

УДК 616.12-008.331.1:612.13-053.9-074/-078

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У ПОЗДНОВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ: ВЛИЯНИЕ ПАТТЕРНА КРОВОТОКА

Малинова Л.И., Саджая Л.А., Тихонова Л.А.

ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России, Саратов (410028, г. Саратов, ул. Чернышевского, 141), cardio@san.ru

Цель. Оценить возрастзависимую динамику толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) пациентов с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста в сопоставлении с параметрами паттерна кровотока.

Материал. Обследовано 179 больных. Оценка ТКИМ проводилась на ультразвуковой системе Philips Envisor HD (USA). Изучение паттерна кровотока – моделирование *in vitro*.

Результаты и заключение. Изменение ТКИМ с возрастом носило нелинейный характер. Значимой корреляции ТКИМ с уровнями систолического, диастолического пульсового, среднего артериального давления, спектром медикаментозной терапии установлено не было. Выявлены корреляционные взаимосвязи с линейной скоростью центральной зоны тока крови в сосуде, динамической устойчивостью кластеров кровотока, количеством гранулоцитов периферической крови и лейкоцитов в периферической и переходных зонах кровотока.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, старение, комплекс интима-медиа, сосудистое ремоделирование.

ARTERIAL HYPERTENSION AND VASCULAR REMODELING IN ELDERLY PATIENTS: BLOOD FLOW PATTERN INFLUENCE

Malinova L.I., Sadjaya L.A., Tikhonova L.A.

Saratov Scientific Research institute of Cardiology, Saratov, Russia (410028, Saratov, Chernyshevskogo str., 141) cardio@san.ru

Purpose: to estimate the dynamics of intimal-medial thickness (IMT) in elderly patients with arterial hypertension and compare to blood flow (BF) pattern parameters.

Material. n = 179. IMT of common carotid arteries was evaluated by B-mode ultrasound (Philips Envisor HD, USA). BF pattern was studied in *in vitro* modeling.

Results and conclusion. IMT changing was of nonlinear character. No significant correlation between IMT and systolic, diastolic, mean blood pressure levels, or medication spectra was revealed. IMT correlated with linear velocity in BF central zone, dynamic stability of BF clusters, granulocytes count in peripheral blood, and leukocytes count in lateral and intermediate BF zones.

Key words: arterial hypertension, aging, intimal-medial thickness, vascular remodeling.

Кровеносные сосуды являются одним из центральных органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ), замыкающим на себя ряд патофизиологических механизмов формирования и прогрессирования заболевания, развития осложнений, присоединения ассоциированных клинических состояний [1]. Показано, что как изменение ТКИМ, так и образование атеросклеротической бляшки (АБ) являются возрастзависимыми процессами, усугубляющимися артериальной гипертензией и другими кардиальными факторами риска [2]. Однако единой экспертной точки зрения о пороговых значениях ТКИМ к настоящему времени нет [3]. Несмотря на то что в

большинстве проведенных исследований убедительно показано увеличение ТКИМ с возрастом, данные о характере этой зависимости противоречивы.

Кровеносные сосуды являются сложной биологической системой, обладающей способностью к ауторегуляции, одним из компонентов которой являются межклеточные и гемокинетические взаимодействия, локализующиеся на границе «сосудистая стенка – текущая кровь» [4]. Известно влияние вязкости цельной крови и формирования особой эритроцитарной системы в потоке на величину локального артериального давления (АД) [5]. Однако клинических исследований, посвященных оценке роли паттерна кровотока в сосудистом ремоделировании, в доступной литературе найти не удалось. Все выше сказанное и обусловило цель настоящего исследования.

Цель: оценить возрастные особенности ремоделирования сосудистой стенки в поздновозрастной группе больных артериальной гипертензией в сопоставлении с параметрами структуры кровотока.

Материалы и методы. Обследовано 179 больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Критерии исключения из исследования: симптоматические гипертензии; острые нарушения мозгового кровообращения, перенесенные менее чем за 12 месяцев до момента включения в исследование; выраженный когнитивный дефицит, затрудняющий проведение исследования; нарушения сердечного ритма (кроме нечастой экстрасистолии); хроническая сердечная недостаточность (III и IV ф.к. по NYHA); стенокардия напряжения III и IV ф. к. (классификация Канадского общества кардиологов); острое коронарное событие, перенесенное менее чем за 6 месяцев до момента включения пациента в исследование; сахарный диабет; расчетная СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²; онкопатология и болезни крови; любое сопутствующее заболевание в стадии обострения.

Оценка ТКИМ правой и левой общих сонных артерий (ОСА) проводилась на ультразвуковой системе Philips Envisor HD (USA), с соблюдением всех требований экспертного соглашения Американского эхокардиографического общества к оценке субклинического сосудистого поражения и кардиоваскулярного риска у пациентов без клинических признаков атеросклеротического поражения артерий.

Оценка достижения целевого уровня АД проводилась согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии [3].

Исследование структуры кровотока проводилось путем моделирования течения крови *in vitro*. Исследование проводилось в условиях постоянной объемной скорости –

1 мл/ч. Проводилась запись цифровых фильмов с последующим покадровым анализом для оценки распределения, ориентации и деформации форменных элементов крови в потоке, агрегационной способности эритроцитов, разделения кровотока на зоны, линейных скоростей форменных элементов в различных участках кровотока, характера взаимодействия форменных элементов и сосудистой стенки [4].

При исследовании структуры кровотока последний был разделен на три основные зоны по линейной скорости форменных элементов крови в нем (рис. 1). Центральная зона соответствовала осевому слою течения с максимальной линейной скоростью форменных элементов и была представлена преимущественно эритроцитами, в то время как лейкоциты и тромбоциты занимали промежуточную и периферическую зоны.

В пристеночной области отмечалось самое медленное продвижение форменных элементов с образованием эритроцитарных агрегатов, «прокатывающихся» по стенке сосуда. Во всех обследованных группах эту зону составляли эритроциты, преимущественно сохранявшие форму дискоцитов, и единичные тромбоциты. Лейкоциты визуализировались в виде крупных «теней», неоднородных на просвет, располагавшихся преимущественно в промежуточной и периферической зоне. В последней они либо медленно «прокатывались» по стенке сосуда, либо отмечалась их фиксация спустя 60–110 сек от момента начала исследования.

При моделировании диастолы происходило динамическое расширение периферической и промежуточной зон кровотока, сменяющееся увеличением ширины центральной зоны в систолу. Отношение ширины зоны кровотока в систолу к ширине зоны кровотока в диастолу рассматривалось как маркер динамической устойчивости кластеров кровотока.

Полученные результаты составили аналитическую базу данных, в которой отдельные параметры индексировались или ранжировались согласно принятому протоколу исследования. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился графическим и расчетным (критерий Шапиро–Уилка, симметричность и эксцесс) методами. Проверка статистических гипотез проводилась с использованием 2-стороннего критерия Манна–Уитни. Проводился корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена, гамма-корреляции и корреляционного анализа по Кендаллу. Исходя из предполагаемого, по анализу графиков рассеяния, характера зависимости изучаемых параметров от времени использовалась полиномиальная аппроксимация методом наименьших квадратов, с

последующим получением первой производной от временной функции. Проводилась оценка достоверности аппроксимации, в том числе с использованием коэффициента детерминированности. Моделирование «поведения» цереброваскулярной системы осуществлялось путем построения фрагментов фазовых портретов на плоскости «временная функция – ее первая производная».

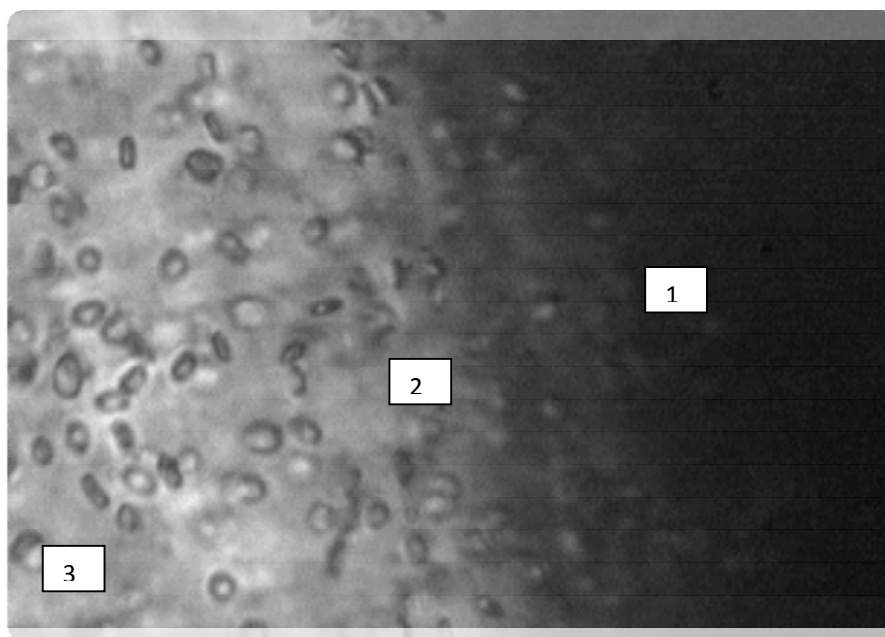


Рис. 1. Структура кровотока: пациент I группы, исходно, 20-кратное увеличение: «диастола», деление на зоны (1 – периферическая зона; 2 – промежуточная зона; 3 – центральная зона).

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 68,44 года (диапазон 60–84 года), из них лиц пожилого возраста было – 62,01%, старческого – 37,99%. Среди них мужчин – 54,19%, женщин – 45,81%.

С возрастом у обследованных пациентов отмечалось достоверное повышение динамической устойчивости кластеров кровотока ($p = 0,027$), жесткости эритроцитов в потоке (форм-фактор центральной зоны: 0,68 vs 0,81; $p = 0,003$). Статистически значимых гендерных различий параметров структуры кровотока выявлено не было.

ТКИМ у мужчин оказывалась статистически достоверно больше: $0,10 \pm 0,01$ см vs $0,09 \pm 0,02$ см, двусторонний тест Манна–Уитни p level 0,045 для правой ОСА; $0,11 \pm 0,02$ см vs $0,09 \pm 0,01$ см, двусторонний тест Манна–Уитни p level 0,004 для левой ОСА. Установлено, что лица пожилого и старческого возраста были сопоставимы по полу,

клиническим характеристикам артериальной гипертензии, спектру медикаментозного лечения, скрининговым биохимическим и гематологическим параметрам, что позволило при дальнейшем анализе использовать смешанные гендерные группы.

При проверке нулевой гипотезы об отсутствии различий по ТКИМ между лицами пожилого и старческого возраста последняя была опровергнута с уровнем статистической значимости 0,016. Статистически достоверных отличий по величине ТКИМ между пациентами с устойчивым целевым артериальным давлением и больными, не достигшими целевых значений АД, выявлено не было (p level 0,719 и 0,921 соответственно).

Обратила внимание тенденция к повышению жесткости эритроцитов у пациентов старческого возраста, которая тем не менее не достигала степени статистической значимости ($p = 0,048$).

Изменение ТКИМ с возрастом носило нелинейный характер, оставаясь сравнительно стабильным до 74 лет (рис. 2). Затем происходило ее отчетливое нарастание. Траектория изображающей точки на плоскости «временная функция ТКИМ – скорость ее изменения» позволила выявить наличие особой точки типа «устойчивый фокус» с координатами (0; 0,114) для левой ОСА и (0; 0,105) для правой ОСА соответственно.

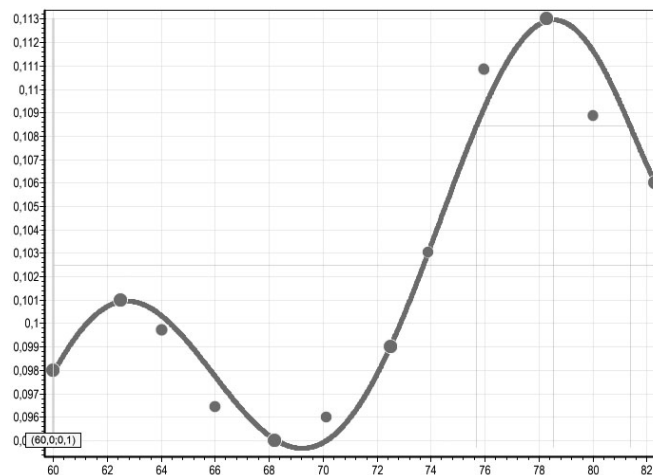


Рис. 2. Изменение толщины комплекса интима-медиа (ординат, см) правой общей сонной артерии с возрастом (абсцисс, годы) у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией.

Частота выявления атеросклеротических бляшек статистически достоверно возрастала начиная с 7-й декады жизни. Статистически значимой корреляции ТКИМ и

наличия (и частоты выявления) атеросклеротической бляшки выявлено не было (Kendall $\tau = 0.0347, 0.027$, при уровне $p = 0.664$ и 0.738 , для правой и левой ОСА соответственно).

Значимой корреляции ТКИМ с уровнями систолического, диастолического пульсового, среднего АД, спектром медикаментозной терапии, скрининговыми биохимическими и гематологическими параметрами, а также наличием и частотой выявления атеросклеротической бляшки установлено не было.

При сопоставлении данных пациентов с минимальными и максимальными значениями ТКИМ у последних выявлено значимое преобладание лейкоцитов, как свободных, так и фиксированных с сосудистой стенке, в периферической зоне ($p = 0,036$).

Отмечалась умеренная положительная корреляционная связь с количеством гранулоцитов ($r = 0,395; 0,319$, $p \text{ level} < 0,05$) и умеренная отрицательная корреляционная связь с количеством лимфоцитов ($r = -0,323; 0,326$ $p \text{ level} < 0,05$) (для правой и левой ОСА соответственно), умеренная отрицательная корреляционная связь с нормализованной линейной скоростью в центральной зоне ($r = -0,403; 0,371$ $p \text{ level} < 0,05$, для правой и левой ОСА соответственно) и умеренная положительная корреляционная связь с параметром динамической устойчивости кластеров кровотока ($r = 0,386; 0,323$, $p \text{ level} < 0,05$, для правой и левой ОСА соответственно).

Обсуждение. К настоящему времени зависимость ТКИМ от возраста не вызывает сомнений, однако вклад патологических и физиологических (инволюционных) факторов в изменение указанного параметра, его клинически значимые пороговые величины, а также характер зависимости ТКИМ от возраста остаются не вполне ясными. Так, в ряде исследований, выявивших прирост ТКИМ с возрастом, измерение проводилось без учета наличия атеросклеротической бляшки [6; 7], т.е. в анализ включались данные, полученные как в безбляшечной области, так и в зоне выраженного атеросклеротического поражения. В ряде других работ критерии исключения были недостаточно жесткими и допускали наличие, например, сахарного диабета, клинически выраженного атеросклеротического поражения артерий различной локализации у обследованных. В нашем исследовании измерение проводилось в непораженной области. Пациенты пожилого и старческого возраста были полностью сопоставимы как по гендерной структуре групп, так и по клиническим характеристикам, спектру используемых лекарственных препаратов. Не было получено данных, подтверждающих влияние величины артериального давления на ТКИМ у

обследованных больных. Таким образом, возрастзависимое увеличение ТКИМ может отражать инволюционное ремоделирование сосудистой стенки.

Относительно характера зависимости ТКИМ от возраста в современной литературе также приводятся различные данные. Преобладает мнение о нелинейном характере изменения ТКИМ с возрастом. В то время как в исследовании Nomma S. и соавторов, включавшем в себя изучение клинически здоровых лиц в возрастном диапазоне от 21 до 105 лет, была выявлена линейная зависимость ТКИМ от возраста [8].

Учитывая известные к настоящему моменту времени механизмы сосудистого ремоделирования [9], линейный характер возрастзависимого изменения ТКИМ представляется маловероятным. Описана взаимосвязь процессов воспаления и увеличения толщины ТКИМ. Субклинические провоспалительные изменения в свою очередь ассоциированы с изменением биохимического профиля, клеточного пула и гидрофильности соединительной ткани [10]. До определенной стадии эти процессы обратимы. С точки зрения биомеханики в процессе ремоделирования сосудистая стенка подвергается трем основным видам механического напряжения, количественные величины которых опосредуются упруго-вязкостными свойствами артериальной стенки, потоковыми характеристиками текущей крови, и в том числе паттерном кровотока. Сочетание влияния механических напряжений и структурно-функциональных изменений сосудистой стенки (обусловленных как патогенетическими, так и инволюционными вмешательствами) до известной степени может объяснить выявленные волнообразные изменения ТКИМ на протяжении пожилого возраста в обследованной выборке. Однако такой характер временной зависимости ТКИМ дискуссионен и, несомненно, нуждается в уточнении.

Выявленные взаимосвязи параметров структуры кровотока и величины ТКИМ у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией иллюстрируют значение поток-зависимого напряжения сдвига в процессе сосудистого ремоделирования в данной категории пациентов.

В большинстве исследований постулируется ассоциация между ТКИМ и образованием атеросклеротической бляшки. Однако в нашем исследовании, особенно для пациентов в возрасте 70 лет и старше, подобной зависимости выявлено не было, что еще раз свидетельствует об особенностях сосудистого ремоделирования у лиц пожилого и старческого возраста.

Заключение. У пациентов пожилого и старческого возраста происходит диффузное утолщение комплекса интима-медиа, степень которого увеличивается с возрастом,

коррелирует с линейной скоростью центральной зоны тока крови в сосуде, динамической устойчивостью кластеров кровотока, количеством гранулоцитов периферической крови и лейкоцитов в периферической и переходных зонах кровотока. Описанное увеличение толщины комплекса интима-медиа у лиц пожилого и старческого возраста носит нелинейный характер, не зависит от степени и длительности артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: национальные клинические рекомендации : сборник / под. ред. Р.Г. Оганова. – 3-е изд. – М. : Силиция-Полиграф, 2010. – С. 464–500.
2. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries: the vascular aging (EVA) study / C. Bonithon-Kopp, P.J. Touboul, C. Berret [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996. – Vol. 16. – P. 310–316.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: национальные клинические рекомендации : сборник / под. ред. Р.Г. Оганова. – 3-е изд. – М. : Силиция-Полиграф, 2010. – С. 206–207.
4. Metabolic and hormonal blood flow modeling in patients with coronary heart disease: in vitro and clinical study / L.I. Malinova, G.V. Simonenko, Denisova T.P., V.V. Tuchin // *Medical Laser Application.* – 2007. – Vol. 22. – P. 173–184.
5. London M. The role of blood rheology in regulating blood pressure. *Clin Hemorheol Microcirc.* – 1997. – Mar-Apr; 17(2) : 93–106.
6. Salonen R., Salonen J.T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study // *Atherosclerosis.* – 1990. – Vol. 81. – P. 33–40.
7. Allan P.L., Mowbray P.I., Lee A.J., Fowkes F.G. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 348–353.
8. Carotid Plaque and Intima-Media Thickness Assessed by B-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From Young Adults to Centenarians / S. Homma, N. Hirose, H. Ishida [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 830–835.
9. Modulatory influences on ageing of the vasculature in healthy humans / D.R. Seals, K.L. Moreau, P.E. Gateset [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 501–507.

10. Vascular Remodeling in Hypertension: Roles of Apoptosis, Inflammation, and Fibrosis Hope D. Intengan, Ernesto L. Schiffrin // Hypertension. – 2001. – 38 : 581–587.

Рецензенты:

Липатова Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Денисова Т.П., д.м.н., профессор, ведущий консультант-терапевт ГУЗ «Областной госпиталь для ветеранов войн», г. Саратов.