

Аникина Анастасия Викторовна

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕНДИНОПАТИЕЙ АХИЛЛОВА
СУХОЖИЛИЯ, У МУЖЧИН С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
Член-корреспондент РАН

Рагино Юлия Игоревна

доктор медицинских наук, профессор, академик
РАН

Никитин Юрий Петрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Шапошник Игорь Иосифович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней)

доктор медицинских наук

Лифшиц Галина Израилевна

(Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского Отделения Российской академии наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в 14-00 на заседании Диссертационного Совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы

Нарушения липидного обмена и заболевания, связанные с ним, на протяжении последних лет являются объектом пристального изучения. В работах многих авторов показан негативный вклад эфиров холестерина в течение воспаления и ряда метаболических процессов (Ойноткинова О. Ш., Дедов Е.И., 2011). Концепция связи дислипидемии и метаболических заболеваний заключается в том, что нозологические формы, входящие в эти заболевания, являются, различными в клиническом плане проявлениями единого патологического процесса, в основе которого лежит нарушение липидного обмена вследствие изменения механизмов холестерина гомеостаза. Важность и целесообразность клинической оценки этой связи объясняется постоянным ростом частоты метаболических заболеваний, как в виде самостоятельных нозологий, так и в сочетании с дислипидемией, с одной стороны, с другой — отсутствием единого этиопатогенетического подхода к лечению.

Заболевания опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся болевым синдромом, широко распространены. Выяснение причины болевого синдрома часто затруднено из-за большого количества возможных нарушений и схожей клинической картины. В некоторых случаях причиной болевого синдрома в области сухожилия могут быть травма, воспаление, или инородное тело. Однако при изучении самопроизвольной микротравматизации ахиллова сухожилия часто встречались признаки инфаркта, причем как при кальцифицирующей тендинопатии, так и при тенолипomatозе. Несмотря на то, что было проведено много клинических исследований, в литературе мало внимания уделяют наличию включений липидов в ткани сухожилия (Abate M., 2014). Предполагается, что при развитии тенолипomatоза нормальная сеть волокон исчезает, и пучки волокон становятся тоньше. Наличие липидных клеток выявлялось как в пораженных участках, так и в нормальных участках сухожилия. Таким образом, липоциты нарушают непрерывность сухожильных пучков и уменьшают прочность сухожилия (Liu X. et al, 2022). Накопление холестерина приводит к менее однородному размеру и выравниванию коллагеновых волокон, что сопровождается воспалением и травмой при более низких нагрузках на сухожилие (Liu X. et al, 2022).

В настоящее время компьютерная томография является чувствительным методом для исследования ахиллова сухожилия у лиц с нормолипидемией, и у пациентов с гиперхолестеринемией.

Вышеизложенное позволяет считать актуальным изучение структурных особенностей строения ахиллова сухожилия у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации.

Степень разработанности темы

Подкожные разрывы ахиллова сухожилия являются одними из самых распространенных повреждений сухожилий и мышц, частота встречаемости таких разрывов может достигать до 47% (Миронов С. П. и соавт., 2016). Чаще всего данные разрывы встречаются у мужчин средней и старшей возрастной группы. С возрастом абсолютные показатели перфузии ахиллова сухожилия уменьшаются. Помимо этого, с возрастом изменяется и интенсивность перфузии в разных отделах сухожилия. При этом вне зависимости от возраста, хуже всего кровоснабжается средняя часть ахиллова сухожилия (Michikura M. et al., 2022).

Работ, изучающих проблему структурных особенностей строения ахиллова сухожилия при гиперлипидемии и атеросклерозе артериальной стенки различной локализации как в зарубежной, так и в отечественной литературе недостаточно.

Показано, что ксантомы представляют собой скопления макрофагов вокруг сухожилия. По сухому весу, ксантомы на 33% состоят из липидов и 24% коллагена. Липидный компонент состоит из 55% свободного холестерина, 28% сложных эфиров холестерина и 13% фосфолипидов (Oh W.Y., 2005). Неэтерифицированный холестерин накапливается преимущественно во внеклеточном пространстве, тогда как этерифицированный холестерин накапливается как во вне- так и внутриклеточных пространствах в виде внутрицитоплазматических липидных вакуолей, лизосом и миелиновых фигур (Abate M. D. C., 2014). Липиды, обнаруженные в ксантомах, являются

производными из циркулирующей плазмы, а не синтезируется локально (Abate M. S. C., 2013). Было предположено, что, попадая в кровоток, изначально немодифицированный ХС-ЛНП захватывается коллагеном и гликозаминогликанами сухожильного матрикса, после чего ХС-ЛНП окисляется местными факторами, продуцируемыми макрофаги. Затем макрофаги захватывают окисленные ХС-ЛНП, что приводит к накоплению нагруженных липидами макрофагов (Soslowsky L.J., 2016). В исследовании Hashimoto M. отмечена сильная положительная корреляция между толщиной ахиллова сухожилия и концентрацией холестерина в сыворотке крови пациентов. Авторы утверждают, что наличие утолщения ахиллова сухожилия может быть признаком прогрессирующего атеросклероза и / или нестабильности бляшки (Hashimoto T., 2019). В исследовании Arevalo S.G., было предположено, что различий в электронной плотности между свободным холестерином крови и сложным эфиром холестерина, депонированным в ксантомах сухожилий, не было (Arevalo S.G. et. al, 2022).

Цель исследования

Изучить факторы, ассоциированные с рентгенологическими признаками тендинопатии ахиллова сухожилия, у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом различной локализации.

Задачи исследования

1. Определить клинические особенности мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации (мультифокальный атеросклероз, изолированный атеросклероз брюшной аорты, изолированный атеросклероз сонных артерий).
2. Изучить особенности липидного профиля крови у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации (мультифокальный атеросклероз, изолированный атеросклероз брюшной аорты, изолированный атеросклероз сонных артерий).
3. Изучить особенности строения ахиллова сухожилия у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации (мультифокальный атеросклероз, изолированный атеросклероз брюшной аорты, изолированный атеросклероз сонных артерий).
4. Определить факторы, ассоциированные с изменениями в строении ахиллова сухожилия, у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации.

Научная новизна исследования

Впервые выявлено, что у мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов более высокие уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с мужчинами с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий.

Впервые обнаружено, что у мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов более высокие показатели площади (S) сечения и плотности ахиллова сухожилия, а также у этих людей более распространены отложения в сухожилии кальцификатов по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий.

Впервые у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов с помощью однофакторного ROC-анализа определен оптимальный порог отсечения для уровней в крови ХС-ЛНП и кальция, свидетельствующие о наличии участков отложения кальция в ахилловом сухожилии. Также впервые определен оптимальный порог отсечения для уровня фосфора крови, который свидетельствует о наличии участков отложения липидов в ахилловом сухожилии.

Впервые показано, что у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов повышение уровня ХС-ЛНП крови повышает шанс наличия участков отложения кальция в ахилловых сухожилиях, такая же ассоциация прослеживается с возрастом и уровнем кальция крови. Повышение уровня общего ХС крови повышает шанс наличия участков отложения липидов в ахилловых сухожилиях, а повышение уровня фосфора в крови снижает шанс их наличия. Площадь сечения сухожилия прямо ассоциирована с уровнем общего ХС крови, с возрастом, с уровнем триглицеридов и обратно ассоциирована с уровнями в крови глюкозы и фосфора.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены клинические особенности мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации (мультифокальный атеросклероз, изолированный атеросклероз брюшной аорты, изолированный атеросклероз сонных артерий) и уровнем ХС-ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л (то есть у пациентов высокого риска). У них зафиксированы более высокие уровни в крови глюкозы, показатели ИМТ, окружности бедер и более высокая распространенность ожирения по сравнению с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий.

Выявлены особенности липидных изменений у этих пациентов. У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий. Полученный результат указывает на прямую ассоциацию между уровнем в крови общего ХС и ХС-ЛНП и количеством атеросклеротически пораженных артерий (кроме коронарных).

Изучены особенности строения ахиллова сухожилия у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации (мультифокальный атеросклероз, изолированный атеросклероз брюшной аорты, изолированный атеросклероз сонных артерий). У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие показатели S сечения и плотности ахиллова сухожилия, а также распространенность отложения в нем кальцификатов по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий. Полученный результат указывает на прямую ассоциацию между структурными изменениями ахиллова сухожилия и количеством атеросклеротически пораженных артерий (кроме коронарных).

Определены факторы, ассоциированные с изменениями в строении ахиллова сухожилия, у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации. По данным многофакторного регрессионного анализа, у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов повышение в крови уровня ХС-ЛНП, кальция и увеличение возраста повышает шанс наличия участков отложения кальция в сухожилиях. Повышение уровня общего ХС крови повышает шанс наличия участков отложения липидов в ахилловом сухожилии, а повышение уровня фосфора крови снижает шанс их наличия.

Практической значимостью исследования являются результаты расчета оптимальных порогов отсечения для уровней в крови ХС-ЛНП (3,5 ммоль/л, чувствительность 64%, специфичность 61%, площадь под кривой 0,628, $p=0,003$) и кальция (2,2 ммоль/л, чувствительность 77%, специфичность 51%, площадь под кривой 0,647, $p=0,001$) у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов и повышенным уровнем ХС-ЛНП, свидетельствующие о наличии у них участков отложения кальция в ахилловых сухожилиях. Также определен оптимальный порог отсечения для уровня фосфора крови (1,35 ммоль/л, чувствительность 62%, специфичность 64%, площадь под кривой 0,626, $p=0,001$), который свидетельствует о наличии участков отложения липидов в ахилловых сухожилиях у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов и повышенным уровнем ХС-ЛНП.

Положения, выносимые на защиту

1. У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов более высокие уровни глюкозы в крови, показатели ИМТ, окружности бедер и распространенность ожирения по сравнению с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий.
2. У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов наиболее высокие уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП, а также показатели S сечения и плотности ахиллова сухожилия и распространенности отложения в нем кальцификатов по сравнению не только с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий, но и с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий.

3. У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов повышение в крови уровня ХС-ЛНП, кальция и увеличение возраста повышает шанс наличия участков отложения кальция в сухожилиях. Повышение уровня общего ХС крови повышает шанс наличия участков отложения липидов в сухожилиях, а повышение уровня фосфора крови снижает шанс их наличия.

Степень достоверности и апробации результатов

Материалы, представленные в диссертации, основаны на обследовании 132 пациентов мужского пола, в возрасте 50-70 лет, с гемодинамически незначимым атеросклерозом некоронарных артерий и уровнем ХС-ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, то есть пациентов высокого риска. Объем выборки рассчитывался при помощи кривой зависимости ошибки выборки от ее объема и формулы для определения достаточного объема выборки

$$N = \frac{(z^2 * p(1 - p))/e^2}{1 + (z^2 * \frac{p(1 - p)}{e^2 N})}$$

N – объем выборки, e – погрешность, z – коэффициент отклонения

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов указанного высокого риска составил 90 человек.

Достоверность результатов диссертации обусловлена адекватно поставленными задачами в соответствии с целью работы, использовании современных клинических и лабораторных методик и метода МСКТ. Проведена статистическая обработка результатов.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных (Scopus).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены автором и обсуждены на Ежегодной Всероссийской научной школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине 2016» (Саратов, 2016), на Всероссийских конгрессах «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018, 2019), на VI Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2018), на Конгрессах «Радиология» (Москва, 2017, 2022), Всероссийская конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины» (Новосибирск, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, 2022), Форум терапевтов СибФО «Диалоги о внутренней медицине» (Новосибирск, 2023).

Апробация диссертации проведена на межлабораторном семинаре в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН 10.03.2023 г.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 131 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 18 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, главы результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы и списка иллюстративного материала. Список цитируемой литературы включает 199 источников, в том числе 88 российских и 111 зарубежных.

Личный вклад автора

Автором лично отобраны пациенты для исследования, создана база данных на основании протоколов и полученных результатов, проведены статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. Автором лично были написаны и опубликованы все

печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайном диссертационной работы является одномоментное клиническое наблюдательное исследование. Исследование одобрено комитетом по этике НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 126 от 29 ноября 2016 г.). Все пациенты заполняли форму Информированного согласия на участие в исследовании с выполнением процедур, связанных с проводимым исследованием (в том числе с применением контрастного препарата и лучевой нагрузкой) и обработку персональных данных.

Набор пациентов в исследование проводился в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Новосибирск) в Отделении лучевой диагностики (заведующий отделением к.м.н., врач рентгенолог Амелин М.Е.) в период с 2017 по 2021 гг. Всего в исследование было отобрано 172 человека, находящихся на лечении в сосудистом нейрохирургическом отделении этого учреждения.

Критерии включения в основные 3 группы исследования: мужской пол; возраст 50-70 лет; гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стенозы 25-49%), то есть пациенты высокого риска (Российские рекомендации, 2020); уровень ХС-ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л для пациентов высокого риска (Российские рекомендации, 2020).

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца; эндокринные заболевания (включая сахарный диабет); ишемический инсульт давностью, менее полугода; острые и хронические инфекционные заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; острая и хроническая почечная недостаточность; онкологические заболевания; наличие «вероятной» и «определенной» СГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network; занятие профессиональным спортом (раннее или в настоящий момент); наличие в анамнезе аллергических реакций на контрастные препараты; уровень клиренса креатинина менее 45 л/мин.; отказ от подписания информированного согласия.

Пациенты были отобраны в 4 группы:

Группа 1 – мужчины с сочетанным атеросклерозом сонных артерий, грудного и брюшного отдела аорты, подтвержденным данными компьютерной томографии (n=56);

Группа 2 – мужчины с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты (n=42). Наличие и распространенность атеросклероза брюшной аорты подтверждалась данными компьютерной томографии-ангиографии брюшного отдела аорты. Для подтверждения отсутствия изменений в артериях других областей проводилось ультразвуковое исследование или МСКТ-ангиография;

Группа 3 – мужчины с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (n=34). Наличие и распространенность атеросклероза сонных артерий подтверждалась данными компьютерной томографии-ангиографии. Для подтверждения отсутствия изменений в артериях других областей проводилось ультразвуковое исследование или МСКТ-ангиография;

Группа 4 (контрольная) – мужчины, сопоставимые по возрасту, у которых, поданным инструментальных методов диагностики, атеросклеротического поражения сосудов выявлено не было (n=40).

МСКТ-обследование пациентов

Наличие и распространенность атеросклероза оценивалась по данным мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии грудного отдела и/или брюшного отдела аорты и их ветвей с введением контрастного препарата. Обработка данных проводилась на рабочей станции томографа: для визуализации аорты и ее ветвей по всей длине выполнялись трехмерные и многоплоскостные реконструкции.

Исследования коронарных артерий и артерий нижних конечностей не проводилось в связи с отсутствием клинических жалоб, диагноза ишемической болезни сердца и высокой дозовой нагрузкой.

Для подтверждения отсутствия изменений в других бассейнах выполнялось УЗИ-исследование сосудов в В-режиме с цветовым доплеровским картированием.

Оценка ахилловых сухожилий, их структуры, плотности, размеров проводилась по данным мультиспиральной компьютерной томографии. После построения мультипланарной реконструкции в саггитальной проекции был измерен вертикальный размер сухожилия от места его отхождения от камбаловидной мышцы до прикрепления к пяточному бугру. Этот размер делился пополам и в этой точке измерялся сагитальный и поперечный размер. Площадь сечения сухожилия определяли по формуле $S(\text{мм}^2) = \text{сагитальный размер} * \text{поперечный размер} * \pi$. Плотность ткани сухожилия в единицах Хаунсфилда измеряли в нескольких участках, оценивали среднее значение. Рентгенологическими критериями диагностики тендиноматоза являлось утолщение сухожилия, уплотнение сухожилия и наличие отграниченных включений, имеющих рентгенологическую плотность в пределах или около-100 HU (жир) или наоборот более 300 HU (кальцинат).

Биохимические и антропометрические исследования

Показатели в крови липидного профиля (общий ХС, ТГ, ХС-ЛВП), глюкозы измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Показатель ХС-ЛНП рассчитывали по формуле Фридвалда. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Для проверки гипотезы о нормальном распределении показателей использовался критерий Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде Me (медианы) и [25%; 75%], где 25% - 1-й квартиль; 75% - 3-й квартиль; сравнение в группах производилось с помощью критерия Манна-Уитни (в силу ненормального распределения показателей и небольшого количества наблюдений в подгруппах). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n (%)); соотношение долей оценивалось с использованием теста χ^2 Пирсона. Для оценки корреляционной связи использовался критерий Спирмана. Был выполнен ROC-анализ с целью определения оптимального порога отсечения (optimal cut-off value) уровней кальция, фосфора, ХС-ЛНП для идентификации наличия участков отложения кальция и участков отложения липидов в структуре сухожилия. Для оценки изменения структуры ахиллова сухожилия была применена модель многофакторного логистического анализа, где в качестве зависимой переменной были взяты наличие/отсутствие участков отложения кальция; наличие/отсутствие участков отложения липидов; а в качестве независимых показателей были взяты возраст, ИМТ, ХС-ЛНП, ГПН, Са, Р. Были проанализированы модели множественной линейной регрессии, где в качестве зависимых показателей были взяты изменения структуры ахиллова сухожилия, такие как площадь сечения сухожилия и плотность сухожилия, а в качестве независимых переменных были взяты возраст, ИМТ, уровни в крови общего ХС, ХС-ЛВП, ГПН, Са, Р. Уровень статистической значимости различий определялся при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические особенности мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации

Индекс массы тела у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, у мужчин с изолированным атеросклерозом брюшного отдела аорты и у мужчин с изолированным атеросклерозом сонных артерий был выше, чем у мужчин контрольной группы в 1,2, 1,1 и 1,1 раза,

соответственно. Такие же различия между группами выявлены и в отношении веса пациентов. Распространенность ожирения у мужчин с мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов и у мужчин с изолированным атеросклерозом сонных артерий были выше в сравнении с показателями в контрольной группе в 2,1 и 2,3 раза, соответственно. Окружность бедер у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, у мужчин с изолированным атеросклерозом брюшного отдела аорты и у мужчин с изолированным атеросклерозом сонных артерий была больше, чем у мужчин контрольной группы в 1,05 раза. (Таблица 1).

Распространенность АГ и уровень диастолического АД у мужчин с мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов были выше в 1,5 и 1,1 раза, соответственно, в сравнении с мужчинами с изолированным атеросклерозом сонных артерий.

Уровень глюкозы крови у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, у мужчин с изолированным атеросклерозом брюшного отдела аорты и у мужчин с изолированным атеросклерозом сонных артерий был выше, чем у мужчин контрольной группы в 1,1 раза.

Таким образом, у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы более высокие уровни в крови глюкозы, показатели ИМТ, окружности бедер и более высокая распространенность ожирения по сравнению с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий.

Особенности липидного профиля крови у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации

Мы провели сравнительный анализ липидного профиля крови между группами обследованных мужчин.

При сравнении групп лиц с атеросклерозом и без атеросклероза выявлено, что уровень общего ХС крови был в 1,2 раза выше в группе с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, чем в группе контроля; в 1,06 раза выше в группе с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, чем в группе контроля; в 1,1 раза выше в группе с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий, чем в группе контроля. Кроме того, уровень общего ХС был выше в группе с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, чем в группе с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты и в группе с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий в 1,15 и 1,07 раза, соответственно (таблица 2). У мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов уровень ХС-ЛНП был выше в 1,5 раза, чем в группе контроля; в группе изолированного атеросклероза брюшного отдела аорты в 1,15 раза выше, чем в группе контроля; в группе изолированного атеросклероза сонных артерий в 1,1 раза выше, чем в группе контроля. Кроме того, уровень ХС-ЛНП был выше в группе с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, чем в группе с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты и в группе с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий в 1,3 и 1,3 раза, соответственно (таблица 2).

В группе с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов уровень ТГ был выше в 1,25 раза, чем в группе контроля и выше в 1,4 раза выше, чем в группе с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (таблица 2).

В группе с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов уровень ХС-ЛВП был в 1,2 раза ниже, чем в группе контроля и в 1,25 раза ниже, чем в группе с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты. Кроме того, в группе с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий уровень ХС-ЛВП был также ниже в 1,1 раза, чем в группе контроля (таблица 2). Различий между группами в уровнях в крови Са и Р нами выявлено не было.

Таким образом, у мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП по сравнению не только с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий, но и по сравнению

с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий. Полученный результат указывает на прямую ассоциацию между уровнем в крови общего ХС и ХС-ЛНП и количеством атеросклеротически пораженных артерий (кроме коронарных).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных мужчин (Me [25%; 75%]) или (количество человек, %)

| Параметры | Группа 1 Мультифокальный атеросклероз n=56 | Группа 2 Атеросклероз брюшной аорты n=42 | Группа 3 Кайротидный атеросклероз n=34 | Группа 4 Контроль n=40 | P ₁₋₄ | P ₂₋₄ | P ₃₋₄ | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ |
|---|---|---|---|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Возраст (лет) | 64,5 [60,0; 73,75] | 64,0 [60,75; 66,0] | 60,0 [59,0; 64,0] | 63,5 [57,0; 68,75] | 0,9 | 0,79 | 0,211 | 0,9 | 0,06 |
| ИМТ (кг/м ²) | 32,0 [28,3; 34,8] | 29,0 [26,8; 33,0] | 30,0 [26,3; 33,0] | 27,0 [24,0; 31,8] | 0,001 | 0,028 | 0,005 | 0,059 | 0,220 |
| Ожирение (ИМТ ≥30) кг/м ² | 33 (59%) | 18 (43%) | 22 (65%) | 11 (28%) | 0,002 | 0,111 | 0,011 | 0,085 | 0,430 |
| Вес (кг) | 92,0 [80,8; 100,0] | 85,0 [74,5; 97,5] | 94,0 [80,3; 104,0] | 78,5 [69,8; 88,5] | 0,001 | 0,035 | 0,001 | 0,169 | 0,390 |
| Окружность талии (см) | 99,0 [83,3; 104] | 98,0 [86,0; 104,3] | 98,5 [86,0; 105,8] | 92,5 [82,3; 101,0] | 0,167 | 0,055 | 0,065 | 0,846 | 0,634 |
| Окружность бедер (см) | 106,5 [101,0; 110,8] | 106,5 [103,0; 110,0] | 106,0 [103, 110] | 100,0 [92,5; 107,0] | 0,002 | 0,001 | 0,002 | 0,926 | 0,873 |
| Наличие АГ | 28 (50%) | 21 (50%) | 11 (32%) | 15 (38%) | 0,157 | 0,180 | 0,237 | 0,581 | 0,022 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 137,0 [118,0; 158,0] | 142,0 [115,0; 156,3] | 124,5 [111,3; 150,8] | 127,5 [113,5; 148,8] | 0,107 | 0,114 | 0,680 | 0,926 | 0,53 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 85,5 [75,0; 100,0] | 88 [78,5; 98,3] | 74,5 [70,3; 93,0] | 84 [75,3; 93,8] | 0,477 | 0,156 | 0,083 | 0,658 | 0,006 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,7 [5,2; 6,2] | 5,8 [5,5; 6,3] | 5,8 [5,4 ;6,2] | 5,2 [4,9; 5,3] | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,132 | 0,660 |
| Курение | 12 (21%) | 11 (26%) | 5 (15%) | 4 (10%) | 0,113 | 0,052 | 0,500 | 0,377 | 0,196 |

Примечание: ИМТ-индекс массы тел; р-степень статистической значимости

Таблица 2. Основные показатели липидного обмена у обследованных лиц (Ме [25%; 75%])

| Параметры | Группа 1 Мультифокальный атеросклероз n=56 | Группа 2 Атеросклероз брюшной аорты n=42 | Группа 3 Каротидный атеросклероз n=34 | Группа 4 Контроль n=40 | P ₁₋₄ | P ₂₋₄ | P ₃₋₄ | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ |
|-----------------------|---|---|--|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Общий ХС (ммоль/л) | 6,3 [6,0; 6,8] | 5,5 [4,88; 6,4] | 5,9 [5,5; 6,0] | 5,2 [4,4; 5,6] | 0,0001 | 0,05 | 0,0001 | 0,0002 | 0,0001 |
| ХС-ЛВП (ммоль/л) | 1,0 [0,9; 1,3] | 1,25 [1,0; 1,6] | 1,1 [0,8; 1,4] | 1,2 [1,1; 1,6] | 0,024 | 0,9 | 0,016 | 0,036 | 0,9 |
| ТГ (ммоль/л) | 2,0 [1,63; 2,75] | 1,65 [1,65; 2,03] | 1,4 [1,0; 1,9] | 1,6 [1,43; 2,08] | 0,03 | 0,9 | 0,074 | 0,07 | 0,01 |
| ХС-ЛНП (ммоль/л) | 4,3 [3,53; 4,8] | 3,35 [2,68; 4,5] | 3,3 [3,0; 3,8] | 2,9 [2,33; 3,58] | 0,001 | 0,03 | 0,007 | 0,002 | 0,001 |
| Са (ммоль/л) | 2,26 [2,13; 2,31] | 2,29 [2,2; 2,34] | 2,3 [2,0; 2,3] | 2,21 [2,13; 2,3] | 0,23 | 0,09 | 0,378 | 0,84 | 0,9 |
| Р (ммоль/л) | 1,2 [1,1; 1,26] | 1,17 [1,1; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,18 [1,09; 1,3] | 0,74 | 0,97 | 0,765 | 0,87 | 0,3 |

Примечание: ИМТ-индекс массы тела, ОТ-окружность талии, ОБ-окружность бедер, САД-систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление, ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности Са-кальций, Р-фосфор, глюкоза-уровень глюкозы плазмы натощак; p-степень статистической значимости

Таблица 3. Структурные особенности ахиллова сухожилия у обследованных лиц (Ме [25%; 75%]) или (количество человек, %)

| Параметры | Группа 1 Мультифокальный атеросклероз n=56 | Группа 2 Атеросклероз брюшной аорты n=42 | Группа 3 Каротидный атеросклероз n=34 | Группа 4 Контроль n=40 | P ₁₋₄ | P ₂₋₄ | P ₃₋₄ | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ |
|---|---|---|--|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| S сечения сухожилия (мм ²) | 400,4 [339,9; 547,5] | 312,4 [197,0; 400,7] | 350,7 [254,8; 396,1] | 251,0 [231,8; 278,6] | 0,025 | 0,47 | 0,488 | 0,0002 | 0,047 |
| Плотность сухожилия (НУ) | 64,5 [56,25; 74,0] | 53,0 [46,37; 62,63] | 58,0 [53,0; 63,5] | 51,25 [46,0; 54,0] | 0,022 | 0,17 | 0,467 | 0,0003 | 0,048 |
| Отложения кальцификатов в сухожилии | 41 (79%) | 15 (36%) | 11 (32%) | 11 (28%) | 0,001 | 0,288 | 0,599 | 0,001 | 0,001 |
| Отложения липидов в сухожилии | 12 (21%) | 8 (19%) | 14 (41%) | 11 (28%) | 0,327 | 0,260 | 0,315 | 0,489 | 0,107 |

Примечание: S-площадь; p-степень статистической значимости

Особенности строения ахиллова сухожилия у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации

Мы провели сравнительный анализ строения ахиллова сухожилия между группами обследованных мужчин.

У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов площадь сечения сухожилия была в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе, в 1,3 раза больше, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты и в 1,1 раза больше, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (Таблица 3).

Плотность ахиллова сухожилия у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов была выше в 1,2 раза больше, чем у мужчин контрольной группы и у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, а также в 1,1 раза больше, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (Таблица 3).

У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов количество случаев отложения кальцификатов в сухожилии было в 2,8 раза больше, чем в контрольной группе, в 2,2 раза больше, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты и в 2,5 раза больше, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (Таблица 3).

При сравнении количества случаев отложения липидов в ахилловом сухожилии статистически значимой разницы между группами выявлено не было.

Таким образом, у мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие показатели S сечения и плотности ахиллова сухожилия, а также распространенность отложения в нем кальцификатов по сравнению не только с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий, но и по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий. Полученный результат указывает на прямую ассоциацию между структурными изменениями ахиллова сухожилия и количеством атеросклеротически пораженных артерий (кроме коронарных).

Факторы, ассоциированные с изменениями в строении ахиллова сухожилия, у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации.

На первом этапе анализа факторов, ассоциированных с изменениями в строении ахиллова сухожилия, мы провели сравнительный анализ клинико-биохимических характеристик между группами мужчин с и без наличием отложений кальцификатов или липидов в ахилловых сухожилиях.

Согласно данным таблицы 4, мужчины с имеющимися отложениями кальция в ахилловых сухожилиях были старше в 1,06 раза. У них было выше ДАД в 1,1 раза, больше площадь сечения и плотность ткани сухожилий в 1,2 раза, а также выше уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП в 1,1 раза и кальция в 1,05 раза по сравнению с мужчинами без отложений кальция в ахилловых сухожилиях (Таблица 4).

Согласно данным таблицы 5, мужчины с имеющимися отложениями липидов в ахилловых сухожилиях имели вес больше в 1,1 раза. У них была больше площадь сечения сухожилий в 1,2 раза, выше уровень в крови общего ХС в 1,07 раза, а также ниже в 1,1 раза уровень фосфора в крови (Таблица 5).

На втором этапе анализа факторов, ассоциированных с изменениями в строении ахиллова сухожилия, мы провели ROC-анализ. Был определен оптимальный порог отсечения для уровня ХС-ЛНП в 3,5 ммоль/л, который с чувствительностью 64% и специфичностью 61% свидетельствует о наличии участков отложения кальция в ахилловом сухожилии (площадь под кривой 0,628, $p=0,003$). Оптимальный порог отсечения для уровня кальция крови в 2,2 ммоль/л, который с чувствительностью 77% и специфичностью 51% будет показателем наличия участков отложения кальция в сухожилиях (площадь под кривой 0,647, $p=0,001$) (Рисунок 1).

Таблица 4. Влияние клинико-биохимических показателей на наличие участков отложения кальция в сухожилиях (Ме [25%; 75%])

| Показатели | Нет участков отложенный кальция в сухожилиях | Есть участки отложенный кальция в сухожилиях | P |
|--|--|--|-------|
| Возраст, лет | 60,5 [58,0; 65,0] | 64,0 [61,0; 73,3] | 0,001 |
| Вес, кг | 85,0 [76,0; 95,8] | 89,0 [76,5; 100,0] | 0,197 |
| ИМТ кг/м ² | 29,0 [26,0; 33,0] | 31,0 [27,0; 34,0] | 0,259 |
| ОТ, см | 97,0 [86,0; 102,0] | 98,5 [86,0; 105,0] | 0,413 |
| ОБ, см | 105,0 [99,0; 110,0] | 105,0 [101,0; 110,0] | 0,739 |
| САД, мм.рт.ст. | 126,5 [115,0; 151,0] | 143,0 [117,8; 155,3] | 0,610 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 80,5 [74,0; 93,0] | 90,0 [75,8; 99,3] | 0,004 |
| Площадь сечения сухожилия, мм ² | 330,5 [228,4; 398,3] | 406,6 [351,7; 536,9] | 0,001 |
| Плотность ткани сухожилия, ед.Х | 53,0 [47,0; 62,5] | 66,0 [61,5; 74,0] | 0,001 |
| Общий ХС, ммоль/л | 5,4 [5,0; 6,1] | 6,1 [5,7; 6,6] | 0,001 |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 1,1 [0,9; 1,4] | 1,1 [0,9; 1,6] | 0,366 |
| ТГ, ммоль/л | 1,6 [1,2; 2,0] | 1,8 [1,5; 2,3] | 0,052 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 3,3 [2,7; 3,9] | 3,8 [3,2; 4,5] | 0,003 |
| Са, ммоль/л | 2,2 [2,1; 2,3] | 2,3 [2,2; 2,3] | 0,001 |
| Р, ммоль/л | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,3] | 0,740 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6 [5,2; 6,1] | 5,7 [5,2; 6,1] | 0,692 |

Примечание: ИМТ-индекс массы тела, ОТ-окружность талии, ОБ-окружность бедер, САД-систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление, ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности Са-кальций, Р-фосфор, глюкоза-уровень глюкозы плазмы натощак; р-степень статистической значимости

Таблица 5. Влияние клинико-биохимических показателей на наличие участков отложения липидов в сухожилиях (Ме [25%; 75%])

| Показатели | Нет участков отложенный липидов в сухожилиях | Есть участки отложенный липидов в сухожилиях | P |
|--|--|--|-------|
| Возраст, лет | 63,0 [59,0; 65,8] | 62,0 [59,0; 65,8] | 0,590 |
| Вес, кг | 85,0 [75,0; 98,0] | 93,0 [81,5; 100,0] | 0,035 |
| ИМТ кг/м ² | 29,0 [25,0; 33,0] | 31,0 [27,5; 33,0] | 0,153 |
| ОТ, см | 97,0 [86,0; 103,8] | 98,0 [89,5; 103,0] | 0,571 |
| ОБ, см | 105,0 [99,0; 110,0] | 106,0 [102,0; 111,0] | 0,495 |
| САД, мм.рт.ст. | 127,0 [115,3; 154,0] | 131,0 [115,0; 155,5] | 0,547 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 84,0 [75,0; 98,0] | 84,0 [74,0; 94,0] | 0,399 |
| Площадь сечения сухожилия, мм ² | 351,7 [239,2; 422,3] | 412,9 [352,1; 507,1] | 0,001 |
| Плотность ткани сухожилия, ед.Х | 58,0 [49,0; 67,0] | 63,0 [54,0; 72,5] | 0,122 |
| Общий ХС, ммоль/л | 5,7 [5,1; 6,2] | 6,1 [5,6; 6,7] | 0,005 |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 1,1 [0,9; 1,4] | 1,1 [0,9; 1,6] | 0,470 |
| ТГ, ммоль/л | 1,7 [1,4; 2,1] | 1,7 [1,4; 2,2] | 0,672 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 3,5 [2,8; 4,3] | 3,8 [3,0; 4,4] | 0,167 |
| Са, ммоль/л | 2,3 [2,1; 2,3] | 2,3 [2,1; 2,3] | 0,170 |
| Р, ммоль/л | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,1 [1,0; 1,2] | 0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,7 [5,2; 6,1] | 5,5 [5,2; 6,2] | 0,657 |

Примечание: ИМТ-индекс массы тела, ОТ-окружность талии, ОБ-окружность бедер, САД-систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление, ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Са-кальций, Р-фосфор; р-степень статистической значимости

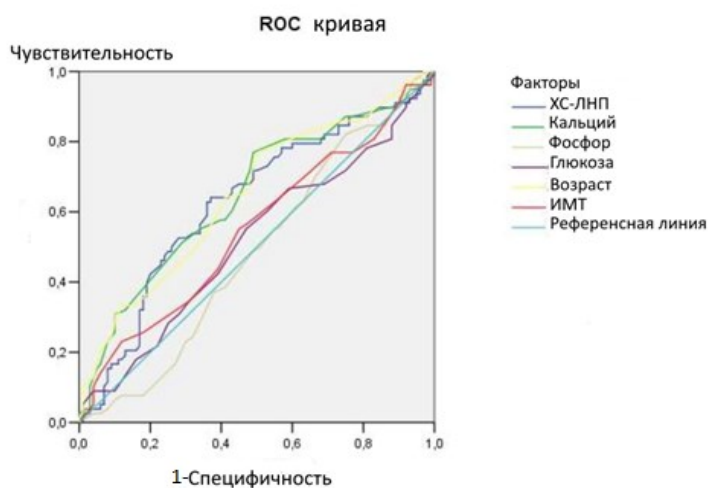


Рисунок 1 – ROC-анализ для идентификации наличия кальцификатов в ахилловом сухожилии

Далее по проведенному однофакторному ROC-анализу был определен оптимальный порог отсечения для уровня фосфора крови в 1,35 ммоль/л, который с чувствительностью 62% и специфичностью 64% свидетельствует о наличии участков отложения липидов в ахилловом сухожилии (площадь под кривой 0,626, $p = 0,001$). О качестве данных моделей можно судить по значению AUC: по экспертной шкале значения AUC в пределах 0,6-0,7 говорит о среднем качестве модели (Рисунок 2).

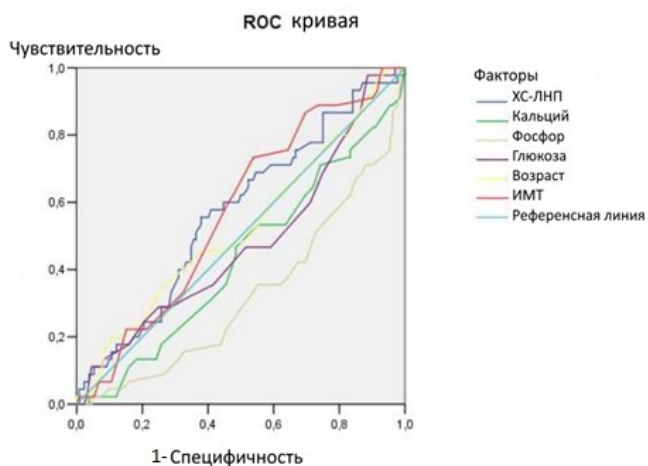


Рисунок 2 – ROC-анализ для идентификации наличия липидов в ахилловом сухожилии

Таблица 6. Многофакторный логистический регрессионный анализ оценки влияния факторов на отложение кальция в ахилловом сухожилии

| Показатели | OR | ДИ 95% | | P |
|-----------------------------|-------|--------|---------|-------|
| | | Нижний | Верхний | |
| Возраст, на 1 год | 1,080 | 1,035 | 1,127 | 0,001 |
| ХС-ЛНП, на 1 ммоль/л | 1,574 | 1,097 | 2,259 | 0,014 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 1,012 | 0,944 | 1,085 | 0,734 |
| Глюкоза, на 1 ммоль/л | 0,856 | 0,521 | 1,405 | 0,537 |
| Са, на 0,1 ммоль/л | 1,558 | 1,184 | 2,047 | 0,002 |

Примечание: ИМТ-индекс массы тела, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Са-кальций, р-степень статистической значимости

На заключительном этапе анализа факторов, ассоциированных с изменениями в строении ахиллова сухожилия, мы провели многофакторный регрессионный анализ, который в целом подтвердил результаты ROC-анализа. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что повышение уровня ХС-ЛНП крови повышает шанс наличия участков отложения кальция в сухожилиях. Такая же ассоциация прослеживается с возрастом и уровнем кальция крови (Таблица 6).

Таблица 7. Многофакторный логистический регрессионный анализ оценки влияния факторов на отложение липидов в ахилловом сухожилии

| Показатели | OR | ДИ 95% | | P |
|-----------------------------|-------|--------|---------|-------|
| | | Нижний | Верхний | |
| Возраст, на 1 год | 1,016 | 0,969 | 1,066 | 0,503 |
| Общий ХС, на 1 ммоль/л | 1,835 | 1,119 | 3,011 | 0,016 |
| ХС-ЛВП, на 1 ммоль/л | 2,367 | 0,783 | 7,157 | 0,127 |
| ТГ, на 1 ммоль/л | 1,180 | 0,781 | 1,784 | 0,432 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 1,015 | 0,936 | 1,101 | 0,715 |
| ГПН, на 1 ммоль/л | 0,661 | 0,369 | 1,183 | 0,163 |
| Са, на 0,1 ммоль/л | 0,168 | 0,007 | 3,784 | 0,261 |
| P, на 0,1 ммоль/л | 0,014 | 0,001 | 0,219 | 0,002 |

Примечание: ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ИМТ-индекс массы тела, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ГПН – уровень глюкозы плазмы натощак, Са-кальций, P-фосфор; p-степень статистической значимости

Таблица 8. Ассоциации изучаемых признаков с площадью сечения ахиллова сухожилия

| Показатели | B | Std. Error | P |
|-----------------------------|---------|------------|-------|
| Возраст, на 1 год | 3,134 | 1,076 | 0,004 |
| Общий ХС, на 1 ммоль/л | 39,43 | 11,085 | 0,001 |
| ХС-ЛВП, на 1 ммоль/л | 10,577 | 26,006 | 0,685 |
| ТГ, на 1 ммоль/л | 26,3 | 9,982 | 0,009 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 0,376 | 1,833 | 0,838 |
| Глюкоза, на 1 ммоль/л | -28,687 | -0,149 | 0,039 |
| Са, на 0,1 ммоль/л | -1,461 | 1,530 | 0,528 |
| P, на 0,1 ммоль/л | -1,633 | 1,502 | 0,022 |

Примечание: ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ИМТ-индекс массы тела, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ГПН – уровень глюкозы плазмы натощак, Са-кальций, P-фосфор; p-степень статистической значимости

Анализ результатов многофакторного логистического регрессионного анализа, где наличие/отсутствие липидов в сухожилиях взято в качестве зависимой переменной, показал, что повышение уровня общего ХС крови на 1 ммоль/л повышает шанс наличия участков отложения липидов в сухожилиях, а повышение уровня фосфора на 0,1 ммоль/л снижает шанс их наличия (Таблица 7).

Далее был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, где в качестве зависимых показателей взяты площадь сечения сухожилия, плотность ахиллова сухожилия. Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что площадь сечения сухожилия прямо ассоциирована с уровнем общего ХС крови, с возрастом, с уровнем ТГ и обратно ассоциирована с уровнем глюкозы плазмы натощак и уровнем фосфора крови (Таблица 8).

Линейный многофакторный регрессионный анализ показал, что плотность ахиллова сухожилия прямо ассоциирована с возрастом мужчин (Таблица 9).

Таким образом, по данным ROC-анализа, у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов уровень в крови ХС-ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л и уровень в крови кальция $\geq 2,2$ ммоль/л ассоциированы с наличием участков отложения кальция в ахилловом сухожилии, а уровень в крови фосфора $\leq 1,35$ ммоль/л ассоциирован с наличием участков отложения липидов в ахилловом

сухожилии. Кроме того, по данным многофакторного регрессионного анализа, у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов повышение в крови уровня ХС-ЛНП, кальция и увеличение возраста повышает шанс наличия участков отложения кальция в сухожилиях. Повышение уровня общего ХС крови повышает шанс наличия участков отложения липидов в ахилловом сухожилии, а повышение уровня фосфора крови снижает шанс их наличия. Площадь сечения сухожилия прямо ассоциирована с уровнем общего ХС и ТГ крови, с возрастом, и обратно ассоциирована с уровнем глюкозы плазмы натощак и уровнем фосфора крови, а плотность ахиллова сухожилия прямо ассоциирована лишь с возрастом.

Таблица 9. Ассоциации изучаемых признаков с плотностью ахиллова сухожилия

| Показатели | B | Std. Error | P |
|-----------------------------|--------|------------|-------|
| Возраст, на 1 год | 0,553 | 0,105 | 0,001 |
| ХС-ЛНП, на 1ммоль/л | 1,122 | 0,924 | 0,226 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 0,174 | 0,181 | 0,337 |
| ГПН, на 1 ммоль/л | -1,263 | 1,349 | 0,350 |
| Са, на 0,1 ммоль/л | 2,026 | 6,924 | 0,770 |
| P, на 0,1 ммоль/л | -1,099 | 5,753 | 0,849 |

Примечание: ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ИМТ-индекс массы тела, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ГПН – уровень глюкозы плазмы натощак, Са-кальций, P-фосфор; p-степень статистической значимости

Таблица 10. Клинико-биохимические показатели, ассоциированные с рентгенологическими признаками тендинопатии ахиллова сухожилия

| Показатели | Нет изменений в ахилловых сухожилиях (n=74) | Есть изменение в ахилловых сухожилиях (n=98) | P |
|--|---|--|--------------|
| Возраст, лет | 50,0 [58,0; 65,0] | 64,0 [60,0; 72,0] | 0,003 |
| ИМТ кг/м ² | 28,0 [25,0; 33,0] | 31,0 [27,0; 33,0] | 0,097 |
| ОТ, см | 96,0 [84,0; 103,5] | 98,0 [86,0; 103,5] | 0,685 |
| ОБ, см | 104,5 [99,0; 110,0] | 105,5 [101,0; 110,0] | 0,657 |
| САД, мм.рт.ст. | 125,5 [114,5;151,0] | 141,0 [117,5;158,0] | 0,012 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 80,5 [74,8; 94,0] | 89,0 [75,0; 98,0] | 0,054 |
| Площадь сечения сухожилия, мм² | 292,1 [211,2; 369,0] | 400,0 [351,7; 511,0] | 0,001 |
| Плотность ткани сухожилия, ед.Х | 52,0 [46,0; 59,6] | 64,3 [55,7; 73,8] | 0,001 |
| ОХС, ммоль/л | 5,3 [4,8; 5,9] | 6,1 [5,6; 6,5] | 0,001 |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 1,1 [0,9; 1,5] | 1,1 [0,9; 1,5] | 0,859 |
| ТГ, ммоль/л | 1,6 [1,2; 2,0] | 1,8 [1,4; 2,1] | 0,052 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 3,2 [2,6; 3,8] | 3,8 [3,2; 4,5] | 0,001 |
| Са, ммоль/л | 2,2 [2,1; 2,3] | 2,3 [2,1; 2,3] | 0,101 |
| P, ммоль/л | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,3] | 0,146 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6 [5,3; 6,0] | 5,7 [5,2; 6,1] | 0,780 |

Примечание: ИМТ-индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Са-кальций, P-фосфор; p-степень статистической значимости

Далее был проведен анализ факторов, ассоциированных с наличием отложения кальция и липидов в ахилловых сухожилиях как основных рентгенологических маркеров наличия тендинопатии. Согласно данным таблицы 10, мужчины с тендинопатией ахилловых сухожилий были старше в 1,3 раза. У них было выше САД в 1,1 раза, в 1,4 раза больше площадь сечения и в 1,2

плотность ткани сухожилий раза, а также в 1,2 раза выше уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП (Таблица 10).

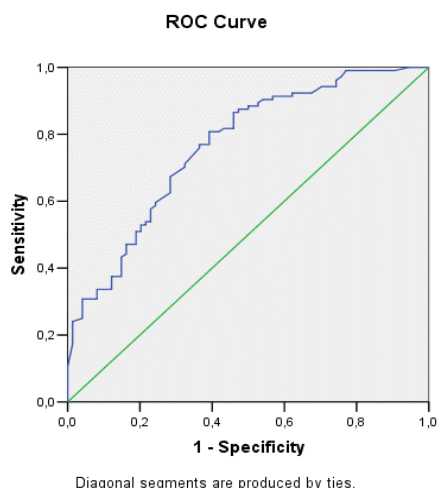


Рисунок 3 – ROC-анализ для идентификации наличия рентгенологических признаков тендинопатии в ахилловом сухожилии в ассоциации с площадью сечения сухожилия

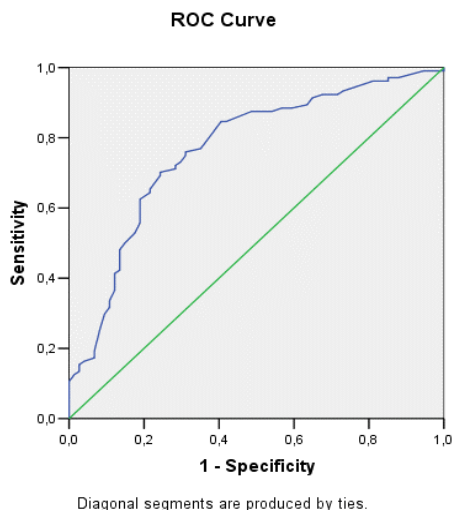


Рисунок 4 – ROC-анализ для идентификации наличия рентгенологических признаков тендинопатии в ахилловом сухожилии в ассоциации с рентгеновской плотностью

Далее по проведенному однофакторному ROC-анализу был определен оптимальный порог отсечения для площади поперечного сечения сухожилия в 334 мм², который с чувствительностью 80% и специфичностью 61% свидетельствует о наличии участков тендинопатии в ахилловом сухожилии (площадь под кривой 0,763, $p=0,001$). О качестве данных моделей можно судить по значению AUC: по экспертной шкале значения AUC в пределах 0,6-0,7 говорит о среднем качестве модели (Рисунок 3).

По проведенному однофакторному ROC-анализу также был определен оптимальный порог отсечения для плотности сухожилия в 58 ед. X, который с чувствительностью 71% и специфичностью 70% свидетельствует о наличии участков рентгенологических признаков тендинопатии в ахилловом сухожилии (площадь под кривой 0,767, $p=0,001$). Качество модели также было средним (Рисунок 4).

По проведенному однофакторному ROC-анализу также был определен оптимальный порог отсечения для уровня систолического давления в 127 мм.рт.ст., который с чувствительностью 58% и специфичностью 62 % свидетельствует о наличии изменений в структуре ахиллова сухожилия

(площадь под кривой 0,610, $p= 0,01$). Качество модели: по экспертной шкале значения AUC было средним (Рисунок 5).

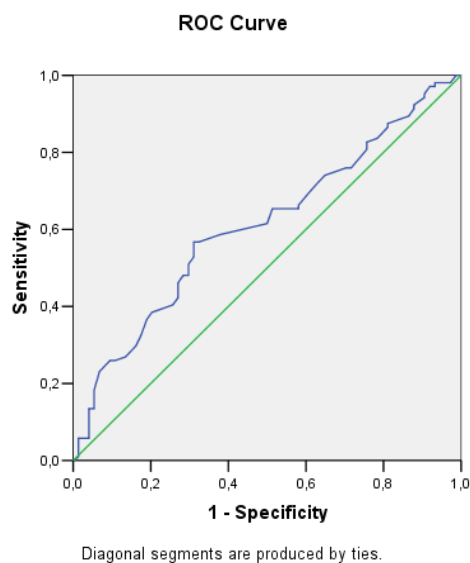


Рисунок 5 – ROC-анализ для идентификации наличия рентгенологических признаков тендинопатии в ахилловом сухожилии в ассоциации с уровнем артериального давления

По проведенному однофакторному ROC-анализу был определен оптимальный порог отсечения для уровня общего холестерина в 5,5 ммоль/л., который с чувствительностью 78% и специфичностью 61 % свидетельствует о наличии изменений в структуре ахиллова сухожилия (площадь под кривой 0,718, $p= 0,01$). Качество модели по экспертной шкале значения AUC находилось в пределах 0,6-0,7 (Рисунок 6).

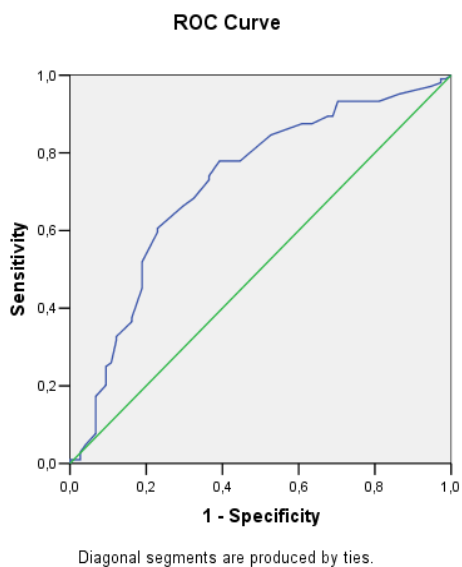


Рисунок 6 – ROC-анализ для идентификации наличия рентгенологических признаков тендинопатии в ахилловом сухожилии в ассоциации с уровнем общего холестерина

Оценка результатов многофакторного логистического регрессионного анализа, где наличие/отсутствие изменений в сухожилиях взято в качестве зависимой переменной, показал, что повышение уровня общего ХС крови на 1 ммоль/л повышает шанс наличия изменений в ахилловых сухожилиях, такая же ассоциация прослеживается с площадью поперечного сечения и рентгеновской плотностью ахиллова сухожилия (Таблица 11).

Таблица 11 – Многофакторный логистический регрессионный анализ оценки влияния факторов на изменение структуры ахиллова сухожилия

| Показатели | OR | ДИ 95% | | P |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Нижний | Верхний | |
| Возраст, на 1 год | 1,041 | 0,977 | 1,110 | 0,214 |
| ОХС, на 1 ммоль/л | 2,159 | 1,323 | 3,525 | 0,002 |
| САД на 10 мм.рт.ст. | 0,994 | 0,973 | 1,016 | 0,594 |
| Площадь сечения сухожилия на 1 мм² | 1,007 | 1,003 | 1,010 | 0,001 |
| Плотность на 1 ед.Х | 1,075 | 1,036 | 1,116 | 0,001 |

Примечание: ОХС-общий холестерин, САД – уровень систолического артериального давления, p-степень статистической значимости

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполненного исследования мы изучили факторы, ассоциированные с тендинопатией ахиллова сухожилия, у мужчин в возрасте 50-70 лет, с гемодинамически незначимым атеросклерозом некоронарных артерий и уровнем ХС-ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, то есть у пациентов высокого риска.

Определены клинико-биохимические особенности мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации (мультифокальный атеросклероз, изолированный атеросклероз брюшной аорты, изолированный атеросклероз сонных артерий). У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы более высокие уровни в крови глюкозы, показатели ИМТ, окружности бедер и более высокая распространенность ожирения по сравнению с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий. У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП по сравнению не только с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий, но и по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий. Полученный результат указывает на прямую ассоциацию между уровнем в крови общего ХС и ХС-ЛНП и количеством атеросклеротически пораженных артерий (кроме коронарных).

Изучены особенности строения ахиллова сухожилия у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации (мультифокальный атеросклероз, изолированный атеросклероз брюшной аорты, изолированный атеросклероз сонных артерий). У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие показатели S сечения и плотности ахиллова сухожилия, а также распространенность отложения в нем кальцификатов по сравнению не только с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий, но и по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий. Полученный результат указывает на прямую ассоциацию между структурными изменениями ахиллова сухожилия и количеством атеросклеротически пораженных артерий (кроме коронарных).

Наконец, нами определены факторы, ассоциированные с изменениями в строении ахиллова сухожилия, у мужчин с гиперлипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации. По данным ROC-анализа, у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов уровень в крови ХС-ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л и уровень в крови кальция $\geq 2,2$ ммоль/л ассоциированы с наличием участков отложения кальция в ахилловом сухожилии, а уровень в крови фосфора $\leq 1,35$ ммоль/л ассоциирован с наличием участков отложения липидов в ахилловом сухожилии. Кроме того, по данным многофакторного регрессионного анализа, у мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов повышение в крови уровня ХС-ЛНП, кальция и увеличение возраста повышает шанс наличия участков отложения кальция в сухожилиях. Повышение уровня общего ХС крови повышает шанс наличия участков отложения липидов в ахилловом сухожилии, а повышение уровня фосфора крови снижает шанс их наличия.

Полученные в целом результаты исследования свидетельствуют о значимости и необходимости контроля уровней в крови общего холестерина, ХС-ЛНП, кальция и фосфора у мужчин высокого риска (с гемодинамически незначимым атеросклерозом некоронарных артерий и уровнем ХС-ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л) для снижения риска отложения кальцификатов и липидов в ахилловых сухожилиях, поскольку эти факторы повышают самопроизвольную микротравматизацию ахилловых сухожилий.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы более высокие уровни в крови глюкозы, показатели ИМТ, окружности бедер и более высокая распространенность ожирения по сравнению с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий.
2. У мужчин с мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие уровни в крови общего ХС и ХС-ЛНП по сравнению не только с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий, но и по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий.
3. У мужчин с распространенным/мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов зафиксированы наиболее высокие показатели S сечения и плотности ахиллова сухожилия, а также распространенность отложения в нем кальцификатов по сравнению не только с мужчинами без атеросклеротического поражения артерий, но и по сравнению с мужчинами или с изолированным атеросклеротическим поражением брюшной аорты, или с изолированным поражением сонных артерий.
4. У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов определен оптимальный порог отсечения для уровней в крови ХС-ЛНП в 3,5 ммоль/л и кальция в 2,2 ммоль/л, свидетельствующие о наличии участков отложения кальция в ахилловом сухожилии. Также определен оптимальный порог отсечения для уровня фосфора крови в 1,35 ммоль/л, который свидетельствует о наличии участков отложения липидов в ахилловом сухожилии.
5. У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов выявлено, что повышение уровня ХС-ЛНП крови на 1 ммоль/л, независимо от других факторов, повышает шанс наличия участков отложения кальция в ахилловых сухожилиях (OR=1,574, CI 1,097-2,59, $p=0,014$), такая же ассоциация прослеживается с возрастом (OR=1,080 CI 1,035-1,127; $p=0,001$) и уровнем кальция крови (OR=1,558 CI 1,184-2,047; $p=0,002$). Повышение уровня общего ХС крови на 1 ммоль/л повышает шанс наличия участков отложения липидов в ахилловых сухожилиях (OR=1,835, CI 1,119-3,011, $p=0,016$), а повышение уровня фосфора в крови на 0,1 ммоль/л (OR=0,014 CI 0,001-0,219; $p=0,002$) снижает шанс их наличия. Площадь сечения сухожилия прямо ассоциирована с уровнем общего ХС крови ($\beta=39,43$, $p=0,001$), с возрастом ($B=3,134$; $p=0,004$), с уровнем триглицеридов ($\beta=26,3$; $p=0,009$) и обратно ассоциирована с уровнем глюкозы ($\beta=-28,687$; $p=0,039$) и уровнем фосфора крови ($\beta=-134,869$; $p=0,022$). Плотность ахиллова сухожилия прямо ассоциирована с возрастом ($\beta=0,553$; $p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ

У мужчин высокого риска (с гемодинамически незначимым атеросклерозом некоронарных артерий и уровнем ХС-ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л) рекомендуется контролировать уровни в крови общего холестерина, ХС-ЛНП, кальция и фосфора для снижения риска отложения кальцификатов и липидов в ахилловых сухожилиях, поскольку эти факторы повышают самопроизвольную микротравматизацию ахилловых сухожилий.

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аникина А.В. Современные представления о лучевой диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / А.В. Аникина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – № 2. – С. 39-45. – DOI 10.15372/SSMJ20180206. РИНЦ, ВАК

2. Аникина А.В. Тендинопатия сухожилия трицепса голени. Этиология, клиника, лучевая диагностика / А.В. Аникина // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 2(9). – С. 21-27. – DOI 10.22328/2079-5343-2018-9-2-21-27. РИНЦ, ВАК
3. Аникина А.В. Изучение ассоциаций липидного профиля крови и выраженности атеросклероза со структурными изменениями ахиллова сухожилия / А.В. Аникина, М.Е. Амелин, Ю.П. Никитин // Атеросклероз. – 2018. – Т. 14. – № 3. – С. 51-55. – DOI 10.15372/ATER20180308. РИНЦ, ВАК
4. Аникина А.В. Атерокальциноз артериальной стенки и его ассоциация с нарушением липопротеидного профиля крови, минерального обмена и структурными изменениями ахиллова сухожилия (по данным компьютерной томографии) / А.В. Аникина, Ю.П. Никитин, М.Е. Амелин // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 31-38. – DOI 10.15372/ATER20200304. РИНЦ, ВАК
5. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Аникина А.В., Рагино Ю.И. Assessment of calcification of the coronary arteries and long-term prognosis of cardiovascular disease// Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – Vol. 19, No. 1. – P. 172-179. – DOI 10.20538/1682-0363-2020-1-172-179. – EDN BQLEHQ. Scopus, РИНЦ, ВАК
6. Аникина А.В., Щербакова Л.В., Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Структурные особенности строения ахиллова сухожилия у мужчин с дислипидемией и атеросклерозом артериальной стенки различной локализации. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S):47-56. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4S-47-56> Scopus, РИНЦ, ВАК
7. Аникина А.В., Щербакова Л.В., Амелин М.Е., Рагино Ю.И. Изучение рентгеноморфологических особенностей ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации. // Атеросклероз и Дислипидемии. 2022. Т. № 4 (49). СС. 39–45. РИНЦ, ВАК DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0004>
8. Аникина А.В., Амелин М.Е., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И. Клинико-биохимические параметры, ассоциированные с изменением структуры ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом (по данным компьютерной томографии). // Атеросклероз и Дислипидемии. 2023. Т. № 1(50). СС. 37–46.- DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0004> Scopus, РИНЦ, ВАК

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – Артериальная гипертония
 АД – Артериальное давление
 ИМТ – Индекс массы тела
 КТ – компьютерная томография
 ЛВП – липопротеины высокой плотности
 ЛНП – липопротеины низкой плотности
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 ОБ – Окружность бедер
 ОТ – Окружность талии
 СД – Сахарный диабет
 СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – Триглицериды
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХС – холестерин
 ХС-ЛВП – Холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС-ЛНП – Холестерин липопротеинов низкой плотности
 Са – кальций
 Р – фосфор
 S – площадь

БЛАГОДАРНОСТИ:

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.м.н., профессору, член-корреспонденту РАН Рагино Юлии Игоревне за помощь в исследованиях на протяжении всего процесса подготовки работы.

Автор хотела бы почтить память своего научного руководителя, с которым начинался первый этап исследований диссертации д.м.н., профессора, академика РАН Никитина Юрия Петровича и выразить благодарность за причастность к его научной школе.

Автор признателен старшему научному сотруднику лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН Щербаковой Лилии Валерьевне за поддержку в процессе написания диссертации.

Отдельные слова признательности я хотела бы сказать коллегам из ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, принимавшим участие в обследовании пациентов, включенных в исследование: заведующему отделением лучевой диагностики, к.м.н. Амелину Михаилу Евгеньевичу, главному врачу, д.м.н. Рзаеву Джамиллю Афетовичу.

Соискатель

Аникина А.В.