

**АТЕРОКАЛЬЦИНОЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ И ЕГО АССОЦИАЦИЯ
С НАРУШЕНИЕМ ЛИПОПРОТЕИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ, МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА
И СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ
(ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ)**

А.В. Аникина¹, Ю.П. Никитин¹, М.Е. Амелин²

¹*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

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

Цель исследования – изучение возможной ассоциации гиперлипидемии, атеросклероза и кальциноза артериальной стенки со структурными особенностями ахилловых сухожилий. **Материал и методы.** Группу обследованных составили 148 человек, госпитализированных в сосудистое отделение ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» с целью стентирования внутренней сонной артерии. Всем пациентам выполнены полное физикальное и инструментальное обследование, биохимический анализ крови. **Результаты.** Установлено, что у лиц с уровнем общего холестерина крови выше 5,0 ммоль/л площадь сечения ахиллова сухожилия больше, чем у обследуемых с содержанием общего холестерина менее 5,0 ммоль/л ($p = 0,05$), у пациентов с высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) площадь сечения ахиллова сухожилия в 1,5 раза больше, чем у людей с низким содержанием холестерина ЛПНП. В зависимости от плотности атеросклеротических бляшек все пациенты были разделены на две группы. У пациентов с низкой или средней плотностью бляшек площадь сечения ахиллова сухожилия составила в среднем 335 мм², плотность – 59 НУ, отложение кальция в ахилловых сухожилиях выявлено в 38 % случаев, в группе с высокой плотностью атеросклеротических бляшек – соответственно 441 мм², 66 НУ, 52 % случаев. **Заключение.** У лиц с высоким содержанием фракции атерогенного холестерина отмечается повышение площади сечения ахилловых сухожилий. Отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости кальциноза ахилловых сухожилий у пациентов с атерокальцинозом.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперхолестеринемия, сухожилие трехглавой мышцы голени.

Соединительная ткань является многокомпонентной системой с высокой степенью организации. Отклонения соотношения образующих ее биополимеров могут повлечь за собой нарушения структуры и функций множества органов и систем [1]. Одной из наиболее поверхностных и доступных для исследования, но в то же время недостаточно изученных является ткань сухожилия. В сухожилии в процессе эмбрионального гистогенеза одни клетки

не дифференцируются в другие, поэтому при травмах или дегенеративных изменениях для его восстановления дифференцируются и пролиферируют ткани стволового резерва с общими биологическими свойствами [2]. В структуре сухожилия основную роль играют коллагеновые волокна, сформированные в том числе за счет гликопротеинов и особенностей citoархитектоники клеток [3, 4]. При образовании ткани сухожилия протеогликаны связывают друг с

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

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

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

другом коллагеновые волокна, обеспечивая их взаимную стабилизацию [5].

Доказано, что гены, участвующие в формировании одной группы волокон, могут влиять на развитие другого вида соединительной ткани. К примеру, локализованный в 11-й хромосоме (11q13.4) ген белка трансмембранного рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) *LRP5* играет ключевую роль в скелетном гомеостазе, и мутациями в нем вызваны многие нарушения плотности костной ткани (2220С-Т, rs121908668) [6]. Один из белков, участвующих в модификации риска атеросклероза, кодируется однонуклеотидными вариантами генов *COL27A1* (rs1249744; rs946053) и *TNC* (rs13321; rs2104772; rs1330363), эти же гены отвечают за ускорение процессов дегенерации в сухожилиях [7]. *COL1A1* локализован на 21-м плече 17-й хромосомы (17q21.33) и кодирует α 1-цепь коллагена I типа, который наиболее распространен в костной ткани, роговице глаз, дерме и тканях сухожилий, что и обуславливает механизм возникновения патологии данных структур. Коллаген I типа является основным компонентом белка связок и составляет 70–80 % его сухой массы. Ген *COL5A1*, локализованный на 9-й хромосоме (9q34.2-q34.3), кодирует α 1-цепь коллагена V типа, который совместно с коллагеном I типа играет важную роль в регуляции фибрилlogenеза. Мутации в данном гене (rs3196378) ассоциированы с возникновением разрывов и тендовагинопатии ахиллова сухожилия и крестообразных связок [8].

Также с разрывом и тендинопатией ахиллова сухожилия связан полиморфизм G1023T (rs1800012) функционального сайта связывания Sp1 в интроне 1 [9]. В исследовании «случай–контроль» обнаружены статистически значимые различия по частотам генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4789932 гена *TIMP2* и rs679620 гена *MMP3* у лиц с тендинопатией и разрывами ахиллова сухожилия в сравнении с лицами без патологии сухожилия [10]. Ген *MMP3* (*STMY1*) локализован на 11-й хромосоме (11q22.3) и кодирует стромелизин I – белок семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которые принимают участие в различных физиологических (эмбриональное развитие, размножение, перестройка тканей) и патологических (артрит, метастазирование опухоли) процессах. Избыточная экспрессия гена *MMP3* может увеличить риск сухожильной дегенерации и способствовать разрыву сухожилия в связи с тем, что кодируемый им белок ускоряет разрушение протеогликанов, декорина и ламинина. Показана связь между полиморфизмами гена (rs679620 G,

rs591058 C, rs650108 A) и развитием тендовагинопатии ахиллова сухожилия [10]. Кроме того, при исследовании британской когорты установлено, что взаимодействие G-аллеля гена *MMP3* (rs679620) и T-аллеля гена *COL5A1* (rs12722) значительно увеличивает риск данной патологии. В свою очередь снижение уровня экспрессии гена *TIMP2* нарушает баланс TIMP/MMP и отрицательно влияет на гомеостаз внеклеточного матрикса [11].

Об усилении разрушения внеклеточного матрикса ткани ахиллова сухожилия также свидетельствует повышение в измененной ткани ахиллова сухожилия активности матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 [12, 13]. Высокая активность ММП также наблюдается в атеросклеротическом очаге, так как макрофаги атеросклеротических бляшек продуцируют значительное количество ММП [14]. Протеазы инициируют процесс разрушения структуры атеромы, увеличивают ее подвижность, вероятность отрыва от сосудистой стенки и появление эмбола, способного вызвать закупорку сосуда [15]. Выделение большого количества ММП при разрушении ахиллова сухожилия и атеросклеротической бляшки, наличие общих генов, кодирующих перестройку кожи, коллагена сухожилий и сосудистой стенки, позволяют предположить наличие общего в механизмах атерогенеза и нарушения целостности ахиллова сухожилия. Целью нашего исследования являлось изучение возможной ассоциации гиперлипидемии, атеросклероза и кальциноза артериальной стенки со структурными особенностями ахилловых сухожилий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Новосибирск).

Критерии включения: пациенты с гиперхолестеринемией и атеросклерозом сонных артерий, подтвержденными инструментальными методами (мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковая доплерография), подписавшие информированное согласие на проведение процедур, связанных с выполняемым исследованием (в том числе с введением контрастного препарата и лучевой нагрузкой).

Критерии исключения: ишемический инсульт давностью менее полугода; острые и хронические инфекционные заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; хроническая почечная недостаточность; онкологические заболевания; эндокринные заболевания, включая сахарный диабет; занятие профессиональным спортом ранее или в последние месяцы; наличие в анамнезе аллергических реакций на контрастные препараты; клиренс креатинина менее 45 л/мин; отказ от подписания информированного согласия на проведение процедур, связанных с проводимым исследованием (в том числе с введением контрастного препарата и лучевой нагрузкой).

Программа и протоколы исследования разработаны на основе стандартизированных международных и российских критериев. Исследование одобрено комитетом по этике НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 126 от 29 ноября 2016 г.). Все пациенты письменно информированы о предстоящем исследовании, проводимых процедурах и их возможных побочных эффектах. Участники исследования подписали по два экземпляра добровольного информированного согласия, один из которых был выдан пациенту.

Протокол исследования включал анамнез заболевания с оценкой факторов риска (степень артериальной гипертензии, наличие нарушений углеводного обмена, курение, избыточный вес, потребление алкоголя, низкая физическая активность, данные о предыдущих заболеваниях родственников первой и второй степени родства), уточнение наличия клинических проявлений заболеваний сердца и сосудов, других хронических неинфекционных заболеваний, установление объективного статуса, анализ результатов проведенных инструментальных исследований.

При первичном осмотре оценивали антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер, индекс массы тела), анкетировали пациентов на наличие поведенческих особенностей, собирали алиментарный анамнез. При физикальном осмотре особое внимание уделяли оценке телосложения, видимым дефектам тела (в том числе патологическим элементам на коже, ригидности кожных покровов), нарушению координации движений, степени упитанности, степени мышечного развития и физической тренированности. При осмотре голеностопных суставов оценивали их конфигурацию, контуры. Для оценки ахиллова сухожилия применяли осторожную, но достаточно глубокую пальпацию, охватывая область сухожилия двумя пальцами (большим и указательным).

У всех испытуемых был проведен однократный забор крови с использованием вакутейнеров из локтевой вены утром натощак через 12 часов после последнего приема пищи. Биохимические параметры определяли ферментативными методами с использованием стандартных реагентов Biocon Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе KoneLab 300i (Финляндия). По рекомендации ЕОК/ЕОА от 2016 г. для оценки гиперлипидемии и определения тактики дальнейшей терапии определяли содержание холестерина ЛПНП по формуле Фридвальда.

Мультиспиральную компьютерную томографию-ангиографию проводили с использованием томографа Somatom Definition AS (Siemens Healthcare, Германия) в соответствии со стандартным протоколом. Напряжение на трубке составляло 120–140 кВ, время сканирования — 100–200 мс, толщина среза — 0,5 мм. Радиационная нагрузка 15–20 мЗв. Обработка данных проводилась на рабочей станции томографа: для визуализации восходящей аорты и ее ветвей по всей длине выполнялись трехмерные и многоплоскостные реконструкции. Сегменты сосудов с плохим качеством изображения из дальнейшего анализа исключались. Проведены исследования брахиоцефальных артерий, восходящего и брюшного отделов аорты и их ветвей. Визуализация калибра и диаметра сосуда выполнена путем внутривенного введения рентгеноконтрастного препарата Оптирей 300 мг йода в 1 мл. Объем атеросклеротической бляшки вычисляли путем аппаратного определения объема выделенной области. Тщательно оценивали ахилловы сухожилия, их структуру, плотность, размеры (сагиттальный, поперечный и вертикальный). Площадь сечения сухожилия определяли по формуле $S = \text{сагиттальный размер} \times \text{поперечный размер}$. Плотность ткани сухожилия измеряли в нескольких участках, оценивали среднее значение и выражали в единицах Хаунсфилда (НУ).

Обследовано 148 человек (98 мужчин, 50 женщин), находившихся на лечении в сосудистом отделении ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии». Возраст пациентов составлял 61 ± 11 лет, масса тела — $84,0 \pm 1,4$ кг. Более 77 % обследованных имели избыточный вес или ожирение (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²). У 53 больных выявлены клинические или инструментальные признаки нарушения мозгового кровообращения, 33 человека госпитализированы в сосудистое отделение для установки стента в одну или обе внутренние сонные артерии. 93 пациента предъявляли жалобы на периодическую головную боль, головокружение. С диагнозом артериальная гипертензия 1-й или 2-й степени наблюдались 58 человек, 90 больным установлена

3-я степень. Все пациенты принимали антигипертензивные препараты. На момент исследования у 109 человек уровень общего холестерина был $\geq 5,0$ ммоль/л, 16 пациентов принимали статины в дозе 10–20 мг в сутки.

Качественные переменные описывали абсолютными частотами (n) и процентами. При описании количественных переменных использовали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего (σ) в случае нормального распределения показателя, медиану (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) в случае распределения переменных, отличного от нормального. Для проверки распределения на предмет соответствия нормальному закону применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед поступлением в отделение все испытуемые неоднократно обращались за консультацией к неврологу, кардиологу, травматологу, хирургу-ортопеду и другим специалистам согласно клиническим данным и биохимическим анализам, включая липидный профиль крови.

В отделении всем пациентам проведено тщательное физикальное и инструментальное обследование ахилловых сухожилий. При пальпации установлено, что сухожилия симметричные, безболезненные, без участков видимого утолщения, деформации, кожные покровы над голеностопными суставами не изменены. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии у 24 пациентов в ткани сухожилия визуализировались участки снижения плотности, соответ-

ствующие жировой ткани, у 83 больных в ткани сухожилия были выявлены участки отложения кальция.

Каждому обследуемому проводили анализ для выявления дислипидемии. Из всех лиц 27 имели липоидную дугу роговицы, у 17 из них дуга была не полностью замкнута. У 12 пациентов обнаружены участки ксантоматоза в области верхних или нижних век.

В табл. 1 представлено содержание липидов в плазме крови на момент исследования, в табл. 2 – площадь сечения, плотность ахиллова сухожилия у пациентов в зависимости от уровня фракций холестерина крови.

Анализ показателей велся с поправкой на возраст. Все обследуемые были поделены на две группы в зависимости от уровня фракций холестерина. У пациентов с уровнем общего холестерина выше 5,0 ммоль/л площадь сечения сухожилия была больше, чем у лиц с содержанием общего холестерина менее 5,0 ммоль/л ($p = 0,05$). В группе с высоким уровнем ХС ЛПНП также отмечено увеличение концентрации общего холестерина и коэффициента атерогенности, что может служить признаком наличия у пациентов вторичной гиперхолестеринемии. При уровне холестерина ЛПНП 3,5 ммоль/л и более (близкому к повышенному) у пациентов отмечалось достоверное (в 1,5 раза; $p = 0,01$) увеличение площади ахиллова сухожилия, а также его плотности. Так как определение содержания холестерина ЛПНП по формуле Фридвальда имеет ряд ограничений, в последних рекомендациях предлагается использовать концентрацию холестерина неЛПВП в качестве более надежного показателя, который помимо этого прост в расчете и не требует проведения дополнительных анализов. Для большей объективности измерения сухожилий также проводилось у лиц с высоким уровнем холестерина, не связанного с фракцией ЛПВП. При содержании холестерина

Таблица 1

Содержание липидов в плазме крови, ммоль/л

Содержание липида	n	M	σ	Me	ИИ
ОХС	148	5,8	1,3	3,8	2,9; 4,6
ХС неЛПВП	148	4,5	1,2	4,7	3,7; 5,3
ХС ЛПНП	148	3,9	1,1	3,8	2,9; 4,6
ХС ЛПВП	148	1,3	0,4	1,2	1,0; 1,4
ТГ	148	1,9	0,8	1,7	1,4; 2,1
Коэффициент атерогенности	148	3,8	1,1	3,8	3,0; 4,6

Примечание. Здесь и в табл. 2 ХС – холестерин; ЛПВП, ЛПНП – липопротеины высокой и низкой плотности соответственно; неЛПВП – липопротеины невысокой плотности.

нелПВП 4,5 ммоль/л и более площадь сечения и плотность сухожилия составили соответственно 409 ± 15 мм² и $65 \pm 1,2$ НУ, что достоверно выше, чем в группе с концентрацией холестерина нелПВП меньше 4,5 ммоль/л ($p = 0,01$).

Одним из клинических проявлений дислипидемии является атеросклероз. Ста пациентам из 148 была проведена мультиспиральная компьютерная томография брахиоцефальных артерий. В 88 % случаев обнаружены атеросклеротические бляшки разной плотности: у 83 (94 %) больных — средней плотности, у 56 (64 %) — высокой, у 5 (6 %) — низкой (сумма показателей более 100 % в связи с тем, что у одного и того же пациента могли быть бляшки различной степени плотности). Сорока больным из 148 была проведена мультиспиральная компьютерная томография с ангиоконтрастированием

брюшного отдела аорты и ее ветвей. У 40 пациентов обнаружены атеросклеротические бляшки, в том числе у 23 (58 %) — средней плотности, у 37 (93 %) — высокой; бляшек низкой плотности не выявлено. Среди обследованных встречались лица с атеросклеротическими бляшками всех трех типов, причем у одного пациента могли быть бляшки разных типов. Все больные были подразделены на две группы в зависимости от плотности бляшек (при наличии образований разной степени плотности пациента относили в группу с большим типом); в I группу вошли пациенты с низкой или средней плотностью атеросклеротической бляшки, во II — с высокой (табл. 3).

В табл. 4 представлена зависимость между степенью кальцификации атеросклеротических бляшек (сонной артерии и ее ветвей и

Таблица 2

Показатели ахилловых сухожилий и содержание липидов крови, $M \pm \sigma$

Показатель	Возраст, лет	Площадь сечения сухожилия, мм ²	Плотность сухожилия, НУ	Содержание ОХС	Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	Содержание ХС нелПВП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
Содержание общего ХС $\geq 5,0$ ммоль/л	$65,0 \pm 0,9$	399 ± 13	$64,0 \pm 1,1$	$6,4 \pm 0,9$	$4,4 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$
ОХС $< 5,0$	$51,0 \pm 2,0$	$225 \pm 12^*$	$49,0 \pm 2,0^*$	$4,2 \pm 0,1^*$	$2,5 \pm 0,1^*$	$3,0 \pm 0,1^*$	$3,3 \pm 0,2^*$
Содержание ХС ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л	$64,0 \pm 0,9$	401 ± 14	$65,0 \pm 1,1$	$6,5 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,1$
Содержание ХС ЛПНП $< 3,5$ ммоль/л	$54,0 \pm 1,7$	$251 \pm 13^*$	$51,0 \pm 1,6^*$	$4,5 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,1^*$	$3,0 \pm 0,1^*$
Содержание ХС нелПВП $\geq 4,5$ ммоль/л	$65,0 \pm 1,0$	409 ± 15	$65,0 \pm 1,2$	$6,7 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,2$
Содержание ХС нелПВП $< 4,5$ ммоль/л	$55,0 \pm 1,5$	$272 \pm 15^*$	$52,0 \pm 1,5^*$	$4,6 \pm 0,1^*$	$2,9 \pm 0,1^*$	$3,4 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,1^*$
Коэффициент атерогенности $\geq 3,0$	$62,0 \pm 1,0$	377 ± 14	$62,0 \pm 1,2$	$6,0 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$4,9 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,1$
Коэффициент атерогенности $< 3,0$	$59,0 \pm 2,1$	$284 \pm 22^*$	$54,0 \pm 2,1^*$	$5,3 \pm 0,2^*$	$3,0 \pm 0,2^*$	$3,6 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,1^*$

* Отличие от величины показателя пациентов с большей величиной соответствующего параметра статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели ахилловых сухожилий в зависимости от плотности атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий

Показатель	I группа ($n = 55$)	II группа ($n = 93$)	p
Площадь сечения сухожилия, мм ²	339 ± 137	441 ± 113	0,07
Плотность ткани сухожилия, НУ	59 ± 13	66 ± 10	0,05
Объем атеросклеротической бляшки, мм ³	90 ± 18	190 ± 28	0,01
Наличие отложений кальция в сухожилии, n (%)	21 (38)	48 (52)	0,08

Таблица 4

**Показатели ахилловых сухожилий и биохимические параметры
в зависимости от степени кальцификации атеросклеротических бляшек, $M \pm \sigma$**

Показатель	Кальцификация есть	Кальцификации нет
Возраст	67±1,1	54±1,1
Площадь сечения сухожилия, мм ²	417±15	269±12
Плотность ткани сухожилия, НУ	68±1,1	68±1,1
Плотность кальцинированного участка, НУ	275±12	—
Объем атеросклеротической бляшки, мм ³	160±16	160±16
Плотность кальция в бляшке, НУ	281±12	108±16
Содержание кальция в крови, ммоль/л	2,3±0,2	1,8±0,3
Содержание фосфора в крови, ммоль/л	1,9±0,2	1,1±0,1
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,1	3,1±0,1
Содержание холестерина неЛПВП, ммоль/л	5,2±0,1	3,7±0,1
Коэффициент атерогенности	4,2±0,2	3,5±0,2

брюшного отдела аорты и ее ветвей), шириной и площадью ахиллова сухожилия и степенью кальцификации сухожилия.

Существенных различий в каких-либо параметрах исследования между мужчинами и женщинами не обнаружено. У пациентов с наличием дуги роговицы ширина ахиллова сухожилия была значительно больше ($p = 0,004$), а кальциноз встречался значительно чаще ($p = 0,035$), чем при отсутствии дуги.

Выполнен анализ взаимосвязи показателей отложений кальция в атеросклеротических бляшках с другими переменными, в том числе с возрастом. При разработке регрессионной модели кальцифицированного атеросклероза наиболее подходящим было сочетание возраста и площади сечения ахиллова сухожилия. Несмотря на то что мы не получили достоверных различий между группами с наличием и отсутствием кальциноза атеросклеротических бляшек, наметилась некая тенденция к увеличению частоты кальциноза ахилловых сухожилий у пациентов с атерокальцинозом. Как одним из лучших предикторов степени атерокальциноза нами взята модель обызвествления ахиллова сухожилия, которую можно использовать в квадратном уравнении для прогнозирования кальцификации атеросклеротических бляшек у пациентов. Взятие производной квадратного уравнения ширины ахиллова сухожилия как функции дает линейную функцию, представляющую скорость изменения отложения кальция при изменении сухожилия. Эта производная указывает на то, что при изменении сухожилия с меньшей или нормальной шириной увеличение участков кальциноза будет больше, чем при том же приращении изменения в сухожилии с участками отложения липидов. Тесная связь между кальцием и ахилловым сухожилием подчеркивает важную диагностиче-

скую ценность размеров и плотности сухожилия для оценки состояния сосудов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отложение липидов в тканях, как правило, является результатом длительной гиперлипидемии и повреждений клеток. Липиды могут накапливаться в нескольких типах тканей: стенка артерий, кожа, сухожилия, роговица. Липоидоз артерий — это наиболее частое и клинически значимое нарушение липидного обмена. Накопление холестерина и связанные с этим клеточная пролиферация и фиброз служат морфологической основой атеросклероза. Атеросклероз является общей причиной ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, перемежающейся хромоты и нарушений кровотока в жизненно важных органах. Атерогенными считаются липопротеины низкой и очень низкой плотности или их разновидности. При длительно текущей гиперхолестеринемии происходит отложение холестерина в коже, чаще всего вокруг глаз. Ксантомы сухожилий, как правило, обнаруживаются на разгибательных сухожилиях тыльной части рук, на ахилловом сухожилии и в месте прикрепления коленных сухожилий к большеберцовой кости. В области сухожилий обнаруживаются плотные безболезненные подкожные узлы, располагающиеся в фасциях, связках, ахилловых сухожилиях или сухожилиях разгибателей ладоней, коленей, локтей. Гистологически эти изменения представляют собой пенные клетки перисухожильного расположения, перемежающиеся с клетками воспалительного инфильтрата [16]. Они исчезают, если нормализуются липидные показатели.

Липидная дуга роговицы может быть проявлением нарушенного обмена липидов, что явля-

ется неблагоприятным прогностическим признаком. У молодых людей с липидной дугой роговицы наблюдается раннее развитие ишемической болезни сердца. Липидный дистресс-синдром — это заболевание, обусловленное нарушениями липидного метаболизма. В настоящее время по предложению академика В.С. Савельева такие заболевания, как облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и органов брюшной полости, липогенный панкреатит, холестероз желчного пузыря, жировой гепатоз, рассматриваются с позиций липидного дистресс-синдрома. Химическая природа липидных отложений хорошо изучена: их основу составляют эфиры холестерина и, в меньшей степени, «чистый» холестерин. Гистологическая картина холестероза желчного пузыря характеризуется отложением эфиров холестерина в слизистой оболочке, причем в основном не межклеточно, а в так называемых «пенистых», или ксантомных, клетках, скопление которых и определяет характерную микроскопическую картину [17]. Некоторые авторы [18] отмечали отсутствие корреляции между содержанием липидов в плазме и отложениями липидов в ткани. Высказано предположение, что эти различия вызваны различным временем воздействия повышенного уровня холестерина. Определение продолжительности гиперлипидемии является важным для определения прогноза при анализе определенных факторов риска.

В нашем исследовании мы отмечаем более частые признаки отложения липидов в структуре сухожилия в виде участков жировой плотности у пациентов с гиперхолестеринемией и большим объемом атеросклеротических бляшек. Подобные результаты получили В.В. Генкель с соавторами при исследовании лиц с семейной гиперхолестеринемией и уровнем общего холестерина более 7,5 ммоль/л или при содержании ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л. Они обнаружили, что у пациентов с определенным или вероятным диагнозом семейной гиперхолестеринемии ширина и толщина ахилловых сухожилий были значимо выше, чем у больных с отсутствием семейного анамнеза [19].

Л.В. Масенко с соавторами установлена корреляция между уровнем кальция и фосфора крови, наличием участков остеопороза и отложением кальция в стенках сосудов [20]. Процесс отложения кальция в тканях, по-видимому, сходен, поэтому мы можем предполагать, что у людей с выраженным атерокальцинозом артериальной стенки кальциноз ахилловых сухожилий встречается чаще. Компьютерная томография обнаруживает только плотные бляшки или те, в которых есть отложения кальция, и не измеряет выраженность жировых полос или «мягкой» атеромы, эта недооценка может быть значимой

у молодых пациентов. Несмотря на то что мы не получили достоверных различий между группами с наличием и отсутствием кальциноза атеросклеротических бляшек, имелась тенденция к увеличению частоты кальциноза ахилловых сухожилий у пациентов с атерокальцинозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с высоким содержанием фракций атерогенного холестерина отмечается повышение площади сечения ахиллова сухожилия. Несмотря на то что у лиц с гиперхолестеринемией плотность сухожилия была выше, чем у лиц с низким уровнем холестерина, у этих пациентов чаще обнаруживались липидные включения в ткани сухожилия. Также установлена зависимость между уровнем кальция и фосфора в крови и наличием участков отложения кальция в сухожилиях и стенках сосудов.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимницкий А.Н., Башкатов С.А., Хаснутдинова С.Б. Содержание и метаболизм гликозаминогликанов в органах и тканях белых крыс различного возраста. *Биомед. химия*. 2004; 50 (6): 592–600.
2. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб., 2008. 380 с.
3. Тендология — учение о форме и строении сухожилий. Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. Ред. Н.С. Горбунов. Красноярск, 2003. 49–51.
4. Pimentel S.B. Cellular aspects of elastogenesis in the elastic tendon of the chicken wing. *Cell. Biol. Int.* 2003; 27 (7): 579–586.
5. Соединительная ткань в детском возрасте. Ред. Р.Р. Кильдиярова. Ижевск, 2009. 142 с.
6. Longo U.G., Fazio V., Poeta M.L., Rabitti C., Franceschi F., Maffulli N., Denaro V. Bilateral consecutive rupture of the quadriceps tendon in a man with BstUI polymorphism of the COL5A1 gene. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010; 18 (4): 514–518.
7. Saunders C.J., Merwe L., Cook J., Handley C.J., Collins M., September A.V. Extracellular matrix proteins interact with cell-signaling pathways in modifying risk of achilles tendinopathy. *J. Orthop. Res.* 2015; 33 (6): 898–904.
8. Sanna S., Jackson A.U., Nagaraja R., Willer C.J., Chen W.M., Bonnycastle L.L., Shen H., Timpson N., Lettre G., Usala G., Chines P.S., Stringham H.M., Scott L.J., Dei M., Lai S., Albai G., Crisponi L., Naitza S., Doheny K.F., Pugh E.W., Ben-Shlomo Y., Ebrahim S., Lawlor D.A., Bergman R.N., Watanabe R.M., Uda M., Tuomilehto J., Coresh J., Hirschhorn J.N., Shuldiner A.R., Schlessinger D., Collins F.S., Smith G.D., Boerwinkle E., Cao A., Boehnke M., Abecasis G.R., Mohlke K.L. Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height. *Nat. Genet.* 2008; 40 (2): 198–203.

9. Chen W., Meyer N.C., McKenna M.J., Pfister M., McBride Jr D.J., Fukushima K., Thys M., Camp G.V., Smith R.J.H. Singlenucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin. Genet.* 2007; 71: 406–414.
10. Nuytinck L., Freund M., Lagae L., Pierard G.E., Hermanns-Le T., Paepe A.D. Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Amer. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1398–1402.
11. Khoury L., Ribbans W.J., Raleigh S.M. MMP3 and TIMP2 gene variants as predisposing factors for Achilles tendon pathologies: Attempted replication study in a British case-control cohort. *Meta Gene.* 2016; 9: 52–55.
12. Pingel J., Fredberg U., Qvortrup K. et al. Local biochemical and morphological differences in human Achilles tendinopathy: a case control study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012; 13: 53.
13. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. *Медицина и образование в Сибири.* 2010; (5): 2.
14. Brown D.L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 733–741.
15. Панкратов В.Г. Ксантоматозы кожи и слизистых оболочек как проявления дислипидемий. *Мед. новости.* 2014; (6): 16–20.
16. Кузнецов В.В., Гуляев Н.И., Павлович И.М. Атеросклероз и дислипидемии. Часть III. Клинические проявления, диагностика, принципы профилактики и лечения атеросклероза. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2012; (3): 9–25.
17. Vaziri N.D., Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011; 31: 189–196.
18. Chen S.C., Hung C.C., Kuo M.C., Lee J.J., Chiu Y.W., Chang J.M., Hwang S.J., Chen H.C. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e55643.
19. Генкель В.В., Колядич М.И., Лебедев Е.В., Кузнецова А.С., Портнова Р.Г., Шапошник И.И. Ультразвуковое исследование ахилловых сухожилий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (9): 39–44.
20. Масенко В.Л., Семенов С.Е., Коков А.Н. Атерокальциноз и остеопороз. Связи и условия взаимного влияния. Обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; (2). 93–102.

ATHEROCALCINOSIS OF THE ARTERIAL WALL AND ITS ASSOCIATION WITH DISORDER OF BLOOD LIPOPROTEIN PROFILE, MINERAL EXCHANGE AND STRUCTURAL CHANGES OF ACHILLES TENDON (ACCORDING TO COMPUTER TOMOGRAPHY DATA)

A.V. Anikina¹, Yu.P. Nikitin¹, M.E. Amelin²

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

²Federal Center of Neurosurgery of Minzdrav of Russia
630108, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko, 130/1

The purpose of the study was to study the possible association of hyperlipidemia, atherosclerosis and calcification of the arterial wall with the structural features of Achilles tendons. **Material and methods.** The group of examined patients was 148 people hospitalized in the vascular department of the Federal Center for Neurosurgery with the aim of stenting the internal carotid artery. All patients underwent a complete physical, instrumental examination and a biochemical blood test. **Results.** It was found that in individuals with a total cholesterol level higher than 5.0 mmol / L, the tendon cross-sectional area was larger than in subjects with cholesterol level less than 5.0 mmol / L ($p = 0.05$), in patients with increased low density cholesterol (LDL-C) content the of the tendon cross-sectional area was 1.5 times larger in people with low LDL-C concentration. Further, all patients were divided into 2 groups depending on atherosclerotic plaque density. In patients with a low or medium atherosclerotic plaque density, the average tendon cross-sectional area was 335 mm², the tendon density was 59HU, calcium deposition in the Achilles tendon was detected in 38 % cases, in the group with atherosclerotic plaque density – 441 mm², 66 HU, 52 %, respectively. **Conclusions.** In individuals with high levels of fractions of atherogenic cholesterol, an increase in the cross-sectional area of the Achilles tendon is noted. There is also a tendency towards an increase in the incidence of calcinosis of the achilles tendons in patients with atherocalcinosis.

Keywords: atherosclerosis, hypercholesterolemia, tendon of leg triceps muscle.

Статья поступила 19 июня 2020 г.
Принята к печати 24 августа 2020 г.