

*На правах рукописи*

**ГОРШКОВ**

**Александр Юрьевич**

**ОЦЕНКА ПОГРАНИЧНОЙ ОБЛАСТИ ПЕРФУЗИИ  
ГЛИКОКАЛИКСА И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С  
ИНСТРУМЕНТАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ  
СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ  
ВЕЛИЧИНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена в отделе клинической кардиологии и молекулярной генетики  
ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической  
медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бойцов Сергей Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

руководитель отдела новых методов диагностики  
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (г. Москва),  
доктор биологических наук, профессор

**Рогоза Анатолий Николаевич**

заведующая кафедрой кардиологии и  
персонализированной медицины факультета  
повышения квалификации медицинских работников  
Медицинского института ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов» (г. Москва),  
доктор медицинских наук, профессор

**Котовская Юлия Викторовна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Пензенский государственный универси-  
тет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016г. в часов  
на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государст-  
венный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Мин-  
здрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профи-  
лактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский  
пер., д.10, стр.3) и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, с.н.с.

**Киселева Наталия Васильевна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертония	СА	- сонные артерии
АЛТ	- аланинаминотрансфераза	САД	- систолическое артериальное давление
АпоА1	- аполипопротеин А1	СЛСИ	- сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
АпоВ	- аполипопротеин В	СРПВ <sub>кф</sub>	- каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны
АСБ	- атеросклеротическая бляшка	ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
АСТ	- аспартатаминотрансфераза	ССР	- сердечно-сосудистый риск
БСК	- болезни системы кровообращения	ТГ	- триглицериды
ВНОК	- Всероссийское научное общество кардиологов	ТИМ	- толщина комплекса интима-медиа
вчСРБ	- высокочувствительный С-реактивный белок	ТИМ <sub>ср</sub>	- средняя толщина комплекса интима-медиа
ДАД	- диастолическое артериальное давление	ТИМ <sub>макс</sub>	- максимальная толщина комплекса интима-медиа
ДИ	- доверительный интервал	ХС ЛВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ДЭ	- дисфункция эндотелия	ХС ЛНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ИАПФ	- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ЧСС	- частота сердечных сокращений
ИБС	- ишемическая болезнь сердца	ЭГ	- эндотелиальный гликокаликс
ИМТ	- индекс массы тела	ЭССЭ-РФ	- эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации
КА	- коронарные артерии	AUDIT	- тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя
КАГ	- коронарная ангиография	FRS	- Framingham Risk Score
ЛП(а)	- липопротеин (а)	НОМА-IR	- индекс инсулинорезистентности
Макс % стеноза	- максимальный процент стеноза	NO <sub>x</sub>	- суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов
ОТ	- окружность талии	SCORE	- Systematic Coronary Risk Evaluation
ОХС	- общий холестерин		
ОШ	- отношение шансов		
ПАД	- пульсовое артериальное давление		
ПЗВД	- поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии		
ПА	- уровень перфузии		
ПМ	- уровень перфузии		
ПОП ЭГ	- пограничная область перфузии эндотелиального гликокаликса		

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Проблема высокой смертности трудоспособного населения остается актуальной для РФ – около 40% людей умирают в возрасте 25-64 лет (ВНОК, 2011). Ведущей причиной смертности указанной возрастной категории являются БСК, связанные с атеросклерозом.

Около 75% инфарктов миокарда возникает при субклиническом атеросклеротическом поражении артерий (Ajani UA, 2006), когда степень сужения кровеносных сосудов не достигает гемодинамической значимости. По данным Фремингемского исследования в когорте лиц (средний возраст - 60 лет) распространенность субклинического атеросклероза составила 38% у женщин и 41% у мужчин (Jaffer FA, 2002).

Пациенты без клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, но имеющие высокий риск их развития, а, следовательно, и высокий риск фатальных осложнений, требуют особого внимания. Своевременное выявление и правильное лечение пациентов высокого ССР, являются основными задачами первичной профилактики ССЗ.

К настоящему времени разработано и предложено для клинического использования несколько моделей оценки ССР. Реальная практика демонстрирует, что ССР при стратификации по FRS недооценивается у 30–45% лиц (Brindle PM, 2005) и у 25–40% по SCORE (van Dis I, 2009).

Таким образом, остающийся высоким уровень смертности и инвалидизации от БСК и недооценка истинной величины ССР определили необходимость поиска новых маркеров, которые могли бы улучшить стратификацию ССР и разработать профилактические программы на индивидуальном уровне, улучшить диагностику ранних патологических изменений сосудистой стенки (включая ДЭ), а также оценку эффективности терапевтических воздействий.

ЭГ, располагающийся на границе взаимодействия кровотока и эндотелия, а также выполняющий ряд важных функций в физиологических и патологических условиях, оправдано может претендовать на роль потенциального маркера для стратификации ССР и верификации патологических изменений сосудистого русла.

В настоящее время активно внедряемым и широко используемым подходом для изучения ЭГ является использование темнопольной микроскопии с расчетом в автоматическом режиме глубины проникновения эритроцитов в толщу ЭГ микрососудов, обозначаемой как ПОП ЭГ. Физиологическим основанием для оценки ПОП служит вазопротективная роль ЭГ, реализующаяся в лимитировании тесных контактов эритроцитов и апикальной поверхности эндотелиальных клеток (Vlahu SA, 2012).

Несмотря на активное использование этого метода изучения ЭГ в различных клинических и экспериментальных моделях, информации в научной литературе о переносимости исследования, воспроизводимости значений, получаемых полностью автоматизированным методом, крайне мало. Исследования ЭГ методом темнопольной микроскопии с расчетом ПОП ЭГ в РФ ранее не проводились. Также отсутствуют данные о взаимосвязи величины ПОП ЭГ с параметрами, характеризующими состояние стенок артерий различных локализаций (аорта, СА, КА) и микроциркуляторного русла, а также биохимическими параметрами. С позиции клинико-диагностической возможности дальнейшего использования параметра ПОП ЭГ как предиктора развития ССЗ, особенно актуально его изучение у лиц без клинического проявления атеросклероза.

Представленные выше положения предопределили выбор цели и постановку задач настоящего исследования.

**Цель исследования.** Произвести валидацию метода измерения ПОП ЭГ и оценить взаимосвязь ее величины с инструментально-биохимическими маркерами состояния сосудов у лиц с различным ССР.

**Задачи исследования:**

1. Произвести валидацию метода измерения ПОП ЭГ в сосудах микроциркуляторного русла сублингвальной локализации путем оценки воспроизводимости ее определения в зависимости от пола, локализации и времени измерения.

2. Оценить взаимосвязь величины ПОП ЭГ у лиц в возрасте 40-65 лет с суммарным ССР по шкале SCORE, выраженностью отдельных параметров шкалы SCORE и других традиционных факторов риска ССЗ.

3. Оценить взаимосвязь величины ПОП ЭГ у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза с ТИМ, фактом наличия АСБ в СА и степенью их стеноза.

4. Сопоставить результаты оценки величины ПОП ЭГ с морфофункциональными параметрами различных отделов сосудистого русла, оцениваемых по величине СРПВ<sub>кф</sub>, СЛСИ, ПЗВД ПА и параметров функционального состояния микроциркуляции кожи у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза.

5. Сопоставить результаты оценки величины ПОП ЭГ с уровнем биохимических маркеров липидного и углеводного обменов, маркеров эндотелиальной функции у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза.

6. Определить пороговое значение ПОП ЭГ, ассоциированное с морфофункциональными отклонениями микроциркуляторного русла кожи и в стен-

ках артерий у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза, а также с ИБС у всех обследованных пациентов в возрасте 40-65 лет.

**Научная новизна.** В рамках изучения свойств нового параметра – ПОП ЭГ, впервые доказана воспроизводимость его измерений вне зависимости от области сублингвальной локализации и временных интервалов между измерениями; показано отсутствие взаимосвязи величины ПОП ЭГ с полом пациента.

Впервые показана взаимосвязь величины ПОП ЭГ с суммарным ССР, рассчитанным по шкале SCORE, наличием и длительностью АГ, уровнем апоА1, ТИМ<sub>ср</sub> и ТИМ<sub>макс</sub>, наличием АСБ в СА и степенью их стеноза, параметром эластических свойств магистральных артерий – СЛСИ, а также с параметрами, характеризующими реактивность и дилататорный резерв микроциркуляторного русла кожи.

Впервые установлена пороговая величина ПОП ЭГ (2 мкм), превышение которой ассоциировано с двукратным увеличением шансов наличия высокого ССР по шкале SCORE, стенозирующего атеросклероза СА и ИБС, повышенной жесткости магистральных артерий (выше возрастной нормы по параметру СЛСИ), а также с увеличением ТИМ<sub>ср</sub> и ТИМ<sub>макс</sub>, ухудшением функционального состояния микроциркуляторного русла кожи и повышением концентрации апоА1.

**Практическая значимость работы.** Результаты исследования позволяют рассматривать ПОП ЭГ в качестве нового потенциального инструмента для уточнения ССР.

Установленная в ходе исследования величина ПОП ЭГ >2 мкм может использоваться в качестве биологического маркера высокого ССР по шкале SCORE, стенозирующего атеросклероза СА и ИБС, повышенной жесткости стенок магистральных артерий, нарушения морфофункционального состояния микроциркуляторного русла кожи, увеличения ТИМ и концентрации апоА1.

**Внедрение.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

**Апробация диссертации** состоялась 28 апреля 2016г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в Перечень ВАК. Результаты исследования были представлены на конкурсе молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2015), Joint 28th

European Society for Microcirculation and 8th European Vascular Biology Organization Meeting (Pisa, 2015), 10th World Congress for Microcirculation (Kyoto, 2015), X международной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2015), XXIII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2016).

Автор работы стал призером конкурса молодых ученых на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2015).

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1) ПОП ЭГ, оцениваемая методом темнопольной микроскопии, не зависят от области сублингвальной локализации, сканируемой оптическим зондом, временных интервалов между измерениями и пола пациента.

2) ПОП ЭГ  $>2$  мкм среди всех обследованных пациентов в возрасте 40-65 лет связана с увеличением шанса наличия ИБС, в группе пациентов без клинических проявлений атеросклероза ассоциирована с увеличением шансов наличия высокого ССР по шкале SCORE, стенозирующего атеросклероза СА и повышенной жесткости магистральных артерий. В группе пациентов в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза при величине ПОП ЭГ  $>2$  мкм достоверно выше значения  $TIM_{cp}$  и  $TIM_{max}$ , уровень апоА1 и достоверно ниже значения параметров, характеризующих реактивность и дилататорный резерв микроциркуляторного русла кожи.

3) Величина ПОП ЭГ у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза связана с величиной суммарного ССР по шкале SCORE, АГ и длительностью ее течения, ассоциирована с величиной ТИМ, наличием АСБ в СА и макс % стеноза, величиной СЛСИ, уровнем апоА1, а также с параметрами реактивности и дилататорного резерва микроциркуляторного русла кожи.

4) Традиционные факторы риска ССЗ (кроме АГ), значения  $CRPV_{kf}$  и ПЗВД ПА, уровни биохимических маркеров эндотелиальной функции (интерлейкин-6, эндотелин 1-21, NOx), углеводного и липидного обменов, а также факторы риска шкалы SCORE по отдельности, не связаны с величиной ПОП ЭГ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представлена на 95 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 17 отечественных и 95 зарубежных источников, а также одного приложения. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 8 рисунками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в два этапа.

На первом этапе выполнена валидация метода измерения величины ПОП ЭГ. Для этого в исследование были включены 40 здоровых добровольцев в возрасте 28-65 лет (мужчин n=22, женщин n=18), обратившихся в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России для профилактического консультирования.

На втором этапе изучена величина ПОП ЭГ сублингвальной локализации у лиц различного ССР и ее взаимосвязь с параметрами, характеризующими состояние артериальных сосудов, сосудов микроциркуляции, липидного и углеводного обменов, а также с биохимическими маркерами эндотелиальной функции. Объектом исследования на данном этапе стали лица мужского и женского пола в возрасте 40-65 лет с различной величиной ССР по шкале SCORE: низкого, умеренного, высокого, очень высокого, обратившиеся в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России для профилактического консультирования, а также пациенты с ИБС, находившиеся на стационарном лечении в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. 34 здоровых добровольца из первого этапа исследования, после стратификации ССР по шкале SCORE, приняли участие во втором этапе исследования. Группа пациентов с ИБС формировалась по результатам КАГ, выполненной в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Всего по шкале SCORE были стратифицированы 177 пациентов, группу больных ИБС составил 31 пациент.

**Критериями исключения** для всех участников являлись: клинические проявления атеросклероза - ИБС (для пациентов, стратифицированных по SCORE), цереброваскулярная болезнь, перемежающаяся хромота и др.; 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 исследовании также не участвовали больные ИБС, перенесшие <6 мес назад острое осложнение БСК.

Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.



У всех участников оценивали факторы ССР, такие как пол, возраст, отягощенный наследственный анамнез, АГ (согласно рекомендациям ВНОК 2010г), курение, дислипидемия, ожирение (при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, согласно классификации ВОЗ 1998г), абдоминальное ожирение (при ОТ  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме венозной крови натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л), употребление алкоголя с риском вредных последствий (тест AUDIT  $> 8$  баллов), превышение СРПВ<sub>кф</sub>  $> 10$  м/с, повышение уровня вчСРБ  $> 3$  мг/дл.

Всем пациентам проводились следующие инструментально-лабораторные методы исследования.

**Инструментальные исследования.** *Оценку состояния ЭГ* микрососудов изучали с использованием прибора Glucocheck®VNM (Glucocheck BV, Маастрихт, Нидерланды), рассчитывающего в автоматическом режиме величину ПОП ЭГ. ПОП определяется амплитудой отклонения эритроцитов от прямолинейного движения вдоль микрососуда и характеризует протективные свойства ЭГ. Установлено, что поврежденный ЭГ допускает более глубокое проникновение эритроцитов к эндотелиальной поверхности, что отражается в росте значения ПОП ЭГ (Vlahu SA, 2012).

Условия выполнения капилляроскопического исследования были одинаковы для всех пациентов. Исследование проводили натощак, в утренние часы, в полутемном кабинете при постоянной температуре в помещении  $+21 \pm 1^\circ\text{C}$ . За 4-6 ч до исследования участнику было рекомендовано воздержаться от физической нагрузки, курения, приема кофеина. После 10-минутного отдыха в положении сидя осуществляли две последовательные видеозаписи сублингвального капиллярного кровотока с интервалом в 5 мин. В протоколе отражали среднее значение.

Для исследования *эластических свойств стенок артерий* использовали прибор VaSera-1500N (Fukuda Denshi, Япония). Эластические свойства *магистральных артерий* оценивали по параметру СЛСИ. Жесткость по СЛСИ определяли относительно пороговых значений, полученных в исследовании ЭССЭ-РФ, с поправкой на пол и возраст (Рогоза А.Н., 2014). Эластические свойства *аорты* оценивали по СРПВ<sub>кф</sub>. Для определения СРПВ<sub>кф</sub> относительно нормальных значений использовали нормы, полученные для европейской популяции, учитывающие возраст и уровень артериального давления (Boutouyrie P, 2010).

*Дуплексное сканирование СА* с определением ТИМ<sub>ср</sub> и ТИМ<sub>макс</sub>, АСБ выполняли в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 9-11 МГц на аппаратах Philips iU22, Philips iU33 (Нидерланды). Процент стенозирования СА рассчитывали в поперечном сечении в области

максимального сужения просвета АСБ. В протоколе отражали максимальное значение процента стенозирования СА, полученное при оценке всех исследуемых сегментов СА.

*Вазомоторную функцию эндотелия* исследовали по методу Celermajer D.S. (1992) с использованием ультразвуковой системы Philips IU22 (Нидерланды) по параметру ПЗВД ПА. ДЭ регистрировалась при значении ПЗВД ПА <6 % (Рогоза А.Н., 2008).

*Исследование состояния микроциркуляторного кровотока 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  $\lambda = 800$  нм) и блока ЛАКК-ТЕСТ (НПП «ЛАЗМА», Россия). Параметры исходной перфузии в покое оценивали на протяжении 6 мин с расчетом следующих переменных: ПМ, среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови - сигма ( $\sigma$ ) и коэффициент вариации ( $K_v$ ) – соотношение величин ПМ и  $\sigma$ . С целью выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы микроциркуляции выполнялась проба с артериальной окклюзией. При интерпретации результатов окклюзионной пробы оценивались следующие показатели: ПМ<sub>окл</sub> – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии; ПМ<sub>макс</sub> – максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии;  $\Delta$ ПМ – резерв кровотока или уровень прироста перфузии, рассчитываемый по формуле  $\Delta$ ПМ=ПМ<sub>макс</sub>/ПМ<sub>исх</sub> • 100%; Т<sub>макс</sub> – интервал времени (сек) от снятия окклюзии до достижения ПМ<sub>макс</sub>; Т<sub>1/2</sub> – время (сек) полувосстановления, интервал времени от момента достижения максимума ПМ<sub>макс</sub> до момента полувосстановления. Все параметры уровня перфузии измерялись в перфузионных единицах (пф.ед.).

*Рентгеноконтрастную коронарную ангиографию* проводили по стандартной методике на ангиографических установках Innova 4100 (General Electric, Германия) и Coroscor (Siemens, Германия). В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2008г поражение КА >50 % считалось существенным, а <50 % гемодинамически незначимым.

**Лабораторные исследования.** Забор крови осуществляли утром натощак из кубитальной вены через 12 ч после последнего приема пищи в виде низко-нитратного ужина. Сыворотку крови получали центрифугированием при 1000g, 20 мин и 4°C, алиquotировали и хранили при -26°C не >1 мес. С помощью автоматического анализатора Architect С 8000 (Abbott, США) определяли в сыворотке уровень следующих параметров: ОХС, ТГ, ХС ЛВП,

ХС ЛНП, глюкозы, инсулина, вчСРБ, ЛП(а), апоА1, апоВ, АСТ, АЛТ, креатинина. Рассчитывали соотношение апоВ/апоА1, а также индекса НОМА-IR по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . На гематологическом анализаторе МЕК-8222К (Nihon Kohden Corporation, Япония) определяли показатели общего анализа крови. Концентрацию интерлейкина-6 и эндотелина (1-21) в фмоль/мл определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на спектрофотометре Multiscan MCC/340 (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм. Суммарную концентрацию  $\text{NO}_x$  в мкМ определяли в депротеинезнированной сыворотке спектрофотометрическим методом реактивом Грисса с предварительным восстановлением нитрата в нитрит с помощью хлорида ванадия (III).

**Методы статистического анализа.** Данные обрабатывали и анализировали с помощью программы «Statistica v10.0» (StatSoftInc., США). Для количественных переменных проводили анализ соответствия распределения нормальному закону. Полученные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а также в виде медианы (Me), 25% и 75% квартилей. Для оценки относительной меры разброса результатов использовался коэффициент вариации. Для определения различий между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни, между тремя группами — критерий Крускала-Уоллиса. Частота распространения признаков по группам сравнивали при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Проводились корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена), линейный и логистический регрессионный анализы. Различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Валидация метода измерения ПОП ЭГ

Валидация метода измерения ПОП ЭГ с помощью аппарата Glucoscheck®VHM выполнена с участием 40 здоровых добровольцев в возрасте 28-65 лет. Средний возраст участников этого этапа исследования составил  $48,3 \pm 10,1$  лет. Доля мужчин - 53% ( $n=21$ ). Средние цифры АД: САД – 123 [118-132] мм рт. ст., ДАД – 80 [76-80] мм рт. ст., ПАД – 45 [41-52] мм рт. ст. Средний ИМТ =  $25,5 [24,1-27,7]$  кг/м<sup>2</sup>. Все здоровые добровольцы не являлись курильщиками и не принимали регулярной медикаментозной терапии.

*Реализуемость и переносимость исследования.* Продолжительность обследования на аппарате Glucoscheck®VHM с учетом времени на подготовку больного, ввода паспортных данных и получения заключения не превышала

15 мин. Ограничением для проведения исследования у двух добровольцев послужили тремор рук и нижней челюсти, лимитировавшие качественную запись микрокровотока. Таким образом, реализуемость (отношение количества правильно выполненных исследований к общему количеству исследований) данного метода исследования составила 95%.

*Воспроизводимость измерения ПОП ЭГ в зависимости от области сублингвальной локализации.* Величина ПОП ЭГ колебалась от минимальных 1,48 мкм слева от уздечки языка и от 1,29 мкм справа до максимальных 2,11 мкм и 2,00 мкм соответственно. Среднее значение ПОП ЭГ составило слева 1,81 мкм, справа 1,77 мкм и значимо не различалось ( $p=0,30$ ). Наибольшая разница между двумя значениями ПОП ЭГ, последовательно полученными в различных сублингвальных областях у добровольца, составила 0,44 мкм, определившая наибольший коэффициент вариации между значениями ПОП ЭГ в различных сублингвальных областях в 18,3%. Средний коэффициент вариации между величинами ПОП ЭГ микроциркуляторного русла различных областей сублингвальной локализации составил 6,0%.

Рассчитанные коэффициенты вариации свидетельствуют о незначительной вариабельности и высокой воспроизводимости последовательно полученных значений ПОП ЭГ в различных областях сублингвальной локализации. Основываясь на полученных результатах, сделан вывод, что выбор области сублингвальной локализации для проведения исследования - справа или слева от уздечки языка, не имеет принципиального значения, а для расчета ПОП ЭГ достаточно одного исследования.

*Воспроизводимость измерения ПОП ЭГ в зависимости от временных интервалов между измерениями.* Значения ПОП ЭГ определяли дважды для каждого цикла измерения с временными интервалами по следующей схеме: первый цикл измерений – отдых 15 мин → второй цикл измерений – отдых 30 мин → третий цикл измерений – отдых 60 мин → четвертый цикл измерений. Спустя 24 ч исследование повторяли по указанной схеме. Для каждого дня рассчитали межсерийные коэффициенты вариации для каждого интервала времени относительно исходного измерения, на основании 4-х измерений (таблица 1).

Таблица 1

Коэффициенты вариации ПОП ЭГ у здоровых добровольцев в зависимости от длительности временного интервала между измерениями

№ Добровольца	Коэффициенты вариации через различные временные промежутки, относительно исходного измерения соответствующего дня					
	1 сут Временной интервал			2 сут Временной интервал		
	Δ 15 мин	Δ 30 мин	Δ 60 мин	Δ 15 мин	Δ 30 мин	Δ 60 мин
35	6,9	3,6	8,6	4,5	3,5	8,1
36	10,7	6,6	8,6	9,8	6,1	8,1
37	7,2	10,7	9,7	9,6	10,2	7,0
38	9,0	4,7	4,1	1,8	5,9	2,5
Коэффициент вариации средний межсерийный для каждого временного интервала	8,5	6,4	7,8	6,4	6,4	6,4

Межсерийный коэффициент вариации находился в диапазоне от 1,8 до 10,7%, а средние его значения для каждого временного интервала, относительно исходного измерения внутри сут, колебались от 6,4 до 8,5%.

Для всех полученных значений ПОП ЭГ внутри сут средний коэффициент вариации составил 9,1% в первые сут, 7,3% во вторые сут (таблица 2).

Таблица 2

Значения ПОП ЭГ и коэффициенты вариации при измерении в пределах сут

№ Добровольца	Параметр	1 сут	2 сут
35	ПОП ЭГ (мкМ)	1,97±0,17	1,94±0,14
	Коэффициент вариации внутри сут	8,4	7,4
36	ПОП ЭГ (мкМ)	1,74±0,21	1,79±0,17
	Коэффициент вариации внутри сут	12,1	9,4
37	ПОП ЭГ (мкМ)	1,97±0,18	1,71±0,14
	Коэффициент вариации внутри сут	8,9	8,1
38	ПОП ЭГ (мкМ)	1,93±0,14	1,76±0,08
	Коэффициент вариации внутри сут	7,1	4,3
Средний коэффициент вариации внутри сут		9,1	7,3

Коэффициент вариации с временным интервалом в 24 ч составил 9,2%.

*Анализ гендерных различий ПОП ЭГ.* Рассчитаны средние значения ПОП ЭГ в зависимости от пола исследуемого. Средние значения параметра ПОП у мужчин и женщин значимо не различались и составили  $1,82 \pm 0,13$  мкм у женщин и  $1,75 \pm 0,16$  мкм у мужчин ( $p=0,21$ ). В дальнейшем, при анализе взаимосвязи ПОП ЭГ с другими параметрами, не было необходимости при расчетах вводить поправку на пол.

Таким образом, результаты валидации свидетельствуют о высокой воспроизводимости измерений ПОП ЭГ, которые не зависят от области сублингвальной локализации и временных интервалов между измерениями. Также выявлено, что измеряемый параметр не связан с полом у здоровых добровольцев. Неинвазивность, оптимальные трудо- и времязатратность, удовлетворительная переносимость данного метода определяют возможность выполнения исследований на больших когортах.

### **Взаимосвязь величины ПОП ЭГ у лиц в возрасте 40-65 лет с суммарным ССР по шкале SCORE, выраженностью отдельных параметров шкалы SCORE и других традиционных факторов риска ССЗ**

По шкале SCORE были стратифицированы 177 пациентов в возрасте 40-65 лет. Медиана возраста составила 54 года. Доля мужчин - 55% ( $n=97$ ). Медиана возраста у женщин составила 56 лет и 53 года у мужчин. У 55% была диагностирована АГ, при этом регулярную антигипертензивную терапию получали только 39% пациентов с АГ. В целом, цифры АД были в пределах нормальных значений и составили: САД – 130 [122-144] мм рт. ст., ДАД – 80 [80-90] мм рт. ст. Избыточная масса тела отмечалась у 46% ( $n=81$ ), ожирение – у 21% ( $n=37$ ). Абдоминальное ожирение было выявлено у 72% ( $n=127$ ) лиц, а медиана ОТ составила 96 см у мужчин и 87 см у женщин. Медианы параметров липидного профиля составили: ОХС 6,0 ммоль/л, ХС ЛНП 4,4 ммоль/л, ХС ЛВП 1,0 ммоль/л и ТГ 1,2 ммоль/л. По данным обследования 95% ( $n=169$ ) лиц имели дислипидемию. Гипергликемию натощак выявили у 6% ( $n=10$ ) пациентов. Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ заболеваниям имели 23% ( $n=40$ ) участников. Употребление алкоголя с риском вредных последствий выявлено у 14% ( $n=24$ ) обследованных, тогда как курение отмечено у 42% ( $n=75$ ). Медианное значение ПОП ЭГ среди всех лиц, стратифицированных по SCORE, составило  $1,88$  [1,74-2,03] мкм и не отличалось у мужчин и женщин -  $1,88$  [1,74-2,01] мкм vs  $1,89$  [1,76-2,03] мкм, ( $p=0,88$ ).

11% лиц принимали регулярную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами, 8% ИАПФ, 6% блокаторами рецепторов ангиотензина II, одинаковое количество пациентов находилось на терапии антагонистами кальция и диуретиками (по

3%). В группе лиц, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы, величина ПОП ЭГ не отличалась от значений ПОП ЭГ в группе лиц, не принимавших данный класс препаратов ( $1,90 \pm 0,23$  мкм (n=19) vs  $1,91 \pm 0,20$  мкм (n=158), соответственно;  $p=0,82$ ). Аналогичный результат имел место и в отношении ИАПФ ( $1,96 \pm 0,18$  мкм (n=14) vs  $1,90 \pm 0,20$  мкм (n=163), соответственно;  $p=0,16$ ). В группах, принимающих и не принимающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция и диуретики, значения ПОП ЭГ не сравнивали из-за различия в объеме выборки пациентов. В дальнейшем, при анализе взаимосвязи ПОП ЭГ с другими параметрами, поправку на прием терапии не вводили.

По шкале SCORE были сформированы 2 группы пациентов: группа 1 (группа низкого ССР) – лица низкого и умеренного ССР по шкале SCORE (<5%), группа 2 (группа высокого ССР) – лица высокого и очень высокого ССР по шкале SCORE ( $\geq 5\%$ ). В группу 1 вошли 104 пациента (49 мужчин и 55 женщин), медиана возраста – 49 лет. Группу 2 составили 73 пациента (48 мужчин и 25 женщин), медиана возраста – 59 лет. В группе высокого ССР значения возраста, САД, ДАД, ИМТ, ОТ, ХС ЛВП, глюкозы натощак, а также частота курения и процент мужчин были выше по сравнению с группой низкого ССР. По уровню ОХС различия отсутствовали.

В группе высокого ССР величина ПОП ЭГ была достоверно выше, по сравнению с группой низкого ССР -  $1,95$  [1,80-2,10] мкм vs  $1,85$  [1,72-1,98] мкм, ( $p < 0,01$ ) и не отличалась у мужчин и женщин внутри группы низкого ССР и группы высокого ССР (таблица 3).

Таблица 3

Значения ПОП ЭГ у мужчин и женщин в группах низкого и высокого ССР

Группа	ПОП ЭГ (мкм)		p
	Мужчины	Женщины	
Группа низкого ССР (n=104)	1,83 [1,72-1,92]	1,85 [1,73-1,98]	0,47
Группа высокого ССР (n=73)	1,95 [1,80-2,05]	2,02 [1,81-2,17]	0,26

Выявлена взаимосвязь между величиной ПОП ЭГ и суммарным показателем риска сердечно-сосудистой смерти в течение 10 лет по шкале SCORE ( $r=0,16$ ,  $p=0,03$ ).

Взаимосвязи между выраженностью отдельных параметров шкалы SCORE (пол, возраст, статус курения, САД, ОХС и ХС ЛВП) и величиной ПОП ЭГ не выявлено.

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о большей рыхлости ЭГ и снижении его протекторных свойств у пациентов высокого ССР по шкале SCORE, в отличие от пациентов низкого ССР. Вероятно, определяющее действие в развитии нарушений целостности ЭГ оказывает суммарный вклад факторов риска, общий ССР, а не результат действия одного определенного фактора риска.

В отношении связи ПОП ЭГ с другими традиционными факторами риска ССЗ, не входящими в шкалу SCORE, выявлена связь только с АГ ( $\beta=0,088$ ,  $p<0,01$ ). Величина ПОП ЭГ у пациентов с АГ была достоверно выше, чем у пациентов без АГ - 1,95 [1,8-2,1] мкм vs 1,84 [1,72-1,97] мкм, ( $p=0,003$ ). При этом длительность течения АГ усугубляла состояние ЭГ, что отражалось в росте величины ПОП ЭГ ( $r=0,20$ ,  $p<0,01$ ).

Взаимосвязи между состоянием ЭГ и такими факторами ССР, как ожирение, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия натощак, повышение уровня вчСРБ  $> 3$  мг/дл, отягощенный наследственный анамнез, употребление алкоголя с риском вредных последствий, повышение СРПВ<sub>кф</sub>  $> 10$  м/сек не обнаружено.

При анализе взаимосвязей между величиной ПОП ЭГ и уровнем АД, ЧСС, ОТ, ИМТ, показателями липидного и углеводного обменов выявлена обратная корреляция только с содержанием апоА1 ( $r=-0,19$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, можно заключить, что состояние ЭГ, оцениваемое по величине ПОП ЭГ, связано с суммарным ССР по шкале SCORE, АГ и ее длительностью, уровнем апоА1. ПОП ЭГ может служить в качестве потенциального маркера ССР, однако, определение ее прогностической значимости в стратификации ССР требует проведения проспективных исследований.

### **Взаимосвязь величины ПОП ЭГ с параметрами морфо-функционального состояния микроциркуляторного русла и стенок артерий у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза**

*Взаимосвязь величины ПОП ЭГ с ультразвуковыми параметрами стенок СА.* Выявлена взаимосвязь величины ПОП ЭГ с ТИМ<sub>ср</sub> и ТИМ<sub>макс</sub> (таблица 4).



Таблица 4

Корреляционная связь величины ПОП ЭГ с ТИМ<sub>ср</sub> и ТИМ<sub>макс</sub> у всех пациентов (n=176)

Показатель	ПОП ЭГ	
	Коэффициент корреляции	p
ТИМ <sub>ср</sub>	0,23	p<0,01
ТИМ <sub>макс</sub>	0,26	p<0,001

У пациентов с выявленным стенозирующим атеросклерозом СА также имела место положительная корреляционная связь ПОП ЭГ с ТИМ<sub>ср</sub>, ТИМ<sub>макс</sub> и макс % стеноза (таблица 5).

Таблица 5

Корреляционная связь ПОП с ТИМ<sub>ср</sub>, ТИМ<sub>макс</sub> и макс % стеноза у пациентов с атеросклеротическим поражением СА (n=79)

Показатель	ПОП ЭГ	
	Коэффициент корреляции	p
ТИМ <sub>ср</sub>	0,28	p=0,01
ТИМ <sub>макс</sub>	0,32	p=0,005
Макс % стеноза	0,25	p=0,02

Ассоциация между величиной ПОП ЭГ и ТИМ<sub>ср</sub>, ТИМ<sub>макс</sub> у пациентов без АСБ в СА отсутствовала.

Пациенты с наличием стенозирующего атеросклероза СА при сравнении с пациентами без атеросклеротического поражения СА характеризовались достоверно большей величиной ПОП ЭГ - 1,95 [1,80-2,06] мкм vs 1,85 [1,73-1,96] мкм, (p=0,04).

Таким образом, результаты представленной работы свидетельствуют, что между ЭГ и параметрами, характеризующими состояние СА, а также с фактом наличия атеросклеротического поражения данного сосудистого бассейна имеется взаимосвязь. Возможным механизмом развития и прогрессирования атеросклероза СА служит нарушение протекторных свойств ЭГ. Вероятно, по мере увеличения ПОП ЭГ происходит потеря барьерных свойств ЭГ интимы СА, что способствует субэндотелиальному накоплению ХС ЛНП, адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в участках артерий с наиболее поврежденным ЭГ. Другим механизмом повреждения стенок СА, возможно, является нарушение структуры и

функции ЭГ в системе vasa-vasorum, способствующее изменению обменных процессов и трофики стенки магистрального сосуда.

*Взаимосвязь величины ПОП ЭГ с параметрами, характеризующими жесткость магистральных артерий (СЛСИ) и аорты (СРПВ<sub>кф</sub>). Обнаружена корреляционная зависимость между СЛСИ и ПОП ЭГ ( $r=0,27$ ;  $p<0,001$ ). Пациенты ( $n=28$ ) с жесткими магистральными артериями имели достоверно большее значение ПОП ЭГ по сравнению с пациентами ( $n=149$ ) с нормальной жесткостью артерий (рисунок 1).*

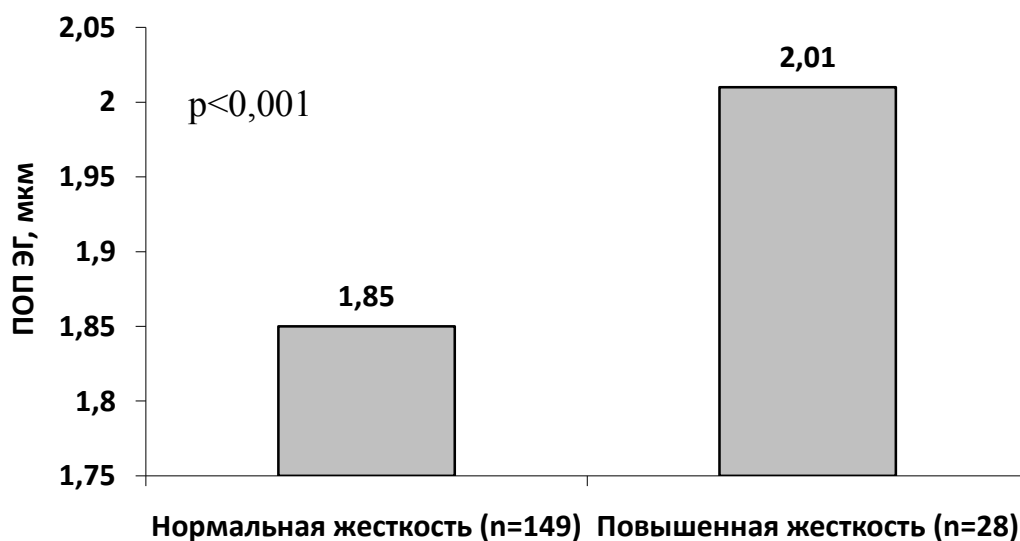


Рис. 1 Сравнение значений ПОП ЭГ у пациентов с нормальной и повышенной жесткостью магистральных артерий

Корреляционный анализ не показал наличия взаимосвязи между ПОП ЭГ и СРПВ<sub>кф</sub>. Значения ПОП ЭГ не имели достоверных различий у пациентов с нормальной жесткостью аорты по сравнению с пациентами, имеющими повышенную жесткость - 1,88 [1,76-2,01] мкм vs 1,85 [1,78-2,02] мкм, ( $p>0,05$ ).

Причиной роста величины ПОП у пациентов с повышенной истинной жесткостью, обусловленной морфологической перестройкой, магистральных артерий, по-видимому, является повреждающее действие ускоренной пульсовой волны на сосуды микроциркуляции, а, следовательно, и на ЭГ микроциркуляторного русла сублингвальной локализации. Вместе с тем взаимосвязи между жесткостью аорты по параметру СРПВ<sub>кф</sub> и состоянием ЭГ микроциркуляторного русла нет. Данное наблюдение, вероятнее всего, обусловлено отсутствием взаимосвязи между величиной ПОП ЭГ и уровнем АД в момент исследования, одного из компонентов, определяющего величину СРПВ<sub>кф</sub>.

Взаимосвязь величины ПОП ЭГ с параметрами микроциркуляции кожи в состоянии покоя и в функциональной пробе с артериальной окклюзией, ПЗВД ПА, уровнем биохимических маркеров эндотелиальной функции. При корреляционном анализе выявлена отрицательная связь параметра ПОП ЭГ с коэффициентом вариации (Kv) и уровнем прироста перфузии в пробе с артериальной окклюзией. Выявлена положительная связь величины ПОП ЭГ со временем достижения максимального уровня перфузии после декомпрессии манжеты в пробе с артериальной окклюзией ( $T_{\text{макс}}$ ) и временем полувосстановления ( $T_{1/2}$ ) (таблица 6).

Таблица 6

Корреляционная связь величины ПОП ЭГ с параметрами микроциркуляции кожи у всех пациентов (n=177)

Показатель	ПОП ЭГ	
	Коэффициент корреляции	p
Kv	-0,16	p=0,03
ΔПМ	-0,15	p=0,04
$T_{\text{макс}}$	0,16	p=0,04
$T_{1/2}$	0,18	p=0,01

Ассоциаций ПОП ЭГ с другими параметрами, характеризующими микроциркуляцию кожи в покое и в функциональной пробе с артериальной окклюзией, не получено.

Также корреляционный анализ не выявил взаимосвязей между ПЗВД ПА, характеризующей вазомоторную функцию эндотелия ПА, и величиной ПОП ЭГ ( $r=-0,086$ ,  $p=0,25$ ). Различий по параметру ПОП у пациентов с сохранной вазодилатирующей функцией эндотелия ПА и у пациентов с ДЭ не выявлено (таблица 7).

Таблица 7

Сравнение значений ПОП ЭГ у пациентов с ДЭ и у пациентов с сохранной функцией эндотелий

ПОП ЭГ (мкм)		p
Пациенты с ДЭ (n=43)	Пациенты с сохранной функцией эндотелия (n=134)	
1,92 [1,80-2,05]	1,87 [1,74-2,03]	0,44

Полученные данные свидетельствуют о том, что ухудшение протективных свойств ЭГ, отражающееся в увеличении ПОП ЭГ, сочетается

с достоверным снижением реактивности и дилататорного резерва микроциркуляторного русла, и не ассоциируется с вазомоторной функцией эндотелия ПА. Таким образом, параметр ПОП ЭГ, определяемый в сублингвальной локализации, отражает функцию эндотелия на уровне микроциркуляторного русла, и не связан с функцией эндотелия в крупных артериях.

*Взаимосвязь величины ПОП ЭГ с уровнем биохимических маркеров сосудистого эндотелия.* При корреляционном анализе взаимосвязи между величиной ПОП ЭГ и уровнем интерлейкина-6, эндотелина 1-21, NOx не выявлено (таблица 8).

Таблица 8

Корреляционная связь величины ПОП ЭГ с биохимическими маркерами сосудистого эндотелия у всех пациентов (n=177)

Показатель	ПОП ЭГ	
	Коэффициент корреляции	p
Интерлейкин-6	0,004	p=0,96
Эндотелин 1-21	0,009	p=0,90
NOx	-0,015	p=0,13

**Определение порогового значения ПОП ЭГ, ассоциированного с наличием морфофункциональных отклонений микроциркуляторного русла кожи и в стенках артерий у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза, а также с ИБС у всех обследованных пациентов в возрасте 40-65 лет**

Для решения этой задачи в исследование дополнительно был включен 31 пациент с ИБС и верифицированным по КАГ гемодинамически значимым атеросклерозом КА. Далее пациентов ранжировали по возрастанию величины ПОП ЭГ и разделили на терцили, при этом границы терцилей пролегли по значениям ПОП ЭГ в 1,81 и 2 мкм (рисунок 2).

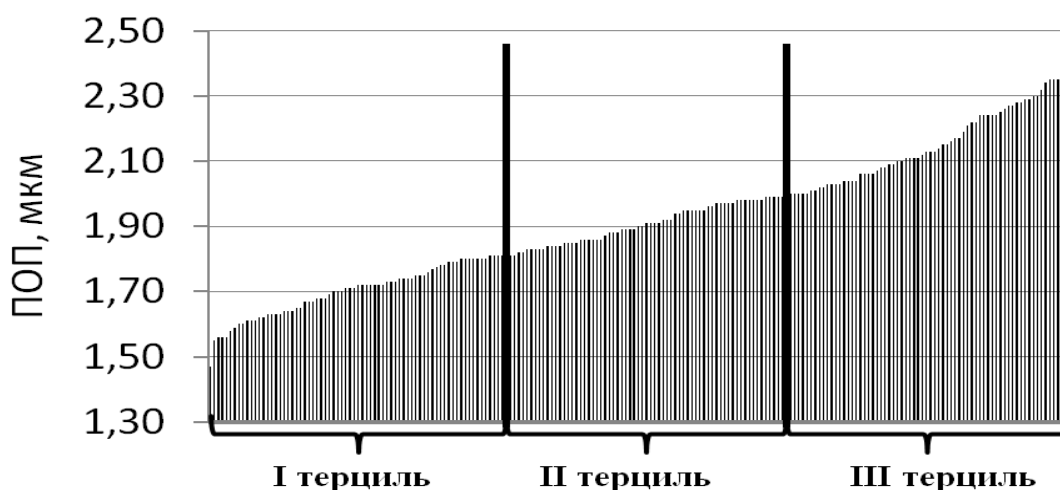


Рис. 2 Ранжирование пациентов по величине ПОП ЭГ и определение границ терцилей

Статистически анализ выявил, что терциль III (характеризующийся ПОП ЭГ >2 мкм) отличался от терциля II и I по ряду параметров (по морфофункциональным маркерам сосудистой стенки) в сторону ухудшения, в связи с чем значение параметра ПОП ЭГ=2 мкм было принято пороговым для изучения шансов наличия признаков сердечно-сосудистой патологии.

*Оценка эффективности порогового значения ПОП ЭГ в отношении шансов наличия высокого ССР по шкале SCORE, структурно-функциональных изменений магистральных артерий и микроциркуляторного русла у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза.*

Обнаружено, что в группе лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза при превышении ПОП ЭГ >2 мкм шанс наличия пациентов высокого ССР по шкале SCORE ( $\geq 5\%$ ) в 2,5 раза выше, чем при значениях параметра ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм (ОШ=2,45; 95% ДИ=1,27-4,74;  $p=0,007$ ).

Выявлена взаимосвязь порогового значения ПОП ЭГ с наличием и степенью атеросклеротических изменений СА. Так, превышение порогового значения ПОП ЭГ, было связано с двукратным увеличением шансов наличия стенозирующего атеросклероза СА (ОШ=2,07; 95% ДИ=1,08-3,94;  $p=0,02$ ).

При значениях ПОП ЭГ >2 мкм наблюдалось более выраженное атеросклеротическое ремоделирование сосудистой стенки СА. Значения ТИМ<sub>ср</sub> и ТИМ<sub>макс</sub> были выше у пациентов с величиной ПОП ЭГ >2 мкм (Таблица 9).

Сравнение ТИМ<sub>ср</sub> и ТИМ<sub>макс</sub> у пациентов с ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм и пациентов с ПОП ЭГ  $> 2$  мкм

Показатель	ПОП ЭГ $\leq 2$ мкм (n=120)	ПОП ЭГ $> 2$ мкм (n=56)	p
ТИМ <sub>ср</sub> (мм)	0,8 [0,7-1,0]	1,0 [0,8-1,1]	$< 0,01$
ТИМ <sub>макс</sub> (мм)	0,8 [0,7-1,0]	1,0 [0,8-1,2]	$< 0,001$

У пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА в отношении макс % стеноза пороговое значение ПОП ЭГ оказалось незначимым. У пациентов (n=32) с величиной ПОП ЭГ  $> 2$  мкм по сравнению с группой пациентов (n=47) с ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм значения макс % стеноза не различались -  $30 \pm 10\%$  vs  $28 \pm 10\%$ , (p=0,14).

Пороговое значение ПОП ЭГ оказалось значимым в отношении истинной жесткости магистральных артерий, рассчитанной по параметру СЛСИ. Пациенты с величиной ПОП ЭГ  $> 2$  мкм имели достоверно большие значения СЛСИ, по сравнению с пациентами у которых ПОП ЭГ не превышала 2 мкм (рисунок 3).

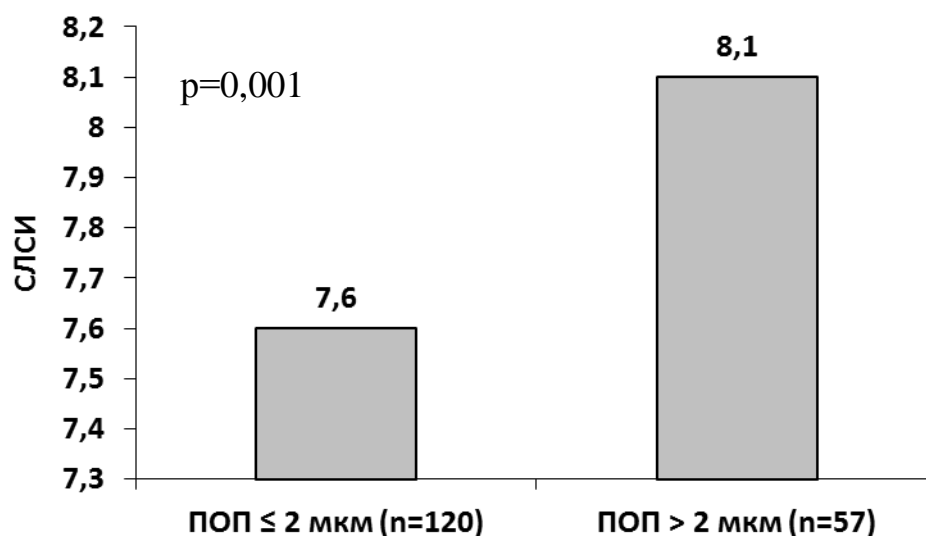


Рис. 3 Сравнение значений СЛСИ у пациентов с ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм и у пациентов с ПОП ЭГ  $> 2$  мкм.

В логистической регрессионной модели пороговое значение ПОП ЭГ (2 мкм), было связано с увеличением в 3,5 раза шансов наличия повышенной жесткости магистральных артерий выше возрастной нормы (ОШ=3,51; 95% ДИ=1,53-8,05; p=0,003).

При оценке эффективности порогового значения ПОП ЭГ в отношении нарушений эластических свойств аорты закономерностей, выявленных для СЛСИ, не обнаружено. Пациенты с величиной ПОП ЭГ  $> 2$  мкм не отлича-

лись по СРПВ<sub>кф</sub> от пациентов с ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм. Одинаковые шансы наличия повышенной жесткости аорты имели как пациенты с ПОП ЭГ  $>2$  мкм, так и пациенты с ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм.

При анализе параметров микроциркуляторного кровотока эффективность порогового значения ПОП ЭГ выявлена только в отношении параметров ПМ<sub>макс</sub> и T<sub>макс</sub>, характеризующих дилататорный резерв и реактивность микроциркуляторного русла (таблица 10).

Таблица 10

Сравнение параметров микроциркуляции кожи в покое и при функциональной пробе с артериальной окклюзией у пациентов с ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм и пациентов с ПОП ЭГ  $>2$  мкм

Показатель	ПОП ЭГ $\leq 2$ мкм (n=120)	ПОП ЭГ $>2$ мкм (n=56)	p
ПМ (пф.ед.)	3,7 [2,6-5,3]	3,7 [2,9-5,0]	н/д
$\sigma$ (пф.ед.)	0,5 [0,4-0,8]	0,5 [0,3-0,7]	н/д
Kv (%)	14,0 [10,4-20,1]	12,1 [10,0-17,8]	н/д
ПМ <sub>окл</sub> (пф.ед.)	0,4 [0,3-0,6]	0,4 [0,2-0,6]	н/д
ПМ <sub>макс</sub> (пф.ед.)	18,5 [13,6-23,9]	15,7 [13,3-19,0]	0,04
$\Delta$ ПМ (%)	450,6 [339,6-637,3]	438,7 [295,7-536,1]	н/д
T <sub>макс</sub> (сек)	27,0 [20,2-33,9]	31,6 [22,0-43,1]	0,03
T <sub>1/2</sub> (сек)	56,8 [37,4-69,1]	58,7 [43,9-74,8]	н/д

*Примечание:* н/д – недостоверно.

Показано, что лица с ПОП ЭГ  $>2$  мкм имели достоверно меньшее значение ПМ<sub>макс</sub> - 15,7 [13,3-19,0] пф.ед. vs 18,5 [13,6-23,9] пф.ед., (p=0,04) и большее значение T<sub>макс</sub> - 31,6 [22,0-43,1] сек vs 27,0 [20,2-33,9] сек, (p=0,03).

В отношении *вазомоторной функции эндотелия* ПА пороговое значение ПОП ЭГ (2 мкм) эффективности не продемонстрировало. Значимые различия ПЗВД ПА у лиц с величиной ПОП ЭГ  $>2$  мкм по сравнению с лицами с ПОП ЭГ  $\leq 2$  мкм отсутствовали - 10,3 [6,0-13,9] % vs 9,1 [5,7-12,0] %, (p=0,42). В логистической регрессионной модели превышение порогового значения ПОП ЭГ не было связано с увеличением шансов наличия ДЭ ПА (ОШ=1,34; 95% ДИ=0,65-2,75; p=0,80).

Среди всего ряда биохимических параметров углеводного и липидного обменов, биохимических маркеров сосудистого эндотелия пороговое значение ПОП ЭГ оказалось значимым только в отношении апоА1. Выявлено закономерное снижение концентрации антиатерогенного апоА1 при значениях ПОП ЭГ  $>2$  мкм (рисунок 4).

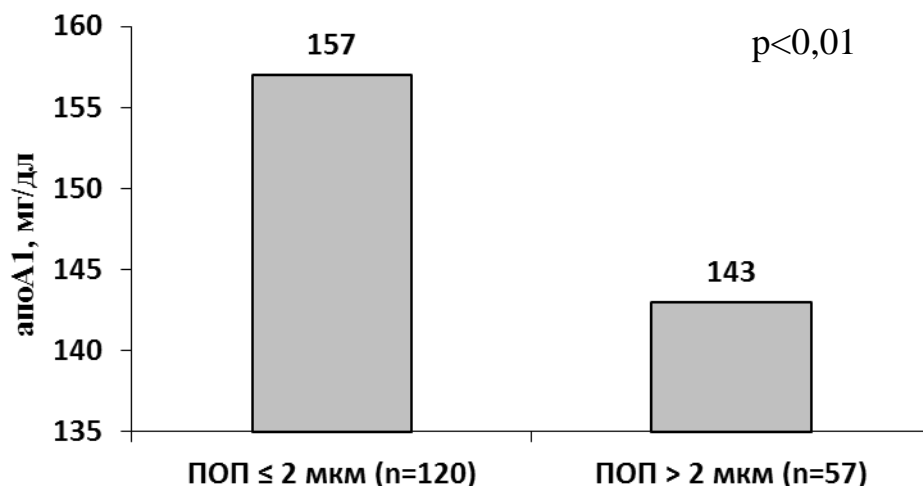


Рис. 4 Сравнение концентрации apoA1 у пациентов с ПОП ЭГ ≤ 2 мкм и у пациентов с ПОП ЭГ > 2 мкм

*Оценка эффективности порогового значения ПОП ЭГ в отношении наличия ИБС.* Получено, что при превышении ПОП ЭГ > 2 мкм шанс наличия ИБС среди всех пациентов исследования повышается практически в 2,5 раза (ОШ=2,42; 95% ДИ=1,12–5,27; p=0,0001).

На момент включения в исследование, среди пациентов с ИБС терапию статинами > 1 мес получали 45% (n=14) лиц, тогда как 55% (n=17) пациентов статины не принимали. Выявлено, что прием статинов в группе пациентов с ИБС был сопряжен со снижением ПОП ЭГ (рисунок 5).

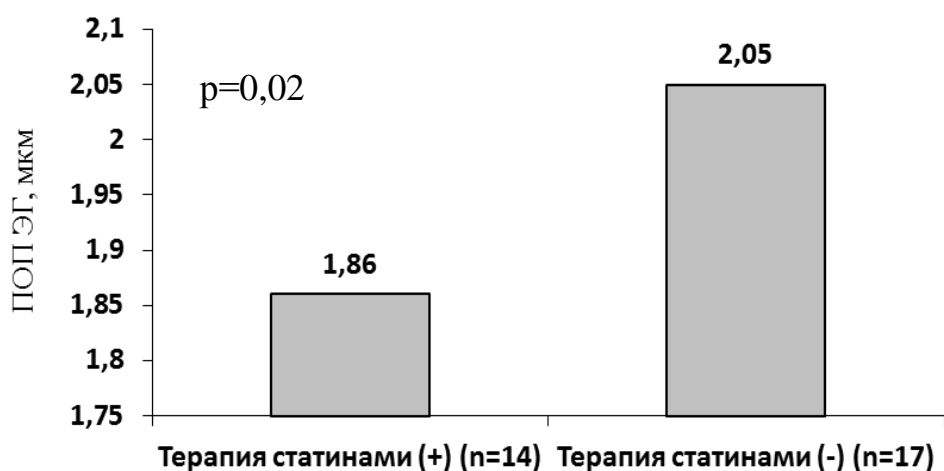


Рис. 5 Сравнение значений ПОП ЭГ у пациентов с ИБС на терапии статинами и без терапии статинами

Таким образом, установлено, что для лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза граница ПОП ЭГ=2 мкм является



критической. При значениях ПОП ЭГ  $>2$  мкм наблюдается ухудшение морфофункционального состояния стенок артерий различных локализаций, а также сосудов микроциркуляторного русла, снижается концентрация апоА1, повышается шанс наличия высокого ССР по SCORE, атеросклероза СА, а также ИБС среди всех пациентов исследования. Терапия статинами у пациентов с ИБС сопряжена с более низким значением ПОП ЭГ.

## ВЫВОДЫ

1. Пограничная область перфузии эндотелиального гликокаликса, оцениваемая методом темнопольной микроскопии, имеет высокую воспроизводимость измерений, не зависящих от области сублингвальной локализации, сканируемой оптическим зондом, временных интервалов между измерениями и пола пациента.

2. Величина пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза имеет положительную ассоциацию с величиной суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE ( $r=0,16$ ,  $p=0,03$ ), артериальной гипертензией ( $\beta=0,088$ ,  $p<0,01$ ) и длительностью ее течения ( $r=0,20$ ,  $p<0,01$ ), но не ассоциирована с отдельными факторами риска шкалы SCORE и другими традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Величина пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза имеет положительную корреляцию со средней ( $r=0,23$ ,  $p<0,01$ ) и максимальной ( $r=0,26$ ,  $p<0,001$ ) толщиной комплекса интима-медиа, фактом наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях и максимальным процентом стенозирования сонных артерий ( $r=0,25$ ,  $p<0,01$ ).

4. Величина пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза имеет положительную корреляцию с величиной сердечно-лодыжечного сосудистого индекса ( $r=0,27$ ,  $p<0,001$ ) и параметрами реактивности микроциркуляторного русла кожи (время достижения максимального уровня перфузии -  $r=0,16$ ,  $p=0,04$ ; время полувосстановления -  $r=0,18$ ,  $p=0,01$ ), отрицательную корреляцию с уровнем прироста перфузии кожи ( $r= -0,15$ ;  $p=0,04$ ) и не имеет взаимосвязи с величиной каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны и поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

5. Величина пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза не имеет ассоциации с уровнем биохимических маркеров эндотелиальной функции (интерлейкин-6, эндотелин 1-21, NOx), углеводного и липидного

обменов, за исключением концентрации аполипопротеина А1 ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,01$ ).

6. Превышение пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса  $>2$  мкм среди всех обследованных пациентов в возрасте 40-65 лет ассоциировано с увеличением шанса наличия ишемической болезни сердца (ОШ=2,42; 95% ДИ=1,12–5,27;  $p=0,0001$ ), в группе пациентов без клинических проявлений атеросклероза ассоциировано с увеличением шансов наличия высокого сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (ОШ=2,45; 95% ДИ 1,27-4,74;  $p=0,007$ ) и стенозирующего атеросклероза сонных артерий (ОШ=2,07; 95% ДИ 1,08-3,94;  $p=0,02$ ), повышенной жесткости магистральных артерий по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (ОШ=3,51; 95% ДИ 1,53-8,05;  $p=0,003$ ). В группе пациентов в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза при величине пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса  $>2$  мкм достоверно выше значения средней ( $p < 0,01$ ) и максимальной ( $p < 0,001$ ) толщины интима-медиа, уровень аполипопротеина А1 ( $p < 0,01$ ) и время достижения максимального уровня перфузии кожи ( $p=0,03$ ) в пробе с артериальной окклюзией, а также достоверно ниже максимальный уровень перфузии кожи ( $p=0,04$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ПОП ЭГ может рассматриваться как потенциальный инструмент для уточнения ССР.

2. Для пациентов в возрасте 40-65 лет величина ПОП ЭГ  $>2$  мкм может использоваться в качестве маркера наличия ИБС, а для пациентов без клинических проявлений атеросклероза в качестве маркера высокого ССР по шкале SCORE, стенозирующего атеросклероза СА, повышенной жесткости стенок магистральных артерий, нарушения морфофункционального состояния микроциркуляторного русла кожи.

### СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Горшков А.Ю.**, Бойцов С.А. Эндотелиальный гликокаликс – потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2015. – Т. 14. № 6. – С. 87-92.

2. **Gorshkov A.Y.**, Boytsov S.A., Fedorovich A.A. Association microvascular endothelial glycocalyx with structural alterations of vessels in hypertension patients // Abstracts of the 10th World Congress for Microcirculation, Kyoto, Japan, 25-27 September, 2015; Microcirculation, Vol. 22, Issue 7, - P. 183.

3. **Gorshkov A.Y.**, Boytsov S.A., Gavrilova N.E. Microvascular endothelial glycocalyx and condition of blood vessels in patients with arterial hypertension //

Abstracts of the Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) European Vascular Biology Organisation., Pisa, Italy, 3-6 June, 2015; Journal of Vascular Research, Vol. 52, № 1. – P. 35.

4. **Горшков А.Ю.** Оценка состояния эндотелиального гликокаликса // Материалы научной международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль, 5-8 июля, 2015. – С. 131.

5. **Горшков А.Ю.**, Гуманова Н.Г., Бойцов С.А. Темнопольная микроскопия в изучении эндотелиального гликокаликса: первый российский опыт; воспроизводимость метода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 1(57). – С. 33 –41.

6. **Горшков А.Ю.**, Гуманова Н.Г., Бойцов С.А. Потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2016. – Т. 15. № 2. – С. 57-62.