластических свойств сосудистой стенки; это уровни ЭТ1, МДА и ТГ.

## Литература

1. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Ч. I: снижение веса и нормализация артериального давления // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2008; 7 (5) 6: 105–115.
2. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Галанова А.С. и др. Ожирение и артериальная гипертония // Лечащий врач. – 2008; 8: 2–6.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония // Consilium Medicum. – 2002; 11: 587–90.
4. Мареев В.Ю. Блокада ремоделирования сердца: реальность или недосягаемый идеал? // Сердечная недостаточность. – 2003; 4 (1): 46–7.
5. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. – 2006; 5 (2): 65–9.
6. Терегулов Ю.Э., Терегулов А.Э. Жесткость артериальной системы, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки // Практик. медицина. – 2011; 4 (11): 133–7.
7. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике и лечению артериальной гипертонии. Всероссийское научное общество кардиологов // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2010; раздел 9: 464–503.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2010; раздел 5: 277–319.
9. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. – 2010; 16 (2): 134–43.
10. Дедова В.О. Клиническое значение показателей упругоэластических свойств сосудов у больных артериальной гипертензией с дисплазией соединительной ткани. Статья на конкурс молодых ученых. 2011.
11. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и ожирение: ответы на наиболее часто задаваемые вопросы // Consilium Medicum. – 2010; 10 (12): 5–9.

### ELASTIC PROPERTIES OF THE VASCULAR WALL AND THEIR RELATIONSHIP TO SERUM BIOCHEMICAL MARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

*T. Petelina, MD; K. Avdeeva; Professor L. Gapon, MD; N. Musikhina, Candidate of Medical Sciences; E. Gorbatenko*  
Tyumen Cardiology Center

*The paper gives the results of an investigation of the elastic properties of the vascular wall in 157 people aged 21 to 75 years (mean 47.17±8.6 years). Relationships have been found between the indicators of the elastic properties of the vascular wall and serum biochemical parameters; biochemical predictors for impairing the elastic properties of the vascular wall have been defined.*

**Key words:** arterial rigidity, biochemical markers, hypertension, abdominal obesity.