

# Аорто–брахиальный градиент сосудистой жесткости у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий

В. В. Генкель, А. О. Салашенко, И. И. Шапошник

ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

## Абстракт

**Цель исследования:** оценить показатели регионарной сосудистой жесткости и аорто-брахиального градиента жесткости (АБГ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от распространенности атеросклеротического поражения периферических артерий.

**Материал и методы.** В исследование было включено 140 пациентов со стабильной ИБС. Всем пациентам проводили ультразвуковое сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от результатов исследования периферических артерий. В первую группу включали пациентов с ИБС и интактными периферическими артериями (отсутствие атеросклеротических бляшек (АСБ); во вторую группу включали пациентов с АСБ, визуализированными в одном из сосудистых бассейнов; в третью группу – пациентов с ИБС и АСБ, визуализированными в обоих сосудистых бассейнах. Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли методом аппланационной тонометрии. После определения каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (СПВкф) и каротидно-радиальной скорости пульсовой волны (СПВкр) рассчитывали АБГ как отношение СПВкф/СПВкр.

**Результаты.** По данным измерения сосудистой жесткости значения СПВкф и СПВкр значимо не различались между группами пациентов. При этом значения СПВкф/СПВкр были статистически значимо выше в третьей группе пациентов в сравнении как с первой группой больных ( $p = 0,023$ ), так и со второй ( $p = 0,047$ ). Увеличение АБГ ассоциировалось с увеличением возраста пациентов ( $r = 0,392$ ;  $p = 0,0001$ ), степени стенозирования сонных артерий ( $r = 0,229$ ;  $p = 0,007$ ) и артерий нижних конечностей ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,004$ ), нагруженности сонных артерий атеромами ( $r = 0,306$ ;  $p = 0,0001$ ). При проведении полиномиальной логистической регрессии с поправкой на такие факторы, как пол, артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет, холестерин липопротеинов низкой плотности, С-реактивный белок, скорость клубочковой фильтрации, инверсия градиента сосудистой жесткости увеличивала относительный риск выявления мультифокального атеросклероза в 3,52 раза (95% доверительный интервал 1,27-9,77;  $p = 0,015$ ).

**Заключение.** Пациенты с ИБС и сочетанным атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей имели статистически значимо большие значения АБГ в сравнении с пациентами с ИБС и поражением одного бассейна периферических артерий, а также с ИБС и интактными периферическими артериями. Инверсия АБГ ассоциировалась с увеличением риска сочетанного поражения периферических артерий.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сосудистая жесткость, скорость пульсовой волны, атеросклероз периферических артерий.

## Aortic-brachial stiffness gradient in patients with stable coronary artery disease and peripheral arterial disease

V. V. Genkel, A. O. Salashenko, I. I. Shaposhnik

"South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the indices of regional vascular stiffness and aortic-brachial stiffness gradient (abSG) in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the prevalence of atherosclerosis of peripheral arteries.

**Material and methods.** The study included 140 patients with stable CAD. All patients underwent ultrasound scanning of carotid arteries and lower limb arteries. Patients were divided into three groups, depending on the results of duplex scanning. The first group included patients with CAD and intact peripheral arteries (absence of atherosclerotic plaques), the second group included patients with plaque in one of the vascular pools, in the third group - patients with CAD and plaque in both vascular pools. The regional aortic stiffness and stiffness of the muscular arteries was measured by applanation tonometry. After measuring of the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and the carotid-radial pulse wave velocity (crPWV) was calculated as the ratio abSG cfPWV/crPWV.

**Results.** According to the measurement of vascular stiffness, the values of cfPWV and crPWV were not significantly different between groups of patients. At the same time, the values of cfPWV/crPWV were statistically significantly higher in the third group of patients compared to both the first group of patients ( $p = 0.023$ ) and the second group ( $p = 0.047$ ). The increase in abSG was associated with an increase in the age of the patients ( $r = 0.392$ ;  $p = 0.0001$ ), carotid artery stenosis ( $r = 0.222$ ;  $p = 0.007$ ) and lower limb arteries ( $r = 0.243$ ;  $p = 0.004$ ), carotid arteries ( $r = 0.306$ ;  $p = 0.0001$ ). When carrying out a polynomial logistic regression adjusted for factors such as gender, hypertension, smoking, obesity, diabetes mellitus, low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, glomerular filtration rate, inversion of the gradient of vascular stiffness increased the relative risk of multifocal atherosclerosis in 3.52 times (95% confidence interval 1.27-9.77;  $p = 0.015$ ).

**Conclusion.** Patients with CAD and concomitant atherosclerosis of the carotid arteries and lower limb arteries had statistically significantly higher values of abSG compared with patients with CAD and atherosclerosis in one peripheral artery pool, as well as with CAD and intact peripheral arteries. Inversion of abSG was associated with an increased risk of combined peripheral arterial disease.

**Keywords:** : coronary artery disease, vascular stiffness, pulse wave velocity, peripheral arterial disease.

## Введение

Изменение эластических свойств сосудистой стенки в масштабах системы кровообращения носит анизотропный и нелинейный характер [1]. В физиологических условиях артериальная жесткость увеличивается по направлению от аорты и ее крупных ветвей к периферическим артериям. Данная закономерность обычно обозначается в литературе как «градиент сосудистой жесткости» [2]. Эластичность аорты детерминирует трансформацию пульсативного кровотока в аорте и магистральных артериях в непрерывный капиллярный кровоток и амортизацию колебаний артериального давления (АД), что предотвращает их передачу на микроциркуляторное русло [3]. Таким образом, градиент сосудистой жесткости оказывает протективное действие на систему микроциркуляции [4]. Снижение или инверсия градиента сосудистой жесткости способствуют повреждению микроциркуляторного русла и может служить маркером ремоделирования сердечно-сосудистой системы [5].

В клинических исследованиях оценка градиента сосудистой жесткости проводится путем расчета аорто-брахиального соотношения как отношения скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном (СПВкф) и каротидно-радиальном (СПВкр) участках. Установлены различные клинические состояния, изменяющие аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости. Например, физиологическое старение вызывает увеличение жесткости главным образом аорты и крупных эластических артерий, в то время как жесткость сосудов мышечного типа изменяется незначительно или, напротив, снижается [6]. В ряде исследований показаны снижение или инверсия (утрата) градиента сосудистой жесткости при хронической болезни почек, сахарном диабете, артериальной гипертензии [7, 8]. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости является независимым (в т. ч. от СПВкф) предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2].

Несмотря на активное изучение различных маркеров сосудистой жесткости на сегодняшний

день данные о взаимосвязи аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости и атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов ограничены. Так, в исследовании Е. С. Старостиной и соавт. отмечено увеличение аорто-брахиального градиента по мере снижения лодыжечно-плечевого индекса АД [9]. Необходимо дальнейшее изучение данного показателя и его взаимосвязей с атеросклерозом.

### Цель исследования

Оценить показатели регионарной сосудистой жесткости и аорто-брахиального градиента артериальной жесткости у пациентов с ИБС в зависимости от распространенности атеросклеротического поражения периферических артерий.

### Материалы и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 40–75 лет с диагнозом стабильной ИБС, верифицированной одним из следующих способов: документированный перенесенный инфаркт миокарда, сопровождающийся повышением маркеров повреждения миокарда; ишемические изменения электрокардиограммы (ЭКГ) по данным проведения нагрузочного тестирования (велоэргометрия и/или тредмил-тест), суточного мониторирования ЭКГ – горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST не менее чем на 1 мм от изолинии, отстоящая на  $\geq 60$ –80 мс от точки J; достоверные дефекты накопления радиофармакологических препаратов в ЛЖ при проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда с пробой с физической нагрузкой.

Критериями не включения и/или исключения являлись: острые нарушения мозгового кровообращения; острый коронарный синдром; тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>); оперативные вмешательства в предшествующие 3 месяца; злокачественные новообразования.

В исследование было включено 140 пациентов (77 мужчин и 63 женщины) со стабильной ИБС. Средний возраст пациентов составлял 62,0 (56,0–66,0) лет.

В план лабораторного исследования входили определение следующих показателей: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ); сывороточный креатинин с последующим расчетом СКФ по формуле CKD-EPI (Ольвекс Диагностикум, Россия); высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ); гликированный гемоглобин.

Всем пациентам проводили ультразвуковое дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продоль-

ном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА).

Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) определяли в автоматическом режиме (функция AutoIMT) с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА из переднего доступа. Среднюю ТКИМ ОСА (ТКИМср) определяли по формуле:

$$\text{ТКИМср} = (\text{ТКИМ ОСАслева} + \text{ТКИМ ОСАсправа}) / 2,$$

Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [10].

Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СуммСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА).

Оценивали параметры, отражающие степень нагруженности артерий каротидного бассейна АСБ. Общий размер (plaque score) АСБ определяли как суммарную высоту всех АСБ, визуализируемых в сонных артериях, без учета их длины [11]. Оценивали суммарную площадь АСБ (total carotid plaque area). В продольной позиции, позволяющей достигнуть наилучшей визуализации АСБ, в режиме ручной трассировки измеряли площадь АСБ. Указанные измерения проводили для каждой визуализируемой АСБ, с последующим расчетом суммарного показателя [12].

Всем пациентам выполняли ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей. В продольном и поперечном сечении с обеих сторон осматривали следующие артерии на доступных осмотрах участках: общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные артерии (ПКА), тibiоперонеальный ствол (ТБС), передние большеберцовые артерии (ПББА), задние большеберцовые артерии (ЗББА), артерии тыла стопы. ТКИМ ОБА измеряли в ручном режиме по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации ОБА, размещая метку на границе интимы с анэхогенным просветом артерии и на границе адвентиции с гипозоногенной средней оболочкой. Подобным образом измеряли ТКИМ ППБА на 1 см дистальнее устья ПБА в продольном режиме.

Степень стенозирования исследуемых сосудов определяли планиметрически в случае выявления

АСБ на доступных осмотрах в В-режиме участках сосудистого русла с использованием гемодинамических доплерографических критериев.

Исследования сосудов проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной доплерографии, энергетической доплерографии на цифровом ультразвуковом multifunctionальном диагностическом сканере экспертного класса “Samsung Medison EK07” (Республика Корея).

Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли с использованием прибора «Нейрософт Поли-Спектр-СРПВ» (г. Иваново, Россия) методом аппланационной тонометрии. Измерение СПВ проводили у пациентов, находящихся в горизонтальном положении, в утренние часы, натощак. Перед регистрацией СПВ измеряли АД методом Н. С. Короткова на обеих конечностях. Каротидно-фemorальную СПВ (СПВкф) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмодатчиками, расположенными над правой сонной и правой бедренной артериями. Каротидно-радиальную СПВ (СПВкр) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмодатчиками, расположенными над правой сонной артерией и правой лучевой артерией в дистальной трети предплечья. После определения СПВкф и СПВкр рассчитывали аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости как отношение СПВкф/СПВкр.

Исследование проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в Европейском консенсусе экспертов по артериальной жесткости и согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [1, 13].

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 22. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Для определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки значимости различий между тремя группами использовали критерий Краскела-Уоллиса, между двумя группами – Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. При сравнении качественных показателей использовали  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности). Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали прямой пошаговый алгоритм логистической регрессии.

### Результаты

В исследование было включено 140 пациентов со стабильной ИБС, разделенные на три группы в

зависимости от результатов ультразвукового сканирования периферических артерий. В первую группу включали пациентов с ИБС и интактными артериями каротидного бассейна и артериями нижних конечностей (отсутствие АСБ); во вторую группу включали пациентов с АСБ, визуализированными в одном из сосудистых бассейнов; в третью группу – пациентов с ИБС и АСБ, визуализированными в обоих сосудистых бассейнах. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таб. 1.

Результаты ультразвукового исследования периферических артерий отражены в таб. 2.

В группе пациентов с поражением одного сосудистого бассейна у 14 (63,6%) больных наблюдалось поражение артерий каротидного бассейна, у 8 (36,4%) – артерий нижних конечностей.

Результаты оценки сосудистой жесткости представлены в таб. 3.

Следует отметить, что значения СПВкф и СПВкр значимо не различались между группами пациентов. При этом значения СПВкф/СПВкр были статистически значимо выше в третьей группе пациентов в сравнении как с первой группой больных ( $p = 0,023$ ), так и со второй ( $p = 0,047$ ) (см. рис. 1).

По результатам проведения корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между увеличением аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости и увеличением возраста пациентов ( $r = 0,392$ ;  $p = 0,0001$ ), МаксСтСА ( $r = 0,219$ ;  $p = 0,009$ ), СуммСтСА ( $r = 0,229$ ;  $p = 0,007$ ), общего размера АСБ ( $r = 0,306$ ;  $p = 0,0001$ ) и суммарной площади АСБ ( $r = 0,247$ ;  $p = 0,004$ ). Кроме того, увеличение градиента сосудистой жесткости было связано с увеличением ТКИМср ОБА ( $r = 0,215$ ;  $p = 0,011$ ), степени стенозирования ОБА ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,004$ ), ПБА ( $r = 0,192$ ;  $p = 0,023$ ).

С целью определения предиктивной ценности инверсии аорто-брахиального градиента в отношении наличия сочетанного атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей был проведен простой логистический регрессионный анализ. Установлено, что инверсия аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости увеличивала относительный риск наличия мультифокального поражения в 2,35 раза (95% доверительный интервал 1,11–4,96;  $p = 0,026$ ). При проведении полиномиальной логистической регрессии с поправкой на такие факторы, как пол, АД, курение, ожирение, СД 2 типа, ХС ЛНП, вЧСРБ, СКФ, инверсия градиента сосудистой жесткости увеличивала относительный риск выявления мультифокального атеросклероза в 3,52 раза (95% доверительный интервал 1,27–9,77;  $p = 0,015$ ).

### Обсуждение

В последние годы растет количество доказательств того, что результатом увеличения жесткости крупных эластических артерий является увеличе-



Таблица 1. Характеристика пациентов трех групп

| Показатели                                   | Группа №1<br>(n=18) | Группа №2<br>(n=22) | Группа №3<br>(n=100) | P      |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------|
| Возраст, лет, Ме (ИИ)                        | 60,5 (59,0-64,0)    | 59,0 (52,0-63,0)    | 63,0 (58,7-66,0)     | 0,068  |
| Мужчины, n (%)                               | 4 (22,2)            | 10 (45,4)           | 63 (63,0)            | 0,004  |
| ИМТ, кг/м², Ме (ИИ)                          | 31,0 (27,0-35,0)    | 29,0 (25,0-32,7)    | 29,0 (26,0-31,3)     | 0,462  |
| ОТ, см, Ме (ИИ)                              | 96,5 (81,0-102)     | 94,5 (83,0-104)     | 96,0 (87,0-106)      | 0,594  |
| Курение, n (%)                               | 4 (22,2)            | 4 (18,1)            | 40 (40,0)            | 0,076  |
| ПИК, n (%)                                   | 3 (16,6)            | 6 (27,2)            | 48 (48,0)            | 0,017  |
| СД 2 типа, n (%)                             | 4 (22,2)            | 8 (36,2)            | 58 (58,0)            | 0,008  |
| Реваскуляризация миокарда, n (%)             | 0 (0,00)            | 7 (31,8)            | 39 (39,0)            | 0,005  |
| АГ, n (%)                                    | 14 (77,7)           | 20 (90,9)           | 99 (99,0)            | 0,0001 |
| ФП, n (%)                                    | 2 (11,1)            | 2 (9,00)            | 16 (16,0)            | 0,646  |
| ОНМК в анамнезе, n (%)                       | 0 (0,00)            | 1 (4,50)            | 10 (10,0)            | 0,286  |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 7 (38,8)            | 10 (45,4)           | 85 (85,0)            | 0,0001 |
| Дезагреганты, n (%)                          | 9 (50,0)            | 17 (77,3)           | 91 (91,0)            | 0,0001 |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)                  | 10 (55,5)           | 13 (59,1)           | 72 (72,0)            | 0,245  |
| Ингибиторы РААС, n (%)                       | 12 (66,6)           | 18 (81,8)           | 83 (83,0)            | 0,286  |
| Диуретики, n (%)                             | 4 (22,2)            | 1 (4,50)            | 23 (23,0)            | 0,142  |
| Статины, n (%)                               | 12 (66,6)           | 18 (81,8)           | 77 (77,0)            | 0,516  |
| ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)                        | 5,50 (3,97–5,98)    | 4,81 (3,97–5,49)    | 4,48 (3,70–5,52)     | 0,130  |
| ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)                     | 3,43 (1,90–4,05)    | 2,79 (1,95–3,52)    | 2,48 (1,84–3,52)     | 0,253  |
| ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)                     | 1,33 (1,14–1,61)    | 1,25 (1,09–1,56)    | 1,13 (0,97–1,45)     | 0,126  |
| ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)                         | 1,47 (1,03–1,89)    | 1,41 (1,22–1,90)    | 1,70 (1,26–2,16)     | 0,318  |
| ВчСРБ, мг/дл, Ме (ИИ)                        | 3,92 (1,12–5,98)    | 1,57 (0,85–3,11)    | 2,26 (1,19–4,99)     | 0,529  |
| Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)         | 5,20 (4,48–5,53)    | 5,20 (4,93–5,45)    | 5,60 (4,80–7,25)     | 0,045  |
| СКФ, мл/мин/1,73 м², Ме (ИИ)                 | 63,0 (54,2–69,5)    | 61,0 (50,5–70,4)    | 57,0 (49,0–67,0)     | 0,407  |

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ПИК – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ВчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Данные ультразвукового сканирования каротидных артерий и артерий нижних конечностей

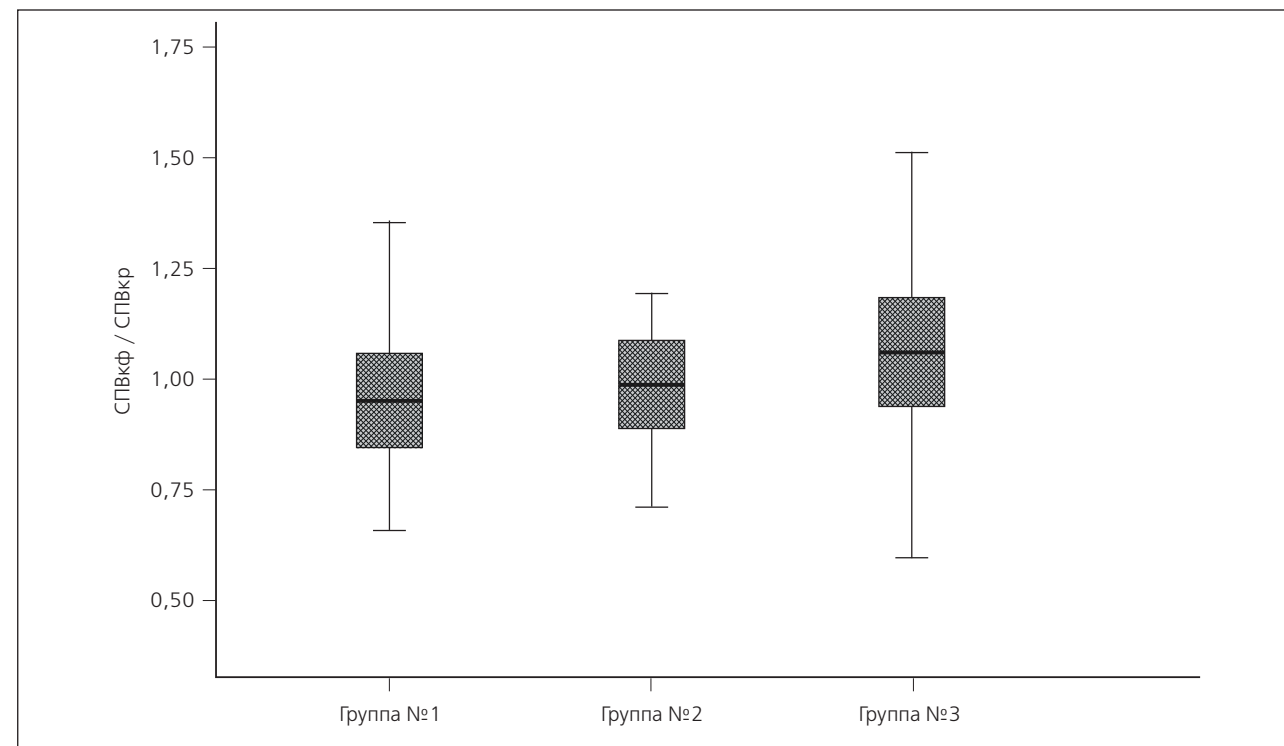
| Показатели                          | Группа №1<br>(n = 18) | Группа №2<br>(n = 22) | Группа №3<br>(n = 100) | P      |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| ТКИМср ОСА, мм, Ме (ИИ)             | 0,78 (0,67–0,87)      | 0,92 (0,77–1,02)      | 0,93 (0,83–1,05)       | 0,001  |
| МаксСтСА, %, Ме (ИИ)                | 0,00 (0,00–0,00)      | 26,5 (0,00–34,2)      | 40,0 (32,0–50,0)       | 0,0001 |
| СуммСтСА, %, Ме (ИИ)                | 0,00 (0,00–0,00)      | 28,5 (0,00–56,5)      | 94,5 (54,5–144)        | 0,0001 |
| Общий размер АСБ, мм, Ме (ИИ)       | 0,00 (0,00–0,00)      | 1,84 (0,00–2,94)      | 4,20 (3,32–5,45)       | 0,0001 |
| Суммарная площадь АСБ, см², Ме (ИИ) | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,13 (0,00–0,30)      | 0,46 (0,31–0,68)       | 0,0001 |
| ТКИМср ОБА, мм, Ме (ИИ)             | 0,67 (0,60–0,94)      | 0,90 (0,83–0,97)      | 1,05 (0,90–1,20)       | 0,0001 |
| ТКИМср ПБА, мм, Ме (ИИ)             | 0,57 (0,50–0,65)      | 0,59 (0,53–0,72)      | 0,73 (0,61–0,90)       | 0,0001 |
| Стеноз ЛОБА, %, Ме (ИИ)             | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–29,4)      | 30,0 (0,00–40,0)       | 0,0001 |
| Стеноз ПОБА, %, Ме (ИИ)             | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 30,0 (0,00–37,0)       | 0,0001 |
| Стеноз ЛПБА, %, Ме (ИИ)             | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–40,0)       | 0,0001 |
| Стеноз ППБА, %, Ме (ИИ)             | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–45,0)       | 0,0001 |
| Стеноз ЛПКА, %, Ме (ИИ)             | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 25,0 (0,00–40,0)       | 0,0001 |
| Стеноз ППКА, %, Ме (ИИ)             | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–40,0)       | 0,0001 |
| Стеноз ЛЗББА, %, Ме (ИИ)            | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–50,0)       | 0,001  |
| Стеноз ПЗББА, %, Ме (ИИ)            | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–50,0)       | 0,003  |
| Стеноз ЛПББА, %, Ме (ИИ)            | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–50,0)       | 0,0001 |
| Стеноз ППББА, %, Ме (ИИ)            | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–0,00)      | 0,00 (0,00–50,0)       | 0,0001 |

Примечания: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общие сонные артерии; АСБ – атеросклеротическая бляшка; МаксСтСА – максимальный стеноз сонных артерий; СуммСтСА – суммарный стеноз сонных артерий; ОБА – общие бедренные артерии; ПБА – поверхностные бедренные артерии; ПКА – подколенные артерии; ЗББА – задние большеберцовые артерии; ПББА – передние большеберцовые артерии.

Таблица 3. Данные оценки сосудистой жесткости в исследуемой когорте

| Показатели          | Группа №1<br>(n = 18) | Группа №2<br>(n = 22) | Группа №3<br>(n = 100) | P     |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| СПВкф, м/с, Ме (ИИ) | 11,1 (10,3–13,8)      | 11,4 (9,61–13,4)      | 12,8 (11,2–14,5)       | 0,054 |
| СПВкр, м/с, Ме (ИИ) | 11,5 (10,6–13,6)      | 11,5 (10,4–13,7)      | 12,3 (10,6–13,7)       | 0,905 |
| СПВкф/СПВкр         | 0,96 (0,85–1,05)      | 0,98 (0,89–1,08)      | 1,06 (0,94–1,18)       | 0,018 |
| Инверсия АБГ, n (%) | 7 (38,8)              | 9 (41,0)              | 61 (61,0)              | 0,078 |

Примечания: СПВкф – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны; СПВкр – каротидно-радиальная скорость пульсовой волны; АБГ – аорто-брахиальный градиент.

**Рис. 1.** Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости в исследуемых группах

Примечания: СПВкф – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны; СПВкр – каротидно-радиальная скорость пульсовой волны.

ние кровотока в органах с низким периферическим сопротивлением, таких как мозг и почки [14, 15]. Так, установлены взаимосвязи между снижением когнитивных функций и поражением белого вещества головного мозга с одной стороны и увеличением аортальной жесткости – с другой [16–18]. При этом увеличение аортальной сосудистой жесткости в течение 4 лет ассоциировалось с дальнейшим снижением когнитивных функций (с поправкой на возраст и АГ) [19]. В исследовании T. Woodard et al. было установлено, что увеличение аортальной жесткости ассоциируется со снижением СКФ, при чем в большей степени это связано с передачей кровотока избыточной пульсативности на микроциркуляторное русло почки [20]. В работе J. Hashimoto et al. было обнаружено, что предиктором снижения СКФ у пациентов с АГ является увеличение ретроградного кровотока в аорте в фазу диастолы, что является следствием увеличения аортальной жесткости и утраты градиента сосудистой жесткости [18].

В подавляющем большинстве исследований предметом изучения становится аортальная жесткость и жесткость крупных эластических артерий. Изучение жесткости артерий мышечного типа остается в основном прерогативой исследователей из азиатских стран. При этом в ряде опубликованных работ установлена независимая предиктивная ценность показателей жесткости периферических артерий в отношении развития неблагоприятных исходов в различных популяциях пациентов [21–24].

Оценка сосудистой жесткости, не только аортальной (в соответствии с текущими рекомендациями), но и жесткости периферических артерий, с оценкой аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости может способствовать улучшению стратификации пациентов с атеросклеротическими ССЗ, имеющих повышенный риск прогрессирования ХБП и когнитивных нарушений [25].

В проведенном исследовании впервые установлено увеличение ОП сочетанного поражения периферических артерий у пациентов с ИБС и инверсией градиента сосудистой жесткости, а также выявлены корреляционные взаимосвязи между аорто-брахиальным градиентом сосудистой жесткости ультразвукографическими маркерами поражения периферических артерий. При этом необходимо отметить, что при проведении полиномиальной логистической регрессии с поправкой на такие факторы, как пол, АГ, курение, ожирение, СД 2 типа, ХС ЛНП, вЧСРБ и СКФ сохранялось статистически значимое увеличение риска сочетанного поражения периферических артерий при инверсии градиента сосудистой жесткости. Однако, в случае внесения в модель переменной «возраст» увеличение риска поражения периферических артерий при инверсии градиента жесткости становилось статистически не значимым (ОП 2,03; 95% ДИ 0,81–5,10;  $p = 0,133$ ). Это свидетельствует о крайне важном вкладе, который возраст вносит в увеличение сосудистой жесткости, являясь одной из ее главных детерминант [26–28].

Требуются дальнейшие исследования аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости в различных популяциях пациентов.

## Выводы

1. Пациенты с ИБС и сочетанным атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей имели статистически значимо большие значения аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости в сравнении с пациентами с ИБС и поражением одного бассейна периферических артерий, а также с ИБС и интактными периферическими артериями.

2. Увеличение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости ассоциировалось с увели-

чением тяжести поражения периферических артерий, а также с увеличением возраста пациентов.

3. Инверсия аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости ассоциировалась с увеличением риска сочетанного поражения периферических артерий в 3,52 раза (95% доверительный интервал 1,27–9,77;  $p = 0,015$ ) с поправкой на пол, АГ, курение, ожирение, СД 2 типа, ХС ЛНП, вЧСРБ, СКФ.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-605.
2. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community. *The Framingham Heart Study. Hypertension*. 2017; 69:1022-8.
3. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, Landon GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Intern*. 2012; 82:388-400.
4. Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. *Pulse*. 2015; 3:159-66.
5. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Obisbi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:636-46.
6. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43:1239-45.
7. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension*. 2015; 65:378-84.
8. Starostina ES, Troitskaya EA, Kobalava ZD. Characteristics of the markers of subclinical damage of peripheral arteries in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Postgraduate doctor*. 2017; 2(1):148-56. Russian (Старостина Е.С., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Характеристика маркеров субклинического поражения периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. *Врач-аспирант*. 2017; 2(1):148-56).
9. Starostina ES, Rochas TE, Troitskaya EA, Kobalava ZD. Loss of the physiological gradient of arterial stiffness as a marker of early vascular lesions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eurasian heart journal*. 2016; 3:172-3. Russian (Старостина Е.С., Рохас Т.Э., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Утрата физиологического градиента артериальной жесткости как маркер раннего поражения сосудистого русла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016; 3:172-3).
10. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarengo P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kounator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34(4):290-6.



11. Yerly P, Rodondi N, Viswanathan B, Riesen W, Vogt P, Bovet P. Association between conventional risk factors and different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 29:589-99.
12. Spence J.D. Measurement of carotid plaque burden. *JAMA Neurol*. 2015; 72(4):383-4.
13. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV., Milyagin VA, Oleynikov VE, Orlova YaA, Sumin AN, Baranov AA, Boytsov SA, Galyavich AS, Kobalava ZhD, Kozhevnikova OV, Konradi AO, Lopatin YuM, Mareev VYu, Novikova DS, Oganov RG, Rogozha AN, Rotar OP, Sergatskaya NV, Skibitsky VV. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(2):4-19. Russian. (Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Мильягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галаявич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергачка Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(2):4-19).
14. Pierce GL. Mechanisms and Subclinical Consequences of Aortic Stiffness. *Hypertension*. 2017; 70(5):848-53.
15. Hetzer S, Birr P, Fehlner A, Hirsch S, Dittmann F, Barnhill E, Braun J, Sack I. Perfusion alters stiffness of deep gray matter. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018; 38(1):116-25.
16. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memyria CM, Machado MF, Bor-Seng-Shu E, Nogueira RC, Mansur AJ, Massaro AR, Nitrini R, Macedo TA, Bortolotto LA. Higher arterial stiffness is associated with lower cognitive performance in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(1):22-30.
17. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, Beiser A, Maillard P, Tsao C, Larson MG, DeCarli C, Vasan RS, Seshadri S. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham Third Generation Cohort Study. *Hypertension*. 2016; 67:513-9.
18. Hashimoto J, Ito S. Aortic blood flow reversal determines renal function: potential explanation for renal dysfunction caused by aortic stiffening in hypertension. *Hypertension*. 2015; 66:61-7.
19. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of arterial stiffness and blood pressure in hypertension-associated cognitive decline in healthy adults. *Hypertension*. 2016; 67:171-5.
20. Woodard T, Sigurdsson S, Gotlib JD, Torjesen AA, Inker LA, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gudnason V, Harris TB, Launer LJ, Levey AS, Mitchell GF. Mediation analysis of aortic stiffness and renal microvascular function. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26:1181-7.
21. Song Y, Xu B, Xu R, Tung R, Frank E, Tromble W, Fu T, Zhang W, Yu T, Zhang C, Fan F, Zhang Y, Li J, Bao H, Cheng X, Qin X, Tang G, Chen Y, Yang T, Sun N, Li X, Zhao L, Hou FF, Ge J, Dong Q, Wang B, Xu X, Huo Y. Independent and joint effect of Brachial-Ankle pulse wave velocity and blood pressure control on incident stroke in hypertensive adults. *Hypertension*. 2016; 68:46-53.
22. Ueki Y, Miura T, Minamisawa M, Abe N, Nishimura H, Hashizume N, Mochidome T, Harada M, Shimizu K, Oguchi Y, Yoshie K, Shoin W, Ebisawa S, Motoki H, Koyama J, Ikeda U. The usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity in predicting long-term cardiovascular events in younger patients. *Heart Vessels*. 2017; 32:660-7.
23. Park HW, Kang MG, Kim K, Koh JS, Park JR, Hwang SJ, Jeong YH, Ahn JH, Jang JY, Kwak CH, Park Y, Hwang JY. Prognostic value of brachial-ankle pulse wave velocity in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2017; 28:642-8.
24. Ahn KT, Jeong JO, Jin SA, Kim M, Oh JK, Choi UL, Seong SW, Kim JH, Choi SW, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Seong IW. Brachial-ankle PWV for predicting clinical outcomes in patients with acute stroke. *Blood Press*. 2017; 26:204-10.
25. Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Athyros VG. Peripheral arterial stiffness as a surrogate of central hemodynamics: A new era for cardiovascular risk estimation? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Jan 25. doi: 10.1111/jch.13204. [Epub ahead of print]
26. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, Scuteri A, Najjar SS, Ferrucci L, Lakatta EG. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013; 62(5):934-41.
27. Meani P, Maloberti A, Sormani P, Colombo G, Giupponi L, Stucchi M, Varrenti M, Vallerio P, Facchetti R, Grassi G, Mancia G, Giannattasio C. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity progression in hypertensive patients over a 3.7 years follow-up. *Blood Press*. 2018; 27(1):32-40.
28. Moh MC, Sum CF, Tavintharan S, Ang K, Lee SBM, Tang WE, Lim SC. Baseline predictors of aortic stiffness progression among multi-ethnic Asians with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2017; 260:102-9.

# Токсическое действие кальций-фосфатных бионов на адвентицию брюшной аорты крыс

Д. К. Шипшкова, Е. А. Великанова, Е. О. Кривкина, А. В. Миронов, Ю. А. Кудрявцева, А. Г. Кутихин  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

## Абстракт

**Цель исследования:** изучить связь токсического действия бионов с развитием воспаления в адвентиции. **Материал и методы.** Токсичность сферических кальций-фосфатных бионов (СКФБ), игольчатых кальций-фосфатных бионов (ИКФБ) и магний-фосфатных бионов (МФБ) на интиму брюшной аорты крыс линии Wistar оценивали путем их однократного внутривенного введения после баллонной ангиопластики с последующей эксплантацией аорт через пять недель. Биоптаты после стандартной гистологической подготовки окрашивали гематоксилин-эозином с последующей визуализацией при помощи световой микроскопии.

**Результаты.** В отличие от СКФБ и ИКФБ, МФБ не вызывали гипертрофию интимы брюшной аорты крыс. Формирование неинтимы в аорте связано с механическим повреждением эндотелия баллоном и с токсическим действием КФБ. В результате действия этих повреждающих факторов запускается каскад провоспалительных событий как со стороны просвета сосуда, так и с адвентиции, что выражается в увеличении количества адвентициальных лимфатических фолликулов.

**Выводы** Внутривенное введение КФБ при индуцированном повреждении брюшной аорты вызывало развитие гипертрофии интимы и стимулировало образование адвентициальных лимфатических фолликулов, что доказывает взаимосвязь между эндотелиотоксическим действием КФБ и повышенной воспалительной реакцией адвентиции.

**Ключевые слова:** атеросклероз, бионы, наночастицы, токсичность, эндотелий, гипертрофия интимы.

## Toxicity of calcium phosphate bions for aortic adventitia in rats

D. K. Shishkova, E. A. Velikanova, E. O. Krivkina, A. V. Mironov, Yu. A. Kudryavtseva, A. G. Kutikhin  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

## Abstract

**Aim:** To investigate whether calcium phosphate bions (CPB) induce adventitial inflammation.

**Material and Methods.** Toxicity of spherical calcium phosphate bions (CPBS), needle-shaped calcium phosphate bions (CPBN), and magnesium phosphate bions (MPB) for aortic intima of Wistar rats was assessed by intravenous administration immediately upon the angioplasty. After 5 weeks, rats were sacrificed, and injured aortic segments were then examined utilizing hematoxylin and eosin staining.

**Results.** In contrast to CPBS and CPBN, MPB did not provoke intimal hyperplasia. Neointima formation was induced by both mechanical injury and endothelial toxicity of CPB. This also triggered adventitial inflammation as demonstrated by an increased count of lymphoid-like follicles.

**Conclusion.** Intravenous administration of CPB after the balloon injury caused intimal hyperplasia of rat abdominal aortas and stimulated the formation of adventitial lymphoid-like follicles. This points on the association between CPB endothelial toxicity and adventitial inflammation.

**Keywords:** atherosclerosis, bions, nanoparticles, toxicity, endothelium, intimal hyperplasia.