

Предикторы развития кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0004

© М.С. Литвинова^{1,2}, Л.А. Хаишева¹, С.В. Шлык¹, И.А. Абоян²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» города Ростова-на-Дону», г. Ростов-на-Дону

Абстракт

Цель исследования: изучить взаимосвязь кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ с уровнем матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9), функцией эндотелия и ремоделированием миокарда.

Материалы и методы. Включены 92 пациента с резистентной АГ. Выполнены суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография, оценка функционального состояния эндотелия, кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты с помощью МСКТ. Определяли содержание в сыворотке крови глюкозы, мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка, креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, липидный спектр и уровень ММП-9.

Результаты. По результатам СМАД больные разделены на группы: 1-я – с контролируемой ($n = 44$) и 2-я – с неконтролируемой ($n = 48$) резистентной АГ. Группы были сопоставимы по всем изученным лабораторным параметрам, в том числе по уровню матричной металлопротеиназы-9. Во 2-й группе выявлены более высокие значения КИ (1367,0 [834,0; 1895,0] ед. Агатстона против 899,0 [678,0; 1265,0] в 1-й группе), нарушение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией. Гипертрофия миокарда левого желудочка обнаружена у 100% участников. Во 2-й группе большими оказались толщина межжелудочковой перегородки (в 1-й группе – 1,2 [1,1; 1,3] см, во 2-й – 1,3 [1,2; 1,4], $p = 0,0043$) и значения относительной толщины стенок левого желудочка (0,45 [0,43; 0,50] в 1-й группе и 0,50 [0,48; 0,53] во 2-й, $p < 0,0001$). По результатам множественного линейного регрессионного анализа предикторами кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ были уровень СРБ, ММП-9, ИММЛЖ и значения индекса резистентности плечевой артерии после декомпрессии.

Заключение: у лиц с неконтролируемой резистентной АГ выявлено более выраженное повреждение сосудистой стенки. ММП-9 может стать недостающим звеном в цепи ремоделирования сосудов, которое, в свою очередь, приводит к развитию осложнений АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, кальцификация грудной аорты, фактор роста фибробластов.

Для цитирования: Литвинова Марина Сергеевна – ORCID 0000-0003-2904-0914, Хаишева Лариса Анатольевна – ORCID 0000-0002-2419-4319, Шлык Сергей Владимирович – ORCID 0000-0003-3070-8424, Абоян Игорь Артемович – ORCID 0000-0002-2798-368X. Предикторы развития кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):35–45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0004

Predictors of thoracic aortic calcification in patients with resistant arterial hypertension

M.S. Litvinova^{1,2}, L.A. Khaisheva¹, S.V. Shlyk¹, I.A. Aboian²

¹ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation;

² State Budgetary Institution of the Rostov Region Clinical Diagnostic Center «Zdorovie», Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

Objective: to study the relationship of thoracic aortic calcification in patients with resistant hypertension with the level of matrix metalloproteinase 9 (MMP9), endothelial function and myocardial remodeling.

Materials and methods: 92 patients with resistant hypertension were included. Daily blood pressure monitoring (DBPM), echocardiography, evaluation of the functional state of the endothelium, calcium index (CI) of the thoracic aorta using MSCT were performed. The serum levels of glucose, uric acid (URAC), C-reactive protein, creatinine were determined with the calculation of GFR according to the formula CKD-EPI, lipid spectrum and the level of MMP9.

Results. According to the results of DBPM, the patients were divided into 2 groups, the 1st - controlled (n=44) and the 2nd – uncontrolled (n=48) resistant hypertension. The groups were comparable in all studied laboratory parameters, including the level of matrix metalloproteinase 9. In the 2nd group, higher values of CI were revealed (1367.0 [834.0;1895.0] units of Agatston vs. 899.0 [678.0; 1265.0] in group 1), endothelial dysfunction in a test with reactive hyperemia. Hypertrophy of the left ventricular myocardium was found in 100% of the participants. In group 2, the thickness of the interventricular septum was large (in group 1, 1.2 [1.1;1.3] cm, in group 2, 1.3 [1.2;1.4], p=0.0043) and the values of the relative thickness of the walls of the left ventricle (0.45 [0.43;0.50] in group 1 and 0.50 [0.48;0.53] in the 2nd, p<0.0001). According to the results of multiple linear regression analysis, predictors of thoracic aortic calcification in patients with resistant hypertension were the level of CRP, MMP9, LVMI and the values of the brachial artery resistance index after decompression.

Conclusion: in individuals with uncontrolled resistant hypertension, more pronounced damage to the vascular wall was revealed. MMP9 may become the missing link in the vascular remodeling chain, which, in turn, leads to the development of hypertension complications.

Keywords: resistant arterial hypertension, endothelial dysfunction, calcification of the thoracic aorta, fibroblast growth factor.

For citation: Litvinova Marina Sergeevna – ORCID 0000-0003-2904-0914; Khaisheva Larisa Anatolyevna – ORCID 0000-0002-2419-4319; Shlyk Sergey Vladimirovich – ORCID 0000-0003-3070-8424; Aboyan Igor Artemovich – ORCID 0000-0002-2798-368X. Predictors of thoracic aortic calcification in patients with resistant arterial hypertension. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):35–45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0004

Received/Поступила: 29.05.2025

Review received/Рецензия получена: 22.06.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Введение

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) является наиболее тяжелым фенотипом АГ и даже

при условии достижения целевого уровня артериального давления (АД) характеризуется увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 2 раза в сравнении с лицами с контролируемой АГ [1].

Данный факт может быть обусловлен тем, что тяжелое течение АГ провоцирует более выраженные изменения сосудистого русла на всех уровнях.

Кальцификация сосудистой стенки является маркером тяжести повреждения сосудов при АГ [2]. При этом патологический процесс может затрагивать разные слои сосудистой стенки. Так, выделяют кальцификацию интимы, которая рассматривается как один из этапов атеросклероза и является независимым прогностическим фактором формирования ишемической болезни сердца, а также кальцификацию меди (склероз Менкеберга), которая приводит к артериосклерозу, повышению жесткости сосудистой стенки, увеличению пульсового давления и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [3]. Кальцификация коронарных артерий затрагивает преимущественно внутренний слой сосудистой стенки, тогда как в аорте кальцинаты обнаруживаются преимущественно в медиальном слое [4]. Наиболее часто кальцификация аорты обнаруживается при АГ [5]. Причем выраженность ее значительно больше в грудном отделе, что объясняется более высокими значениями скорости кровотока, внутрисосудистого давления и напряжения сдвига. Кроме того, гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки, трансформирующиеся под воздействием стимулов кальцификации в клетки с повышенной остеогенной активностью и играющие ключевую роль в отложении депозитов кальция в сосудах, в грудной и брюшной аорте имеют разное эмбриогенетическое происхождение, что может объяснять отличия возможностей их фенотипической трансформации ГМК [6].

Согласно современным представлениям кальциноз грудного отдела аорты развивается вследствие недостаточного контроля АД, дисфункции эндотелия (ЭД) и воспаления [7]. Также продолжается поиск молекулярных регуляторов кальцификации. Недавние исследования показали, что повышение протеолитической активности матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9) у пациентов с АГ приводит к усиленной деградации эластина в сосудистой стенке. Накапливающиеся пептиды, производные эластина, признаны одним из стимуляторов кальцификации [8]. Мы предположили, что у лиц с резистентной АГ кроме плохого контроля АД на развитие кальцификации сосудов могут влиять и другие факторы, например, ММП-9.

Цель исследования – изучить взаимосвязь кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ с повышенным уровнем матриксной металлопротеиназы-9, функцией эндотелия и ремоделированием миокарда.

Материалы и методы

Настоящее открытое одномоментное сравнительное исследование выполнено на базе Ростовского государственного медицинского университета и МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону в период

с 2017 по 2021 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в постменопаузе, диагноз «резистентная артериальная гипертензия» установлен согласно рекомендациям РКО 2020 г. [9], подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 18 и старше 70 лет, симптоматические формы АГ, острые и хронические формы ИБС, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность III-IV стадии, острые нарушения мозгового кровообращения в течение 6 мес. до момента начала проведения исследования, сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек (СКФ по формуле CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м²), прием терапии, способной повлиять на уровень АД (симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные средства и т.д.).

Клиническое обследование проводилось по общепринятой схеме и включало сбор жалоб, анамнеза, физикальные методы. Лабораторно определяли содержание в сыворотке крови глюкозы, мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка, креатинина с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), фосфора, кальция свободного и ионизированного, липидный спектр. Уровень ММП-9 исследовали с помощью набора Bender Medsystems BMS2016-2. Диапазон измерения – 0,05–15,0 нг/мл, чувствительность – 0,05 нг/мл.

Всем пациентам выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике [10]. Эхокардиография (аппарат Toshiba-500, Япония) проводилась в 3 основных режимах с расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле Американского эхокардиографического общества, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) как отношения ММЛЖ к площади поверхности тела и относительной толщины стенок ЛЖ как отношения суммы толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ к конечнодиастолическому размеру ЛЖ. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин [11].

Функциональное состояние эндотелия изучали методом ультразвуковой доплерографии плечевой артерии (ПА) по параметру эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (Celermajer D.S., 1992). Исследование всем участникам выполнено одним специалистом стандартным методом с определением диаметра плечевой артерии (ПА), основных количественных линейных параметров кровотока и расчетом индексов сосудистого сопротивления исходно и через 90 секунд после декомпрессии с последующим расчетом отношения полученных результатов [12].

Кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты изучали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (64-срезовый компьютерный томограф, Siemens, Германия), включая нативное исследование с толщиной среза 1 мм и сканирование после введения контраста «Омнипак-350» с толщиной среза 0,5 мм. Сканировалась аорта от корня (выше отхождения коронарных артерий) до диафрагмы. КИ рассчитывался по Агатстону как произведение фактора плотности на площадь кальцинированного поражения. Порог обнаружения сосудистого кальция – 130 единиц Хаунсфилда [13].

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Характер распределения параметров изучен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки представлены в виде медианы интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)], качественные – в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для подтверждения статистической значимости при сравнении 2 независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. Оценка связи между рассматриваемыми признаками выполнена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для прогнозирования событий использовали множественный линейный регрессионный анализ. Строили несколько вариантов регрессий с различным набором потенциальных факторов риска (предикторов) на входе методом пошагового включения или исключения. Оценка качества модели проводили на основе коэффициента детерминации (R²), определяющего ее информационную значимость; значения F-критерия и уровня значимости модели, определяющих статистическую значимость модели. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы на основании среднесуточных значений систолического и диастолического АД по результатам СМАД: 1-я – контролируемой (n = 44) и 2-я – неконтролируемой (n = 48) резистентной АГ.

Основные клинико-антропометрические параметры участников обеих групп были сопоставимы. Так, возраст пациентов составил 61,0 [56,0;66,0] год в 1-й группе и 62,0 [58,0;67,0] года во 2-й ($p = 0,229$). 29,5% пациентов 1-й группы и 31,3% во 2-й были мужчины ($p = 0,172$). ИМТ был повышен в обеих группах: 31,8 [30,0; 35,8] кг/м² в 1-й и 29,9 [27,2; 34,3] во 2-й ($p = 0,197$). Сопоставимым оказалось среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов: 4,4 [4,0;4,6]

в группе контролируемой и 4,4 [4,1;4,6] в группе неконтролируемой резистентной АГ. Не было получено различия при сравнении длительности АГ в группах. При этом продолжительность регулярной антигипертензивной терапии была меньше в группе неконтролируемой резистентной АГ (5,0 [4,0;7,0] лет против 7,0 [4,0;8,0] лет в 1-й группе, $p = 0,034$).

Изучение результатов суточного мониторинга АД (табл. 1) обнаружило, что в группе неконтролируемой резистентной АГ большинство оцениваемых параметров были выше. Не было получено статистически значимой разницы при сравнении частоты сердечных сокращений и величины суточного индекса для диастолического АД.

Оценка функционального состояния эндотелия в пробе с реактивной гиперемией (табл. 2) обнаружила снижение ЭЗВД плечевой артерии в обеих изучаемых группах. При этом в группе неконтролируемой резистентной АГ прирост диаметра ПА после декомпрессии был статистически значимо меньшим (7,8 [5,9; 11,0] % против 9,4 [7,5; 12,4] % в 1-й группе, $p = 0,032$). При сопоставимых исходных значениях линейных скоростей кровотока во 2-й группе был меньше прирост максимальной систолической скорости после декомпрессии (54,0 [46,0; 62,0]% против 66,0 [55,0; 76,0] в 1-й группе, $p = 0,0012$). Но более значимые отличия получены при расчете индексов сосудистого сопротивления как исходно, так и после декомпрессии. При этом наиболее значимая разница получена при сравнении значений пульсаторного индекса после декомпрессии (1,63 [1,61; 1,65] усл.ед. в 1-й группе и 1,69 [1,63; 1,70] усл.ед. во 2-й, $p < 0,0001$).

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 3. Группы были сопоставимы по всем изученным параметрам, в том числе по уровню матриксной металлопротеиназы-9 (в 1-й группе плазменная концентрация ММП-9 составила 237,0 [175,0; 305,0] нг/мл, во 2-й – 252,0 [199,0; 304,0] нг/мл, $p = 0,375$).

При изучении особенностей структурно-функционального ремоделирования миокарда по результатам эхокардиографии у лиц с резистентной АГ (табл. 4) гипертрофия миокарда левого желудочка была обнаружена у 100% участников обеих групп независимо от достижения целевого уровня АД. При этом при сопоставимом увеличении значений ММЛЖ и ИММЛЖ в группе неконтролируемой резистентной АГ большими оказались толщина межжелудочковой перегородки (в 1-й группе – 1,2 [1,1;1,3] см, во 2-й – 1,3 [1,2;1,4], $p = 0,0043$) и значения относительной толщины стенок левого желудочка (0,45 [0,43;0,50] – в 1-й группе и 0,50 [0,48;0,53] – во 2-й, $p < 0,0001$).

По данным МСКТ грудного отдела кальциевый индекс составил 899,0 [678,0; 1265,0] ед. Агатстона – в группе контролируемой резистентной АГ и 1367,0 [834,0;1895,0] ед. Агатстона – в группе

Таблица 1. Результаты суточного мониторирования артериального давления (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Значения p
САД, мм рт.ст.	127,0 [123,0; 129,0]	141,0 [137,0; 144,0]	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	77,0 [74,0; 80,0]	81,0 [77,0; 84,0]	0,043
ЧСС, уд./мин	74,0 [71,0; 80,0]	75,0 [71,0; 82,0]	0,572
ПД	48,0 [46,0; 52,0]	59,0 [51,0; 65,0]	<0,0001
ИВ САД день, %	21,0 [17,0; 26,0]	48,0 [36,0; 59,0]	<0,0001
ИВ ДАД день, %	14,0 [8,0; 19,0]	35,0 [27,0; 59,0]	<0,0001
ИВ САД ночь, %	20,0 [15,0; 29,0]	56,0 [44,0; 66,0]	<0,0001
ИВ ДАД ночь, %	13,0 [4,0; 30,0]	40,0 [18,0; 60,0]	<0,0001
ВУП	15,0 [12,0; 18,0]	23,0 [20,0; 27,0]	<0,0001
СУП	15,0 [11,0; 22,0]	27,0 [25,0; 29,0]	<0,0001
СИ САД, %	9,0 [7,0; 12,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,020
СИ ДАД, %	11,0 [6,0; 12,0]	8,0 [6,0; 15,0]	0,624

Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПАД – пульсовое артериальное давление; ИВ САД – индекс времени систолического артериального давления; ИВ ДАД – индекс времени диастолического артериального давления; ВУП – величина утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема; СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления; СИ ДАД – суточный индекс диастолического артериального давления.

Таблица 2. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (Ме [25%; 75%])

Показатель	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Различия между группами, достоверность p
D, мм	3,8 [3,2; 4,4]	3,9 [3,3; 4,4]	0,217
ΔD_{\max} , %	9,4 [7,5; 12,4]	7,8 [5,9; 11,0]	0,032
Vps, см/с	75,0 [62,0; 85,0]	68,0 [63,0; 75,0]	0,088
ΔV_{ps} , %	66,0 [55,0; 76,0]	54,0 [46,0; 62,0]	0,0012
Vds, см/с	7,6 [7,0; 8,3]	7,6 [7,0; 8,4]	0,171
ΔV_{ed} , %	16,0 [5,0; 25,0]	16,0 [6,0; 25,0]	0,412
TAMX _{исх} , см/с	23,0 [21,0; 25,0]	23,0 [21,0; 25,0]	0,295
TAMX ₉₀ , см/с	27,0 [26,0; 30,0]	27,0 [26,0; 30,0]	0,483
PI _{исх} , усл.ед.	1,58 [1,55; 1,63]	1,65 [1,61; 1,69]	0,0001
PI ₉₀ , усл.ед.	1,63 [1,61; 1,65]	1,69 [1,63; 1,70]	<0,0001
RI _{исх} , усл.ед.	0,86 [0,85; 0,87]	0,87 [0,86; 0,89]	0,0088
RI ₉₀ , усл.ед.	0,87 [0,86; 0,88]	0,9 [0,89; 0,91]	0,0001

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; D – диаметр плечевой артерии; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX – усредненная максимальная скорость кровотока; PI – пульсаторный индекс Гослинга; RI – индекс резистентности Пурсело.

неконтролируемой резистентной АГ (p = 0,0054) (рис. 1).

Мы оценили взаимосвязь КИ с полученными результатами. Наиболее значимые значения представлены в таблице 5. Была обнаружена положительная связь КИ с возрастом, длительностью АГ и отрицательная с продолжительностью регулярной антигипертензивной терапии. КИ был выше у лиц с более высокими значениями САД,

но в большей степени ПАД, большей скоростью утреннего подъема АД и недостаточным снижением систолического АД в ночные часы. КИ положительно коррелировал со значениями индекса резистентности плечевой артерии до и после декомпрессии, отрицательно с приростом максимальной систолической скорости кровотока после декомпрессии. Также КИ был выше у пациентов с более выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ.

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования больных с резистентной артериальной гипертензией (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Значения p
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	82,0 [74,0;87,0]	80,0 [71,0;86,0]	0,112
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,5;5,5]	5,0 [4,5;5,6]	0,217
МК, мкмоль/л	345,0 [293,0;387,0]	345,0 [312,0;383,0]	0,737
СРБ, мг/л	2,0 [1,6; 2,6]	2,3 [1,8; 2,7]	0,179
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8;6,4]	5,9[4,8;6,6]	0,522
ЛНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,4]	1,2 [0,9;1,4]	0,315
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2;1,7]	1,5 [1,2;1,8]	0,651
Кальций общий, ммоль/л	1,2 [1,1;1,2]	1,1 [1,1;1,2]	0,121
Кальций ионизированный, ммоль/л	2,1 [2,1;2,2]	2,2 [2,1;2,2]	0,416
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6 [1,2;2,1]	1,5 [1,2;1,7]	0,156
ММП-9, нг/мл	237,0 [175,0; 305,0]	252,0 [199,0; 304,0]	0,375

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; МК – мочевая кислота; СРБ – С-реактивный белок; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа.

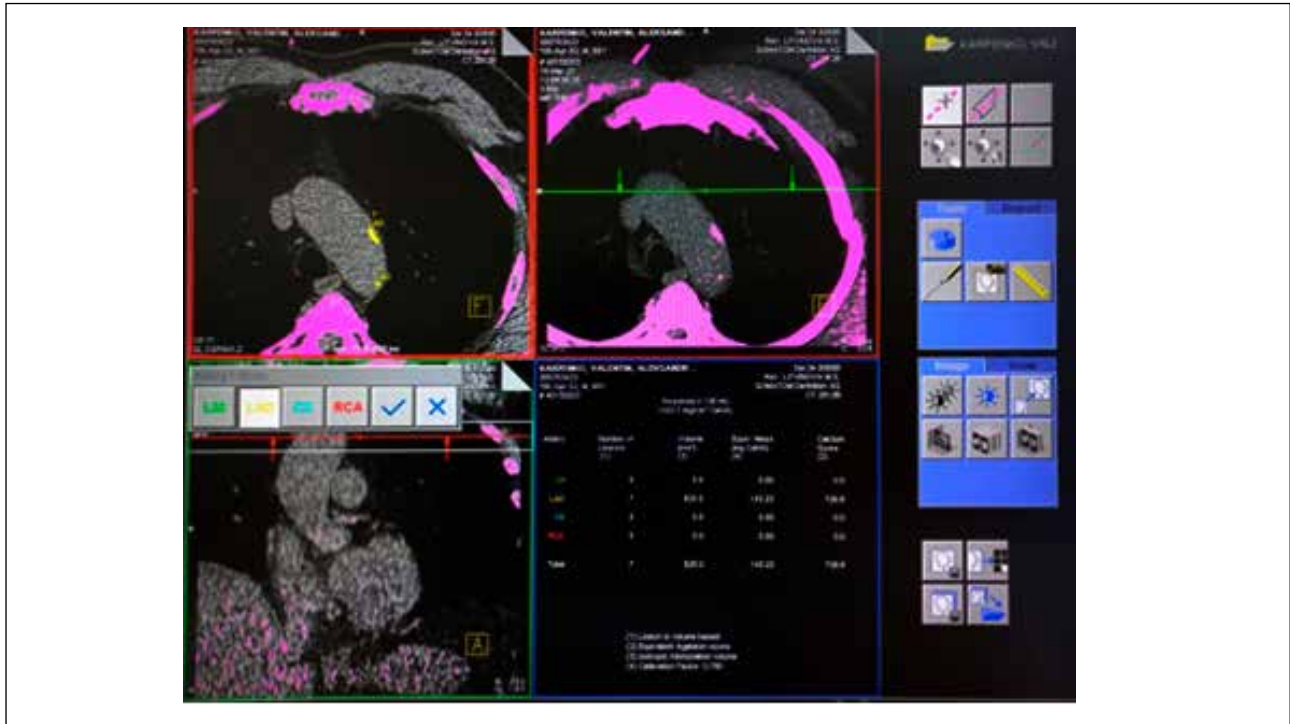
Таблица 4. Результаты эхокардиографического исследования пациентов с резистентной АГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Значения p
Размер ЛП, см	41,0 [38,0; 42,0]	42,0 [39,0; 44,0]	0,054
КДР, см	4,9 [4,7; 5,2]	5,0[4,8; 5,2]	0,262
КДО, мл	105,0 [96,01; 113,0]	106,0[93,0; 117,0]	0,318
КСР, см	3,1 [2,8; 3,2]	3,1 [2,8; 3,3]	0,177
КСО, мл	38,0 [27,0; 44,0]	40,0[29,0; 44,0]	0,225
УО, мл	69,0 [60,0; 76,0]	69,0[58,0; 77,0]†	0,432
ТМЖП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,0043
ТЗСЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	0,135
ОТСЛЖ	0,45 [0,43; 0,50]	0,50 [0,48; 0,53]	<0,0001
ММЛЖ, г	219,0 [168,0; 251,0]	226,0 [180,0; 276,0]	0,213
ИММЛЖ, г/м ²	133,0 [115,0; 145,0]	134,0 [121,0; 150,0]	0,591
ФВ, %	60,0 [55,0; 67,0]	59,0 [54,0; 65,0]	0,682
Е/А	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]	0,298

Примечания: СЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСР – конечный систолический размер; КСО – конечно-систолический объем, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ОТСЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

Далее был проведен множественный линейный регрессионный анализ (табл. 6), обнаруживший что наиболее значимыми предикторами кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ были уровень СРБ, ММП-9, ИММЛЖ и значения индекса резистентности плечевой артерии после декомпрессии.

Как видно из рисунка 2, рассчитанные и наблюдаемые значения КИ достаточно близки друг к другу. Таким образом, моделирование позволило сделать заключение о высокой связи выбранных предикторов и КИ.

Рисунок 1. МСКТ грудного отдела аорты с расчетом кальциевого индекса**Таблица 5.** Значения ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции, p – значимость)

Параметр	Значения r	Значения p
Возраст	0,683	<0,00001
Длительность АГ	0,610	<0,00001
Длительность терапии	-0,822	<0,00001
САД	0,513	<0,00001
ПАД	0,805	<0,00001
СИ САД	-0,822	<0,00001
СУП САД	0,678	<0,00001
ΔV_{sp}	-0,789	<0,00001
$R_{исх}$	0,783	<0,00001
R_{I90}	0,898	<0,00001
ИММЛЖ	0,761	<0,00001

Обсуждение

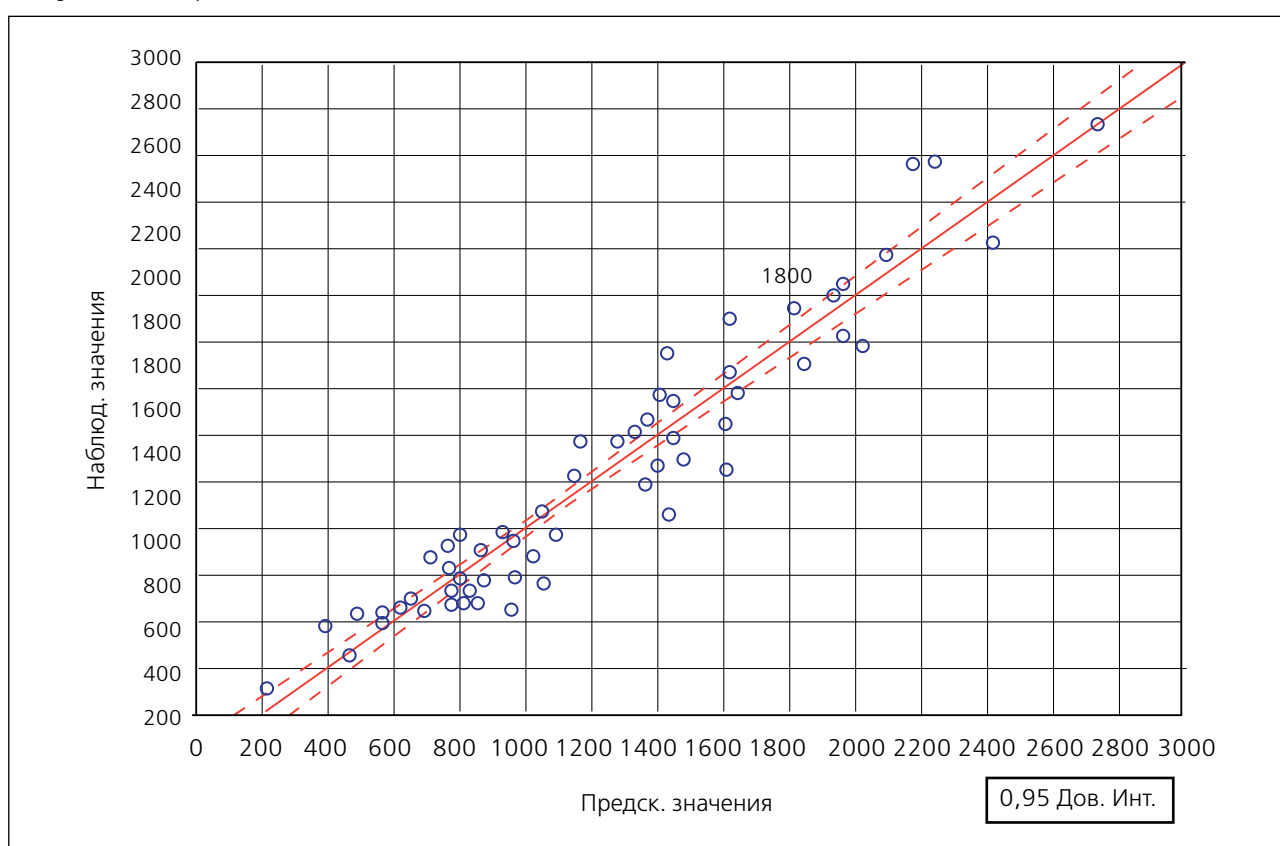
При развитии кальцификации грудной аорты важным патогенетическим фактором считается гемодинамическое напряжение сосудистой стенки, сопровождающееся постоянным механическим воздействием на эндотелий и ГМК [6]. Повышенное напряжение сдвига увеличивает высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия, что снижет пролиферацию ГМК. В результате длительного патологического воздействия чрезмерно повышенного АД поврежденные клетки эндотелия продуцируют воспалительные цитокины и факторы роста, переключающие фенотип ГМК с сократительного на синтетический, что приводит к высвобождению

запасов кальция из внутриклеточного эндоплазматического ретикулума, к минерализации и увеличению жесткости внеклеточного матрикса [14]. При этом выраженность изменений напрямую связана с длительностью заболевания и степенью повышения АД [14, 15]. Ожидается у лиц с неконтролируемой резистентной АГ мы обнаружили более выраженное нарушение функции эндотелия и более высокие значения КИ грудной аорты. Кроме того, множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что индекс резистентности плечевой артерии является независимым предиктором кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ, что согласуется с результатами ранее опубликованных работ, также продемонстрировавших связь

Таблица 6. Итоги регрессии для зависимой переменной КИ ($R = 0,95904031$ $R^2 = 0,91975832$ Скор-рект. $R^2 = 0,91431820$ $F(4,59) = 169,07$ p)

Параметры	БЕТА	Ст. Ош. - БЕТА	В	Ст. Ош. - В	t(59)	Значения p
Св.член			-13405,4	846,67	-15,83	0,0000001
RI90, усл. ед	0,692422	0,049506	15025,8	1074,28	13,98	0,0000001
ИММЛЖ индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	0,360651	0,049419	9,5	1,305	7,29	0,0000001
СРБ	0,197908	0,042683	197,7	42,64	4,63	0,000020
ММП9 матриксная металлопротеиназа 9-го типа, нг/мл	-0,238742	0,043112	-1,8	0,325	-5,54	0,000001

Рисунок 2. Предсказанные и наблюдаемые значения кальциевого индекса



ЭД с развитием кальцификации сосудистой стенки у больных с АГ [16].

Известно, что распространенность сосудистой кальцификации увеличивается с возрастом: кальциноз сосудов обнаруживается более чем у 90% мужчин и 67% женщин в возрасте старше 70 лет [2]. В связи с этим мы не включали в исследование лиц старше 70 лет. При этом множественный регрессионный анализ не обнаружил связи возраста с выраженностью кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ. Вероятно, данное обстоятельство можно объяснить тем, что тяжелое течение АГ провоцирует более выраженное повреждение сосудистой стенки независимо от возраста пациентов. Указанный вывод согласуется с парадигмой

гипертензиологии настоящего времени – моделью преждевременного сосудистого старения. Хроническое субклиническое воспаление сосудистой стенки признано предшественником и ключевым триггером ускоренного старения сосудистой стенки. В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь повышения уровней таких воспалительных биомаркеров, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), 10 (ИЛ-10), 1β (ИЛ- 1β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием дисфункции эндотелия, активацией и высвобождением матриксных металлопротеиназ, стимулирующих фенотипическое переключение ГМК [17].

В проспективном исследовании с участием 137 пациентов, которым была выполнена позитронно-эмиссионная томография с интервалом 5 лет, повышенный воспалительный сигнал был связан с последующей кальцификацией стенки аорты [18]. При этом общепризнано, что развивающаяся на фоне АГ дисфункция эндотелия сопровождается воспалением сосудистой стенки – эндотелиитом, максимальная выраженность которого продемонстрирована при резистентной АГ [19]. В настоящей работе уровень СРБ был одним из независимых предикторов кальцификации грудной аорты, что также может свидетельствовать о наличии субклинического воспаления и его вкладе в развитие кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ.

В течение двух последних десятилетий проведено множество исследований, подтвердивших клеточные и молекулярные механизмы развития сосудистой кальцификации. Деградация внеклеточного матрикса, включая фрагментацию эластических волокон и замещение их коллагеновыми волокнами, происходит не только под воздействием механического стресса, но также в результате активации матриксных металлопротеиназ, которые в свою очередь стимулируют переключение ГМК на синтетический фенотип [18]. На модели трансгенных кроликов была продемонстрирована связь ММП-9 с кальцинозом аорты [20]. Более высокие уровни ММП-9 выявлены на моделях гипертензивных животных [21] и у пациентов с АГ [22]. Кроме того, выявлена связь дисбаланса ММП-9 у лиц с АГ с уровнем воспалительных цитокинов [23]. Мы обнаружили, что при сопоставимом уровне ММП-9 у больных с контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ, ММП-9 была одним из независимых предикторов развития кальцификации грудной аорты.

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют, что в отличие от кальцификации интимы, которая рассматривается как один из этапов атеросклероза и признана независимым прогностическим фактором формирования ишемической болезни сердца (ИБС), кальцификация меди при АГ может не зависеть от традиционных факторов риска атеросклероза. Так, в крупном лонгитюдном исследовании с участием 2427 пациентов, авторы не обнаружили связи выраженности кальцификации грудной аорты с уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [24], что согласуется с результатами настоящего исследования: мы не выявили у пациентов с резистентной АГ взаимосвязи уровня атерогенных липопротеидов с КИ грудной аорты.

В рамках концепции преждевременного сосудистого старения маркером выраженности повреждения артерий признана жесткость сосудистой стенки. При этом существует мнение, что структурно-функциональные изменения сосудов могут быть не только следствием, но и причиной тяжелого течения АГ. В частности, выявлено, что повышенная

жесткость сосудистой стенки может существенно отличаться у пациентов с одинаковой степенью повышения давления и остается повышенной даже при хорошем медикаментозном контроле АД [25]. В другом исследовании при изучении эффективности антигипертензивной терапии у больных с АГ было показано, что более высокая исходная жесткость сосудистой стенки являлась предиктором рефрактерности к антигипертензивной терапии [26]. Известно, что повышенная жесткость артерий приводит к аугментации САД в результате чрезмерного отражения пульсовой волны от дистальных отделов сосудистого русла, более быстрого возвращения отраженной пульсовой волны к сердцу и наложением её на систолическую фазу давления в сосуде [27]. Это приводит к повышению пульсового АД, признанного одним из наиболее простых и доступных маркеров увеличения жесткости сосудов, и формированию паттерна изолированной систолической гипертензии, характеризующейся увеличением риска сердечно-сосудистой смертности в 2–5 раз [28]. В исследовании с участием 1620 пациентов с АГ лица с резистентностью к терапии характеризовались более высокими значениями пульсового давления, что авторы связали с чрезмерной жесткостью сосудистой стенки в данной группе пациентов [29]. В нашем исследовании у лиц с неконтролируемой резистентной АГ значения пульсового АД также были значимо больше, чем в группе больных с контролируемой резистентной АГ. Считается, что увеличение жесткости и кальцификация сосудистой стенки взаимно потенцируют друг друга, тем самым формируя порочный круг ремоделирования [30]. Нами выявлена сильная положительная связь между уровнем ПАД и кальциевым индексом грудной аорты, что подтверждает вклад кальцификации в формирование чрезмерной жесткости сосудов у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ.

Общеизвестно, что повышенная жесткость сосудистой стенки, высокое пульсовое АД и кальциноз сосудов приводят к нарушению перфузии периферических органов и тканей, а также к увеличению постнагрузки на миокард, формированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и диастолической дисфункции [29]. При этом у лиц с резистентной АГ выраженность ГЛЖ значительно выше, чем в общей популяции больных с АГ [31], что может быть причиной более частого развития неблагоприятных ССО в обсуждаемой когорте пациентов. Но также известно, что регулярная антигипертензивная терапия может остановить прогрессирование сосудистых изменений, в связи с чем в настоящее время внимание первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний сосредоточено не только на контроле артериального давления, но и на регрессе ремоделирования сосудистого русла [32]. В настоящем исследовании у пациентов с резистентной АГ были повышены значения ММЛЖ и ИММЛЖ независимо от достижения

целевого уровня АД, что может объясняться длительным приемом антигипертензивных препаратов из группы блокаторов РААС и антагонистов кальциевых каналов, способных приводить к регрессии ГЛЖ [33]. При этом ИММЛЖ вошел в модель логистической регрессии в качестве независимого предиктора кальцификации грудной аорты, что подтверждает связь кальцификации сосудов и ремоделирования миокарда у лиц с резистентной АГ независимо от контроля АД. Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что процессы ремоделирования медиального слоя артерий являются лучшими предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и риска смертности, чем плечевое АД, и могут представлять собой важную терапевтическую цель.

Ограничения

Ограничением этого исследования является небольшой размер выборки, отсутствие прямого изучения жесткости сосудов путем определения СРПВ. Также мы не изучали связь КИ с сердечно-сосудистыми событиями.

Выводы

Полученные нами данные могут свидетельствовать о более выраженном повреждении сосудистой стенки у лиц с резистентной АГ, что подтверждает необходимость изучения кальцификации грудной аорты. ММП-9 может стать недостающим звеном в цепи ремоделирования сосудов, которое, в свою очередь, приводит к развитию осложнений АГ. Изучение роли ММП-9 в развитии кальцификации, ГЛЖ является перспективным направлением научных исследований в области диагностики, профилактики и лечения резистентной АГ. Полученная модель логистической регрессии может быть использована для оценки выраженности ремоделирования сосудистого русла у больных с резистентной АГ и стать основой для оценки эффективности терапевтических воздействий.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Список литературы / References

1. Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisliak OA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(9):1018-1029. In Russian. (Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018-1029). doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007.
2. Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA, Kokov AN. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4005. In Russian. (Барбараш О.Л., Кауталан В.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4005). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4005.
3. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *Am J Hypertens*. 2020;33(4):291-296. doi: 10.1093/ajb/hpz193.
4. Garg PK, Guan W, Karger AB, Steffen BT, Budoff M, Tsai MY. Lipoprotein (a) and risk for calcification of the coronary arteries, mitral valve, and thoracic aorta: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(2):154-160. doi: 10.1016/j.jcct.2020.06.002.
5. Tian WB, Zhang WS, Jiang CQ, Liu XY, Jin YL, Lam TH, et al. Aortic arch calcification and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;23:100460. doi: 10.1016/j.lanwpc.
6. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):590-600. doi: 10.1093/cvr/cvy010.
7. Jan YT, Tsai PS, Longenecker CT, Lin DC, Yun CH, Sung KT, et al. Thoracic Aortic Calcification and Pre-Clinical Hypertension by New 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1027. doi: 10.3390/diagnostics11061027.
8. Yanagisawa H, Wagenseil J. Elastic fibers and biomechanics of the aorta: Insights from mouse studies. *Matrix Biol*. 2020;85-86:160-172. doi: 10.1016/j.matbio.2019.03.001.
9. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Siblyakhto EV, Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. In Russian. (Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149-218). doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring: modern aspects. Moscow: Logosphere, 2015. In Russian. (Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015).

11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
12. Beresten NF, Tsyapunov AO. Doppler sonography of peripheral vessels. Part 2 (experience in the use of ultrasound scanners from Madison in screening studies). *Sono Ace-International*. 1999;5:81-88. In Russian. (Берестень Н.Ф., Цыпунов А.О. Допплеросонография периферических сосудов. Часть 2 (опыт применения УЗИ-сканеров фирмы «Медисон» в скрининговых исследованиях). *Sono Ace-International*. 1999;5:81-88).
13. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:243-252.
14. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
15. Fomina ES, Nikiforov VS. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):196-202. In Russian. (Фомина Е.С., Никифоров В.С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(59):196-202). doi:10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202.
16. Van den Bergh G, Opdebeeck B, D'Haese PC, Verhulst A. The Vicious Cycle of Arterial Stiffness and Arterial Media Calcification. *Trends Mol Med*. 2019;25(12):1133-1146. doi: 10.1016/j.molmed.2019.08.006.
17. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24(1):7-13. doi: 10.3109/08037051.2014.940710.
18. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Fontanez S, Subramanian S, Ferencik M, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: a longitudinal FDG-PET/CT study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):747-754. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000382.
19. Targo ski R, Sadowski J, Price S, Targo ski R. Sodium-induced inflammation-an invisible player in resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43(7):629-633. doi: 10.1038/s41440-020-0428-y.
20. Chen Y, Waqar AB, Nishijima K, Ning B, Kitajima S, Matsubisa F, et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. *J Cell Mol Med*. 2020;24(7):4261-4274. doi: 10.1111/jcmm.15087.
21. Ruddy JM, Akerman AW, Kimbrough D, Nadeau EK, Stroud RE, Mukberjee R, et al. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1543-1552. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.120.
22. Bisogni V, Cerasari A, Pucci G, Vaudo G. Matrix Metalloproteinases and Hypertension-Mediated Organ Damage: Current Insights. *Integr Blood Press Control*. 2020;13:157-169. doi: 10.2147/IBPC.S223341.
23. Rodriguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Aceves-Ripoll J, Alvarez-Llamas G, Segura J, Barderas MG, et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase (MMP)-9 activity in hypertensive patients. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39(2):184-191. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.009.
24. Pedrosa JF, Brant LCC, de Aquino SA, Ribeiro AL, Barreto SM. Segmental Evaluation of Thoracic Aortic Calcium and Their Relations with Cardiovascular Risk Factors in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cells*. 2021;10(5):1243. doi: 10.3390/cells10051243.
25. Triantafyllidi H, Triviliou P, Ikonomidis I, Kotsas K, Tzortzis S, Pavlidis G, Lekakis J. Is Arterial Hypertension Control Enough to Improve Aortic Stiffness in Untreated Patients With Hypertension? A 3-Year Follow-Up Study. *Angiol*. 2015;66(8):759-765. doi: 10.1177/0003319714552811.
26. Zheng M, Huo Y, Wang X, Xu X, Qin X, Tang G, et al. A prospective study on pulse wave velocity (PWV) and response to anti-hypertensive treatments: PWV determines BP control. *Int J Cardiol*. 2015;178:226-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.049.
27. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4317. In Russian. (Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):119-127). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4317.
28. Jan YT, Tsai PS, Longenecker CT, Lin DC, Yun CH, Sung KT, et al. Thoracic Aortic Calcification and Pre-Clinical Hypertension by New 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1027. doi: 10.3390/diagnostics11061027.
29. Hughes AD, Eastwood SV, Tillin T, Chaturvedi N. Antihypertensive Medication Use and Its Effects on Blood Pressure and Haemodynamics in a Tri-ethnic Population Cohort: Southall and Brent Revisited (SABRE). *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:795267. doi: 10.3389/fcvm.2021.795267.
30. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864-886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
31. Alsharari R, Oxborough D, Lip GYH, Shantsila A. Myocardial Strain Imaging in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):24. doi: 10.1007/s11906-021-01148-3.
32. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
33. Chen JS, Pei Y, Li CE, Li YN, Wang QY, Yu J. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(12):2175-2183. doi:10.1111/jch.14047.