

Потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска

Горшков А. Ю., Гуманова Н. Г., Бойцов С. А.

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

Цель. В связи с тем, что эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) — гелеобразный слой, выстилающий сосудистый эндотелий, участвует в поддержании нормальной эндотелиальной функции, поиски маркеров, характеризующих его состояние, представляют большой научный интерес. Цель работы — изучить клинико-диагностические возможности нового маркера ЭГ, определяющего толщину и пластичность слоя ЭГ, измеряемого шириной пограничной области перфузии (ПОП; мкм) эритроцитов.

Материал и методы. В исследование были включены 208 пациентов (123 мужчины и 85 женщин) в возрасте 40-65 лет с различной величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE и ишемической болезнью сердца (ИБС). ЭГ микрососудов характеризовали параметром ПОП, который измеряли с помощью темнопольного капилляроскопа со светодиодным освещением в зеленой области спектра.

Результаты. При значениях параметра ПОП >2 мкм наблюдается ухудшение морфофункционального состояния стенок артерий различных локализаций, а также сосудов микроциркуляторного русла, снижается концентрация аполипопротеина A₁, структурного белка липопротеинов высокой плотности, повышается распространен-

ность атеросклероза сонной артерии в 2 раза и ИБС в 2,5 раза ($p < 0,05$), обнаруживается тенденция к повышению распространенности лиц с высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE. Прием статинов у пациентов с ИБС сопряжен со снижением параметра ПОП — $1,86 \pm 0,20$ мкм vs $2,05 \pm 0,22$ мкм ($p < 0,05$).

Заключение. Новый маркер ЭГ, ПОП, при значении >2 мкм, ассоциирован с ухудшением состояния сосудов микроциркуляции и стенок крупных артерий, распространенностью стенозирующего атеросклероза сонной артерии и ИБС, что указывает на его свойства суррогатного маркера эндотелиальной дисфункции и дальнейшую перспективу использования в клинико-диагностических целях.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эндотелиальный гликокаликс, темнопольная микроскопия, сердечно-сосудистые заболевания, диагностика, лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 57–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-57-62>

Поступила 11/03-2016

Принята к публикации 16/03-2016

Potential marker of endothelial dysfunction in patients with various grade of cardiovascular risk

Gorshkov A. Yu., Gumanova N. G., Boytsov S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. As the endothelial glycocalix (EG) — gel-like layer on the surface of endothelium, participates in normal endothelial functioning maintenance, search for markers that characterize its condition, is of high scientific interest. Aim of the study — to evaluate clinical and diagnostic opportunities for novel EG marker, related to thickness and plasticity of EG, represented as perfused boundary region (PBR, μm) of erythrocytes.

Material and methods. Totally, 208 patients included (123 men, 85 women) at the age 40-65 y.o., with various level of cardiovascular risk by SCORE, and coronary heart disease (CHD). EG of microvessels was characterized via PBR, that was measured with dark field capillaroscope with diod light of green spectrum.

Results. With the values of PBR >2 μm there is worsening of morphofunctional state of arteries of different localizations, and microcirculatory vessels, level of apolipoprotein A₁ decreases, as structure protein of high density lipoproteins, and prevalence of carotid

atherosclerosis increases two times, of CHD — 2,5 times ($p < 0,05$). Tendency is marked to the increase of prevalence of higher cardiovascular risk by SCORE. Statins intake in CHD patients is related to PBR decrease: $1,86 \pm 0,20$ μm vs $2,05 \pm 0,22$ μm ($p < 0,05$).

Conclusion. Novel marker of EG, PBR, in values >2 μm , is associated with worsening of microcirculatory vessel condition, and of large arteries, prevalence of stenosing atherosclerosis of carotid arteries and CHD, that points on its properties of surrogate marker of endothelial dysfunction and further opportunities for its implementation with diagnostic aims.

Key words: endothelial dysfunction, endothelial glycocalix, darkfield microscopy, cardiovascular diseases, diagnostics, treatment

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(2): 57–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-57-62>

АпоА₁ — аполипопротеин А₁, АпоВ — аполипопротеин В, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП(а) — липопротеин (а), ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПОП — пограничная область перфузии, СА — сонные артерии, САД — систолическое артериальное давление, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, Т_{1/2} — период полувосстановления, Т_{макс} — период достижения ПМ_{макс}, ТГ — триглицериды, ТИМ_{макс} — максимальная толщина комплекса интима-медиа, ТИМ_{ср} — средняя толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГ — эндотелиальный гликокаликс, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: AGorshkov@gnicpm.ru

[Горшков А. Ю.* — аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Гуманова Н. Г. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

Введение

Эндотелиальная дисфункция, обусловленная нарушением регуляторной и защитной функции сосудистого эндотелия, является начальным этапом патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хорошо известно, что нарушение целостности сосудистого эндотелия влечет за собой каскад реакций, приводящих к патологическим изменениям на уровне микроциркуляторного русла [1] и крупных артерий [2], а также к ремоделированию левых отделов сердца [3].

Сосудистый эндотелий выстлан слоем эндотелиального гликокаликса (ЭГ), функции которого представляют большой интерес в силу сопряженности с поддержанием целостности эндотелия [4], регуляцией сосудистой проницаемости [5], восприятием и преобразованием напряжения сдвига кровотока [6], взаимодействием эндотелия с клетками крови и формированием его микроокружения [7, 8], а также, возможно, другими важными свойствами.

В этой связи, апробация метода, позволяющего оценивать состояние ЭГ, представляется перспективной и актуальной задачей.

В 2012г группой исследователей (Нидерланды) был предложен новый прибор Glucocheck®VNM, позволяющий оценивать состояние ЭГ в сосудах микроциркуляторного русла сублингвальной локализации. Прибор основан на принципе темнопольной микроскопии и позволяет рассчитывать параметр, называемый “пограничной областью перфузии” (ПОП) в мкм. Пограничная область перфузии определяется амплитудой отклонения эритроцитов от прямолинейного движения вдоль микрососуда; она характеризует толщину слоя ЭГ [9].

Цель настоящего исследования состояла в изучении взаимосвязи параметра ПОП с морфофункциональными характеристиками микроциркуляторного русла и стенок артерий, оценке клинико-диагностической перспективы его дальнейшего использования как предиктора развития ССЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 208 пациентов (123 мужчины и 85 женщин) в возрасте 40-65 лет из числа лиц с различной величиной сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (низкого, умеренного, высокого, очень высокого), обратившихся в ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России для профилактического консультирования, а также пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), находившихся на стационарном лечении.

Критериями исключения для всех участников были: любое острое воспалительное заболевание, включая воспалительные процессы ротовой полости; болезни крови и кроветворных органов; фракция выброса левого желудочка <40%; сахарный диабет любого генеза; хроническая почечная и печеночная недостаточность; онкологические, психические, аутоиммунные заболевания; прием

сахароснижающей и/или гиполипидемической (кроме пациентов с ИБС) терапии; беременность и период лактации. В исследование также не включали больных ИБС, перенесших <6 мес. назад острое осложнение болезней системы кровообращения.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России и все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Клинико-инструментальные методы. ЭГ микрососудов характеризовали параметром ПОП; мкм, отражающей глубину проникновения эритроцитов в защитный слой. ПОП измеряли с помощью темнопольного капилляроскопа со светодиодным освещением в зеленой области спектра (длина волны 525 нм) фирмы KK Research Technology Ltd (Великобритания) и программного обеспечения GlucoCheck™ (Маастрихт, Нидерланды), в автоматическом режиме. Исследование проводили после 10-минутного отдыха.

Морфофункциональное состояние артериальной сосудистой стенки оценивали следующими методами:

- по толщине комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (СА), определяемой методом дуплексного сканирования СА (аппарат Philips iU22 с линейным датчиком 9-11 МГц, США) с выведением в дальний анализ среднего значения (ТИМ_{ср}); максимального значения (ТИМ_{макс}); максимального процента стенозирования СА;

- по жесткости сосудистой стенки (аппарат VaSera 1500, FukudaDenshi, Япония), которую характеризовали: а) скоростью распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, б) индексом аугментации, в) сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ);

- по степени прироста диаметра плечевой артерии в пробе с поток-зависимой вазодилатацией (аппарат Philips iU22 с линейным датчиком 9-11 МГц, США) по методике Celermajer D.

Оценку функционального состояния микрососудов кожи проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием одноканального лазерного анализатора кожного кровотока ЛАКК-02 (НПП “ЛАЗМА”, Россия) в видимой красной области спектра (длина волны $\lambda = 780$ нм) и блока ЛАКК-ТЕСТ. Выполняли исходную лазерную доплеровскую флоуметрию в течение 6 мин в стандартной точке на правом предплечье с оценкой исходного уровня перфузии, среднего колебания перфузии относительно среднего значения потока крови (σ) и коэффициента вариации (K_v). Далее, при проведении дилататорной пробы с артериальной окклюзией, оценивали показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, максимальное значение уровня перфузии в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии, уровень прироста перфузии, рассчитанного по формуле: максимальный уровень перфузии/исходный уровень перфузии •100%. Оценивали временные параметры, характеризующие состояние микроциркуляторного кровотока: интервал времени в сек от снятия окклюзии до достижения максимального уровня перфузии ($T_{макс}$) и интервал времени от момента достижения максимума уровня перфузии до момента полувосстановления ($T_{1/2}$).

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) измеряли на правой руке в положении

нии сидя после 5-10 мин отдыха 2 раза через 5 мин, в анализ включали среднее двух измерений; рассчитывали пульсовое артериальное давление (ПАД) как разницу САД и ДАД; подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили в течение 60 сек.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = МТ (кг) / \text{рост} (м)^2$. Рост измеряли с точностью до 0,5 см, МТ — с точностью до 0,1 кг.

Диагноз ИБС верифицирован на основании анамнеза, клинической картины, инструментальных данных в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2011г [10].

Биохимические методы. Забор крови осуществляли утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи — низко-нитратный ужин) из кубитальной вены. Сыворотку крови получали центрифугированием при 1000g, 20 мин, при 4° С, аликвотировали и хранили при -26° С не более 1 мес.

Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), глюкозы, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), липопротеина (а) (ЛП(а)), аполипопротеина А₁ (АпоА₁), аполипопротеина В (АпоВ), креатинина определяли на автоматическом анализаторе Architect С 8000 (Abbott, США). Рассчитывали соотношение АпоВ/АпоА₁, а также индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$.

Концентрацию интерлейкина-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора "Platinum ELISA" (Affymetrix Bioscience, США) на спектрофотометре Multiscan MCC/340 (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм.

Статистические методы. При статистическом анализе использовали программы "Statistica v10.0" (StatSoft Inc., США). Полученные данные представляли в виде средних значений и стандартного отклонения (Mean±SD), а также в виде медианы (Me), 25% и 75% квартилей. Для определения различий между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни. Сравнение медиан в трех группах проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Значение ПОП, сопряженное с распространенностью заболевания, определяли по отношению шансов (ОШ) и 95% доверительному интервалу (95% ДИ), гипотезу подтверждали по χ^2 Вальда. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Для исследования была набрана группа из 208 человек (таблица 1) в возрасте 40-65 лет (медиана 55 лет), которую составили лица с различным ССР.

Средние цифры "клинического" артериального давления были в пределах нормальных значений и составили: САД — $133,5 \pm 15$ мм рт.ст., ДАД — $82,6 \pm 8,6$ мм рт.ст., ПАД — $51,0 \pm 9,8$ мм рт.ст., несмотря на то, что у 57,7% пациентов была диагностирована артериальная гипертензия. В целом, группа характеризовалась липидным профилем, сдвинутым в сторону атерогенности, с уровнем ОХС

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Параметр	Все пациенты (n=208)
Me (25%-75%)	
Демографические параметры	
Возраст, лет	55 [48-60]
ИМТ, кг/м ²	27 [24,5-29,7]
ЧСС, уд./мин	62,5 [58-71]
САД, мм рт.ст.	130 [122-144]
ДАД, мм рт.ст.	80 [80-90]
ПАД, мм рт.ст.	50 [42-58]
Клинико-инструментальный (исследуемый) параметр	
ПОП, мкм	1,90 [1,75-2,04]
Биохимические параметры	
Общий ХС, ммоль/л	6,0 [5,3-6,9]
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,9-1,7]
ХС ЛНП, ммоль/л	4,3 [3,6-5,1]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,8-1,2]
АпоА ₁ , мг/дл	150 [135-170]
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7-5,5]
Инсулин, мкЕд/мл	8,1 [5,8-11,5]
НОМА-IR	1,8 [1,2-2,6]
вЧСРБ, мг/л	2,9 [1,8;4,5]
Интерлейкин-6, пг/мл	1,0 [0-2,1]
Креатинин, мкмоль/л	86 [76-96]
Распространенность заболеваний и курения	
	n (%)
Артериальная гипертензия	120 (57,7%)
ИБС	31 (14,9%)
Курение	68 (32,7%)
Медикаментозная терапия	
	n (%)
β-адреноблокаторы	30 (14,4%)
ИАПФ	24 (11,5%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2	15 (7,2%)
Антагонисты кальция	11 (5,3%)
Диуретики	8 (3,8%)
Статины	13 (6,3%)

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

=6 ммоль/л и ХС ЛНП =4,3 ммоль/л (выше референсных значений) и ХС ЛВП =1,0 ммоль/л (ниже референсных значений). Уровень АпоА₁, структурного белка, составил 150 мг/дл. Маркеры углеводного обмена — глюкоза и инсулин — в группе составили 5,1 ммоль/л и 8,1 мкЕд/мл, соответственно. В результате НОМА-IR, рассчитанный по данным параметрам, не превысил норму НОМА-IR — 1,8. Уровень вЧСРБ составил 2,9 мг/дл; уровень интерлейкин-6 — 1 пг/мл. Это значение находится на пределе чувствительности метода, в норме интерлейкин-6 не определяется в сыворотке крови. Уровни маркеров воспаления свидетельствуют о том, что

Сравнительная характеристика терцилей, ранжированных по параметру ПОП (критерий Краскела-Уоллиса)

Параметр	I терциль (n=69) ПОП ≤1,81мкм	II терциль (n=69) 1,81мкм ≤ ПОП ≤2,00мкм	III терциль (n=70) ПОП >2,00 мкм
	Возраст, годы	53 [48-58]	55 [45-60]
САД, мм рт.ст.	130 [122-140]	128 [120-142] ²⁻³	140 [125-146]
ПАД, мм рт.ст.	50 [42-56] ¹⁻³	50 [42-54] ²⁻³	52 [46-62]
Биохимические параметры			
АпоА ₁ , мг/дл	157 [143-176] ¹⁻³	152 [137-174] ²⁻³	143 [130-154]
Клинико-инструментальные параметры			
ТИМ _{макс} , мм	0,8 [0,7-1] ¹⁻³	0,9 [0,7-1] ²⁻³	1,0 [0,8-1,2]
ТИМ _{ср} , мм	0,8 [0,7-0,95] ¹⁻³	0,8 [0,7-1] ²⁻³	0,95 [0,79-1,1]
Макс % стеноза, %	26,8±6,3	32,7±15,6	32±10,3
СЛСИлев	7,6 [6,9-8,2] ¹⁻³	7,5 [7-8,1] ²⁻³	8,2 [7,3-8,8]
СЛСИпр	7,6 [6,9-8,1] ¹⁻³	7,7 [7-8,3] ²⁻³	8,1 [7,4-8,9]
T _{макс} , сек	28 [20-34] ¹⁻³	27 [21-37] ²⁻³	34 [26-46]
T _{1/2} , сек	56 [37-71] ¹⁻³	62 [38-85]	66 [51-85]

Примечание: по параметрам: ИМТ, окружность талии, ЧСС, ДАД, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, поток-зависимая вазодилатация, исходный уровень перфузии, уровень перфузии в процессе окклюзии, максимальный уровень перфузии, уровень прироста перфузии, ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, глюкоза, инсулин, вСРБ, ЛП (а), АпоВ, креатинин, НОМА-IR, эндотелин, интерлейкин-6, суммарная концентрация нитрат- и нитрит-иона не было выявлено различий между терцилями, ранжированными по параметру ПОП.

¹⁻³ — статистически значимые различия (p<0,05) между I и III терцилями, ¹⁻² — между I и II терцилями. Макс % стеноза — максимальный процент стенозирования СА.

в целом по группе присутствует хронический воспалительный процесс без клинического проявления. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по клиренсу креатинина была 106 мл/мин.

У 14,9% (n=31) обследованных (26 мужчин и 5 женщин) верифицирован диагноз ИБС. Из них 14 человек принимали статины не менее 1 мес. до момента взятия крови на анализ.

Медианное значение параметра ПОП в группе составило 1,90 мкм [1,75-2,04] и не различалось у мужчин и женщин. В дальнейшем, при анализе взаимосвязи ПОП с изучаемыми параметрами, не было необходимости при расчетах вводить поправку на пол.

С целью поиска пограничных значений параметра ПОП, ассоциированных с ухудшением морфофункционального состояния сосудов микроциркуляторного и магистрального кровотока, клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии, а также биохимическими параметрами, группу ранжировали по возрастанию параметра ПОП и разделили на терцили, при этом границы терцилей находились по значениям ПОП в 1,81 и 2 мкм (таблица 2).

Терциль III от ≥2 мкм ПОП отличался от терциля II и I по ряду параметров в сторону ухудшения: уровень САД, также, как и ДАД, в терциле III был достоверно выше, по сравнению с терцилем II — 140 мм рт.ст. [125-146] vs 128 мм рт.ст. [120-142], 52 мм рт.ст. [46-62] vs 50 мм рт.ст. [42-54] (p<0,05).

III терциль отличался от I и II по морфофункциональным маркерам сосудистой стенки. Величины

параметров ТИМ_{ср} и ТИМ_{макс}, СЛСИ в III терциле достоверно возросли, по сравнению со II и I терцилем, что свидетельствует о более выраженном атеросклеротическом ремоделировании СА и повышенной ригидности стенок артерий при ПОП >2 мкм.

Параметры, характеризующие состояние микроциркуляторного русла кожи при базальной перфузии, т.е. в состоянии покоя, достоверно не отличались. Ввиду того, что параметры базальной перфузии не всегда свидетельствуют о наличии микроциркуляторных расстройств, состояние микроциркуляции оценивали также по функциональной пробе с артериальной окклюзией. Полученные результаты показывают (таблица 2), что в III терциле T_{макс} и T_{1/2} были достоверно более длительны (p<0,05), по сравнению с аналогичными параметрами в I и II терцилях.

Пониженный уровень структурного белка ЛВП АпоА₁ — 143 мг/дл [130-154] vs 157 мг/дл [143-176], 152 мг/дл [137-174] (p<0,05) в III терциле, по сравнению с I и II терцилями, соответственно (таблица 2), также свидетельствует о негативных тенденциях, сопутствующих повышению параметра ПОП, в отношении нарушения липидного обмена.

При ПОП >2 мкм (границы III терциля) распространенность ИБС повышается практически в 2,5 раза — ОШ 2,42; 95% ДИ =1,12-5,27, а стенозирующего атеросклероза СА в 2 раза — ОШ 2,07; 95% ДИ =1,15-3,72. Распространенность лиц с высоким ССР по шкале SCORE имеет тенденцию к повышению также выше границы III терциля — 2 мкм: ОШ 1,65; 95% ДИ =0,91-3,00 (таблица 3).

Таблица 3

ОШ наличия ССЗ и высокого ССР по шкале SCORE при распределении обследуемых на терцили, ранжированные по параметру ПОП

ПОП, мкм	Заболевание	n	ОШ	p
>2,00 (III терциль vs I+II терцилей)	Церебральный атеросклероз	43/60	2,07; 95% ДИ =1,15-3,72	0,015
	ИБС	16/15	2,42; 95% ДИ =1,12-5,27	0,024
	Высокий ССР по шкале SCORE	30/43	1,65; 95% ДИ =0,91-3,00	0,09

Таблица 4

Значения параметра ПОП в зависимости от приема препарата

Препараты	ПОП, мкм		p
	Получающие терапию (n)	Не получающие терапию (n)	
β-адреноблокаторы	1,91±0,24 (30)	1,91±0,20 (178)	0,96
Антагонисты кальция	2,03±0,18 (11)	1,91±0,20 (197)	0,04
ИАПФ	1,94±0,21 (24)	1,91±0,20 (184)	0,44
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2	2,00±0,25 (15)	1,91±0,20 (193)	0,30
Диуретики	2,05±0,16 (8)	1,91±0,20 (200)	0,04
Статины (пациенты с ИБС)	1,86±0,20 (13)	2,05±0,22 (17)	0,02

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Часть участников исследования находилась на антигипертензивной терапии и терапии статинами — группа пациентов с ИБС, из которой 14 человек применяли и 17 не применяли статины (таблица 4).

В группе лиц, применявших антагонисты кальция, величина ПОП была выше, по сравнению с группой лиц, не принимавших препараты этого класса — 2,03±0,18 мкм (n=11) vs 1,91±0,20 мкм (n=197), соответственно (p<0,05). Аналогичный результат имел место и в отношении диуретиков: в группе лиц, принимавших диуретики, величина ПОП была выше, по сравнению с группой, не принимавших такую терапию — 2,05±0,16 мкм (n=8) vs 1,91±0,20 мкм (n=200), соответственно (p<0,05). Таким образом, прием антагонистов кальция и диуретиков был сопряжен с ростом ПОП. При сопоставлении параметров ТИМ_{ср}, ТИМ_{макс}, СЛСИлев и СЛСИпр выявлены различия по этим показателям между группами по отношению к терапии антагонистами кальция и диуретиками, с достоверными большими значениями среди лиц на терапии.

В отличие от указанных выше препаратов, прием статинов в группе пациентов с ИБС был сопряжен со снижением параметра ПОП — 1,86±0,20 (n=14) vs 2,05±0,22 (n=17). При сопоставлении параметров ТИМ_{ср}, ТИМ_{макс}, СЛСИлев и СЛСИпр в группах относительно терапии статинами различия отсутствовали.

Таким образом, для участников, включенных в исследование, граница показателя ПОП 2 мкм является критической. При значениях параметра ПОП >2 мкм наблюдается ухудшение морфофункционального состояния стенок артерий различных локализаций, а также сосудов микроциркулятор-

ного русла, снижается концентрация АпоА₁, структурного белка ЛВП, повышается распространенность атеросклероза СА и ИБС. Параметр ПОП может служить маркером ЭГ, а также потенциальным маркером эндотелиальной дисфункции, обладающим прогностическими свойствами в отношении ССЗ. Этот аспект требует дальнейшего более глубокого изучения.

Обсуждение

Накапливаются данные, свидетельствующие, что деградация и модификация ЭГ являются одними из самых ранних изменений, участвующих в патогенезе сосудистых заболеваний [11]. Обсуждается гипотеза первостепенного значения дисфункции ЭГ в развитии атеротромбоза [12]. Установлено, что поврежденный ЭГ допускает более глубокое проникновение эритроцитов к эндотелиальной поверхности, что отражается в росте значения ПОП и сопряжено с повышением сывороточных уровней структурных компонентов ЭГ [13].

Впервые выполнено одномоментное исследование взаимосвязи ЭГ, оцениваемого по параметру ПОП, с морфофункциональными характеристиками сосудов микроциркуляторного и магистрального кровотоков. Впервые определена граница ПОП, превышение которой сопряжено с ростом степени выраженности факторов и признаков поражения сосудистого русла, таких как: САД, ПАД, ТИМ_{ср}, ТИМ_{макс}, СЛСИ, Т_{макс}, Т_{1/2}, вероятностью стенозирующего атеросклероза СА, ИБС, высокого риска по SCORE. Также выявлено закономерное снижение концентрации антиатерогенного липопротеина АпоА₁ при значениях ПОП >2 мкм.

Не удалось обнаружить ожидаемых ассоциаций параметра ПОП с биохимическими показателями, такими как: липидный профиль, маркеры углеводного обмена, вчСРБ, ЛП (а), АпоВ, НОМА-IR, эндотелин, интерлейкин-6, суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов.

В научной литературе не удалось найти информацию о влиянии антигипертензивной терапии на ПОП. Полученные результаты демонстрируют, что прием антигипертензивных препаратов в виде антагонистов кальция и диуретиков ассоциирован с ростом ПОП. Это согласуется с тем, что у лиц, принимавших такое лечение, по сравнению с лицами без терапии, отмечено ухудшение состояния сосудистого русла магистрального кровотока, свидетельствующее о повышенной ригидности и степени атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Согласно современным представлениям, повышенная жесткость артериальных стенок усугубляет состояние микроциркуляторного русла [14], неотъемлемым компонентом которого является ЭГ.

Обратная ситуация наблюдалась в отношении приема статинов. Терапия статинами была сопряжена с более низким значением ПОП. При этом морфофункциональные характеристики артериального русла не различались у пациентов, принимавших и не принимавших статины.

Для изучения медикаментозного влияния различных классов препаратов на состояние ЭГ необходимо проведение в дальнейшем исследований, результатом которых, возможно, станет снижение смертности от ССЗ.

Литература

- Burduli NM, Aleksandrova OM. The role of endothelial dysfunction under development of microcirculatory disorders in patients with hypertension. *Med Vestnik Severnogo Kavkaza* 2007; 4: 22-6. Russian (Бурдули Н.М., Александрова О.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2007; 4: 22-6).
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.
- Serebrennikov RV. The role of endothelial dysfunction peripheral vascular in the process remodeling of the left chambers of the heart in patients with hypertension. *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2007; 1: 60-6. Russian (Серебренников Р.В. Роль дисфункции эндотелия периферических сосудов в процессе ремоделирования левых камер сердца у больных артериальной гипертонией. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2007; 1: 60-6).
- Maksimenco AV, Turashev AD. Visualization, composition and structure of endothelial glycocalyx. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2011; 1: 28-34. Russian (Максименко А.В., Турашев А.Д. Визуализация, состав и структура эндотелиального гликокаликса. *Атеросклероз и дислипидемии* 2011; 1: 28-34).
- Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(1): H285-9.
- Jacob M, Rehm M, Loetsch M, et al. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation. *J Vasc Res* 2007; 44(6): 435-43.
- Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 1996; 79(3): 581-9.
- Maksimenco AV, Turashev AD. The functions and state of endothelial glycocalyx in the norm and pathology. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2011; 2: 4-17. Russian (Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии. *Атеросклероз и дислипидемии* 2011; 2: 4-17).
- Lee DH, Dane MJ, van den Berg BM, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One* 2014; 9(5): e96477.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7(6): Suppl 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6): Приложение 4).
- Dane MJ, van den Berg BM, Avramut MC, et al. Glomerular Endothelial Surface Layer Acts as a Barrier against Albumin Filtration. *Am J Pathology* 2013; 182: 1532-40.
- Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM* 2008; 101: 513-8.
- Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, et al. Damage of the Endothelial Glycocalyx in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(11): 1900-8.
- Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, et al. Arterial stiffness and functional state of skin microcirculatory vessels in the middle age persons with arterial hypertension. *Regional Haemodynamics and Microcirculation* 2014; 4: 18-27. Russian (Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. и др. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертонией. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2014; 4: 18-27).
- Lichtlen PR, Lippolt P, Rafilenbeui W, INTACT Group Investigators. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: the 6-year follow-up study of INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy). *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (Suppl.3): S10-21.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GETS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.

Ограничения исследования

Одним из результатов работы является выявленная ассоциация роста ПОП с приемом антигипертензивной терапии антагонистами кальция. Это наблюдение стоит отнести к ограничениям исследования, связанным с малым количеством лиц (n=11, 5,3% от всех участников), находившихся на терапии антагонистами кальция. Кроме того, настоящее исследование не отвечает на вопрос о влиянии терапии на значение ПОП, т.к. измерение ПОП до и после назначения лекарственного препарата не проводили. Не изучали состояние сосудистой стенки магистральных артерий до и после назначения терапии антагонистами кальция. Все эти ограничения потенцируют проведение новых исследований, направленных на изучение одновременного влияния терапии антагонистами кальция на ЭГ и артериальную стенку. В настоящее время существуют данные, что антагонисты кальция препятствуют развитию атеросклероза [15], а также снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности при длительной терапии [16, 17].

Заключение

ЭГ, характеризующийся ПОП > 2 мкм, ассоциирован с ухудшением состояния сосудов микроциркуляции и стенок артерий крупного калибра, вероятностью развития стенозирующего атеросклероза СА и ИБС. У пациентов, принимающих терапию статинами, отмечается нормализация состояния ЭГ.