

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ЛИЦ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, жесткость артериальной стенки, скорость распространения пульсовой волны.

Ссылка для цитирования: Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П. Оценка показателей жесткости сосудистой стенки у лиц с семейной гиперхолестеринемией без артериальной гипертензии. Кардиология. 2018;58(2):24–32.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ показателей жесткости артериальной стенки (ЖАС) и аугментационного индекса у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ показателей ЖАС у 88 пациентов с нормальным артериальным давлением и с СГХС (средний возраст $41,95 \pm 1,43$ года, 43 (48,9%) мужчины) и у 68 с нормальными показателями липидного состава крови (средний возраст $37,58 \pm 1,02$ года, 21 (30,9%) мужчина). СГХС диагностировали по Голландским диагностическим критериям (Dutch Lipid Clinic Network). Проводили суточное мониторирование артериального давления с оценкой показателей ЖАС. **Результаты.** Для группы пациентов с СГХС без артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца характерен более высокий уровень скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) – $7,99 \pm 0,17$ м/с по сравнению с $6,87 \pm 0,10$ м/с у нормотензивных лиц с нормальным липидным составом крови. Выявлены статистически значимые изменения свойств как прямой, так и отраженной волны у пациентов с СГХС по мере увеличения возраста. По мере увеличения индекса массы тела в большей степени менялись свойства отраженной волны и вариабельность СРПВ. **Заключение.** У пациентов с СГХС уже на доклинических стадиях происходит более выраженное изменение свойств сосудистой стенки, чем у лиц с нормальным липидным составом крови.

Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tikhova G. P.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

ASSESSMENT OF VASCULAR STIFFNESS IN NORMOTENSIVE PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Keywords: familial hypercholesterolemia; arterial stiffness; pulse wave velocity.

For citation: Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tikhova G. P. Assessment of Vascular Stiffness in Normotensive Patients With Familial Hypercholesterolemia. Kardiologiya. 2018;58(2):24–32.

SUMMARY

Aim: to analyze parameters of vascular stiffness and augmentation index in patients with familial hypercholesterolemia (FH). **Materials and methods.** We compared parameters of vascular stiffness of 88 normotensive FH patients (mean age 41.95 ± 1.43 years, 43 men [48.9%]) and 68 subjects with normal blood lipid spectrum (mean age 37.58 ± 1.02 years, 21 men [30.9%]). FH was diagnosed according to the criteria of the Dutch Lipid Clinic Network. Examination included lipid profile, 24-hour blood pressure (BP) monitoring with assessment of arterial stiffness. **Results.** Normotensive FH patients had higher pulse wave velocity (PWV) (7.99 ± 0.17 m/s) in comparison with patients with normal lipid spectrum (6.87 ± 0.10 m/s), $p < 0.05$. In patients with FH significant changes of properties of both direct and reflected waves were also detected with increasing age. Increasing BMI in FH patients was associated with greater changes of the reflected wave and PWV variability. **Conclusion.** Changes of properties of vascular wall in FH patients even at preclinical stages are more pronounced than in subjects with normal blood lipid profile.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – генетически обусловленное заболевание, приводящее к повышению уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и сопровождающееся повышенным риском развития коронарного атеросклероза у лиц более молодого возраста, чем в популяции [1, 2]. Однако даже у пациентов с СГХС риск раз-

вития ишемической болезни сердца (ИБС) достаточно вариателен.

В последние годы было представлено большое количество данных, подтверждающих значение жесткости артериальной стенки (ЖАС) как важного независимого предиктора сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [3]. Стенка аорты суммирует и «нака-

пливает» неблагоприятные воздействия на сердечно-сосудистую систему, даже если они носят не только стабильный, но и нестабильный характер, например, эпизодические параметры артериального давления (АД), гликемия, гиперлипидемия и т.д., причем очень важно, что этот процесс определяется индивидуальной чувствительностью индивидуума к неблагоприятным воздействиям [4].

Приведенные особенности позволяют рассматривать ригидность аорты с еще одной стороны – в качестве показателя «объективного биологического возраста» артериальной системы [3, 5]. Представление об артериальной стенке как о «накопителе» повреждающего воздействия традиционных и других факторов риска (ФР) легло в основу концепции раннего (преждевременного) старения сосудов и стратегий лечения, направленных на замедление этого процесса [5]. Концепция раннего сосудистого старения позволяет достаточно рано выявлять лиц с повышенным риском развития ССЗ.

Наиболее широко используемым показателем, характеризующим ЖАС, является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Результаты мета-анализа 16 популяционных исследований, включивших 17 635 пациентов, показали, что СРПВ на каротидно-фemorальном отрезке сосудистого русла (кфСРПВ) является независимым ФР смерти от ССЗ, а использование этого показателя позволяет улучшить прогнозирование [6]. Кроме того, в настоящее время СРПВ может рассматриваться как критерий эффективности проводимой терапии [7].

Цель исследования: выполнить сравнительный анализ показателей ЖАС и индекса аугментации (ИА) у пациентов с СГХС.

Материал и методы

В исследование были включены 156 пациентов: 88 пациентов с нормальным АД с СГХС (средний возраст $41,95 \pm 1,43$ года, 43 (48,9%) мужчины) и 68 с нормальными показателями липидного состава крови (средний возраст $37,58 \pm 1,02$ года, 21 (30,9%) мужчина), которые составили группу контроля.

Критерии включения: СГХС, отсутствие артериальной гипертензии и ИБС в анамнезе, возраст старше 18 лет. Критериями исключения были возраст <18 лет, артериальная гипертензия (АГ), наличие у пациента в анамнезе гиполлипидемической и гипотензивной терапии, ИБС.

Большинство обследованных были русской национальности, проживали в Петрозаводске и в Республике Карелия.

У пациента исключали наличие АГ, если, по данным суточного мониторирования АД (СМАД), среднесуточное систолическое АД (САД) составляло менее 130 мм рт. ст., среднесуточное диастолическое АД (ДАД) менее 80 мм рт. ст., и при этом они не получали гипотензивную терапию [8].

Анализ показателей ЖАС проводили с помощью бифункционального СМАД с оценкой функции сосудистой жесткости. Анализ ригидности артерий выполняли с помощью технологии «Vasotens» [9]. Нами оценивались следующие показатели: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), утренний подъем систолического артериального давления (УПСАД), утренний подъем диастолического артериального давления (УПДАД); пульсовое давление (ПД), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ); СРПВ приведенная – СРПВ, соотношенная к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин; вариабельность СРПВ (вСРПВ); индекс ригидности артерий (ASI); время максимального подъема АД (dp/dt_{max}); AASI (ambulatory artery stiffness index) – амбулаторно измеренный ASI; RWTT (reflected wave transit time) – время распространения отраженной волны; индекс аугментации (ИА); индекс амплификации пульсовой волны (PPA); индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR); длительность периода изгнания (ЕД).

Диагноз СГХС устанавливали на основании Голландских диагностических критериев (Dutch Lipid Clinic Network) [10].

У всех обследованных определяли показатели липидного состава крови, глюкозы, электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоЭКГ), триплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ТС БЦА). Анализ липидов крови проводили на анализаторе «Cobas Integra 400+». Общий холестерин (ОХС), ХС ЛНП, триглицериды (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом. ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) определяли ферментативным колориметрическим методом без предварительной преципитации (прямым методом). ЭхоЭКГ и ТС БЦА проводили на аппарате «VIVID 7».

В работе оценивали следующие ФР: избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$), курение.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Использовали методы описательной статистики, линейный регрессионный анализ. Уровень статистической значимости для принятия гипотезы о статистически значимом различии был принят равным 0,05.

Результаты

Показатели ОХС, ХС ЛНП и уровня ТГ были достоверно выше у пациентов с СГХС. Так, уровень ОХС составил $8,72 \pm 0,17$ ммоль/л по сравнению с $4,57 \pm 0,09$ ммоль/л в группе контроля, уровень ХС ЛНП $6,04 \pm 0,15$ ммоль/л и $2,64 \pm 0,10$ ммоль/л соответственно, уровень ТГ $1,78 \pm 0,13$ ммоль/л у пациен-

Таблица 1. Показатели липидного состава крови и клинические данные пациентов с СГХС по сравнению с группой контроля

Показатель	Группа СГХС (n=88)	Группа контроля (n=68)	p
ОХС, ммоль/л	8,72±0,17	4,57±0,09	<0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	6,04±0,15	2,64±0,10	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,78± 0,13	1,15±0,10	<0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,59±0,06	1,50±0,05	>0,05
Коэффициент атерогенности	5,14±0,27	2,29±0,15	<0,05
ХС-неЛВП, ммоль/л	7,21±0,18	3,05±0,11	<0,05
ИМТ, кг/м ²	26,41±0,51	23,95±0,48	0,001
Окружность талии, см	87,75±1,89	79,81±1,41	0,001
САД, мм рт. ст.	119,03±2,41	113,08±2,00	0,065
ДАД, мм рт. ст.	73,59±1,00	69,81±0,84	0,065
СрАД, мм рт. ст.	89,76±1,05	83,75±0,89	0,001

Здесь и в табл. 2: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СрАД – среднее артериальное давление.

Таблица 2. Параметры ЖАС у больных СГХС по сравнению с группой с нормальными показателями липидного состава крови

Показатель	Группа СГХС (n=88)	Группа контроля (n=68)	p
СРПВ, м/с	7,99±0,17	6,87±0,10	0,0001
ИА, %	-36,71±2,48	-45,22±1,76	0,008
вСРПВ, м/с	1,00±0,05	0,84±0,04	0,012
СРПВ привед., м/с	6,95±0,16	6,09±0,12	0,0001
ИА привед. в аорте, %	14,32±4,50	4,35±1,15	0,044
ПД, мм рт. ст.	48,08±0,78	44,78±0,81	0,004
ASI, мм рт. ст.	130,80±1,84	127,74±1,96	0,256
AASI	0,34±0,02	0,34±0,03	0,939
dp/dt _{max} , мм рт. ст./с	611,47±18,75	613,72±15,32	0,927
RWTГ, мс	140,41±1,25	148,72±1,08	<0,05
RWTГ привед., мс	156,25±1,67	165,46±1,58	<0,05
PPA привед., %	135,71±1,69	133,02±0,77	0,166
ЕД привед., мс	315,96±5,21	316,85±2,39	0,882
SEVR привед., %	141,01±2,24	145,54±3,27	0,247
ПД в аорте, мм рт. ст.	38,40±2,11	33,74±0,53	0,042

Здесь и в табл. 3–7: СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; СРПВ привед. – СРПВ, соотношенная к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин; вСРПВ – вариабельность СРПВ; ASI – индекс ригидности артерий; dp/dt_{max} – время максимального подъема АД; AASI (ambulatory artery stiffness index) – амбулаторно измеренный ASI; RWTГ (reflected wave transit time) – время распространения отраженной волны; ИА – индекс аугментации; PPA – индекс амплификации пульсовой волны; SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока; ПД – пульсовое давление; ЕД – длительность периода изгнания; ЧСС – частота сердечных сокращений.

тов с СГХС и 1,15±0,10 ммоль/л в группе контроля. Уровень ХС ЛВП в обеих группах достоверно не различался. Достоверно выше в группе пациентов был также и уровень ХС-не ЛПВП (он составил 7,21±0,18 ммоль/л по сравнению с 3,05±0,11 ммоль/л в группе пациентов с нормальными показателями липидного спектра). Уровни САД и ДАД были сопоставимы в обеих группах. ИМТ и окружность талии были больше в группе у пациентов с СГХС (табл. 1).

Параметры изменений сосудистой стенки у больных СГХС по сравнению с группой пациентов с нормальными показателями липидного состава крови приведены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, СРПВ у пациентов с СГХС была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным липидным составом крови (p=0,0001).

При этом следует обратить внимание, что анализ показателей ЖАС проводился у лиц без АГ и ИБС.

Кроме того, при сравнении групп наблюдения были выявлены достоверные изменения показателей вариабельности СРПВ в течение суток и показателей, характеризующих распространение отраженной волны. Достоверных различий показателей индекса ЖАС, амбулаторного индекса ригидности не выявлено. Достоверных различий по уровню субэндокардиального кровотока (SEVR) в двух группах также выявить не удалось, что, вероятно, связано с критериями отбора пациентов – пациенты с ИБС и АГ в исследование не включались.

Таким образом, следует отметить, что уже на ранних стадиях (отсутствие клинически значимых проявлений)

Таблица 3. Параметры ЖАС у больных СГХС в зависимости от ИМТ

Показатель	ИМТ <25 кг/м ² (n=31)	ИМТ ≥25 кг/м ² (n=42)	p
СРПВ, м/с	8,06±1,2	7,98±0,4	0,810
ИА привед., %	-43,19±1,7	-32,71±3,2	0,040
вСРПВ, м/с	1,039±0,03	0,964±0,04	0,411
СРПВ привед., м/с	6,97±0,7	6,95±1,8	0,956
ИА привед. в аорте, %	17,43±1,1	12,80±1,3	0,489
ПД, мм рт. ст.	46,90±2,4	49,26±4,2	0,139
ASI, мм рт. ст.	126,68±11,2	133,67±3,5	0,065
AASI	0,33±0,03	0,35±0,02	0,645
dp/dt _{max} , мм рт. ст./с	629,93±13,1	602,60±15,4	0,476
RWTP, мс	140,23±12,3	140,71±8,1	0,868
RWTP привед., мс	156,71±11,5	156,12±9,7	0,868
PPA привед., %	137,07±11,7	132,40±2,5	0,019
ЕД привед., мс	302,67±13,8	325,28±11,3	0,038
SEVR привед., %	137,73±12,5	142,68±13,2	0,294
ПД в аорте, мм рт. ст.	35,48±4,7	40,95±3,2	0,222

Здесь и в табл. 4: ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 4. Параметры, характеризующие свойства сосудистой стенки в зависимости от уровня ИМТ, у пациентов с нормальными показателями липидного состава крови

Показатель	ИМТ менее 25 кг/м ² (n=37)	ИМТ ≥ 25 кг/м ² (n=27)	p
СРПВ, м/с	6,73±0,4	7,09±0,8	0,084
ИА привед., %	-46,22±5,6	-43,63	0,482
вСРПВ, м/с	0,85±0,01	0,85±0,03	0,991
СРПВ привед., м/с	6,08±0,09	6,11±1,2	0,913
ИА привед. в аорте, %	4,03±0,05	4,70±0,9	0,778
ПД, мм рт. ст.	43,47±17,3	46,85±3,5	0,042
ASI, мм рт. ст.	126,03±12,2	131,00±13,7	0,217
AASI	0,32±0,08	0,36±0,08	0,634
dp/dt _{max} , мм рт. ст./с	604,19±34,8	633,15±14,9	0,364
RWTP, мс	148,92±14,5	148,41±15,6	0,821
RWTP привед., мс	162,75±13,3	168,96±15,9	0,059
PPA привед., %	132,78±10,2	133,41±12,8	0,694
ЕД привед., мс	314,92±11,4	319,44±19,8	0,367
SEVR привед., %	151,47±14,8	136,26±21,2	0,012
ПД в аорте, мм рт. ст.	32,80±3,8	35,15±3,9	0,032

у пациентов с СГХС происходят изменения свойств сосудистой стенки.

Нами также было проанализировано изменение показателей, характеризующих свойства сосудистой стенки в зависимости от ИМТ (табл. 3).

У пациентов с СГХС по мере увеличения ИМТ достоверных изменений уровня СРПВ не было. Однако следует отметить, что у пациентов с более высоким ИМТ увеличивается длительность периода изгнания (p=0,038) и статистически значимо изменяется индекс амплификации пульсовой волны (p=0,019).

В табл. 4 представлены изменения показателей, характеризующих свойства сосудистой стенки в зависимости от ИМТ, у пациентов с нормальными показателями липидного состава крови.

Как видно из представленных данных, у лиц с нормальными показателями липидного состава крови по мере увеличения ИМТ статистически значимо изменяется только периферическое пульсовое давление (p=0,04). В отличие от пациентов с СГХС статистически значимо не меняются индекс амплификации пульсовой волны и длительность периода изгнания, что может свидетельствовать о важной роли ГХС в качестве аддитивного ФР ожирения.

Курение, статистически значимо не изменив показатели ЖАС и свойства отраженной волны у пациентов с СГХС, достоверно изменило скорости утреннего подъема САД, ДАД и ассоциировалось с более высокими уровнями САД, ДАД и пульсового давления в аорте, что вероятно, было спровоцировано вазоспазмом (табл. 5). Так, уровень УПСАД у некурящих пациен-

Таблица 5. Показатели АД у пациентов с СГХС и в группе контроля в зависимости от курения

Показатель, мм рт. ст.	Группа СГХС		Р	Группа контроля		Р
	не курившие (n=51)	курившие (n=14)		курившие (n=14)	не курившие (n=41)	
УПСАД	39,35±3,8	53,54±7,6	0,003	33,61±1,4	35,54±1,3	0,60
УПДАД	31,24±3,2	39,15±8,5	0,04	27,83±2,7	32,31±3,5	0,16
САД в аорте	109,78±11,3	116,92±9,7	0,04	103,33±11,8	103,57±10,1	0,93
ДАД в аорте	73,42±6,7	92,33±8,9	0,02	69,88±7,6	70,21±6,9	0,88
ПД в аорте	36,31±4,5	50,67±4,7	0,02	33,68±3,8	33,43±4,3	0,86

АД – артериальное давление; УПСАД – утренний подъем систолического артериального давления, УПДАД – утренний подъем диастолического артериального давления; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление.

тов с СГХС составил 39,35±3,8 мм рт. ст. по сравнению с курившими – 53,54±7,6 мм рт. ст. соответственно (p=0,003). Уровень УПДАД некуривших пациентов с СГХС составил 31,24±3,2 мм рт. ст. по сравнению с 39,15±8,5 мм рт. ст. у куривших (p=0,04).

Уровень систолического давления в аорте у некуривших составил 109,78±11,3 мм рт. ст. по сравнению с курившими 116,92±9,7 мм рт. ст. (p=0,04). Значимо выше у куривших был и уровень диастолического давления в аорте, составивший 92,33±8,9 мм рт. ст. по сравнению с 73,42±6,7 мм рт. ст. у некуривших (p=0,02). Различалось достоверно также и центральное пульсовое давление, так у куривших с СГХС оно составило 36,31±4,5 мм рт. ст., в то время как у куривших 50,67±4,7 мм рт. ст. (p=0,02).

Подобных изменений УПСАД, УПДАД и центральных показателей у курящих лиц в группе контроля выявлено не было.

Нами также было проанализировано влияние пола на показатели ЖАС и центрального АД у пациентов с СГХС (табл. 6).

Следует отметить, что у мужчин как из группы СГХС, так и из группы контроля уровень САД был выше, чем у женщин, составив в группе СГХС у мужчин 124,22±11,3 мм рт. ст. по сравнению с 114,10±0,03 мм рт. ст. у женщин (p=0,03). В группе пациентов с нормальными показателями липидного спектра у муж-

чин 118,73±3,7 мм рт. ст. по сравнению с женщинами 109,21±11,5 мм рт. ст. (p=0,017).

У мужчин с СГХС показатели, отражающие значение СРПВ привед. были достоверно выше, чем у женщин, составив соответственно 7,27±0,4 м/с по сравнению с 6,64±0,3 м/с (p=0,04). Подобных изменений в группе пациентов с нормальными показателями липидного спектра выявлено не было.

Пульсовое давление также значимо отличалось между мужчинами и женщинами в двух подгруппах. Так, у пациентов с СГХС оно составило соответственно 49,72±3,4 мм рт. ст. по сравнению с 46,56±4,8 мм рт. ст. (p=0,04). Аналогичная закономерность выявлена и в группе пациентов с нормальным липидным спектром (контроля). Пульсовое давление составило у мужчин 48,23±3,9 мм рт. ст., по сравнению с женщинами 42,49±4,2 мм рт. ст. (p=0,001). Однако в отличие от аутентичного индекса значимых различий между мужчинами и женщинами из группы СГХС и контроля выявлено не было.

Уровень показателя dp/dt_{max} – время максимального подъема АД (мм рт. ст./с) – достоверно различался между мужчинами и женщинами как в группе СГХС, так и в группе контроля. Так, оно составило у мужчин в группе СГХС 650,89±13,6 мм рт. ст./с, в то время как у женщин с СГХС 574,13±14,9 мм рт. ст./с (p=0,03); у пациентов с нормальными показателями липидно-

Таблица 6. Гендерные различия показателей ЖАС и центральной гемодинамики

Показатель	Группа СГХС		Р	Группа контроля		Р
	мужчины (n=37)	женщины (n=39)		мужчины (n=26)	женщины (n=39)	
СРПВ привед., м/с	7,27±0,4	6,64±0,3	0,04	6,08±0,6	6,10±0,7	0,919
Aix привед., %	-42,00±5,6	-31,82±5,4	0,03	-51,19±6,9	-41,23±3,9	0,005
ПД, мм рт. ст.	49,72±3,4	46,56±4,8	0,04	48,23±7,9	42,49±4,2	0,001
dp/dt_{max} , мм рт. ст./с	650,89±13,6	574,13±14,9	0,03	653,27±13,2	587,36±14,9	0,033
САД, мм рт. ст.	124,22±11,3	114,10±0,03	0,03	118,73±3,7	109,21±11,5	0,017
ПД в аорте, мм рт. ст.	40,69±4,8	36,11±2,9	0,28	35,31±1,5	32,69±2,9	0,014
ASI, мм рт. ст.	129,78±5,9	131,74±8,7	0,59	136,65±9,4	121,79±8,4	0,0001
AASI	0,36±0,01	0,32±0,06	0,36	0,42±0,03	0,28±0,03	0,037
PPA привед., %	137,14±11,2	134,32±9,4	0,41	136,15±7,4	130,92±8,6	0,001
ЕД привед., мс	311,14±9,7	320,65±12,9	0,37	303,77±10,8	325,56±17,8	0,001
Aix в аорте привед., %	7,67±0,8	20,78±2,7	0,15	-0,73±0,04	7,74±0,9	0,001

го спектра время максимального подъема АД также было значимо выше у мужчин, чем у женщин, составив соответственно $653,27 \pm 13,2$ мм рт. ст./с по сравнению с $587,36 \pm 14,9$ мм рт. ст./с ($p=0,033$). Значимых различий между мужчинами из группы СГХС по сравнению с мужчинами из группы с нормальным липидным спектром и женщинами из двух групп выявлено не было.

Пульсовое давление в аорте различалось значимо между мужчинами и женщинами у пациентов с нормальными показателями липидного спектра, составив соответственно $35,31 \pm 1,5$ мм рт. ст. и $32,69 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p=0,014$). У пациентов из группы СГХС значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Показатели артериального индекса ригидности, амбулаторного индекса артериальной жесткости, индекса амплификации пульсовой волны, периода изгнания и индекса аугментации в аорте достоверно отличались между мужчинами и женщинами в группе пациентов с нормальными показателями липидного спектра. Их значения у мужчин были значимо «хуже» (см. табл. 6). Однако в группе пациентов с СГХС значимых различий этих показателей между мужчинами и женщинами выявлено не было. Более того, индекс ригидности артерий у женщин с СГХС был даже выше, чем у мужчин, составив $131,74 \pm 8,7$ мм рт. ст. по сравнению с $129,78 \pm 5,9$ мм рт. ст. Возможно, это свидетельствует о том, что ряд показателей, отражающих субклиническое поражение артерий у женщин с СГХС даже более выражено, чем у мужчин с СГХС. У женщин интервал СРПВ сред. составлял 6,5–8, тогда как у мужчин – 4,5–11, т.е. СРПВ сред. у мужчин имела больший диапазон колебаний, чем у женщин. Кроме того, у женщин показатель СРПВ при проведении регрессионного анализа практически не имел связи с массой тела и зависел только от уровня ОХС, тогда как у мужчин СРПВ сред. статистически значимо зависит как от уровня ОХС, так и от массы тела. Ниже приведена цветовая шкала (рис. 1), позволяющая оценить у женщин влияние на уровень СРПВ сред. (PWVmean) уровня ОХС (ТС) и массы тела.

По результатам регрессионного анализа нами была выведена формула расчета СРПВ сред. для мужчин и женщин:

$$\begin{aligned} \text{СРПВ сред. (женщины)} &= 6,0377 + 0,1552 \cdot x + 0,0031 \cdot y, \\ \text{СРПВ сред. (мужчины)} &= 3,1191 + 0,2858 \cdot x + 0,0354 \cdot y. \end{aligned}$$

Нами также было проанализировано влияние возраста на показатели ЖАС, центральной гемодинамики и индекса аугментации у пациентов с СГХС (табл. 7).

Как видно из представленных данных, у пациентов с СГХС старше 40 лет статистически значимо увеличивается СРПВ (оценивался показатель, приведенный к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 уд/мин, чтобы исключить влияние этих гемодинамических показателей).

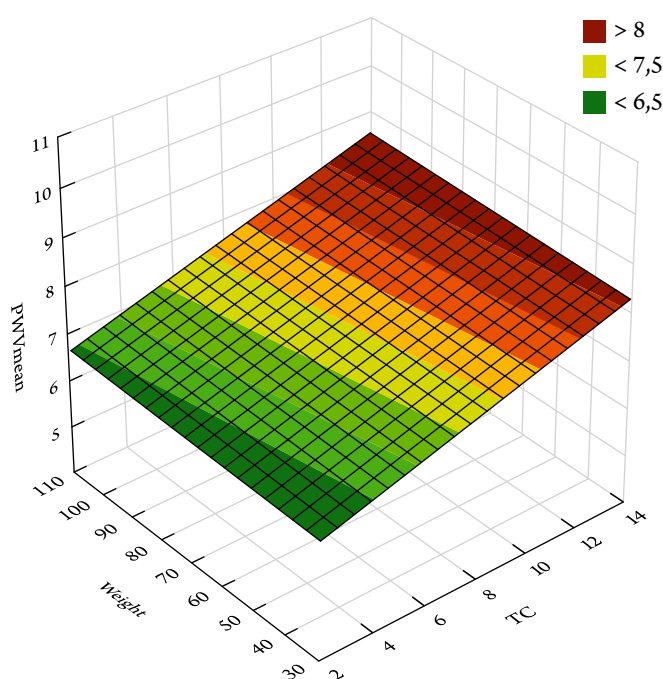


Рис. 1. Влияние уровня общего холестерина и индекса массы тела на СРПВ у женщин.

PWVmean – СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; TC – ОХС – общий холестерин.

У пациентов старше 60 лет статистически значимого увеличения СРПВ не происходит по сравнению с пациентами среднего возраста. В целом как у лиц моложе 40 лет, так и у лиц старше 40 лет уровень СРПВ у пациентов с СГХС выше, чем у лиц с нормальными показателями липидного состава крови.

Время распространения скорости отраженной волны (RWTT) также статистически значимо изменялось с возрастом у пациентов с СГХС ($p=0,007$). Сходные изменения данного показателя с возрастом наблюдались и у пациентов с нормальным липидным составом крови ($p=0,005$). Подобные изменения с возрастом наблюдались и для приведенного показателя времени распространения отраженной волны (т.е. для показателя, для которого исключено влияние таких гемодинамических составляющих, как пульс и давление), как у пациентов с СГХС ($p=0,004$), так и у лиц с нормальным липидным составом крови ($p=0,0006$).

ASI в группе пациентов с СГХС с возрастом достоверно не изменялся, хотя наблюдалась тенденция к его увеличению. В то же время у лиц с нормальным липидным составом крови наблюдалось достоверное увеличение уровня этого показателя с возрастом ($p=0,04$). Следует отметить, что наибольшие различия этого показателя между группами СГХС и контроля были выявлены в возрасте от 40–60 лет ($p<0,05$), в то время как у лиц молодого возраста статистически значимого различия этого показателя выявлено не было.

Таблица 7. Показатели ЖАС, центральной гемодинамики и индекса аугментации в возрастных группах пациентов с СГХС

Показатель	Группа СГХС			p	Группа контроля			p
	<40 лет (n=34)	40–60 лет (n=31)	старше 60 лет (n=11)		<40 лет (n=52)	40–60 лет (n=13)		
СРПВ привеД., м/с	6,50±0,04	7,39±0,7	7,09±0,6	0,03	5,96±0,04	6,62±0,3	0,03	
Aix привеД., %	–44,21±5,7	–37,13±4,3	–13,00±1,6	0,0004	–49,06±4,9	–29,85±3,4	<0,0001	
dp/dt _{max} , мм рт. ст./с	664,70±13,1	605,16±11,3	455,40±23,5	0,003	632,90±21,5	537,00±19,8	0,01	
RWTГ, мс	143,35±10,9	138,9±9,6	135,55±11,4	0,0073	150,19±18,8	142,85±12,7	0,005	
RWTГ привеД., мс	160,97±9,7	153,71±12,6	148,82±13,7	0,004	168,06±7,3	155,08±12,8	0,0006	
ПД, мм рт. ст.	48,76±7,5	48,87±8,9	43,82±9,8	0,09	45,65±5,4	41,31±4,8	0,03	
ASI, мм рт. ст.	130,21±9,4	129,19±9,5	137,09±13,3	0,202	129,73±8,9	119,77±14,3	0,04	
ED, мм рт. ст.	307,09±15,8	316,84±17,7	345,44±26,8	0,08	312,96±9,6	332,38±11,1	0,001	
Aix в аорте привеД., %	15,70±0,8	10,10±1,2	23,78±2,9	0,479	1,77±0,05	14,69±1,9	<0,0001	

В обеих группах с возрастом отмечалось статистически значимое изменение времени подъема САД. Отмечалось также статистически значимое изменение с возрастом времени изгнания. У пациентов с нормальными показателями липидного состава крови также наблюдались с возрастом статистически значимые изменения времени изгнания. При проведении кластерного анализа было выявлено, что у пациентов моложе 35 лет с СГХС показатели состояния сосудов не имеют выраженных нарушений, несмотря на наличие очевидной ГХС, клинически значимые изменения показателей ЖАС у пациентов с СГХС начинаются в более старшем возрасте.

Обсуждение

Предполагается, что ХС и его окисленные формы могут оказывать прямое негативное действие на стенку артерий: повреждают эластин и способствуют накоплению кальция в стенке сосуда, оказывают провоспалительное действие, вызывая структурно-функциональные изменения, приводящие к повышению ЖАС [11, 12]. Но при измерении СРПВ в аорте у пациентов с ГХС были получены противоречивые данные: от положительной корреляции с ГХС [13, 14] до отрицательной [15], или отсутствие связи с уровнем ХС [16]. Так, по данным М. Pirro и соавт., СРПВ в аорте у нелеченных больных (60 человек, возраст 57±14 лет) с ГХС положительно коррелирует с уровнем ОХС и ХС ЛНП [13]. В исследовании I.B. Wilkinson и соавт. было показано, что у больных с ГХС (несемейной) повышены ИА центральной пульсовой волны и кфСРПВ, а также выявлена положительная корреляция с уровнем ОХС и ХС ЛНП [14]. В исследовании К. D. Hopkins и соавт. (38 человек с нормальным АД), напротив, была показана обратная связь между уровнем ОХС и ХС ЛНП и СРПВ в аорте [15]. При этом в работе А. Taquet и соавт. при обследовании 429 здоровых женщин среднего возраста взаимосвязь между уровнем ХС и СРПВ в аорте не выявлена [16].

При СГХС не только концентрация ХС в плазме крови значительно выше, чем в исследуемых популяциях с ГХС, но и длительность влияния на сосудистую стенку повы-

шенной концентрации ХС дольше (с детства), что может приводить к особым изменениям эластичности артерий, свойственным именно больным СГХС. Ранее полученные данные о жесткости артерий у больных СГХС, у которых ГХС является ведущим клиническим признаком, противоречивы. В одном из первых исследований ЖАС у больных СГХС E.D. Lehmann и соавт. показали достоверное увеличение коэффициента растяжимости аорты у молодых пациентов (20 человек, средний возраст 15 лет) [17]. В то же время С. Pitsavos и соавт., обследовав 60 больных (37±11 лет), ранее не получавших гиполипидемическую терапию, выявили повышение индекса ЖАС и снижение коэффициента растяжимости аорты у больных СГХС по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ХС [18]. А в работе J. O. Toikka и соавт. (10 человек в возрасте 33±8 лет) не были получены достоверные различия растяжимости аорты и сонных артерий между группами больных СГХС и здоровых лиц [19]. При исследовании с участием 16 больных СГХС (54±8 лет) Y. Tomochika и соавт. выявили достоверное увеличение индекса жесткости аорты, положительно коррелирующее с возрастом [20]. С. Giannattasio и соавт. сначала в группе из 8 больных СГХС показали, а затем у 13 больных подтвердили снижение коэффициента растяжимости лучевой артерии у больных СГХС [21, 22]. В работе L.R. Martinez и соавт. кфСРПВ у 89 больных СГХС была достоверно выше, чем у здоровых. Корреляции кфСРПВ с уровнем ОХС и ХС ЛНП найдены не были, но установлена корреляция с возрастом [23]. В работе Н. М. Cheng и соавт. была получена статистически значимо большая СРПВ на плечелодыжечном отрезке сосудистого русла у больных с генетически подтвержденной СГХС по сравнению с их родственниками без СГХС и уровнем ХС ЛНП <130 мг/дл. Кроме того, было показано, что повышенный уровень С-реактивного белка является независимым предиктором повышения СРПВ у больных СГХС [24].

Таким образом, большинство исследований, оценивающих ЖАС у больных СГХС, свидетельствуют о снижении эластических свойств артерий. В то же время результаты,

за исключением исследования С. Pitsavos и соавт. [18], получены в группах больных, включавших пациентов, которые ранее получали гиполипидемическую терапию, что делает полученные данные недостаточно объективными. В нашем исследовании у 88 пациентов с СГХС без терапии статинами и гипотензивной терапии было выявлено более выраженное изменение СРПВ, а также параметров, характеризующих свойства распространения отраженной волны.

Вероятно, у больных СГХС на повышение ЖАС способны влиять те же клиничко-биохимические показатели, что и в общей популяции [25]. Нами также было показано влияние ИМТ, пола, возраста на показатели ЖАС у пациентов с СГХС.

Не исключено, что для пациентов с СГХС характерно более раннее вовлечение каротидного бассейна по сравнению с аортальным в процесс снижения эластичности артерий у больных СГХС. Более того, динамика увеличения ЖАС изменяется с 30 лет, т. е. не с детства, когда у больных СГХС уже существует ГХС, и не в более старшем возрасте, как следствие тяжелого атеросклероза [26]. Нами также были получены данные о том, что максимальные изменения сосудистой стенки у пациентов с СГХС происходят в возрасте 30–35 лет. Аорта – сосуд преимущественно эластического типа, а сонные артерии – мышечно-эластического [27], в связи с чем аорта и сонные артерии, вероятно, по-разному отвечают на такой инициирующий патогенетический фактор, как ГХС, особенно в отсутствие других факторов атеросклероза.

Заключение

При анализе показателей жесткости сосудистой стенки обнаружено, что у пациентов с семейной гиперхолестеринемией без артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца характерен более высокий уровень скорости распространения пульсовой волны, были также выявлены изменения времени распространения отраженной волны.

Курение, статистически значимо не изменив показатели жесткости сосудистой стенки и свойства отра-

женной волны у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, достоверно изменило скорости утреннего подъема систолического и диастолического артериального давления и ассоциировалось с более высокими уровнями аортального систолического, диастолического и пульсового давления.

У мужчин с семейной гиперхолестеринемией показатели, отражающие приведенную скорость распространения пульсовой волны, были достоверно выше, чем у женщин. Подобных изменений в группе пациентов с нормальными показателями липидного состава крови выявлено не было.

Статистически значимые изменения свойств как прямой, так и отраженной пульсовой волны у пациентов с семейной гиперхолестеринемией были также выявлены по мере увеличения возраста.

По мере увеличения индекса массы тела у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в большей степени менялись индекс амплификации пульсовой волны и длительность периода изгнания, что может свидетельствовать о дополнительной отрицательной роли гиперхолестеринемии у пациентов с избыточной массой тела. Скорость распространения отраженной волны у пациентов с нормальными показателями липидного состава крови в отличие от пациентов с семейной гиперхолестеринемией статистически значимо не изменяется, что может свидетельствовать о важной роли гиперхолестеринемии в качестве аддитивного фактора риска развития ожирения.

Таким образом, изучение параметров жесткости артериальной стенки у пациентов с семейной гиперхолестеринемией можно рассматривать как важный дополнительный маркер риска неблагоприятного прогноза, позволяющий своевременно выявлять пациентов с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Работа выполнена в рамках программы стратегического развития ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск

Корнева В. А. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии.

Кузнецова Т. Ю. – д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии.

Тихова Г. П. – научный сотрудник.

E-mail: vikkorneva@mail.ru

Information about the author:

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Victoriya A. Korneva – PhD.

E-mail: vikkorneva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karpov Yu. A., Kukharchuk V. V., Boytsov S. A. Consensus statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *JAD* 2015;2(19):5–16. Russian (Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Бойцов С. А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015;2(19):5–16).
2. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Humphries S. E. et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478–90a.
3. Nilsson P. M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review]. *J Hypertens* 2008;26:1049–1057.
4. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588–2605.
5. Nilsson P. Preventing early vascular aging. *Medicographia* 2012;34:11–16.
6. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction: An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):636–646.
7. Boytsov S. A. Vessels as a base and a target of hypertension. *Consilium Medicum* 2006;1(3):20–27. Russian (Бойцов С. А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии. *Consilium Medicum* 2006;1(3):20–27).
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013;31(7):1281–1357.
9. Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Med Devices* 2013;6:11–15.
10. Kuharchuk V. V. Genetics of lipid disorders. In: Guide to atherosclerosis and coronary heart disease. In book: Chazov E. I., Kuharchuk V. V., Boytsov S. A. Moscow: MediaMedica 2007;78–98. Russian (Кухарчук В. В. Генетика липидных нарушений. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е. И. Чазова, В. В. Кухарчука, С. А. Бойцова: М: Media Medica 2007;78–98).
11. Abedin M., Tintut Y., Demer L. L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(7):1161–1170.
12. Yasmin, McEniery C. M., Wallace S. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(2):372–378.
13. Pirro M., Schillaci G., Savarese G. et al. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 2004;34(5):335–341.
14. Wilkinson I. B., Prasad K., Hall I. R. et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(6):1005–1011.
15. Hopkins K. D., Lehmann E. D., Gosling R. G. et al. Biochemical correlates of aortic distensibility in vivo in normal subjects. *ClinSci (Lond)* 1993;84(6):593–597.
16. Taquet A., Bonithon-Kopp C., Simon A. et al. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur J Epidemiol* 1993;9(3):298–306.
17. Lehmann E. D., Watts G. F., Fatemi-Langroudi B., Gosling R. G. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *ClinSci (Lond)* 1992;83(6):717–721.
18. Pitsavos C., Toutouzas K., Derneis J. et al. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998;135(4): 604–608.
19. Toikka J. O., Niemi P., Ahotupa M. et al. Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 436–441.
20. Tomochika Y., Tanaka N., Ono S. et al. Assessment by transesophageal echography of atherosclerosis of the descending thoracic aorta in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999;83 (5):703–709.
21. Mangoni A. A., Giannattasio C., Carugo S. et al. Changes in the compliance of the radial artery in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *G Ital Cardiol* 1995;25(1): 43–50.
22. Giannattasio C., Mangoni A. A., Failla M. et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124(2):249–260.
23. Martinez L. R., Miname M. H., Bortolotto L. A. et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;200(1):83–88.
24. Cheng H. M., Ye Z. X., Chiou K. R. et al. Vascular stiffness in familial hypercholesterolaemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden. *Eur J Clin Invest* 2007;37(3):197–206.
25. Hirai T., Sasayama S., Kawasaki T., Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80(1): 78–86.
26. Ershova A. I., Meshkov A. N., Boytsov S. A., Balahonova T. V. Modern ultrasound methods and atherosclerosis assessment in patients with familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;10(3):113–123. Russian (Ершова А. И., Мешков А. Н., Бойцов С. А., Балахонова Т. В. Современные возможности ультразвуковых методов оценки атеросклеротического процесса у больных семейной гиперхолестеринемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(3):113–123).
27. Pathophysiology of heart diseases J. Lilly Moscow.: Binom 2010: 672 p. Russian (Патофизиология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Дж. Лили; пер. с англ. 3-е изд., испр. и перераб. М. БИНОМ. Лаборатория знаний 2010; 672 с.)

Поступила 10.10.16 (Received 10.10.16)