



КОМПЛЕКС ИНТИМА-МЕДИА КАК НОВЫЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

**В.В. БАШУК¹, Е.В. АНОСОВА¹
К.И. ПРОЩАЕВ^{1,2}, Т.В. ПАВЛОВА¹
И.М. КВЕТНОЙ³, А.А. БОЛЬШАКОВ³**

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Изучены морфологические и морфофункциональные свойства сосудистой стенки в различных вариантах полиморбидности и связанных с нею процессах старения и преждевременного старения. Показано, что сосудистая стенка может служить морфофункциональным объектом для оценки тяжести полиморбидной патологии.

Ключевые слова: комплекс интима-медиа, полиморбидность, старение.

Введение. Поиски критериев оценки тяжести полиморбидности и процессов преждевременного старения обусловлены устойчивой мировой тенденцией к увеличению доли лиц старше трудоспособного возраста и особенностями демографической ситуации в РФ [2, 3]. Так, уровень смертности, характерный для 60-летних мужчин в 1990 г., в 1999 г. сформировался в 56 лет. За последние 30 лет смертность от болезней системы кровообращения выросла более чем в 2 раза и составляет около 1,2 млн человек в год. Из общего числа случаев лиц, впервые признанными инвалидами по причине болезней системы кровообращения, группа «молодых» (мужчины до 50 лет и женщины до 45 лет) ежегодно составляет более 60%. Использование в клинической терапевтической практике объективных критериев оценки преждевременного старения и состояния здоровья пациента повысит мотивацию пациентов в отношении выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни и проводимой медикаментозной терапии, сделает лечебно-профилактические мероприятия более эффективными [4, 5]. Поиск новых методов и критериев оценки изменений сердечно – сосудистой системы, таких как биологический возраст, является актуальной задачей, позволяющей с иной точки зрения взглянуть на проблему сердечно-сосудистых заболеваний как на главный, но не единственный компонент полиморбидности [1, 6, 7].

Цель работы – оценить изменения сосудистой стенки общей сонной артерии в клинических моделях полиморбидности и ассоциированного с нею преждевременного старения.

Материал и методы исследования. Исследование состояло из двух разделов. Первый раздел – изучение вариантов поражения сосудистой стенки при различных вариантах полиморбидности.

В исследование было включено 253 человека: 122 человека среднего возраста и 131 человек пожилого возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практически здоровые люди (n=61):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста (n=31, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,1 \pm 2,2$ года, мужчин – 17 чел., женщин – 14 чел.);

1.2. практически здоровые люди пожилого возраста (n=30, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,4 \pm 2,3$ года, мужчин – 14 чел., женщин – 16 чел.).



2. Пациенты, страдающие артериальной гипертензией (АГ) (n=61):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ: (n=30, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,8 \pm 3,1$ года, мужчин – 11 чел., женщин – 19 чел.);

2.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ (n=31, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,0 \pm 2,7$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 18 чел.).

При этом все пациенты страдали АГ II-III степени, 2-й – 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

3. Пациенты, страдающие АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) (n=63):

3.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ и ИБС (n=31, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $45,2 \pm 2,7$ года, мужчин – 21 чел., женщин – 10 чел.);

3.2. пациенты пожилого возраста, страдающих АГ и ИБС (n=32, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,8 \pm 2,2$ года, мужчин – 19 чел., женщин – 13 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали АГ II-III степени, 3-й – 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС в виде стенокардии напряжения I-III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК I-II по классификации NYHA.

4. Пациенты, страдающие АГ, ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа (n=68):

4.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа (n=30) (возраст от 40 до 54 лет, средний возраст $48,2 \pm 2,6$ года, мужчин – 8 чел., женщин – 22 чел.);

4.2. пациенты среднего возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа (n=38, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,6 \pm 2,1$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 25 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали АГ II-III степени, 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС в виде стенокардии напряжения I-III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК I-II по классификации NYHA, СД II типа легкой и средней степени тяжести.

АГ диагностировали по критериям экспертной группы ВОЗ по артериальной гипертензии (1999) и Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2011), ИБС – по критериям, изложенным в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (2010), сахарным диабет – по рекомендациям ВОЗ «Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia» (2006).

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет второго типа были избраны в качестве клинических моделей возраст-ассоциированной патологии; выбор был обусловлен тем, что при этих заболеваниях биологический возраст человека достоверно опережает календарный.

Этим больным проводилось эхокардиографическое исследование. Оно проводилось из стандартных эхокардиографических доступов и позиций с использованием М – модального и В – модального режимов, доплерэхокардиографии на аппаратах PHILIPS IE 33, Vivid 7 секторными датчиками в частотном диапазоне 2,5 – 5 МГц. Оценку биологического возраста проводили методом эхокардиографии, разработанным в лаборатории онтогенеза Пермской государственной медицинской академии [1]. Биологический возраст (БВ) по ЭХОКГ определяли по формуле, разработанной на основании метода множественной линейной регрессии:

$$\text{БВ (условные года)} = - 79,4343 + 9,1896 \times 1 - 0,3591 \times 2 - 2,0933 \times 3 + 14,1228 \times 4 - 7,2436 \times 5 + 0,0428 \times 6 + 0,1972 \times 7 - 0,2859 \times 8 + 0,1176 \times 9 + 0,823 \times 10 + 0,1285 \times 11 + 16,4553 \times 12 + 18,602 \times 13 - 4,8474 \times 14 - 0,1978 \times 15$$

Должный биологический возраст определяли по формуле: $\text{ДБВ} = 40,5126 + 0,371 \times \text{ХВ}$

Исследование брахицефальных артерий на экстракраниальном уровне проводили на ультразвуковых сканерах PHILIPS IE 33, Vivid 7 датчиками линейного форма-



та в частотном диапазоне от 3 – 10 МГц. Оценка состояния стенки ОСА осуществляли по данным В-режима. Структурная характеристика включала анализ эхогенности и степени дифференцировки на слои комплекса интима-медиа (КИМ). Толщину интима-медиа (ТИМ) измеряли по задней относительно поверхности датчика стенке сосуда на 1,0 – 1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА. При оценке результатов измерений ТИМ ОСА за нормальные значения были приняты рекомендации ВНОК (2009). Атеросклеротический процесс считался стенозирующим при степени стеноза по диаметру $\geq 20\%$. Ультразвуковая оценка атеросклеротических бляшек проводилась согласно классификации.

Оценку сосудистого возраста проводили двумя способами:

– с использованием формулы [Homa S., Nobuyoshi H., Ishida H. et al., 2001] для оценки степени утолщения по мере старения внутренней и средней оболочек общей сонной артерии: $\text{ТИМ} = (0,009 \times \text{возраст}) + 0,116$. Преобразованная нами формула была использована для оценки сосудистого возраста пациентов по ТИМ ОСА:

$\text{Возраст} = (\text{ТИМ} - 0,116) \div 0,009$.

– по модификации системы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска), предложенной D'Agostino R. et al. с учетом пола, возраста, статуса курения, наличия у пациента сахарного диабета, уровней артериального давления, ОХ и ХС ЛПВП сыворотки крови.

Второе направление – исследования на аутопсийном материале (34 случая, сосуды). Морфометрические исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест-Морфология 4.0».

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере типа IBM PC (программы Microsoft Excel, Statistica 6.0). При статистическом анализе материала выполняли расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определяли достоверность различий средних и относительных величин по критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у практически здоровых людей в зависимости от возраста выявлено, что ТИМ в подгруппе 40 – 49 лет составила $0,57 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 50 – 59 – $0,65 \pm 0,02$ мм; в подгруппе 60 – 69 – $0,68 \pm 0,03$ мм; в подгруппе 70 – 79 – $0,78 \pm 0,02$ мм. Полученные в ходе проведенного исследования значения ТИМ ОСА в 1-й группе соответствовали нормативам ВНОК (2009), увеличивались от возрастной группы 40 – 49 лет к группе 70 – 79 лет, достигая статистически значимого различия ($p < 0,001$).

Изучение состояния КИМ ОСА у людей с ИБС показало следующее. При обследовании лиц 2-й группы толщина КИМ ОСА в подгруппе с ИБС составила: в подгруппе 40 – 49 лет – $0,71 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 50 – 59 лет – $0,84 \pm 0,04$ мм; в подгруппе 60 – 69 лет – $0,84 \pm 0,04$ мм; в подгруппе 70 – 79 лет – $0,98 \pm 0,02$ мм. При сравнительной характеристике ТИМ ОСА 2-й группы в подгруппе с изолированной ИБС явлено, что значения ТИМ ОСА достоверно выше значений 1-й группы ($p < 0,05$). Такие изменения в сосудистой стенке являются можно трактовать как начальные проявления нестенозирующего атеросклеротического поражения сонных артерий на фоне гиперхолестеринемии.

В ходе исследования изучены механизмы и проведена оценка влияния АГ на фоне ИБС на изменение толщины КИМ ОСА. ТИМ ОСА в подгруппах пациентов с изолированным течением АГ на фоне ГХС составила: в подгруппе 40 – 49 лет – $0,85 \pm 0,05$ мм; в подгруппе 50 – 59 лет – $0,96 \pm 0,03$ мм; в подгруппе 60 – 69 лет – $1,02 \pm 0,04$ мм; в подгруппе 70 – 79 лет – $1,09 \pm 0,06$ мм. Значения ТИМ ОСА в группе пациентов с АГ на фоне ИБС ХС достоверно превышали значения ТИМ контрольной группы и подгруппы лиц с изолированной ИБС ($p < 0,05$) в возрастных группах 40 – 49 лет, 50 – 59 лет, 60 – 69 лет. Описанные изменения ТИМ характерны для поражения сосудов при АГ, включающего дисфункцию эндотелия, и впоследствии развитие и прогрес-



сирование атеросклероза. У больных с АГ часто выявляются структурные изменения сосуда, преимущественно по гипертрофическому типу.

Анализ вклада СД типа 2 в изменение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий показал следующее. В подгруппах пациентов с сочетанием АГ, СД типа 2 на фоне ИБС составила: в подгруппе 40 – 49 лет – $0,85 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 50 – 59 лет – $1,02 \pm 0,03$ мм; в подгруппе 60 – 69 лет – $1,15 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 70 – 79 лет – $1,18 \pm 0,03$ мм. При сравнительной оценке ТИМ ОСА возрастных групп 40 – 49 лет и 50 – 59 лет сочетания АГ, СД типа 2 на фоне ГХС и группы изолированного течения АГ на фоне ИБС статистически значимого различия выявлено не было. Однако, при оценке эхоструктуры КИМ был обнаружен характерный признак диабетической ангиопатии – появление в структуре сосудистой стенки дополнительных слоев повышенной и сниженной эхогенности, имитирующих наличие дополнительных слоев («слоистости»). Мы предположили, что выявленные изменения сосудистой стенки в группе с АГ, СД типа 2 на фоне ИБС возрастных подгруппах 40–49 лет, 50 – 59 лет обусловлены новыми ее качественными характеристиками, проявляющиеся эхографически в виде «слоистости» КИМ, а не простым суммарным накоплением, в виде утолщения КИМ, действия комплекса факторов. Именно диабетическая макроангиопатия способствовала прогрессированию атеросклеротического процесса, что более ярко проявилось у пациентов возрастной группы 60 – 69 лет, где ТИМ ОСА в подгруппе 60 – 69 лет была достоверно больше подгруппы 50 – 59 лет ($p < 0,01$). Анализ ТИМ в возрастной группе 70 – 79 лет в подгруппах пациентов с ИБС; АГ на фоне ИБС; АГ, СД типа 2 на фоне ГХС не выявил статистически значимого различия ($p < 0,05$), что по нашему мнению, связано с выраженными инволюционными изменениями в сосудистой стенке, характерными для данной возрастной группы.

При оценке нарушений эхоструктуры КИМ ОСА при сочетанной и изолированной соматической патологии выявлены следующие закономерности. При анализе эхоструктуры КИМ ОСА выявлены два типа нарушений: повышение эхогенности в сочетании с частичной или полной утратой дифференцировки на слои (1-й тип), повышение эхогенности с появлением в структуре КИМ дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности («слоистость») (2 – й тип). При оценке нарушений эхоструктуры КИМ ОСА в контрольной группе – 1-й тип нарушений обнаружен у 1 (3,6%) обследуемого. У пациентов подгруппы с изолированной ИБС – 1-й тип нарушений был диагностирован у 7 (30,4%) обследуемых. В подгруппе пациентов АГ на фоне ИБС нарушения эхоструктуры КИМ по 1-му типу обнаружены у 31 (53,4%) пациента, по 2-му типу у 3 (5,2%) пациентов. У обследуемых с сочетанием АГ, СД типа 2 на фоне ИБС изменения по 1-му типу выявлены у 18 (58%) пациентов, изменения структуры КИМ по 2-му типу – у 6 (19,4%) пациентов. При оценке эхоструктуры комплекса интима-медиа ОСА групп с сочетанной патологией преобладали нарушения по 1-му типу, что чаще рассматривают как ультразвуковой эквивалент атеросклероза. При обследовании пациентов в группе сочетания АГ, СД и гиперхолестеринемии у 6 (19%) пациентов наблюдался характерный признак диабетической макроангиопатии – «слоистость» сосудистой стенки. Выявление нарушений эхоструктуры КИМ в доклинической стадии атеросклероза, когда величина КИМ менее 0,9 мм, являются важным признаком развивающегося атеросклеротического процесса.

Также нами дана оценка степени стенозирующего атеросклеротического поражения ОСА и эхоструктуры бляшек в аспекте возраста и полиморбидности. Ультразвуковое исследование ОСА выявило признаки стенозирующего атеросклеротического поражения в группе сочетания АГ, СД и ИБС у 9 (29,0%) пациентов, степень стеноза варьировала от 20 до 40%; в группе сочетания АГ, ХОБЛ и ИБС у 8 (38,1%) пациентов, степень стеноза варьировала от 20 до 45%; у больных АГ на фоне ИБС у 12 (20,7%) пациентов со степенью стеноза 20 – 30%. При анализе стенозирующего атеросклеротического поражения у пациентов групп с сочетанной патологией АГ, СД типа 2 на фоне ИБС и АГ, ХОБЛ на фоне ИБС было выявлено, что доля пациентов и степень выраженности стенозирующего атеросклероза в этих группах выше, чем у лиц с изолированным течением АГ.



При анализе данных отклонения сосудистого возраста, определенного по ТИМ ОСА, от хронологического возраста, выявлено, что с нарастанием полиморбидности нарастают процессы преждевременного старения.

Динамика и степень прижизненных изменений сосудистой стенки, выявленные при эхоскопии, коррелировали со степенью изменений иммуногистохимических показателей, выявленных при аутопсии (рис).

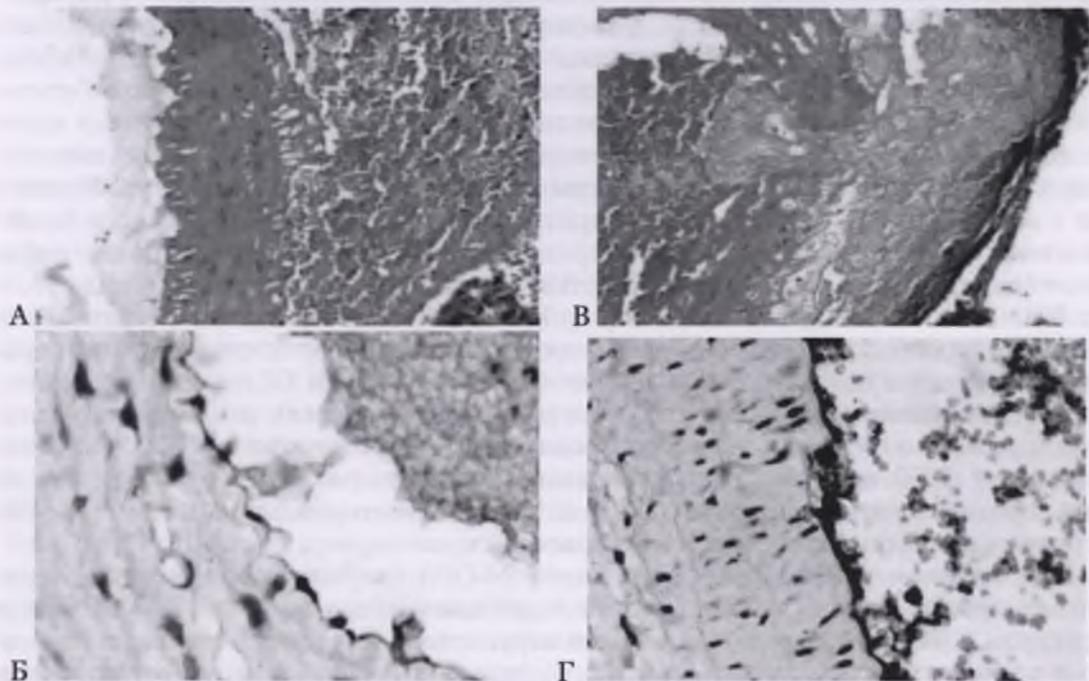


Рис. А – интактный участок сосуда. Пациент Н., 45 лет. Окраска гематоксилином-эозином.

Б – он же, слабая экспрессия NO-синтазы. Иммуногистохимический метод.

В – участок сосуда с атероматозными изменениями на фоне артериальной гипертензии.

Пациент Г., 49 лет. Окраска гематоксилином-эозином.

Г – Выраженная экспрессия NO-синтазы. Иммуногистохимический метод.

Рис. 1. Экспрессия NO-синтазы в аорте (x 400).

Заключение. Оценка комплекса интима-медиа общих сонных артерий позволяет определить не только влияние патологических процессов (атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета типа 2) на стенку общих сонных артерий, но и позволяет рассматривать изменения экоструктуры и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий в качестве чувствительных критериев как физиологического старения, так и преждевременного старения сердечно-сосудистой системы, ассоциированного с сочетанной терапевтической патологией. Тяжесть процесса коррелирует с усилением экспрессии NO-синтазы в сосудах. В целом, сосудистую стенку можно рассматривать как новый геротропный объект при оценке тяжести полиморбидной патологии.

Литература

1. Белозерова, Л.М. Оценка биологического возраста по эхокардиографии / Л.М. Белозерова // Успехи геронтологии. – 2006. – Вып.19. – С. 90-92.
2. Герасименко, Н.Ф. Сверхсмертность населения – главная демографическая проблема России в контексте европейских тенденций здоровья / Н.Ф. Герасименко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2009. – №3. – С. 10-13.
3. Прощаев, К.И. Биологический возраст человека и преждевременное старение в антропологическом контексте // К.И. Прощаев, Н.И. Жернакова Н.И., Р.Ф. Капустин Р.Ф. и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – Т.XVII, №2. – С. 14-16.



4. Ajani, U.A. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults / U.A. Ajani, E.S. Ford // JACC. – 2006. – Vol. 48. – P. 1177-1182.
5. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640-2646.
6. Prashchayeu, K. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome / K. Prashchayeu, T. Pavlova, N. Pozdnyakova, V. Bashuk, A. Ilnitski // The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1-4, 2011. – p.127.
7. Van der Meer, I. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study / I. Van der Meer (and oth.) // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1089-1094.

THE INTIMA-MEDIA COMPLEX AS NEW MORPHOFUNCTIONAL OBJECT FOR INVESTIGATION OF PROCESSES OF POLYMORBIDITY

**V.V. BASHUK¹, E.V. ANOSOVA¹,
K.I. PRASHCHAYEU^{1,2}, T.V. PAVLOVA¹,
I.M. KVETNOY³, A.A. BOL'SHAKOV³**

¹*Belgorod National Research University*

²*ANO "Research Medical Centre "Gerontology", Moscow*

³*Institute of Bioregulation and Gerontology, S.-Petersburg*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

The morphological and morphofunctional characteristics of intima-media complex in different variants of polymorbidity and processes of ageing and early ageing associated with its are investigated. The data is showed that intima-media complex can use as morphofunctional object of estimation of processes of polymorbidity.

Keywords: intima-media complex, polymorbidity, ageing.