

Бровин Д. А.¹, Беляева О. Д.¹, Пчелина С. Н.¹, Березина А. В.², Каронова Т. А.², Баженова Е. А.¹, Колодина Д. А.¹, Бакулина А. С.¹, Полякова Е. А.¹, Листопад О. В.¹, Николайчук Е. И.², Беркович О. А.¹, Баранова Е. И.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением

Ключевые слова: толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий, абдоминальное ожирение, высокомолекулярный и общий адипонектин.

Ссылка для цитирования: Бровин Д. А., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Березина А. В., Каронова Т. А., Баженова Е. А., Колодина Д. А., Бакулина А. С., Полякова Е. А., Листопад О. В., Николайчук Е. И., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением. Кардиология. 2018;58(6):29–36.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния различных форм адипонектина на изменение толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) у женщин с абдоминальным ожирением (АО). **Материалы и методы.** Обследовано: 81 больная с АО и 21 женщина без АО сопоставимого возраста. ТИМ ОСА оценивали на ультразвуковом сканере. **Результаты.** Среди женщин с АО 54,9% имели ТИМ ОСА более 0,9 мм, а у 38,5% выявлены атеросклеротические бляшки (АСБ). Уровень общего адипонектина (ОАН) у больных АО с ТИМ ОСА >0,9 мм был ниже, чем у больных АО с нормальной ТИМ ОСА – 23,20 (2,55; 40,65) мкг/мл и 18,09 (1,60; 38,92) мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). Уровень высокомолекулярного адипонектина (ВМАН) у больных АО с ТИМ ОСА >0,9 мм был ниже, чем у больных АО и нормальной ТИМ ОСА – 2,21 (0,50; 6,85) мкг/мл и 2,88 (1,29; 15,45) мкг/мл соответственно ($p < 0,01$). Уровень ВМАН у больных АО с ТИМ ОСА >0,9 мм был выше, чем у пациенток с ТИМ ОСА >0,9 мм и наличием АСБ в ОСА – 3,09 (1,34; 6,85) мкг/мл и 1,82 (0,50; 2,94) мкг/мл соответственно ($p < 0,05$), в то время как уровень ОАН не различался ($p > 0,05$). По данным логистического регрессионного анализа, факторами, в наибольшей степени влияющими на риск увеличения ТИМ ОСА у женщин с АО, были окружность талии, уровень диастолического артериального давления и С-реактивного белка, а факторами, которые определяли риск возникновения АСБ в ОСА, были уровни С-реактивного белка и ВМАН. **Заключение.** Факторами, вносящими наибольший вклад на ранних стадиях развития атеросклероза, могут быть увеличенные окружность талии, уровень диастолического артериального давления и уровень С-реактивного белка. На более поздних этапах развития атеросклероза сонных артерий у женщин с АО свой вклад в формирование атеросклеротических бляшек может вносить сниженный уровень ВМАН.

Brovin D. L.¹, Belyaeva O. D.¹, Pchelina S. N.¹, Berezina A. V.², Karonova T. L.², Bazhenova E. A.¹, Kolodina D. A.¹, Bakulina A. S.¹, Polyakova E. A.¹, Listopad O. V.¹, Nikolaichuk E. I.², Berkovich O. A.¹, Baranova E. I.^{1,2}, Shlyakhto E. V.^{1,2}

¹ Acad. I. P. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St.-Petersburg, Russia

COMMON CAROTID INTIMA–MEDIA THICKNESS, LEVELS OF TOTAL AND HIGH-MOLECULAR WEIGHT ADIPONECTIN IN WOMEN WITH ABDOMINAL OBESITY

Keywords: intima–media thickness; common carotid arteries; abdominal obesity; high molecular weight adiponectin; total adiponectin.

For citation: Brovin D. L., Belyaeva O. D., Pchelina S. N., Berezina A. V., Karonova T. L., Bazhenova E. A., Kolodina D. A., Bakulina A. S., Polyakova E. A., Listopad O. V., Nikolaichuk E. I., Berkovich O. A., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. Common Carotid Intima–Media Thickness, Levels of Total and High-Molecular Weight Adiponectin in Women With Abdominal Obesity. Kardiologiia. 2018;58(6):29–36.

SUMMARY

Objective: to investigate influence of different forms of adiponectin on carotid intima–media thickness (CIMT) in women with abdominal obesity (AO) in St.-Petersburg. It has been recognized before that AO is associated with cardiovascular diseases, including atherosclerosis, but mechanism of this association remains unclear. AO leads to imbalance of adipokines, in particularly decrease

of adiponectin, which may lead to atherosclerotic lesion of carotid arteries. *Materials and methods.* We investigated 81 women with AO (IDF criteria, 2005) and 21 women with normal waist circumference. CIMT was evaluated by an ultrasound scanner. *Results.* Among patients with AO 54.9% had CIMT >0.9 mm and 38.5% had atherosclerotic plaques in common carotid arteries. The total adiponectin level (TA) was lower in women with CIMT > 0.9 mm, than in women with normal CIMT (23.20 [2.55; 40.65] and 18.09 [1.60; 38.92] µg/ml, respectively; $p < 0.05$). Level of high molecular weight adiponectin (HMWA) was lower in women with CIMT >0.9 mm, than in women with normal CIMT (2.21 [0.50; 6.85] and 2.88 [1.29; 15.45] µg/ml, respectively; $p < 0.01$). Level of HMWA but not of TA was more in women with CIMT >0.9 mm, than in women with CIMT >0.9 mm and atherosclerotic plaques in carotid arteries (3.09 [1.34; 6.85] and 1.82 [0.50; 2.94] mcg/ml, respectively; $p < 0.05$). According to logistic regression analysis CIMT >0.9 mm depended on waist circumference, diastolic blood pressure and level of C-reactive protein (CRP), while presence of atherosclerotic plaques was associated with levels of HMWA and CRP. *Conclusions.* Factors that make the greatest contribution at early stages of atherosclerosis development in carotid arteries in women with AO can be increased waist circumference, high diastolic blood pressure, and high level of CRP. At later stages of atherosclerosis development lowered HMWA level can contribute to the formation of atherosclerotic plaques.

В последние годы распространение ожирения во всем мире приняло масштабы эпидемии. В Российской Федерации, по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения в 2012–2013 гг. составила 29,7% [1]. Известно, что абдоминальное ожирение (АО) ассоциируется с развитием метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Ранее в многочисленных исследованиях было установлено, что толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) более 0,9 мм является не только ранним маркером атеросклеротического поражения артерий, но и независимым фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, гипертрофии левого желудочка [3–8]. Более того, Р.М. Rothwell и соавт. установили, что увеличение ТИМ ОСА является фактором риска смерти от ССЗ [9].

Висцеральная жировая ткань вырабатывает большое количество биоактивных веществ – адипокинов, участвующих в регуляции различных процессов в организме человека [10]. Для больных АО характерен дисбаланс адипокинов. Дисбаланс адипокинов, характеризующийся прежде всего снижением уровня адипонектина, способствует формированию дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), гипергликемии, и в конечном итоге ведет к развитию МС и атеросклеротического поражения артерий [11]. Адипонектин обладает антиатерогенными, антидиабетическими и противовоспалительными свойствами [12]. В 2014 г. М. Liu и F. Liu выделили низко-, средне- и высокомолекулярные формы циркулирующего в крови адипонектина [13]. Считается, что наиболее активной формой является высокомолекулярный адипонектин (ВМАН). Н. Mangge и соавт. установили связь между сниженным уровнем ВМАН и увеличением ТИМ ОСА у подростков с ожирением [14]. J. R. Kizer и соавт. установили, что снижение уровня как общего адипонектина (ОАН), так и ВМАН у пожилых пациентов может ассоциироваться с развитием

субклинических признаков атеросклероза – увеличением ТИМ ОСА [15]. Однако М. Mansouri и соавт. [16], Д.А. Танянский и соавт. [17] не обнаружили связи между сниженным уровнем ВМАН и ТИМ ОСА. Вместе с тем S. Feng и соавт. в популяции пациентов с диабетической нефропатией установили, что только отношение уровня ВМАН к ОАН ассоциируется с увеличением ТИМ ОСА [18].

Таким образом, существуют лишь единичные исследования, посвященные выявлению ассоциаций между ранними признаками атеросклероза сонных артерий – увеличением ТИМ ОСА, с уровнями различных форм адипонектина, и результаты этих работ противоречивы.

Цель исследования – оценить влияние различных форм адипонектина на изменение ТИМ ОСА у женщин с АО.

Материалы и методы

Обследована 81 женщина в возрасте от 30 до 55 лет с АО, которые составили основную группу обследования. Диагноз АО был установлен в соответствии с критериями Международной федерации диабета (IDF, 2005): для женщин – окружность талии (ОТ) 80 см или больше. Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле [19]. ОТ у женщин с АО составила 97 (80; 140) см, индекс массы тела (ИМТ) – 32,05 (23,44; 50,77) кг/м². Среди обследованных женщин с АО нормальный ИМТ имели 4,9% (n=4), избыточную массу тела – 27,2% (n=22), ожирение I степени – 40,7% (n=33), ожирение II степени – 21% (n=17), ожирение III степени – 6,2% (n=5).

Отягощенную по ССЗ наследственность имели 30,86% (n=25) пациенток, курили 33,34% (n=27). У большинства обследованных женщин с АО были выявлены отдельные компоненты МС. В соответствии с критериями IDF (2005) у 50% (n=47) выявлен сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), у 30,9% (n=25) – гипертриглицеридемия, у 34,6% (n=28) – гипергликемия натощак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л), а у 65,4% (n=53) – АГ. Среди больных АГ у 27 (50,94%) имелось высокое

нормальное артериальное давление (АД), а АД разной степени верифицирована у 26 (АД 1-й степени – 21, 2-й степени – 2, 3-й степени – 3) обследованных с АО. Группу сравнения составила 21 здоровая женщина без АО. Обследованные группы были сопоставимы по возрасту.

Для оценки выраженности атеросклероза у женщин с АО и у обследованных без АО, не имевших клинических признаков атеросклероза, проведено ультразвуковое дуплексное сканирование ОСА на анализаторе АЛОКА SSD-3500. Исследование проводили по стандартной методике в В-режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2013 г. [20], патологической считается ТИМ ОСА >0,9 мм. За атеросклеротическую бляшку (АСБ) принимали локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более ТИМ ОСА, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизменной стенки артерии, и/или увеличение ТИМ ОСА более 1,5 мм.

Уровень ОАН и ВМАН в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Показатели липидного состава сыворотки крови, уровень глюкозы в плазме крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400/700/800. Инсулин сыворотки крови определяли методом иммуносорбентного анализа. Уровень С-реактивного белка (вч-СРБ) определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Для оценки резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА) с определением показателя НОМА-ИР [21].

В исследование не включали пациенток с вторичными формами ожирения, вторичной АД, сердечной недостаточностью, пороками сердца, ишемической болезнью сердца (ИБС), острым нарушением мозгового кровообращения, миокардитами, перикардитами, диффузными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом, алкоголизмом, наркоманией, психическими заболеваниями, острым повреждением почек, хронической болезнью почек, острыми вирусными инфекциями и обострениями хронических заболеваний.

При статистической обработке полученных данных использовали программу SPSS 17.0 для Windows. Производился анализ частотных таблиц, анализ корреляционных связей между анализируемыми параметрами, а также анализ частотных характеристик качественных показателей с помощью методов χ^2 и точного критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществляли с использованием критерия Манна-Уитни, модуля ANOVA. Уровень ВМАН был

распределен ненормально (статистика Колмогорова–Смирнова 1,771; $p=0,004$), в связи с чем производили расчет медианы, максимума и минимума исследуемых показателей. Данные представлены в виде Me (min–max).

Различия результатов считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

ТИМ ОСА у больных АО была больше, чем у обследованных в группе сравнения – 0,83 (0,52; 1,37) мм и 0,55 (0,40; 0,75) мм соответственно ($p<0,05$).

Среди больных АО у 54,3% ($n=44$) ТИМ ОСА >0,9 мм, а у 39,5% ($n=32$) выявлены АСБ в ОСА, из них у 80% больных – в области бифуркации ОСА. По сравнению с больными АО с ТИМ ОСА $\leq 0,9$ мм женщины с АО и ТИМ ОСА >0,9 мм имели большие ОТ, ИМТ, уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), вч-СРБ, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (см. таблицу 1).

Таблица 1. Антропометрические и лабораторные показатели обследованных больных абдоминальным ожирением в зависимости от толщины комплекса интима–медиа общих сонных артерий

Показатель	ТИМ ОСА $\leq 0,9$ мм ($n=37$)	ТИМ ОСА >0,9 мм ($n=44$)	P
Возраст, годы	44 (30–55)	48 (30–55)	
ИМТ, кг/м ²	30,46 (23,44–39,26)	33,43 (26,80–50,77)	<0,05
ОТ, см	91,0 (80,0–122,0)	102,0 (85,0–140,0)	<0,001
САД, мм рт. ст.	125 (100–160)	140 (105–200)	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	80 (60–100)	90 (70–130)	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,39 (2,91–8,00)	5,97 (1,30–9,50)	н.д.
ХС ЛНП, ммоль/л	3,55 (1,45–6,71)	4,05 (1,71–8,00)	<0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,50 (0,62–3,27)	1,17 (0,6–2,18)	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,35 (0,72–2,77)	1,46 (0,59–4,40)	н.д.
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	5,20 (4,20–6,90)	5,4 (3,80–6,10)	н.д.
Инсулин, мкЕд/мл	12,31 (1,90–21,27)	16,56 (3,10–25,87)	<0,01
НОМА-ИР	2,16 (0,46–3,52)	3,99 (0,72–6,71)	<0,01
вч-СРБ, мг/л	3,66 (0,41–9,00)	4,56 (1,38–9,89)	<0,05
ОАН, мкг/мл	23,20 (2,55–40,65)	18,09 (1,60–38,92)	<0,05
ВМАН, мкг/мл	2,88 (1,29–15,45)	2,21 (0,50–6,85)	<0,01

ТИМ ОСА – толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий; н.д. – недостаточно; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности; вч-СРБ – уровень С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом; ОАН – общий адипонектин; ВМАН – высокомолекулярный адипонектин.

ТИМ ОСА у больных с АГ была больше, чем у пациенток без АГ – 0,86 (0,55; 1,45) мм и 0,73 (0,52; 1,30) мм соответственно ($p<0,05$). Не выявлено статистически значимых различий по ТИМ ОСА у больных, которые курили и не курили ($p>0,05$).

Уровень ОАН у больных АО был ниже, чем у обследованных в группе сравнения – 19,90 (1,60; 40,65) мкг/мл и 24,50 (4,68; 50,34) мкг/мл соответственно ($p<0,05$). У больных АО с гипергликемией и гипертриглицеридемией, с АГ, и без этих изменений уровень ОАН не различался ($p>0,05$). У женщин с АО и сниженным уровнем ХС ЛВП уровень ОАН был ниже, чем у пациенток с АО с нормальным уровнем ХС ЛВП – 17,87 (1,60; 34,70) мкг/мл и 23,53 (2,55; 40,65) мкг/мл соответственно ($p<0,01$).

Уровень ВМАН у женщин с АО был ниже, чем у обследованных в группе сравнения – 2,58 (0,50; 15,45) мкг/мл и 4,25 (1,25; 12,72) мкг/мл соответственно ($p<0,001$). У пациенток с АО и АГ уровень ВМАН был ниже, чем у больных с АО и нормальным АД – 2,21 (0,50; 7,57) мкг/мл и 2,96 (1,24; 15,45) мкг/мл соответственно ($p=0,003$). У женщин с АО и сниженным уровнем ХС ЛВП уровень ВМАН был ниже, чем у пациенток с нормальным уровнем ХС ЛВП – 2,32 (0,82; 6,85) мкг/мл и 2,68 (1,44; 15,45) мкг/мл соответственно ($p<0,01$). У больных АО с гипергликемией и без гипергликемии натошак, с гипертриглицеридемией и нормальным уровнем ТГ уровень ВМАН не различался ($p>0,05$).

Уровень ОАН у больных АО с ТИМ ОСА $>0,9$ мм был ниже, чем у больных АО с нормальной ТИМ ОСА

($p<0,05$) (см. таблицу 1). У больных АО с наличием и без АСБ в ОСА уровень ОАН не различался ($p>0,05$).

У больных АО с ТИМ ОСА $>0,9$ мм уровень ВМАН был ниже, чем у больных АО с нормальной ТИМ ОСА ($p<0,05$). Более того, у больных АО и АСБ в ОСА уровень ВМАН был ниже, чем у пациенток с АО без АСБ – 2,21 (0,50; 15,45) мкг/мл и 2,68 (1,29; 8,24) мкг/мл соответственно ($p<0,05$). Необходимо отметить, что уровень ВМАН у больных АО с ТИМ ОСА $>0,9$ мм был выше, чем у пациенток с ТИМ ОСА $>0,9$ мм в сочетании с АСБ в ОСА – 3,09 (1,34; 6,85) мкг/мл и 1,82 (0,50; 2,94) мкг/мл соответственно ($p<0,05$).

В группе женщин с АО выявлены корреляции между ТИМ ОСА и уровнем ВМАН ($r = -0,26$; $p=0,011$), ДАД ($r=0,38$; $p=0,0001$), САД ($r=0,23$; $p=0,019$), вч-СРБ ($r=0,27$; $p=0,018$), общего холестерина ($r=0,30$; $p=0,003$), ХС ЛВП ($r = -0,21$; $p=0,028$), ХС ЛНП ($r=0,32$; $p=0,002$), ОТ ($r=0,44$; $p=0,0001$), ИМТ ($r=0,40$; $p=0,0001$), возрастом ($r=0,26$; $p=0,009$), уровнем инсулина ($r=0,25$; $p=0,018$), НОМА-ИР ($r=0,18$; $p=0,048$). Корреляций между ТИМ ОСА и уровнем ОАН не выявлено ($p>0,05$).

По данным логистического регрессионного анализа, факторами, в наибольшей степени влияющими на риск увеличения ТИМ ОСА $>0,9$ мм, были увеличенная ОТ, повышенные уровни ДАД и вч-СРБ. Чувствительность данной модели составила 77,1%, специфичность – 78,8%. Порог классификации – 0,53 в соответствии с ROC-анализом ($AUC=0,873$ при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,790 до 0,956; $p<0,001$; рис. 1).

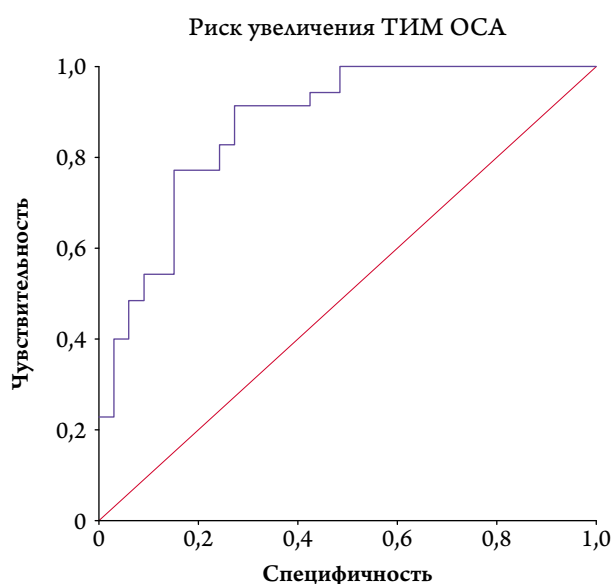


Рис. 1. ROC-анализ чувствительности и специфичности модели, определяющей риск увеличения ТИМ ОСА у женщин с АО.

Здесь и на рис. 2: ТИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий; АО – абдоминальное ожирение.

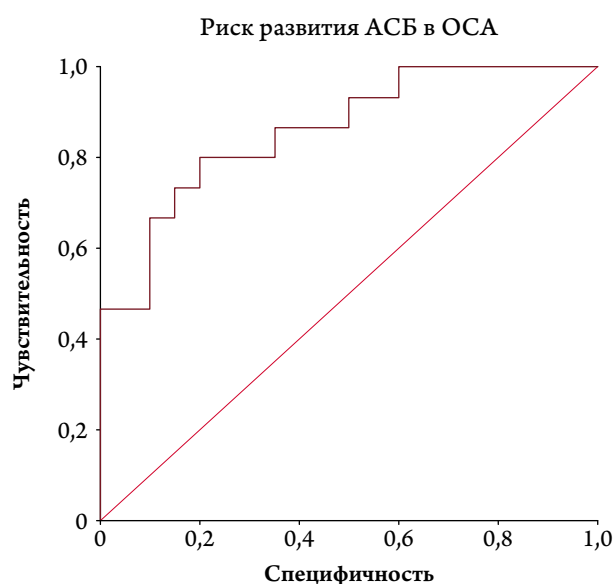


Рис. 2. ROC-анализ чувствительности и специфичности модели, определяющей риск развития АСБ в ОСА у женщин с АО и ТИМ ОСА $>0,9$ мм.

АСБ – атеросклеротические бляшки.

У больных АО с ТИМ ОСА $>0,9$ мм, по данным логистического регрессионного анализа, факторами, определявшими риск развития АСБ в ОСА, были повышенный уровень вч-СРБ и сниженный уровень ВМАН, чувствительность и специфичность данной модели составляют по 80%, при пороге классификации 0,5 в соответствии с данными ROC-анализа ($AUC=0,860$ при 95% ДИ от 0,737 до 0,983; $p<0,001$; рис. 2).

Обсуждение

В многочисленных исследованиях было установлено, что увеличение толщины ТИМ ОСА является ранним маркером атеросклеротического поражения артерий [22–24]. Более того, увеличение ТИМ ОСА и наличие АСБ в ОСА ассоциируется с атеросклеротическим поражением коронарного русла, развитием инфаркта миокарда и смерти от ССЗ [25]. Известно, что увеличение ТИМ ОСА может быть обусловлено целым рядом факторов: нарушения гемодинамики, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, воспаление [26].

В ряде исследований выявлена связь между ТИМ ОСА и ожирением [27, 28]. Известно, что ожирение ассоциируется с развитием дисфункции эндотелия и атеросклероза. В нашем исследовании ТИМ ОСА у больных АО была больше, чем у женщин с нормальной ОТ. Более того, по данным логистического регрессионного анализа, наиболее тесно ТИМ ОСА была связана именно с ОТ, а не с ИМТ, что свидетельствует о вкладе АО в формирование атеросклероза сонных артерий у женщин. Подобные результаты получены R. Chenxi и соавт., которые установили, что именно накопление висцерального жира является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза сонных артерий [29].

Установлено, что для больных АО характерны гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Известно, что инсулин, стимулируя пролиферацию гладких мышечных клеток сосудистой стенки, приводит к сужению артериол и увеличению сосудистого сопротивления, а также стимулирует активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к повышению АД и еще большему поражению сосудистой стенки артерии [30]. В проведенном нами исследовании выявлены корреляции между НОМА-ИР, уровнями инсулина, глюкозы и ТИМ ОСА. Кроме того, у больных АО с ТИМ ОСА более 0,9 мм уровень инсулина был выше, чем у пациенток с АО и нормальной ТИМ ОСА. Данные результаты подтверждают влияние гиперинсулинемии на развитие ранних признаков атеросклероза сонных артерий у больных АО.

Значительный вклад в формирование атеросклероза и развитие дисфункции эндотелия вносят нарушения липидного обмена, характерные для больных АО. Мы выявили отрицательные корреляции между ТИМ ОСА и уровнем ХС ЛВП, а также положительные корреляции с уровнями ОХС и ХС ЛНП. У больных АО с ТИМ ОСА более 0,9 мм уровень ХС ЛВП был ниже, а уровень ХС ЛНП выше, чем у больных АО с нормальной ТИМ ОСА.

Одной из причин увеличения ТИМ ОСА при АО является дисбаланс адипокинов, обусловленный прежде всего снижением уровня адипонектина. По нашим данным, уровень ОАН у женщин с АО был ниже, чем у здоровых женщин, что совпадает с данными других исследователей о роли висцерального жира в развитии гипoadипонектинемии [31, 32].

Антиатерогенные свойства адипонектина подтверждены в многочисленных экспериментальных работах [33]. Установлено, что адипонектин способствует обратному транспорту холестерина посредством повышения уровня ХС ЛВП через повышение экспрессии и секреции аполипопротеина А1 [34]. Нами выявлена четкая связь между уровнем адипонектина и нарушениями липидного обмена. Так, у женщин с АО и сниженным уровнем ХС ЛВП уровень ОАН и ВМАН был ниже, чем у пациенток с нормальным уровнем ХС ЛВП.

В ряде работ установлено, что по сравнению с ОАН, ВМАН обладает большей метаболической активностью: стимулирует продукцию оксида азота II в клетках эндотелия, участвует в подавлении окислительного стресса и воспалительных процессов, вызванных гипергликемией [35–37]. Некоторыми исследователями показано, что сниженный уровень именно ВМАН может ассоциироваться с увеличением ТИМ ОСА и развитием ССЗ [38, 39]. В проведенном исследовании у женщин с АО отмечались более низкие уровни ВМАН, чем у обследованных с нормальной ОТ, а при проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляция между ТИМ ОСА и уровнем ВМАН. Более того, у женщин с АО и ТИМ ОСА более 0,9 мм уровень ВМАН был ниже, чем у больных АО и ТИМ ОСА 0,9 мм и менее. Связи между ТИМ ОСА и уровнем ОАН у женщин с АО нами не выявлено.

Еще одним важным фактором, влияющим на процесс формирования атеросклероза сонных артерий, является АГ. В крупных эпидемиологических исследованиях выявлена связь между повышенными уровнями САД и ДАД и увеличением ТИМ ОСА у мужчин и у женщин [40]. В нашем исследовании выявлены аналогичные связи.

Известно, что гипoadипонектинемия является фактором, который может влиять на развитие АГ [41–43]. В проведенном нами исследовании установлено, что больные АО с АГ имели более низкий уровень ВМАН, чем пациентки без АГ. Развитие АГ на фоне сниженного

уровня ВМАН может быть обусловлено тем, что в сравнении с другими фракциями ВМАН обладает большим сродством к коллагену сосудистой стенки, оказывая тем самым репаративное действие. Кроме того, ВМАН препятствует апоптозу эндотелия сосудов, развитию дисфункции эндотелия и атеросклеротическому повреждению сосудов [44].

Вместе с тем, по данным логистического регрессионного анализа, фактором, в наибольшей степени влияющим на риск увеличения ТИМ ОСА более 0,9 мм у женщин с АО, помимо ОТ и уровня вч-СРБ, был уровень ДАД.

Следующим фактором, влияющим на ТИМ ОСА, является уровень вч-СРБ. В многочисленных исследованиях установлена ассоциация ТИМ ОСА и уровня СРБ [45]. В нашем исследовании у пациенток с АО и ТИМ ОСА более 0,9 мм и у пациенток с АСБ в ОСА уровень вч-СРБ был выше, чем у пациенток с АО и нормальной ТИМ ОСА и у пациенток без АСБ в ОСА. Установлено, что адипонектин в культуре эндотелиальных клеток аорты человека подавляет фосфорилирование цитозольного ингибиторного белка – Икappa B, индуцируемое высокими уровнями глюкозы, и ядерным фактором кВ (NF-Kb), приводя к уменьшению экспрессии СРБ [46].

В крупных эпидемиологических исследованиях доказана связь между возрастом и ТИМ ОСА, что нашло подтверждение и в нашей работе [47]. Данная закономерность, по мнению некоторых исследователей, может быть обусловлена снижением уровня андрогенсвязывающего глобулина [48].

У 39,5% женщин с АО мы выявили АСБ в ОСА. Увеличение ТИМ ОСА отражает главным образом гипертрофию клеток меди, ассоциированную с возрастом

и с АГ, в то время как формирование АСБ – отражение патологического процесса в интимае [49]. АСБ – более поздний процесс атерогенеза, связанный с дисфункцией эндотелия, окислительным стрессом, воспалением, пролиферацией клеток эндотелия [50]. Более того, нами выявлена высокая распространенность АСБ в области бифуркации ОСА, что, по мнению ряда авторов, ассоциируется с высоким риском развития ИБС. Так, S. Ebrahim и соавт. установили, что наличие бляшек в бифуркации ОСА и увеличение ТИМ в этом отделе ассоциируется с развитием ИБС, а увеличение ТИМ ОСА и наличие АСБ (вне зоны бифуркации) – в большей степени с риском развития инсульта [51].

Проведя логистический регрессионный анализ, мы установили, что у женщин с АО и ТИМ ОСА более 0,9 мм факторами, влияющими на процесс формирования АСБ, в большей степени являются уровень вч-СРБ и сниженный уровень ВМАН.

Заключение

Таким образом, складывается представление о комплексном процессе поражения сонных артерий при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме. Факторами, вносящими наибольший вклад на ранних стадиях развития атеросклероза, могут быть увеличенные окружность талии, уровень диастолического артериального давления и уровень С-реактивного белка. На более поздних этапах развития атеросклероза сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением свой вклад в формирование атеросклеротических бляшек может вносить сниженный уровень высокомолекулярного адипонектина.

Сведения об авторах:

Шляхто Е. В. – д. м. н., проф., акад. РАН, ген. директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Баранова Е. И. – д. м. н., проф. кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; зав. НИЛ метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Пчелина С. Н. – д. м. н., зав. лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий.

Колодина Д. А. – терапевт терапевтического отделения № 1.

Листопад О. В. – к. м. н., врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики № 1.

Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой

Бровин Д. Л. – аспирант кафедры.

Беляева О. Д. – д. м. н., проф. кафедры.

Баженова Е. А. – к. м. н., доцент кафедры.

Драганова А. С. – аспирант кафедры.

Полякова Е. А. – к. м. н., ассистент кафедры.

Беркович О. А. – д. м. н., проф. кафедры.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Березина А. В. – к. м. н., зав. НИЛ кардиореспираторного тестирования Института сердца и сосудов.

Николайчук Е. И. – кардиолог кардиологического отделения № 9.

Каронова Т. Л. – д. м. н., зав. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии.

E-mail: dlbrovin@mail.ru

Information about the author:

Acad. I. P. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

Dmitry L. Brovin – graduate student of the department.

E-mail: dlbrovin@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ecvd-rf. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13 (6):4–11.
- Fan H., Li X., Zheng L. et al. Abdominal obesity is strongly associated with Cardiovascular Disease and its Risk Factors in Elderly and very Elderly Community-dwelling Chinese. Sci Rep 2016;17;6:21521.
- Sharrett A.R., Sorlie P.D., Chambless L.E. et al. Relative Importance of Various Risk Factors for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis versus Coronary Heart Disease Incidence. The Atherosclerosis Risk In Communities Study. Am J Epidemiol 1999;149:843–852.
- Rosvall M., Janzon L., Berglund G. et al. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. J Intern Med 2005;257 (5):430–437.
- Mathiesen E.B., Johnsen S.H. Ultrasonographic measurements of subclinical carotid atherosclerosis in prediction of ischemic stroke. Acta Neurol Scand Suppl 2009;189:68–72.
- Lee D.G., Han J.H., Kwon K.Y. et al. Association of 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score with Carotid Intima-Media Thickness and Plaque. Korean J Fam Med 2015;36 (6):310–315.
- Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L. et al. Left ventricular concentric remodelling and carotid structural changes in essential hypertension. J Hypertens 1996;14 (12):1441–1446.
- Matthias W.L., Hugh S.M., Michiel L.B. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007;115 (4):459–467.
- Rothwell P.M., Villagra R., Gibson R. et al. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. Lancet 2000;355:19–24.
- Cao H. Adipocytokines in Obesity and Metabolic Disease. J Endocrinol 2014;220 (2):47–59.
- Ohashi K., Shibata R., Murohara T., Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. Trends Endocrinol Metab 2014;25 (7):348–355.
- Mattu H.S., Randeve H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease. J Endocrinol 2013;216 (1):17–36.
- Liu M., Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28 (1):25–31.
- Mangge H., Almer G., Haj-Yahya S. et al. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. Obesity (Silver Spring) 2008;16 (12):2578–2584.
- Kizer J.R., Benkeser D., Arnold A.M. et al. Total and High-Molecular-Weight Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke in Older Adults. J Clin Endocrinol Metab 2013;98 (1):255–263.
- Mansouri M., Heshmat R., Tabatabaei-Malazy O. et al. The association of carotid intima media thickness with retinol binding protein-4 and total and high molecular weight adiponectin in type 2 diabetic patients. J Diabetes Metab Disord 2012;11:2.
- Tanyanskiy D.A., Parfenova N.S. Adiponectin: the beneficial effects on metabolic processes and cardiovascular system. Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya] 2013;19 (1):84–96. Russian (Танянский Д.А., Парфенова Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия 2013;19 (1):84–96).
- Feng S., Zhu Y., Yan C. et al. Retinol binding protein 4 correlates with and is an early predictor of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. J Biomed Res 2015;29 (6):451–455.
- Burton R.F. Adolphe Quetelet and the BMI: fact, fiction, and childhood growth. Obesity (Silver Spring) 2013;21 (1):6.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31 (7):1281–1357.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28 (7):412–419.
- Bots M.L., Breslau P.J., Brit E. et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. Hypertension 1992;19 (6 Pt 2):717–720.
- Sharrett A.R., Sorlie P.D., Chambless L.E. et al. Relative Importance of Various Risk Factors for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis versus Coronary Heart Disease Incidence. The Atherosclerosis Risk In Communities Study. Am J Epidemiol 1999;149:843–852.
- Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R. et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol 1991;134 (3):250–256.
- Naqvi T.Z., Lee M. S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. JACC: Cardiovascular Imaging 2014;7 (10):1025–1038.
- Kemp A.H., López S.R., Passos V.M. et al. Insulin resistance and carotid intima-media thickness mediate the association between resting-state heart rate variability and executive function: A path modelling study. Biol Psychol 2016;117:216–224.
- Belyaeva O.D., Mandal V., Ananyeva N.I. et al. Intima-media thickness of the common carotid artery as an early marker of atherosclerosis in patient with abdominal obesity. Arterial Hypertension

- [Arterialnaya Gipertenziya] 2008;14 (1):71–76. Russian (Беляева О.Д., Мандал В., Ананьева Н.И. и др. Толщина комплекса интима–медиа как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия 2008;14 (1):71–76).
28. Kotsis V.T., Stabouli S.V., Papamichael C.M., Zakopoulos N.A. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14:1708–1715.
29. Chenxi R., Jie Zh., Xu Y. Association between carotid intima-media thickness and index of central fat distribution in middle-aged and elderly Chinese 2014;13:139.
30. Kaski J. C., Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract* (Minneapolis) 2000;35 (2):75–76, 79–82, 85–88.
31. Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterial Hypertension* [Arterialnaya Gipertenziya] 2009;15 (3):309–314. Russian (Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия 2009;15 (3):309–314).
32. Pilz S., Horejsi R., Moller R. et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4792–4796.
33. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057–1063.
34. Pischon T., Hu F.B., Girman C.J. et al. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis* 2011;219:322–329.
35. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cells apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004;94:27–31.
36. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:1304–1309.
37. Wang Y., Lam K. S., Xu J. Y. et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization – dependent manner. *J Biol Chem* 2005;280:18341–18347.
38. Persson J., Strawbridge R.J., McLeod O. et al. Sex-Specific Effects of Adiponectin on Carotid Intima-Media Thickness and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc* 2015;14:4–8.
39. Sattar N., Watt P., Cherry L. et al. High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93 (5):1846–1849.
40. Sinning C., Wild P.S., Echevarria F.M. et al. Gutenberg-Heart Study. *Am J Cardiol* 2015;107 (12):1841–1847.
41. Belyaeva O. D., Brovin D.L., Berezina A.V. et al. Total and high molecular weight adiponectin in women with abdominal obesity and arterial hypertension. *Arterial Hypertension* [Arterialnaya Gipertenziya] 2014;20 (5):109–118. Russian (Беляева О.Д., Бровин Д.А., Березина А.В. и др. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2014;20 (5):109–118).
42. Lambert M., O’Loughlin J., Delvin E.E. et al. Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth. *J Hypertens* 2009;27:1025–1032.
43. Shatat I. F., Freeman K. D., Vuguin P.M. et al. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res* 2009;65:691–695.
44. Torigoe M., Matsui H., Ogawa Y. et al. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67 (2):276–281.
45. Belyaeva O.D., Berezina A.V., Bazhenova E.A. et al. Carotid intima–media thickness and C-reactive protein in patients with abdominal obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009;8 (4):33–38. Russian (Беляева О.Д., Березина А.В., Баженова Е.А. и др. Толщина комплекса интима–медиа и С-реактивный белок у пациентов с абдоминальным ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8 (4):33–38).
46. Devaraj S., Torok N., Dasu M.R. et al. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28 (7):1368–1374.
47. Howard G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *ARIC Investigators. Stroke* 1993;24 (9):1297–1304.
48. El Khoudary S.R., Wildman R.P., Matthews K. et al. Endogenous sex hormones impact the progression of subclinical atherosclerosis in women during the menopausal transition. *Atherosclerosis* 2012;225 (1):180–186.
49. Spence J.D. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *International Journal of Stroke* 2006;1:216–221.
50. Hegele R.A. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1996;246:21–38.
51. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P. et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30:841–850.

Поступила 25.05.17 (Received 25.05.17)