

## ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ И ВЫРАЖЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОЗА СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ

А.В. Аникина<sup>1</sup>, М.Е. Амелин<sup>2</sup>, Ю.П. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России  
630108, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130/1

**Цель.** Изучение возможной связи уровня различных фракций холестерина и выраженности атеросклероза с изменением ахиллова сухожилия. **Материал и методы.** Обследована случайная селективная группа пациентов отделения сосудистой нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск) по поводу монолатерального или двустороннего атеросклероза каротидных артерий с различной степенью стеноза. В исследование было включено 25 человек в возрасте 42–65 лет. Всем пациентам выполняли ряд клинико-инструментальных исследований (ЭКГ, компьютерная томография-ангиография, сбор клинических данных, биохимические исследования сыворотки крови). **Результаты.** В группе с повышенным содержанием общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности отмечается прямая корреляционная связь уровня холестерина и степени выраженности атеросклероза с размерами и плотностью ахилловых сухожилий. **Выводы.** Повышенный уровень концентрации холестерина крови, особенно у лиц со стенозом сонных артерий, может участвовать в процессах дегенерации соединительной ткани. При повышении уровня общего холестерина выше 5 ммоль/л отмечается увеличение объема ахиллова сухожилия и повышение его плотности.

**Ключевые слова:** атеросклероз, гиперхолестеринемия, сухожилия трехглавой мышцы голени.

Старение – биологический процесс постепенного изменения строения и угасания функций организма человека. Такие факторы, как стресс, болезни, активизация свободнорадикального окисления и накопления перекисных продуктов метаболизма, различные травмы и повреждения тканей, недостаточное выведение продуктов распада белка, гипоксия, воздействие ионизирующего излучения и другие, ускоряют процесс старения и уменьшают продолжительность жизни.

Особое значение при старении, а также при возникновении ряда патологических процессов, имеют изменения, происходящие в соединительной ткани. Соединительная ткань – это ткань живого организма, не отвечающая непосредственно за работу какого-либо органа или системы органов, но играющая вспомогательную роль во

всех органах, составляя 60–90 % от их массы. Соединительную ткань называют совокупность межклеточного матрикса с клетками разного типа, такими как фибробласты, хондро- и остеобласты, тучные клетки и макрофаги. Межклеточный матрикс – сложный комплекс связанных между собой макромолекул. Из этих макромолекул, белков и гетерополисахаридов, в межклеточном матриксе строится упорядоченная сеть [1].

Одним из важных структурных компонентов соединительной ткани является коллаген, который играет существенную роль в морфогенезе, развитии и старении большинства органов и тканей [2], а главное условие возникновения возрастных изменений коллагена различных тканей – качественная и количественная гетерогенность поперечного связывания молекул этого белка.

Аникина Анастасия Викторовна – очный аспирант лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних болезней, e-mail: a.v.anikina@yandex.ru

Амелин Михаил Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний

О возрастной динамике синтеза и смене типов коллагена известно еще с 1986 г., когда Т. Halme и его коллеги обнаружили, что в коже в онтогенезе отмечается увеличение соотношения III/I типов коллагена, в костях, в свою очередь, было выявлено большее количество коллагена I типа в зонах окостенения [3].

Другим фактором, ускоряющим старение и ухудшающим прогноз заболеваний лиц пожилого и старческого возраста, является изменение липидного обмена и гиперлипидемия. Гиперлипидемия – основной фактор риска развития атеросклероза, а эндотелий сосудов – ключевой регулятор сосудистого гомеостаза. Движение крови непрерывно воздействует на внутренний ряд эндотелиоцитов. Артериальное давление действует на все слои сосудистой стенки, в то время как точкой приложения эффектов скорости и напряжения сдвига является преимущественно эндотелий. В то же время предметом дискуссии являются неодинаковые биологические эффекты различных паттернов локального тока крови, характеризующихся направлением и магнитудой потока – невозмущенного ламинарного, возмущенного ламинарного и турбулентного типов локального кровотока. Влияние ламинарного и турбулентного типов потока на поражение эндотелиоцитов играет немаловажную роль в формировании бляшки и естественном течении атерогенеза [4].

На доклиническом этапе атеросклероз характеризуется структурными (утолщение стенки, атеросклеротическая бляшка) и/или функциональными (ригидность, снижение реактивности) изменениями, которые можно исследовать при помощи различных инструментальных методов. Результаты нескольких исследований показали, что ригидность и толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов с семейной гиперлипидемией (СГЛП) достоверно выше, чем у сопоставимых по возрасту лиц без гиперлипидемии и признаков сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Данные ряда публикаций, продемонстрировали, что выраженное снижение уровня липопротеинов низкой плотности может способствовать регрессии атеросклероза крупных магистральных артерий, что сопровождается достоверным снижением сердечно-сосудистого риска.

Современный подход к оценке сердечно-сосудистого риска, помимо оценки традиционных факторов (возраст, артериальная гипертензия (АГ), нарушение липидного обмена, сахарный диабет (СД), ожирение, семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС)), включает оценку результатов неинвазивных инструментальных исследований, направленных на визуализацию атеросклеротических изменений в артериях. К числу таких исследований

относится ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, мультиспиральная компьютерная томография-ангиография, магнитно-резонансная томография, позволяющие визуализировать ранние субклинические атеросклеротические изменения в сосудах.

Цель нашего исследования – изучение возможной связи уровня различных фракций холестерина и выраженности атеросклероза с изменением ахиллова сухожилия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследована случайная селективная группа пациентов отделения сосудистой хирургии ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск) по поводу монолатерального или двустороннего атеросклероза каротидных артерий с различной степенью стеноза. В исследование включены 25 человек (12 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 42 до 65 лет (средний возраст  $54 \pm 1,6$  года). Все пациенты до поступления в отделение неоднократно наблюдались у невролога или нейрохирурга по месту жительства, консультированы кардиологом, неврологом и другими специалистами, согласно клиническим данным и биохимическим анализам, в том числе липидного профиля крови и глюкозы.

В отделении больным проведено углубленное клиническое обследование по единому протоколу, сбор данных анамнеза с оценкой перенесенных заболеваний как у самого обследуемого, так и у его ближайших родственников. При обнаружении сопутствующей патологии пациенты консультировались профильными специалистами, включая кардиолога, невролога с оценкой неврологического статуса, при необходимости – эндокринолога, гинеколога. Всем пациентам проведен расширенный инструментальный скрининг, включая запись электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование различных органов и систем.

Оценивали следующие лабораторные биохимические показатели: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, уровней некоторых минералов (Са; Р). Группа с ЛПНП и другие, не вошедшие в анализ более мелкие фракции липопротеинов, были объединены с группой ЛПНП в одну группу холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС ЛПнеВП). Забор образцов крови производили натощак (через 12 ч после последнего приема пищи). Результаты анализов представлены в табл. 1.

Биохимические данные о липопротеидном составе крови, ммоль/л

ЛП параметр	Показатель				
	<i>M</i>	<i>m</i>	$\sigma$	Me	Mo
Все исследуемые ( <i>n</i> = 25 человек)*					
ОХС	5,5	0,2	1,1	6,0	6,4
ХС ЛП <sub>не</sub> ВП	4,3	0,3	1,4	4,8	5,1
ЛПНП	2,76	0,2	0,9	3,0	3,3
ЛПВП	2,8	0,1	0,5	1,1	1,1
ТГ	1,8	0,1	0,7	1,8	2,0
Коэффициент атерогенности	4,64	0,6	2,9	3,9	4,6
Неполучающие статины ( <i>n</i> = 22 человека)					
ОХС	5,7	0,2	0,9	6,0	6,4
ЛП <sub>не</sub> ВП	4,6	0,2	1,1	4,9	5,1
ЛПНП	3,0	0,2	0,7	3,1	3,3
ЛПВП	1,1	0,1	0,4	1,1	1,1
ТГ	1,9	0,1	0,5	2,0	2,0
Коэффициент атерогенности	5,1	0,7	3,0	4,6	4,6

Примечание. *M* – среднее арифметическое; *m* – ошибка среднего;  $\sigma$  – стандартное отклонение; Me – медиана; Mo – мода.

\* Статины в течение 1–3 лет и более принимали три человека. Использовали обычно аторвастатин (два человека), розувастатин (один человек).

Оценку выраженности атеросклеротического процесса проводили по данным мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии. Все пациенты дали согласие на проведение всего комплекса исследований, в том числе с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата. Исследование не выполнялось больным при наличии противопоказаний, таких как аллергические реакции на йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат, уровень клиренса креатинина менее 45 мл/мин. Мультиспиральная компьютерная томография-ангиография проводилась на компьютерном томографе Somatom Definition AS (Siemens Healthcare, Германия) согласно стандартному протоколу. Напряжение на трубке составляло 120–140 кВ, временное разрешение 100–200 мс, толщина среза 0,5 мм. Лучевая нагрузка составляла 15–20 мЗв. Обработка данных проведена на рабочей станции томографа: выполняли трехмерные и мультипланарные реконструкции для визуализации восходящего отдела аорты и ее ветвей на всем протяжении. Из дальнейшего анализа исключались сегменты сосудов с неудовлетворительным качеством изображений.

В пораженных сегментах определяли типы атеросклеротических бляшек в зависимости от наличия и объема включения кальция. Кальцинированные бляшки имели преимущественно высокую рентгеновскую плотность (130 единиц Хаунсфильда и более); мягкие бляшки – «мягкотканую» или низкую плотность (менее 130 единиц Хаунсфильда); к комбинированным относи-

лись бляшки «мягкотканой» плотности с включениями кальцинатов (не более 50 % от общего объема бляшки).

Степень сужения просвета оценивали по формуле: степень сужения просвета =  $(C-A)/C \times 100\%$ , где *A* – диаметр остаточного просвета артерии; *C* – общий диаметр артерии в месте сужения, включая атеросклеротическую бляшку.

Оценку состояния ахилловых сухожилий проводили по данным компьютерной томографии на 64-срезовом спиральном компьютерном томографе Somatom Definition AS (Siemens Healthcare, Германия) с толщиной среза 4 мм, при напряжении 120 кВ, силе тока 110 мА в спиральном режиме. Плотность ахиллова сухожилия оценивали в нескольких сегментах, включая локальные изменения структуры с последующим вычислением средней плотности сухожилия. Кальцинированные участки имели высокую рентгеновскую плотность (100 единиц Хаунсфильда и более); не измененная ткань – мягкотканую плотность (менее 45–65 единиц Хаунсфильда); участки жировой дисплазии – 100 единиц Хаунсфильда. Толщину и ширину сухожилия оценивали на уровне его максимального среза.

Статистическую обработку производили с использованием ПО IBM SPSS Statistic, v.19. Статистический анализ выполняли следующим образом: для количественных признаков сравнение осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена с оценкой достоверности и силы связи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем обследованным поставлен диагноз атеросклероз-ассоциированных заболеваний. У 19 ранее было диагностировано цереброваскулярное заболевание, у 12 возникали переходящие нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки.

У 10 человек основной клинический диагноз был ишемическая болезнь сердца, из них трое перенесли эпизод острого коронарного синдрома, у остальных болезнь проявлялась одышкой при ходьбе, редкими эпизодами стенокардии. Среди обследованных курящие составили 30 %; алкоголь употребляли эпизодически (не чаще одного раза в месяц) в небольших разовых количествах все пациенты.

На периодически возникающую головную боль жаловались 16 пациентов. Нарушения сна – позднее засыпание, поверхностный сон, раннее просыпание – отмечали все пациенты.

Артериальная гипертензия, до поступления в клинику, была диагностирована у 16 человек, все они ежедневно принимали различные гипотензивные медикаменты (ингибиторы АПФ, БРА II, β-блокаторы).

Всем обследуемым проведена ЭКГ. У 18 пациентов по данным ЭКГ отмечались признаки гипертрофии левых отделов сердца без ранней реполяризации желудочков. У трех пациентов диагностирован постинфарктный кардиосклероз.

По данным рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях у 10 лиц отмечались рентгенологические признаки гипертензии по малому кругу кровообращения (усиление, обогащение легочного рисунка, умеренное расширение корней легких, появление округлых теней расширенных артерий, расширение тени легочного ствола, расширение срединной тени за счет тени сердца).

Каждому больному проводили МСКТ-ангиографию. Получены следующие результаты: односторонние стенозы внутренних сонных артерий (ВСА) обнаружены у 10 пациентов, двусторон-

ние – у 10 пациентов. S- и C-образные извитости выявлены у девяти пациентов. Степень сужения просвета артерий у 19 пациентов не превышала 60–70 %, у одного составляла 78 %. У трех пациентов в связи с наличием в анамнезе острого коронарного синдрома и атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей одновременно были обследованы коронарные артерии и артерии нижних конечностей, выявлен многосудистый характер заболевания.

В соответствии с целью работы, основное внимание мы уделили оценке выраженности атеросклероза, основных показателей липопротеидного профиля крови и одного из простых и доступных клинических маркеров изменения соединительнотканых структур – изменению ахилловых сухожилий.

Из числа исследуемых сформированы две подгруппы, исключая три человека, принимавших статины. I подгруппа с уровнем общего холестерина крови выше 5,0 ммоль/л, II подгруппа – ОХС ниже указанной цифры. Средний возраст первой подгруппы  $57 \pm 1,1$  ( $\sigma = 4,6$ ) года, второй –  $45 \pm 1,3$  ( $\sigma = 2,9$ ) года. В первой подгруппе получены средние значения уровня ХС ЛПнеВП –  $5,1 \pm 0,1$  ( $\sigma = 0,6$ ) ммоль/л, содержание ХС ЛПНП –  $3,3 \pm 0,1$  ( $\sigma = 0,6$ ) ммоль/л, ЛПВП –  $1,0 \pm 0,1$  ( $\sigma = 0,4$ ) ммоль/л, триглицеридов  $2,0 \pm 0,1$  ( $\sigma = 0,5$ ) ммоль/л. Во II подгруппе эти показатели были существенно ниже: 2,9; 2,2; 1,5 и 1,5 ммоль/л соответственно. Коэффициент атерогенности в группе с уровнем общего холестерина больше 5,0 ммоль/л был в 3 раза выше, чем в группе с низким холестерином.

В первой подгруппе суммарный объем обоих ахилловых сухожилий оказался значительно больше, в среднем  $100 \pm 12$  мм (у лиц с ОХС < 5,0 в среднем  $73 \pm 8$  мм).

В оценке плотности сухожилий тоже получены значительные различия: в первой подгруппе средний показатель ее составил  $81 \pm 9$  НУ, во второй –  $39 \pm 8$  НУ.

Из 22 пациентов, не принимавших статины, сформированы две группы с уровнем общего холестерина больше 6 ммоль/л (1-я подгруппа,

Таблица 2

Основные клинические показатели структурных изменений ахилловых сухожилий

Показатель	Количество пациентов	Средний возраст	Липопротеины, ммоль/л				КА	Плотность сух., НУ	σ	Объем сух., мм	σ
			ХС ЛПнеВП	ЛПНП	ЛПВП	ТГ					
ОХС > 5,0	17	57	5,1	3,3	1,0	2,0	5,9	$80,8 \pm 9$	37	$99,6 \pm 12$	50
ОХС ≤ 5,0	5	45	2,9	2,2	1,5	1,5	2,1	$39,1 \pm 8$	17	$72,7 \pm 8$	17
ОХС > 6	11	61	5,4	3,4	1,0	2,2	5,8	$100,6 \pm 11,2$	37,2	$80,1 \pm 9,8$	32,5
ОХС ≤ 6	11	48	3,8	2,6	1,2	1,6	4,4	$60,6 \pm 11,6$	38,4	$60,6 \pm 6,3$	20,9

Примечание. КА – коэффициент атерогенности; σ – стандартное отклонение.

11 человек, средний возраст  $61 \pm 1,3$  ( $\sigma = 5,5$ ) года) и меньше 6 ммоль/л (2-я подгруппа, 11 человек, средний возраст  $48 \pm 1,7$  ( $\sigma = 5,5$ ) года). В этих подгруппах также отмечается увеличение уровней атерогенных фракций липопротеинов у лиц с более высоким уровнем ОХС, чем у лиц с ОХС меньше 6 ммоль/л, и еще большее увеличение объемов и плотности сухожилия с нарастанием уровня холестерина (табл. 2).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно заключить, что повышенные концентрации фракций холестерина крови, особенно у лиц со стенозом сонных артерий, может участвовать в процессах дегенерации соединительной ткани и приводить к ее более раннему старению, уменьшению компактности коллагена, деформации ткани, что и было показано нами на примере связи между уровнем фракций холестерина и размерами, плотностью ахилловых сухожилий.

### THE STUDY OF THE ASSOCIATIONS OF BLOOD LIPID PROFILE WITH THE EXPRESSION OF ATHEROSCLEROSIS AND STRUCTURAL CHANGES IN THE ACHILLES TENDON

A.V. Anikina, M.E. Amelin, Yu.P. Nikitin

<sup>1</sup> *Institute of Internal and Preventive medicine - Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

<sup>2</sup> *Federal Center of Neurosurgery of Minzdrav of Russia  
630108, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130/1*

**Objective.** To study the possible relationship between the level of different cholesterol fractions and the severity of atherosclerosis with the change in the Achilles tendon. **Material and methods.** A random selective group of patients of the vascular neurosurgery department of the Federal Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Novosibirsk) was examined for monolateral or bilateral atherosclerosis of the carotid arteries with varying degrees of stenosis. Our study included 25 people aged 42-65 years. All patients underwent a series of clinical and instrumental studies (ECG, computed tomography, angiography, collection of clinical data, biochemical studies of blood serum). **Results.** In the group with a high content of low cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, a direct correlation was observed between cholesterol level and severity of atherosclerosis with the size and density of the Achilles tendons. **Conclusions.** An increased level of blood cholesterol concentration, especially in individuals with carotid stenosis, may be involved in the processes of connective tissue degeneration. With an increase in the level of total cholesterol above 5 mmol / l, an increase in the volume of the Achilles tendon and an increase in its density is noted.

**Keywords:** atherosclerosis, hypercholesterolemia, triceps tendon.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хисматуллина З.Н. Биохимические изменения соединительной ткани при старении и других патологических процессах // Вестн. Казанск. технол. ун-та. 2012. № 8 (15). С. 237–243.
2. Реброва Г.А., Бержицкая В.В., Василевский В.К. и др. Некоторые факторы старения коллагена *in vivo* и *in vitro* // Биомед. химия. 2003. Т. 49, № 2. С. 128–137.
3. Halme T., Peltonen J., Sims T.J. et al. Collagen in human aorta. Changes in the type III/I ratio and concentration of the reducible crosslink, dehydrohydroxylysinoxorleucine in ascending aorta from healthy subjects of different age and patients with annulo-aortic ectasia // Biochim. Biophys. Acta. 1986. Vol. 881, N 2. P. 222–228.
4. Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А. и др. Показатели эндотелиальной скорости сдвига у больных с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 2 (23). С. 58–64.
5. Virkola K., Pesonen E., Åkerblom H.K., Siimes M.A. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound // Acta Paediatrica. 1997. Vol. 86. P. 1203–1207.

Статья поступила 17 сентября 2018 г.,  
принята в печать 10 октября 2018 г.