

Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза у лиц разного возраста

Гомыранова Н. В., Метельская В. А., Ткачева О. Н., Озерова И. Н., Перова Н. В., Александрович О. В.

ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) как показателя жесткости артерий, и степенью выраженности биохимических факторов, вовлеченных в атеротромбогенез и участвующих в детерминации риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов различного возраста.

Материал и методы. В исследование включены 202 пациента 30-75 лет (М/Ж 68/134) без клинических проявлений атеросклероза. Жесткость/эластичность артерий определяли по СРПВ. Жесткими — биологически "старыми" — считали артерии при СРПВ >10 м/с., эластичными — биологически "молодыми" — при СРПВ ≤ 10 м/с. Биохимические показатели крови определяли стандартными методами.

Результаты. У лиц младшей возрастной группы с жесткими артериями по сравнению с лицами с эластичными сосудами выявлены более высокие уровни глюкозы, инсулина, С-пептида и HOMA-IR. Обнаружена тенденция к более высоким значениям высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и фибриногена. В старшей возрастной группе различий в уровне вЧСРБ и фибриногена не выявлено, но обнаружены более высокие значения глюкозы, С-пептида и HOMA-IR при одном и том же уровне инсулина. При сравнении групп разного возраста с эластичными артериями в старшей группе обнаружены более высокие значения фибриноге-

на и фактора Виллебранда, а также тенденция к повышенному уровню вЧСРБ. У лиц с жесткими артериями >45 лет фактор Виллебранда и фибриноген также были выше. При сравнении разных возрастных групп с эластичными и с жесткими артериями были обнаружены более высокие концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина при одинаковом уровне инсулина, С-пептида и HOMA-IR.

Заключение. Повышенная СРПВ независимо от возраста ассоциируется с нарушениями углеводного обмена в виде сниженной чувствительности тканей к действию инсулина. Ускоренное биологическое старение (повышенная СРПВ в младшей возрастной группе) ассоциировано не только с выраженными нарушениями процессов утилизации глюкозы, но и с начальными проявлениями хронического воспалительного артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию.

Ключевые слова: возраст, биологическое старение, хронологическое старение, скорость распространения пульсовой волны, биохимические маркеры.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 65–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-65-69>

Поступила 27/03-2015

Принята к публикации 15/05-2015

Assessment of the relation between arterial stiffness parameters and atherothrombosis factors in various age groups

Gomyranova N. V., Metelskaya V. A., Tkacheva O. N., Ozerova I. N., Perova N. V., Alexandrovitch O. V.

FSBI "State Scientific-Research Center for Preventive Medicine" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Aim. To study the relation of pulse wave velocity (PWV) as arterial stiffness index, and the level of biochemical factors elevation, that are involved in atherothrombogenesis and play role in determination of cardiovascular risk in various age patients.

Material and methods. Totally 202 patients included at the age 30-75 y.o. (M/F 68/134) without clinical signs of atherosclerosis. Stiffness/elasticity of arteries was assessed by PWV method. Stiff — biologically "old" — we regarded the arteries with PWV more than 10 m/s, elastic — biologically "young" — in PWV ≤ 10 m/s. Biochemical parameters of the blood were assessed by standard methods.

Results. In younger age group with stiff arteries comparing to those with elastic arteries there were higher levels of glucose, insulin, C-peptide and HOMA-IR. There was tendency revealed for higher levels of ultrasensitive C-reactive protein (hsC-rp) and fibrinogen. In older age group there were no

differences in hsC-rp and fibrinogen, but the higher levels of glucose, C-peptide and HOMA-IR found with the same level of insulin. In comparison of different age groups with elastic arteries in older group we found higher levels of fibrinogen and von Willebrand factor; and tendency for higher level of hsC-rp. In persons with stiffer arteries >45 y.o. von Willebrand factor and fibrinogen also were higher. In comparison of different age groups with elastic and stiff arteries we found higher levels of glucose and glycosylated hemoglobin with the same levels of insulin, C-peptide and HOMA-IR.

Conclusion. Increased PWV non-dependent of age is associated with disruptions of carbohydrate metabolism as decreased insulin sensitivity. Accelerated biological ageing (increased PWV in younger age group) is associated not only with significant alterations in glucose utilization processes, but also with initial signs of chronic inflammation of arterial wall and tendency to clot formation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-68-14

e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

[Гомыранова Н. В. — заведующая клинико-диагностической лабораторией, Метельская В. А.* — д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе, Озерова И. Н. — к.б.н., в.н.с. отдела, Перова Н. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела, Александрович О. В. — к.б.н., биолог клинико-диагностической лаборатории].

Key words: age, biological ageing, chronological ageing, pulse wave velocity, biochemical markers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(3): 65–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-65-69>

вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют первенство среди причин заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах, в т.ч. в России. Одним из основных немодифицируемых факторов риска этих заболеваний является хронологический возраст человека. Развивающиеся с возрастом структурно-функциональные, биологические изменения сосудистой стенки создают условия, которые способствуют началу и/или прогрессированию ССЗ [1–3].

В последние годы успехи в изучении биологии сосудов позволили определить некоторые механизмы развития структурных изменений артериальной стенки, которые можно трактовать как ее биологическое старение [4]. Оно может и не зависеть от возраста человека, но включает дисфункцию эндотелия, утолщение стенки артерий, повышение жесткости артерий [3]. Наиболее признанным показателем жесткости и, соответственно, старения сосудистой стенки в настоящее время является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ); ее измерение позволяет количественно оценить процесс биологического старения сосудов [1]. И хотя биологическое старение сосудов пока не входит в состав основных классических общепризнанных факторов риска ССЗ, связанных с атеросклерозом, оно, весьма вероятно, является одним из факторов, определяющих наличие и выраженность остаточного риска этих заболеваний [5–7].

Известно, что суммарный и остаточный риски ССЗ также обусловлены отклонениями ряда биохимических показателей крови, детерминирующих развитие атеротромбоза, в число которых входят нарушения спектра липопротеинов — основной системы транспорта липидов, перекисного окисления липидов, воспалительного компонента, инсулин-зависимой утилизации глюкозы, факторов тромбообразования.

Целью исследования является изучение взаимосвязи между СРПВ — показателем жесткости артерий и выраженностью биохимических факторов, вовлеченных в патогенез атеротромбоза и участвующих в формировании риска ССЗ у пациентов различного возраста.

Материал и методы

Исследование является открытым, одномоментным, нерандомизированным. При включении в исследование все пациенты подписали информированное согласие. В исследование включены 202 пациента обоего пола 30–75

лет, 68 мужчин и 134 женщины, прошедших амбулаторное обследование в ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России, не имевших клинических проявлений атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, включая инсульт, периферический атеросклероз, включая перемежающуюся хромоту), и не получавших регулярной терапии сердечно-сосудистыми препаратами. Клиническое обследование пациентов было проведено сотрудниками Отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России.

Жесткость сосудов определяли по СРПВ с помощью прибора “SphygmoCor” (AtCorMedical, Австралия). Жесткими — биологически “старыми” — считали артерии при СРПВ >10 м/с., эластичными — биологически “молодыми” — считали сосуды с СРПВ ≤10 м/с [3].

Забор крови производили утром натощак из локтевой вены, спустя 12 ч после последнего приема пищи. Из крови выделяли сыворотку или плазму (при определении показателей гемостаза) путем центрифугирования при 1000g в течение 15 мин.

Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе “Сапфир-400” (Япония) с помощью ферментных наборов фирмы Diasys.

Концентрацию инсулина и С-пептида определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированном иммунохимическом анализаторе “ARCHITECT i2000sr” (США). Инсулинорезистентность оценивали методом расчета индекса HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment) по данным измерения концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак: [Концентрация глюкозы в крови натощак, ммоль/л] • [Концентрация инсулина в крови натощак, мкЕд/мл] / 22,5.

Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) было выполнено высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с использованием карбоксилированных полистироловых частиц на биохимическом анализаторе “Сапфир 400” (Япония). Концентрацию фибриногена определяли в плазме крови хромогенным методом на коагулометрическом анализаторе “ACL Elite” (США). Активность фактора Виллебранда оценивали с помощью латексного иммунотурбидиметрического анализа на том же анализаторе. Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли количественным иммунотурбидиметрическим методом с усилением латексными частицами, без измерения общего гемоглобина на анализаторе “Сапфир-400” (Япония) с помощью набора фирмы “ДиаС” (Германия).

При статистическом анализе результатов использовали пакет статистических программ Statistica 6.0. Полученные результаты представлены как медиана (Ме) и размах (мин-макс). Для сравнения параметров между группами применен Манн-Уитни U-тест. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Таблица 1

Биохимические показатели крови в разных возрастных группах (Ме; мин-макс)

Показатели	Возраст		p
	≤45лет n=86; м/ж 34/52	>45лет n=116; м/ж 34/82	
СРПВ, м/сек	9,3 (5,4-13,7)	11,0 (6,7-22,7)	0,0018
Фактор Виллебранда, %	87,1 (28,7-150,0)	108,5 (6,6-238,0)	0,0003
вЧСРБ, мг/л	1,9 (0,0-35,6)	2,4 (0,3-36,0)	0,0497
Фибриноген, г/л	3,06 (1,80-4,34)	3,46 (2,44-5,64)	0,0015
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (3,6-12,5)	5,6 (3,8-11,5)	0,0002
Инсулин, мкЕд/мл	6,8 (1,0-33,5)	7,2 (3,1-25,4)	0,2420
С-пептид, мг/л	1,50 (0,59-4,63)	1,85 (0,64-3,92)	0,0389
HbA _{1c} , %	5,1 (3,3-7,3)	5,2 (4,0-8,4)	0,0015
НОМА-IR	1,58 (0,26-10,10)	1,76 (0,62-8,92)	0,0760

Примечание: p — достоверность различий между группами по Манн-Уитни U-тесту.

Таблица 2

Биохимические показатели крови в зависимости от СРПВ в разных возрастных группах (Ме; мин-макс)

Группы	вЧСРБ, мг/л	Фибриноген, г/л	Фактор Виллебранда, %
Возраст ≤45 лет			
1. СРПВ ≤10м/сек 8,1 (5,4-9,8); n=56, м/ж 18/38	1,9 (0,3-35,6)	2,98 (1,8-4,1)	82,5 (33,2-150,0)
2. СРПВ >10м/сек 10,7 (10,1-13,7); n=30, м/ж 16/14	2,4 (0,6-12,5)	3,29 (2,36-4,34)	93,5 (28,7-136,0)
p 2-1	0,0885	0,0976	0,4777
Возраст >45 лет			
3. СРПВ ≤10м/сек 9,0 (6,7-10,0); n=39, м/ж 8/31	2,3 (0,3-32,0)	3,48 (2,5-5,6)	106,0 (40,0-230,0)
4. СРПВ >10м/сек 12,1 (10,1-22,7); n=77, м/ж 26/51	2,5 (0,3-36,0)	3,46 (2,44-5,19)	111,0 (6,6-238,0)
p 4-3	0,7218	0,5282	0,8132
p 3-1	0,0755	0,0001	0,0529
p 4-2	0,7178	0,0348	0,0088

Примечание: p — достоверность различий между группами по Манн-Уитни U-тесту.

Результаты и обсуждение

Все лица, включенные в исследование, были разделены на две группы по возрасту: младшую (≤45 лет) и старшую (>45 лет). В старшей возрастной группе по сравнению с младшей при более высокой СРПВ оказались более высокими такие показатели тромбообразования и воспалительных компонентов атерогенеза, как фактор Виллебранда, вЧСРБ и фибриноген (таблица 1). Что касается показателей системы инсулин-зависимой утилизации глюкозы, то при одном и том же уровне инсулина концентрация глюкозы, С-пептида и HbA_{1c} в старшей группе были выше, а показатель инсулинорезистентности — НОМА-IR имел только тенденцию к более высокому значению (p=0,076).

Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов, различающихся по возрасту, были лица

и с жесткими, и с эластичными сосудами. В младшей группе при Ме СРПВ = 9,3 м/сек, размах от минимальных до максимальных значений (мин-макс) варьировал в пределах 5,4-13,7 м/сек, а в старшей группе при Ме СРПВ = 11,0 м/сек, пределы мин-макс значений составили 6,7-22,7 м/сек.

С целью изучения взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза пациенты каждой возрастной группы были разделены на подгруппы в зависимости от значения СРПВ, которая детерминирована биологическими свойствами стенок кровеносных сосудов — их эластичностью или жесткостью:

Младшая возрастная группа (≤45лет):

1 подгруппа (n=56; м/ж 18/38) — с эластичными сосудами (средний возраст 35±6,4 лет);

Таблица 3

Биохимические показатели инсулин-зависимой утилизации глюкозы
в крови пациентов в зависимости от СРПВ в разных возрастных группах (Ме; мин-макс)

Группы	Глюкоза ммоль/л	Инсулин мкЕд/мл	С-пептид нг/л	HbA _{1c} %	НОМА-IR
Возраст ≤45 лет					
1. СРПВ ≤10м/сек 8,1 (5,4-9,8); n=56, м/ж 18/38	5,0 (3,6-7,2)	6,2 (1,04-33,5)	1,34 (0,59-4,6)	5,1 (4,3-6,1)	1,39 (0,26-10,12)
2. СРПВ >10м/сек 10,7 (10,1-13,7); n=30, м/ж 16/14	5,2 (4,3-12,5)	8,8 (2,0-22,9)	2,0 (0,74-3,96)	5,0 (3,3-7,3)	1,93 (0,44-5,90)
p 2-1	0,0490	0,0096	0,0041	0,2283	0,0031
Возраст >45 лет					
3. СРПВ ≤10м/сек 9,0 (6,7-10,0); n=39, м/ж 8/31	5,3 (3,8-7,8)	6,3 (3,1-24,8)	1,43 (0,64-3,92)	5,2 (4,0-6,1)	1,39 (0,62-6,98)
4. СРПВ >10м/сек 12,1 (10,1-22,7); n=77, м/ж 26/51	5,8 (4,4-11,5)	7,4 (3,1-25,4)	2,05 (0,9-3,8)	5,3 (4,0-8,4)	1,98 (0,65-8,92)
p 4-3	0,0098	0,1011	0,0028	0,4775	0,0198
p 3-1	0,0075	0,3897	0,4218	0,0668	0,4369
p 4-2	0,0012	0,5595	0,9412	0,0089	0,8918

Примечание: p — достоверность различий между группами по Манн-Уитни U-тесту.

2 подгруппа (n=30; м/ж 16/14) — с жесткими сосудами (средний возраст 38±5,7 лет).

Старшая возрастная группа (>45лет):

3 подгруппа (n=39; м/ж 8/31) — с эластичными сосудами (средний возраст 57±7,0 лет);

4 подгруппа (n=77; м/ж 26/51) — с жесткими сосудами (средний возраст 58±8,3 лет).

Ограничением представленного анализа можно считать отсутствие поправки на пол, что, однако, обусловлено отсутствием корреляции между полом и СРПВ как во всей группе (n=202) — коэффициент корреляции Спирмана R=0,0325 (p=0,647);, так и отдельно в группах лиц <45 лет (n=86) — R=0,1435 (p=0,183) и >45 лет (n=116) — R=0,0028 (p=0,966).

В младшей возрастной группе (таблица 2) при сравнении двух подгрупп с эластичными и жесткими сосудами (подгруппы 1 и 2) выявлена слабо выраженная тенденция к более высоким значениям вЧСРБ и фибриногена, а активность фактора Виллебранда была одинаковой. В старшей возрастной группе (подгруппы 3 и 4) статистически значимые различия в уровне этих показателей отсутствовали. Вместе с тем, при сравнении двух подгрупп разного возраста с эластичными сосудами (подгруппы 1 и 3) были обнаружены более высокие значения уровня фибриногена и фактора Виллебранда, а также тенденция к более высокому уровню вЧСРБ в старшей подгруппе. В подгруппах с жесткими сосудами, т.е. с высокой СРПВ (подгруппы 2 и 4), фактор Виллебранда и фибриноген также были выше в подгруппе старшего возраста.

Фактор Виллебранда, продуцируемый клетками сосудистого эндотелия, связан как с системой гемостаза, так и с регуляцией сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Высокая концентрация фактора Виллебранда — косвенный показатель прогрессирования атеросклероза и тромбообразования.

Поскольку факторами риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, могут являться скрытые нарушения углеводного обмена, у обследованных лиц были проанализированы показатели инсулинозависимого метаболизма глюкозы (таблица 3), в т.ч. уровни глюкозы, HbA_{1c}, инсулина, С-пептида, и показателя инсулинорезистентности НОМА-IR.

HbA_{1c} отражает процент гемоглобина крови, связанного с молекулами глюкозы, и считается интегральным показателем гликемии за предшествовавшие анализу 3 месяца. Жесткость сосудистой стенки связана с состоянием углеводного обмена, причиной может быть гликирование белков, в результате чего продукты гликирования создают поперечные сшивки коллагена, и такой коллаген является более жесткой структурой по сравнению с нормальным белком [8]. Аналогично с коллагеном происходит гликирование эластина в аорте. Одним из продуктов гликирования является HbA_{1c} [9]. Известно, что уровень HbA_{1c} детерминирует изменения сосудистой стенки и является предиктором ССЗ даже независимо от уровня гликемии натощак [10].

С-пептид — фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсу-

лин. Время полураспада С-пептида в крови длиннее, чем у инсулина; в то же время, С-пептид биологически неактивен, поэтому его уровень в крови считается более стабильным индикатором секреции инсулина, чем быстро меняющийся уровень инсулина.

У лиц младшей возрастной группы с жесткими сосудами по сравнению с теми, кто имел эластичные сосуды (подгруппы 2 и 1), значения показателей углеводного обмена — глюкозы, инсулина, С-пептида и НОМА-IR были выше; уровень HbA_{1c} был практически одинаковым. Следовательно, наличие жестких сосудов в младшей группе ассоциировано с более выраженными нарушениями процессов утилизации глюкозы, что может свидетельствовать о вовлеченности нарушений углеводного обмена в формирование состояния сосудов — жесткости в молодом возрасте.

Сравнение лиц старшей возрастной группы, различающихся по СРПВ, показало, что пациенты с жесткими сосудами по сравнению с теми, у кого сосуды сохранились эластичными (подгруппы 4 и 3), отличались более высокими значениями глюкозы, С-пептида и НОМА-IR, тогда как концентрации инсулина и HbA_{1c} были одинаковыми.

При сравнении лиц разного возраста с эластичными сосудами (подгруппы 1 и 3) и с жесткими сосудами (подгруппы 2 и 4) были обнаружены более высокие концентрации глюкозы и HbA_{1c} при одинаковом уровне инсулина, С-пептида и НОМА-IR.

Таким образом, результаты анализа взаимосвязи показателей биологического возраста артерий (жесткость или эластичность) с биохимическими факторами атеротромбогенеза позволяют заключить, что повышенная СРПВ как мера жесткости артериальной стенки независимо от возраста ассоциируется с нарушениями углеводного обмена, которые проявляются в виде сниженной чувствительности тканей к действию инсулина. Преждевременное биологическое старение (повышенная СРПВ в младшей возрастной группе) ассоциировано не только с выраженными нарушениями процессов утилизации глюкозы, но и с начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию.

Благодарности. Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику Исайкиной О.Ю. за проведение исследования измерения скорости распространения пульсовой волны.

Литература

1. 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: 2588-605.
2. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1202-6.
3. Van Bortel ML, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertension* 2012; 30 (3): 445-8.
4. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *JACC* 2007; 50: 1113-8.
5. McEniery CM, Spratt M, Munnelly M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010; 56: 36-43.
6. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension* 2010; 55: 799-805.
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC* 2010; 55: 1318-27.
8. Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1143-52.
9. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
10. Kilhøvd BK, Juutilainen A, Lehto S, et al. High serum levels of advanced glycation end products predict increased coronary heart disease mortality in nondiabetic women but not in nondiabetic men: a population-based 18-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 815-20.