

Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Третьякова Н.В., Петрашевская Т.Г., Цветкова Е.Ю.

Эластические свойства сосудистой стенки и биохимические параметры воспаления у пациентов с артериальной гипертонией и абдоминальным ожирением

Филiaal ФБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень

Avdeeva K.S., Petelina T.I., Gapon L.I., Musikhina N.A., Tretyakova N.V., Petrashevskaya T.G., Tsvetkova E.Y.

The elastic properties of the vascular wall and inflammatory biochemical parameters in hypertensive patients with abdominal obesity

Резюме

Обследовано 125 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте $47,67 \pm 8,69$ лет. Пациенты распределены в 2 группы. 1-я группа - больные с артериальной гипертонией (АГ I-III степени без метаболических нарушений) $n=51$, 2-я группа - больные артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением (АО) $n=74$. Исследовали эластические параметры сосудистой стенки методом сфигмографии на аппарате VASERA VS-1000 «FUCUDA»; биохимические показатели - общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды, МДА (MD) и воспалительные маркеры - гомоцистеин и hS-CRP. Исходно во 2-ой группе пациентов выявлено достоверное нарушение эластических свойств сосудистой стенки (PWV-R/L, CAVI), превышение уровня атерогенных параметров липидного профиля (общий холестерин, липопротеины низкой плотности) и маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, гомоцистеин) по сравнению с 1-ой группой. Методом логистической регрессии выявлены биохимические предикторы повышения скорости пульсовой волны (PWV).

Ключевые слова: артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, эластические свойства сосудистой стенки, липидный профиль, маркеры воспаления

Summary

The study involved 125 patients (male and female) aged $47,67 \pm 8,69$ years. The patients were divided into 2 groups: group I - patients with hypertension $n = 51$ (AH), group II - patients with hypertensive patients with abdominal obesity (AH with AO) $n=74$. The structural parameters of the vascular wall were evaluated by sphygmography on the unit VASERA VS-1000 «FUCUDA»; evaluated biochemical parameters - total cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, triglycerides, MDA (MD) and inflammatory markers - homocysteine HS-CRP. Initially, in the second group of patients showed a significant breach of the elastic properties of the vascular wall (PWV-R/L, CAVI), exceeding the level of atherogenic lipid parameters (total cholesterol, low-density lipoprotein) and inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, homocysteine) compared to the first group. By logistic regression identified the biochemical predictors indicative of impaired elastic properties of the vascular wall.

Keywords: arterial hypertension, abdominal obesity, the elastic properties of the vascular wall, lipid profile, inflammatory markers

Введение

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем, как великий фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди трудоспособного населения. Проведенный эпидемиологический мониторинг ГИИЦ НИИ РФ показал, что распространенность АГ в среднем составляет 40% [1, 2, 3].

Проблема АГ в сочетании с ожирением находится в центре внимания современной медицины в связи с ранней инвалидизацией пациентов, повышенным риском развития у них сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью в сравнении с лицами из общей популяции [4].

Состояние сосудистой стенки при АГ привлекает все большее внимание исследователей с точки зрения

перспективности лечебного воздействия и профилактики сосудистых осложнений, что определяет актуальность исследований в этой области [5].

Одновременно ряд крупных исследований последнего десятилетия доказал, что увеличение жесткости артерий – это независимый предиктор развития ССЗ и сердечно-сосудистой смертности [6].

Многочисленные исследования показали, что в патогенезе АГ, ИБС и их сосудистых осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия, влияющего на сосудистый тонус опосредованно через освобождение вазоконстрикторов и вазодилататоров. При сердечно-сосудистых заболеваниях эндотелий предстает в роли первоочередного органа-мишени, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [7]. Изучение динамики комплекса биохимических показателей влияющих на эластические свойства артерий, отраженных в липидном спектре, реакции воспалительного ответа и функциональной активности эндотелия позволит уточнить их вклад в патогенетические механизмы прогрессирования АГ и ремоделирования сосудистой стенки.

Цель исследования: оценить особенности показателей эластических свойств сосудистой стенки артерий у больных АГ с АО, проследить характер их взаимосвязи с биохимическими параметрами сыворотки крови, выделить биохимические предикторы, свидетельствующие об инициации и прогрессировании процессов сосудистого ремоделирования в группе больных АГ с АО.

Материалы и методы

Обследовано 125 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте $47,67 \pm 8,69$ лет. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа - больные с артериальной гипертензией $n=51$ (АГ I-III степени без метаболических нарушений), 2-я группа - больные АГ I-III степени с абсолютным ожирением $n=74$ (АГ с АО).

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, стажу АГ, факту курения, наличию отягощенной наследственности, офисному давлению, степени выраженности артериальной гипертензии. Верификация диагноза АГ и стратификация больных по группам риска осуществлялась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010 г.) [8]. Для выявления ожирения всем больным проводилось антропометрическое обследование, которое включало в себя измерение роста (см), веса (кг), расчет отношения объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). АО выставлялось при величине $ОТ/ОБ \geq 0,94$ у мужчин и $\geq 0,80$ у женщин. Индекс массы тела рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (ИМТ, индекс Кетле) [9].

Исследование эластических свойств сосудистой стенки проводили методом сфигмометрии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: PWR-R и PWR-L - скорость распростране-

ния пульсовой волны справа или слева; CAVI - сердечно-лодыжечный васкулярный индекс; R-AI - индекс augmentation или индекс прироста пульсовой волны; ABI-R, ABI-L - лодыжечно-плечевой индекс.

Лабораторный биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой, низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) - энзиматическим колориметрическим методом.

В качестве биохимических маркеров воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) - иммунотурбидиметрическим методом, с использованием аналитических наборов «С-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания); гомоцистенин на анализаторе «IMMULITE 1000» (Siemens Diagnostics, США).

Исследование показателей перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид – МДА и супероксиданс-мутаза – СОД) проводилось на Спектрофотометре 200.

Забор крови осуществляли из периферической вены ладонь в вакуумные стерильные пробирки фирмы Vacuette (Австрия).

Пациенты 1-й и 2-й группы до проведения основных методов исследования находились на «чистом фоне» в течение 5 дней без применения гипотензивной терапии, за исключением ситуационного приема метилдопы в индивидуальной дозе при повышении АД до 180/100 мм.рт.ст.

Перед началом исследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в работе.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для оценки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова - Смирнова. Между группами использовался t-критерий Стьюдента для обнаружения различий в количественных переменных нормального распределения, непараметрический критерий Манна - Уитни - для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными. Сравнение групп между собой проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Достоверность различий выявляли при $p < 0,05$. Использован метод бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов для выявления биохимических предикторов, влияющих на сосудистую стенку.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ эластических свойств сосудистой стенки у больных 1-й и 2-й групп выявил достоверное превышение уровня PWR-R /L и CAVI в группе пациентов АГ с АО по сравнению с 1-ой группой больных АГ, таблица 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ и больных АГ с АО

показатель	1 группа n= 51 (АГ)	2 группа n=74 (АГ с АО)
PWV-R, м/с	12,3±1,8	12,86±1,8*
PWV-L, м/с	12,42±1,85	12,99±1,85*
CAVI	7,23±0,96	7,42±0,86*
R-AI	1,08±0,17	1,11±0,21
R-ABI	1,09±0,19	1,13±0,06
L-ABI	1,03±0,07	1,11±0,068

Примечание: * $p < 0,05$ достоверные различия между 1 и 2 группами.

Выявленное увеличение СРПВ (PWV-R /L) и индекса CAVI у пациентов во 2-й группе по сравнению с данными в 1-й группе может быть обусловлено опосредованным влиянием на податливость артерий, как повышенного уровня АД, за счет усиления выработки вазоконстрикторов, так и изменением сосудистого тонуса за счет нарастания выраженности инсулинорезистентности и прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне ожирения. У больных АГ с АО отмечается достоверное повышение показателей СРПВ (PWV-R $p=0,003$ и PWV-L $p=0,006$) и CAVI ($p=0,050$) как в общей группе больных по сравнению с группой больных АГ, так и в подгруппе пациентов более старшей возрастной категории. При анализе показателей в группах мужчин и женщин в возрастной категории старше 45 лет отмечается достоверно более высокий показатель CAVI ($p=0,016$) и тенденция к увеличению PWV-R ($p=0,057$) у мужчин, в сравнении с женщинами и достоверно более низкие показатели ABI R/L у женщин [10].

При исследовании параметров эластических свойств сосудистой стенки у пациентов в исследуемых группах в зависимости от степени ожирения (ИМТ) и антропометрических признаков абдоминального ожирения (ОТ, ОБ, ОТ:ОБ) выявлено, что во 2-й группе больных АГ с АО зарегистрирована прямая зависимость R-AI с ОТ ($R^2=0,56$ $p=0,001$), что свидетельствует о повышении индекса прироста пульсовой волны и ухудшении эффективности сосудистой стенки адекватно реагировать на любые стрессовые состояния, более выраженные у пациентов с абдоминальным ожирением [11]. При исследовании взаимосвязи показателей эластических свойств сосудистой стенки с фактом курения методом логистической регрессии было показано, что в основной группе больных АГ с АО в 10,6 раз чаще встречается высокий показатель PWV-R у курящих, чем у тех пациентов, кто не курит (ОШ=10,65 $p=0,045$ $v=2,36$).

Научные исследования, проведенные в течение последних 50 лет, не оставляют сомнений по поводу влияния нарушений липидного спектра крови на развитие атеросклероза, заболеваемость и смертность от ИБС. (М.И. Лутай, 2007). Согласно опубликованным научным данным, ожирение способствует повышению уровня атерогенных липопротеинов в крови (особенно ТГ и ХС ЛПОНП) и снижению содержания антиатерогенных ЛПВП [12, 13 14, 15, 16].

Сравнительный анализ основных параметров липидного профиля у пациентов в исследуемых группах

выявил значимые различия между 1-й и 2-й группами по уровню ЛПВП (1,35±0,41 и 1,17±0,32, соответственно), с достоверным снижением показателя во 2-й группе больных ($p < 0,05$).

Проведенный сравнительный анализ параметров липидного спектра у пациентов с измененными показателями эластических свойств сосудистой стенки показал, что в подгруппе PWV-L >12м/с показатели липидного профиля имеют тенденцию к превышению показателей в подгруппе PWV-L <12м/с. Достоверное различие зарегистрировано по параметру ЛПВП ($p=0,002$). В подгруппе пациентов при повышенном показателе CAVI более 9, выявлено достоверное увеличение уровня ТГ ($p=0,039$). Зарегистрированы множественные корреляционные взаимосвязи параметров липидного обмена и представленных параметров эластических свойств сосудистой стенки.

Полученные данные по исследованию липидного профиля в изучаемых группах больных, позволяют сделать вывод о том, что параметры холестеринового обмена у пациентов АГ и АГ с абдоминальным ожирением оказывают непосредственное воздействие на сосудистую стенку, в частности, снижают эластические свойства артерий, повышая модуль жесткости сосудов, способствуя прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

При исследовании процессов свободно-радикального окисления липидов в сыворотке крови у больных в исследуемых группах было отмечено нарастание параметра МДА во 2-й группе (55,9±89,5) в сравнении с 1-й группой (46,58±54,3), $p=0,05$. У больных АГ с АО в подгруппе пациентов с PWV-R >12м/с выявлено достоверное превышение уровня МДА ($p=0,09$) и СОД ($p=0,001$).

Полученные результаты исследования дают возможность заключить, что степень повреждения сосудистой стенки и изменение ее эластических свойств во многом зависит от баланса окислительно-метаболической и антиоксидантной активности сыворотки, что согласуется с имеющимися данными литературы (Holland 2000; Redon J. et al, 2003). Исследование процессов окислительного стресса у пациентов АГ с метаболическими нарушениями - это попытка нового осмысления механизмов, приводящих к нарушению функции эндотелия, от малейших метаболических сдвигов до формирования грубых морфологических изменений всей сосудистой стенки, определяющей прогрессирование процессов ремоделирования сосудов [18].

Сравнительный анализ маркеров воспаления у больных 1-й и 2-й групп выявил достоверное превышение концентрации hs-CRP в основной группе пациентов ($p=0,024$), с тенденцией к нарастанию уровня гомотенина. В подгруппе с повышенным показателем СРПВ у больных АГ с АО зарегистрированы достоверно более высокие уровни как hs-CRP ($p=0,002$), так и гомотенина ($p=0,003$).

Повышение концентрации hs-CRP в плазме крови сопровождается нарушением функции эндотелия, а увеличенный уровень гомотенина, снижая вазодилатацию окисью азота, увеличивает оксидативный стресс, стимулирует продукцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, изменяет эластичные свойства сосудистой стенки и таким образом участвует в патогенезе АГ [18, 19].

Полученные множественные разнонаправленные корреляционные и регрессионные связи подтверждают наличие взаимозависимости между биохимическими параметрами и показателями эластических свойств сосудистой стенки.

Проанализировав особенности взаимосвязи изученных биохимических маркеров с параметрами эластических свойств сосудистой стенки, можно заключить, что концентрация биохимических маркеров в сыворотке крови способна на ранних этапах, с высокой прогностической точностью, определять степень нарушения функции «органа-мишени».

В нашем исследовании для выявления биохимических предикторов, свидетельствующих о повышении СРПВ, был проведен метод бинарной логистической регрессии.

В общей группе больных АГ выявлено, что риск повышения $PWV-L > 12$ м/с возрастает в 14,77 раз при повышении уровня холестерина на 1,0 ммоль/л (ОШ 14,774 $v=-0,125$, $p=0,05$; чувствительность 31% и специфичность 86%) и на 71,6% при снижении уровня ЛПВП на 1 ммоль/л (ОШ=0,284 $v=-1,26$, $p=0,026$; чувствительность 60% и специфичность 72%).

В общей группе у женщин с I степенью АГ выявлено, что при снижении уровня ЛПВП на 1 ммоль/л риск повышения $PWV-L > 12$ м/с возрастает в 31,97 раз (соотношение шансов 13,967 $v=3,465$ $p=0,028$; чувствительность 74% и специфичность 74%), а при увеличении уровня гомотенина на 1 мкмоль/л риск повышения $PWV-L$ увеличивается на 35% (соотношение шансов 1,35 $p=0,001$ $v=0,300$).

Выводы

1. Особенностью показателей эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ с АО явилось достоверное увеличение СРПВ и жесткости сосудистой стенки ($PWV -R/L$ и $CAVI$) по сравнению с показателями в

группе больных АГ, что ассоциируется с высоким риском поражения органов-мишеней и развития кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных.

2. Согласно результатам регрессионного анализа увеличение СРПВ и жесткости сосудистой стенки ($PWV -R/L$ и $CAVI$) в группе больных АГ с АО достоверно ассоциировано с мужским полом пациентов, возрастом старше 45 лет, фактом курения, выраженностью АО - ОТ, ОТ/ОБ.

3. Комплексное изучение расширенной панели биохимических параметров в группе пациентов с АГ и АО выявило достоверное превышение уровня атерогенных параметров липидного профиля (ОХС, ЛПНП при снижении ЛПВП), продуктов ПОЛ (МДА), маркеров воспалительного ответа (hs-CRP и гомотенина), что при наличии множественных разнонаправленных регрессионных связей с эластическими параметрами сосудистой стенки позволяет подтвердить наличие патогенетической взаимосвязи показателей.

4. Выделены биохимические предикторы, свидетельствующие о повышении СРПВ у больных АГ с АО, ими стали ОХС, ЛПВП, гомотенин. ■

Авдеева К. С., м.м.с. отделения артериальной гипертензии филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Петелина Т. И., д.м.н., старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Гапон Л.И., руководитель научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, г. Тюмень; Мусихина Н.А., к.м.н., научный руководитель отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Третьякова Н.В., врач отделения функциональной диагностики филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Петрашевская Т.Г., заведующая клинико-диагностической лабораторией филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Цветкова Е.Ю., врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Петелина Татьяна Ивановна, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Тел. сот. 8-922-263-33-62 e-mail: petelina@cardio.tmn.ru

Литература:

1. Жевагина И.А., Калинина В.А., Бахматова Ю.А. Особенности течения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. Материалы IV

молодежной научной конференции СО РАМН «Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины». Новосибирск. 2002; С.130-132.

2. Калинина В.А. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией в сочетании с абдоминальным ожирением. Эпросартан в коррекции выявленных нарушений. Автореферат. 2004.
3. Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение. consilium-medicum. артериальная гипертензия. 2002 №5.с.18-21.
4. Воробьева Е.Н., Осипова И.В., Мордвинова Н.И., Воробьев Р.И. Методы диагностики абдоминального ожирения в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5 (8). Стр 74-78.
5. Милагин В.А., Милагина И.В., Греков М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. Функциональная диагностика. 2004; 1: С33-39
6. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Герасимова А.С. Влияние ингибитора АПФ Спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертонии. Российский кардиологический журнал. 2006; № 2. С-58.
7. Лутай М.И., И.П. Голикова, В.А. Слободской. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. Национальный научный центр "Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско" АМН Украины, г. Киев, 2007.
8. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва 2011 Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; № 7(6). Прил. 2. 2.
9. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; № 6(6). Прил. 3.
10. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. ВЕСТНИК ВолГМУ . 2006; (17). 3.
11. Чазов И.Е. Артериальная гипертензия и ожирение: ответы на наиболее часто задаваемые вопросы. consilium-medicum. Артериальная гипертензия. 2010; №10. Т12.С.5-9.
12. Лупанов В.И. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Российский медицинский журнал. 2003;Т11. №6. С. 18-24.
13. Неврозова В.А., Абрамов Е.А., Власенко А.Н. Особенности липидного спектра, вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома. 2004; №36. С. 27- 30.
14. Alpert M.A. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Сердце и метаболизм. 2004; №12. С.3-7.
15. Dyslipidemia and coronary heart disease: The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. 3rd ed. N.Y.: ILIB, 2003; P. 242., 22
16. Spieker L.E., Sudano I., Hurlimann D. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. Circulation. 2002; Vol. 105. – P. 1399-1402
17. Wotheherspoon F., Laight D. Endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with diabetes mellitus. Br.J.Diabetes.Vase.Dis. 2003. Vol.3: 334-340.
18. Милевская И.В., Крюков Н.Н. Гипергомоцистеинемия и ремоделирование сосудов у больных артериальной гипертонией. Казанский медицинский журнал. Кардиология и ангиология. 2007; Том: 88. № 5.
19. Nappo F., DeRosa, Marfella R.I. Impairment of endothelial functions by hyperhomocysteintmia and reversal antioxidant vitamins. JAMA, 1999; 281: 1: 2113—2118