

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1: [611.018.2 + 611.135:576.385.362]

Сосудистая кальцификация и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

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

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

² Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Литвинова Марина Сергеевна,
МБУЗ КДЦ «Здоровье»,
21-я линия, д. 8, Ростов-на-Дону,
Россия, 347532.
E-mail: litvinova.m.803@mail.ru

Статья поступила в редакцию
14.03.22 и принята к печати 06.04.22.

Резюме

Актуальность. Патологическая кальцификация сосудистой стенки при артериальной гипертензии (АГ) изучается учеными во всем мире. Продемонстрирована связь эндотелиальной дисфункции (ЭД) с развитием кальцификации сосудистой стенки при АГ, в том числе вследствие повышения уровня фактора роста фибробластов (FGF23). **Цель исследования** — оценка частоты развития и выраженности кальцификации грудной аорты, ее взаимосвязь с фактором роста фибробластов и ЭД у пациентов с резистентной АГ. **Материалы и методы.** Включено 92 пациента с резистентной АГ. Всем проводилось: суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценивалось функциональное состояние эндотелия, кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и сывороточный уровень FGF23. **Результаты.** По результатам СМАД больные разделены на группы: 1-я — лица с контролируемой резистентной АГ (n = 44) и 2-я — пациенты с неконтролируемой (n = 48) резистентной АГ. Во 2-й группе выявлено повышение КИ, нарушение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией, у пациентов обеих групп регистрируются изменения скоростных показателей кровотока. Статистически значимых различий по уровню FGF23 между группами не обнаружено. Выявлена положительная связь КИ с величиной пульсового давления по результатам СМАД (r = 0,49, p = 0,007), длительностью АГ (r = 0,68, p = 0,04) и отрицательная связь с длительностью регулярной антигипертензивной терапии (r = –0,33, p = 0,02), участники с более высоким уровнем FGF23 были старше (r = 0,663, p = 0,006) и имели более длительный анамнез АГ (r = 0,57, p = 0,03). **Заключение.** У пациентов с резистентной АГ наблюдаются нарушение функции эндотелия и кальцификация грудной аорты, более выраженные при недостижении целевого уровня артериального давления. Уровень FGF23 статистически значимо связан с повышением индексов сосудистого сопротивления при доплерографии плечевой артерии и выраженностью кальцификации грудной аорты.

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

Для цитирования: Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В., Абоян И. А. Сосудистая кальцификация и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):157–166. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-157-166

Vascular calcification and fibroblast growth factor in resistant hypertension

M. S. Litvinova^{1,2}, L. A. Khaisheva¹,
S. V. Shlyk¹, I. A. Aboyan²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Clinical Diagnostic Center “Health”, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Marina S. Litvinova,
Clinical Diagnostic Center “Health”,
8, 21st line, Rostov-on-Don,
347532 Russia.
E-mail: litvinova.m.803@mail.ru

Received 14 March 2022;

accepted 6 April 2022.

Abstract

Background. Pathological vascular calcification in hypertension (HTN) is studied worldwide. The relationship between endothelial dysfunction (ED) and vascular wall calcification in HTN has been demonstrated, and an increase in the level of fibroblast growth factor (FGF23) is considered one of the contributing factors. **The aim of the study** was to assess the incidence and severity of thoracic aortic calcification, and its relationship with fibroblast growth factor and ED in patients with resistant HTN. **Design and methods.** Ninety-two patients with resistant HTN were included. All of them underwent: 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), the assessment of endothelial function, the thoracic aortic calcium (TAC) index using multispiral computed tomography, and the level of FGF23. **Results.** According to the results of ABPM, patients were divided into group 1 with controlled HTN ($n = 44$) and group 2 with uncontrolled ($n = 48$) resistant HTN. In the 2nd group, there was an increase in TAC and ED, in both groups, changes in the blood flow velocity were recorded. There were no significant differences in FGF23 levels between the groups. We found a positive relationship between TAC and pulse pressure according to the results of ABPM ($r = 0,49$, $p = 0,007$), HTN duration ($r = 0,68$, $p = 0,04$) and a negative relationship with the duration of regular antihypertensive therapy ($r = -0,33$, $p = 0,02$). In addition, participants with higher FGF23 levels were older ($r = 0,663$, $p = 0,006$) and had a longer history of HTN ($r = 0,57$, $p = 0,03$). **Conclusions.** In patients with resistant HTN, ED and calcification of the thoracic aorta are more pronounced when the target blood pressure level is not achieved. The level of FGF23 is associated with an increase in the resistance indices assessed by dopplerography of the brachial artery and the severity of calcification of the thoracic aorta.

Key words: resistant hypertension, endothelial dysfunction, thoracic aortic calcification, fibroblast growth factor

For citation: Litvinova MS, Khaisheva LA, Shlyk SV, Aboyan IA. Vascular calcification and fibroblast growth factor in resistant hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):157–166. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-157-166

Введение

К настоящему времени накоплен значительный объем данных о патологической кальцификации мягких тканей организма, которая наблюдается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска [1, 2]. При этом отдельно выделяют кальцификацию интимы, которая рассматривается как один из этапов атеросклероза и является независимым прогностическим фактором формирования ишемической болезни сердца. Ее развитию способствуют

дислипидемия и провоспалительные факторы [3]. Медиальная кальцификация (склероз Менкеберга) приводит к артериосклерозу, результатом которого являются повышение жесткости сосудистой стенки, увеличение пульсового давления и гипертрофия левого желудочка [4, 5], и, как следствие, сердечная недостаточность [6]. Артериосклероз чаще встречается при сахарном диабете, хронической болезни почек, а также артериальной гипертензии (АГ) [7].

В отличие от ранних представлений о сосудистой кальцификации как пассивном процессе, развива-

ющемся вследствие старения [8], в современном понимании кальциноз сосудов является активным и регулируемым процессом. Решающая роль в регуляции кальцификации сосудистой стенки отводится гладкомышечным клеткам (ГМК) сосудов, которые под воздействием стимулов кальцификации трансформируются в клетки с повышенной экспрессией остеогенных и хондрогенных факторов [1, 9]. Большая часть исследований посвящена изучению гуморальных регуляторов кальцификации. Одним из наиболее изученных является фактор роста фибробластов (FGF23) — фосфатурический белок, высвобождение которого из остеобластов регулируется преимущественно снижением клиренса фосфора [10]. Роль FGF23 в развитии патологической кальцификации убедительно продемонстрирована у пациентов с хронической болезнью почек [10, 11] и сахарным диабетом [10, 12]. При этом в большинстве работ основные патологические эффекты FGF23 зависели от взаимодействия с трансмембранным протеином Klotho, синтезирующимся в дистальных канальцах почек [10, 13]. В общей популяции и у пациентов с АГ также выявлена связь FGF23 с развитием кальцификации сосудистой стенки, однако эффекты были независимы от белка Klotho [14, 15]. Предполагается, что FGF23 способен оказывать прямое воздействие на сосудистую стенку через активацию специфических рецепторов FGFR4, а также стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом выявлено, что повышение FGF23 может происходить под влиянием активных форм кислорода и воспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов IL-1 β и IL-6 [16, 17].

В отличие от хронической болезни почек и сахарного диабета, при которых очаги кальцификации формируются преимущественно в местах бифуркаций и резкого сужения сосудов, при АГ более выраженные изменения описаны в грудном отделе аорты [18]. Данный факт может быть объяснен механическим воздействием таких факторов, как скорость кровотока, внутрисосудистое давление и напряжение сдвига [19]. Кроме того, в ходе эмбриогенеза ГМК грудного отдела аорты формируются из клеток нервного гребня, в отличие от ГМК брюшного отдела аорты, происходящих из мезодермы, что может объяснять отличия возможностей фенотипической трансформации ГМК в разных отделах сосудистого русла [20]. Недавние исследования показали, что кальцификация грудной аорты, оцененная с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), является независимым предиктором серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [21].

В свою очередь, физиологическое функционирование ГМК во многом зависит от состояния эндотелия сосудистой стенки, клетки которого являются основными датчиками патологических триггеров. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), наблюдаемая при АГ, признается большинством авторов в качестве первичного звена сердечно-сосудистого континуума. В ряде работ продемонстрирована связь ЭД с развитием кальцификации сосудистой стенки у больных АГ [22, 23], в том числе вследствие повышения уровня FGF23 [13, 15]. Однако эти исследования относительно небольшие и сообщают об ограниченном количестве клинически значимых результатов. Кроме того, в доступной литературе нет работ, посвященных изучению артериокальциноза при наиболее тяжелом фенотипе гипертензии — резистентной АГ.

Цель исследования — оценка частоты развития и выраженности кальцификации грудной аорты, ее взаимосвязи с фактором роста фибробластов и ЭД у пациентов с резистентной АГ.

Материалы и методы

Проведено открытое нерандомизированное одноцентровое исследование на базе МБУЗ КДЦ «Здоровье» Ростова-на-Дону и Ростовского государственного медицинского университета в период с 2017 по 2021 годы. Протокол исследования для пациентов был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ. В исследование включено 92 пациента (34 мужчины — 37%) с резистентной АГ (средний возраст пациентов составил $60,3 \pm 7,5$ года). Диагноз резистентной АГ установлен в соответствии с рекомендациями ESC/ESH (2018) и РКО (2020) [24, 25] после тщательной оценки сопутствующей терапии, способной повлиять на уровень артериального давления (АД) (прием оральных контрацептивов, симпатомиметиков, нестероидных противовоспалительных средств). Перед включением в исследование проводилась оптимизация фармакотерапии в течение 6 месяцев. В этот период пациент посещал врача трижды — через 8 недель, 16 недель и 24 недели. В ходе визитов анализировались приверженность к терапии с помощью краткого лекарственного опросника BMQ (Brief Medication Questionnaire), дневник самоконтроля АД, наличие и выраженность побочных эффектов. В исследование не включали больных с симптоматическими формами АГ, в том числе пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м², оцененной по формуле СКД-EPI, а также лиц с сопутствующей патологией (сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, со стабильной

стенокардией III–IV ФК по Канадской классификации, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40% по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, желудочковыми нарушениями ритма, фибрилляцией предсердий).

Для верификации резистентности к лечению на фоне проводимой терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике: измерения АД выполнялись в автоматическом режиме с интервалом 15 минут днем с 07:00 до 22:00 и 30 минут в ночное время с 22:00 до 07:00. При анализе пороги корректировались в соответствии с записями в дневнике. Основными критериями качества СМАД являлись: длительность не менее 23 часов, не менее 56 измерений АД и отсутствие пробелов в записи длительностью более 60 минут в дневной период.

Функциональное состояние эндотелия изучали методом ультразвуковой доплерографии по параметру эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией по D. S. Celermajer (1992). Исследование выполняли в утренние часы в помещении с комфортной температурой в положении лежа после 5-минутного отдыха. Обязательным условием был отказ от курения в течение не менее 8 часов. Все исследования были выполнены одним и тем же специалистом по стандартным методам [26]. Диаметр плечевой артерии фиксировался в конце диастолы желудочков. После исходного измерения выполнялась компрессия плечевой артерии в течение 3 минут с помощью манжеты механического тонометра. Далее после быстрой декомпрессии выполнялись повторные измерения через 15, 30, 60 и 90 секунд. При этом определяли диаметр плечевой артерии, рассчитывали скоростные гемодинамические показатели:

V_{ps} — пиковая систолическая скорость кровотока;

V_{ed} — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока;

TAMX — усредненная максимальная скорость кровотока;

TAV — усредненная по времени средняя скорость кровотока;

RI — индекс резистентности Пурсело (показатель сосудистого сопротивления), рассчитывается по формуле $RI = (V_s - V_d) / V_s$;

PI — пульсаторный индекс Гослинга, отражающий упруго-эластические свойства артерий и вычисляемый по формуле $PI = (V_{ps} - V_d) / TAMX$.

Полученные данные оценивали в процентном отношении к исходным.

Для определения кальциевого индекса (КИ) грудного отдела аорты проводили МСКТ без контрастного усиления с толщиной среза 0,5 мм на 64-спиральном компьютерном томографе (Siemens, Германия) с использованием стандартной укладки пациента. Расчет КИ выполняли по Агатстону, применяя специальное компьютерное обеспечение, как произведение площади кальцинированного поражения на фактор плотности. Порог обнаружения сосудистого кальция был установлен на уровне 130 HU [27].

Сывороточный уровень FGF23 определяли иммуноферментным методом с помощью набора Human FGF23 ELISA Kit. Диапазон измерения 0,1–20 пмоль/л, чувствительность 0,08 пмоль/л. Образцы крови были взяты натощак в процессе плановых биохимических исследований. До оценки образцы хранили при -80°C , но не более 3 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Нормальный характер распределения был установлен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$, если распределение изучаемых признаков отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)]. Для оценки корреляции между рассматриваемыми признаками использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$. В зависимости от распределения признаков для подтверждения статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни при сравнении 2 независимых групп. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n,%). Для оценки силы корреляционной связи использовали таблицу Чеддока.

Результаты

Всего обследовано 92 пациента с резистентной АГ — 64 женщины (69,5% обследованных) и 28 мужчин (30,5% обследованных). По результатам СМАД больные разделены на группы: 1-я — лица с контролируемой резистентной АГ (n = 44) и 2-я — пациенты с неконтролируемой (n = 48) резистентной АГ. Исходная клиничко-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, антропометрическим показателям, основным факторам сердечно-сосудистого риска, длительности АГ, наличию и выраженности поражения органов

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Параметр	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)
Возраст, годы, ДИ	69 [57,0; 76,0]	66 [56,0; 74,0]
Пол (мужской), n (%)	8 (18,1)	9 (18,75)
Отягощенная наследственность, n (%)	18 (41,8)	25 (51,0)
Длительность АГ, годы	9,6 ± 4,5	10,2 ± 5,3
Количество принимаемых препаратов	5,19 ± 0,31	5,23 ± 0,45
Длительность терапии, годы	7,2 ± 2,4	4,9 ± 3,1*
ИМТ, кг/м ² , ДИ	31,91 [29,71; 32,11]	32,17 [32,11; 34,63]
ОТ, см, ДИ	84,46 [70,08; 99,84]	86,21 [76,55; 101,87]
Курение, n (%)	7 (15,9)	8 (16,6)
САД, мм рт. ст., ДИ	127,46 [124,51; 130,41]	147,48 [145,35; 149,61]*
ДАД, мм рт. ст., ДИ	75,02 [71,17; 85,0]	84,56 [81,19; 87,93]*
ЧСС, уд/мин	75,84 ± 8,54	73,74 ± 9,32
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ² , ДИ	82,66 [78,12; 87,64]	80,62 [76,33; 86,51]
ОХС, ммоль/л	5,95 ± 2,2	5,98 ± 2,4
ЛПНП, ммоль/л	3,99 ± 1,05	4,16 ± 1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,52	1,35 ± 0,56
ТГ, ммоль/л	1,77 ± 0,41	1,67 ± 0,44
FGF23, пмоль/л	11,32 [5,47; 22,73]	15,07 [7,14; 24,35]
Кальций общий, ммоль/л	2,1 [1,71; 2,3]	2,13 [1,73; 2,4]
Фосфор неорганический, моль/л	1,42 [1,3; 1,84]	1,37 [1,12; 1,81]
КИ, усл. ед.	997 [321-1563]	1367 [533-3324]*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; FGF23 — фактор роста фибробластов; КИ — кальциевый индекс; * — $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

мишеней, а также имели сходный сердечно-сосудистый риск. Мы обнаружили более длительный анамнез регулярного приема антигипертензивной терапии в группе контролируемой резистентной АГ. Анализ лабораторных данных не выявил статистической разницы между исследуемыми группами, в том числе по параметру скорости клубочковой фильтрации — средние значения составили 82,66 [61,2; 89,6] мл/мин/1,73м² и 80,62 [60,8; 86,0] мл/мин/1,73м² для 1-й и 2-й групп соответственно. На момент включения в исследование пациенты находились на подобранной антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов к ангиотензину II, диуретиками, антагонистами кальциевых каналов,

β-адреноблокаторами, агонистом имидазолиновых рецепторов. Группы были сопоставимы по качественному и количественному составу терапии — среднее количество лекарственных препаратов в 1-й группе составило 5,19 ± 0,31, во 2-й — 5,23 ± 0,45. Таким образом, непосредственное медикаментозное воздействие на изучаемые показатели было сопоставимо.

КИ по результатам МСКТ грудного отдела аорты составил 997 [321–1563] в группе контролируемой АГ и 1367 [533–3324] у пациентов, не достигших целевого АД. В настоящее время критерии оценки выраженности кальцификации грудной аорты не разработаны, но по аналогии с коронарным КИ предполагается, что КИ грудной аорты

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	p-значение
D, мм	3,79 ± 0,81	3,94 ± 1,01	0,2
ΔD _{max} , %	8,12 ± 0,9	7,58 ± 0,8	0,3
V _{ps} , см/с	70,09 ± 10,5	68,95 ± 9,6	0,08
ΔV _{ps} , %	16,5 ± 2,2	15,4 ± 1,8	0,03
V _{ed} , см/с	7,65 ± 1,2	5,96 ± 0,9	0,02
ΔV _{ed} , %	16,8 ± 5,1	18,8 ± 6,3	0,007
TAMX, см/с	23,08 ± 3,2	23,56 ± 3,4	0,4
PI, усл. ед.	2,59 ± 0,73	2,82 ± 0,76	0,04
ΔPI, %	2,5 ± 0,8	3,79 ± 1,1	0,006
RI, усл. ед.	0,89 ± 0,03	0,91 ± 0,03	0,03
ΔRI, %	0,96 ± 0,12	1,42 ± 0,13	0,002

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; D — диаметр плечевой артерии; V_{ps} — пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX — усредненная максимальная скорость кровотока; PI — пульсаторный индекс Гослинга; RI — индекс резистентности Пурсело.

> 100 может служить независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [27]. Таким образом, в обеих группах нами выявлено существенное повышение КИ, причем в группе неконтролируемой резистентной АГ выраженность кальцификации была выше. Анализ связи КИ с клинико-антропометрическими параметрами выявил положительную связь с величиной пульсового давления по результатам СМАД ($r = 0,49$, $p = 0,007$), длительностью АГ ($r = 0,68$, $p = 0,04$) и отрицательную связь с длительностью регулярной антигипертензивной терапии ($r = -0,33$, $p = 0,02$). Связи КИ с возрастом, уровнем Ca⁺⁺ и липопротеинов низкой плотности нами не обнаружено.

При исследовании уровня FGF23 в обеих группах выявлено двукратное превышение референсных значений для используемого набора реактивов. При этом статистически значимых различий между группами нами не обнаружено. Оценка связи FGF23 с клиническими характеристиками пациентов показала, что участники с более высоким уровнем FGF23 были старше ($r = 0,663$, $p = 0,006$) и имели более длительный анамнез АГ ($r = 0,57$, $p = 0,03$).

Доплеровские параметры кровотока в плечевой артерии у лиц с контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ представлены в таблице 2. При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией мы выявили отличия между группами уже в исходном состоянии. Так, нами обнаружено более выраженное снижение V_{ed} [7,65; 5,96] и повышение PI [2,59; 2,82], RI [0,89; 0,91] в группе пациен-

тов с резистентной АГ, не достигших целевого АД. Значимой разницы исходной величины диаметра плечевой артерии и пиковой скорости кровотока нами не обнаружено. Анализ данных, отражающих динамику величины диаметра артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией, показал, что в обеих группах обследованных пациентов имело место снижение эндотелийзависимой вазодилатации, более выраженное в группе с неконтролируемой резистентной АГ. После декомпрессии прирост диаметра плечевой артерии в 1-й группе составил 8,12% ($p = 0,04$), во 2-й — 7,58% ($p = 0,03$). Типы реакции эндотелия распределились в группах следующим образом: положительный тип реакции выявлен у 4 (0,9%) и 2 (0,4%) больных в 1-й и 2-й группах соответственно, сниженная реакция встречалась у 28 (63,6%) и 31 (64,5%) пациентов, вазоконстрикторная — у 12 (27,2%) и 15 (31,2%). Также у пациентов обеих групп выявлены изменения скоростных показателей кровотока: в 1-й группе выявлено увеличение V_{ps} на 16,5% и снижение V_{ed} на 16,8%, во 2-й группе — на 15,4% и 18,8% соответственно. Кроме того, нами выявлено значимое увеличение индексов сосудистого сопротивления в группе с неконтролируемой резистентной АГ.

Для изучения взаимосвязи между изучаемыми параметрами нами выполнен корреляционный анализ. Была выявлена отрицательная V_{ed} ($r = -0,49$, $p = 0,005$) и положительная связь ΔV_{ed} ($r = 0,45$, $p = 0,04$), PI ($r = 0,66$, $p = 0,003$), ΔPI ($r = 0,67$, $p = 0,004$) и ΔRI ($r = 0,51$, $p = 0,007$) с длительностью

АГ. Нами была выявлена связь FGF23 с динамикой скоростных показателей кровотока в пробе с реактивной гиперемией — отрицательная с Ved ($r = 0,42$, $p = 0,005$), положительная с PI ($r = 0,43$, $p = 0,04$) и RI ($r = 0,46$, $p = 0,02$), а также с выраженностью кальцификации грудной аорты ($r = 0,76$, $p = 0,006$).

Обсуждение

В настоящее время методика МСКТ используется для верификации и количественной оценки кальциноза не только коронарного русла, но и некоронарных артерий, в том числе аорты [28]. Следует отметить использование различных подходов в количественной оценке кальцификации некоронарных артерий [29, 30], однако определение кальциноза аорты методом Агатстона используется как наиболее информативный способ прижизненного выявления депозитов кальция. И хотя эта методика не является рутинной, в последние годы наблюдается интерес в отношении кальциевого скоринга некоронарных артерий по данным МСКТ. В выполненных работах у больных АГ выявлен большой объем кальцификации в сравнении с общей популяцией [31, 32]. Кроме того, доказано, что кальцификация грудного отдела аорты связана с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ у больных АГ [33] и является независимым фактором риска инсульта и общей смертности [34]. Мы выявили более высокие значения КИ грудной аорты в группе больных с неконтролируемой резистентной АГ, что подтверждает связь структурных изменений сосудистой стенки с тяжестью АГ. С развитием кальцификации оказались связаны величина пульсового АД, длительность АГ, а также длительность антигипертензивной терапии. В отличие от большинства выполненных работ, в которых основным фактором чрезмерной кальцификации был возраст [21, 22, 32, 33], в нашей работе возраст больных не был ассоциирован с наличием и выраженностью КИ. Это может быть обусловлено достаточной однородностью изучаемой популяции с длительно существующей тяжелой формой АГ. Происходящее на фоне стойкого повышения АД сосудистое ремоделирование вне зависимости от возраста больных способствует формированию и прогрессированию органной патологии, приводя к снижению эффективности терапевтических воздействий.

В настоящее время не вызывает сомнений факт связи ЭД с прогрессированием АГ, что также указывает на более глубокие органические изменения сосудов и выраженные нарушения в эндотелийзависимых механизмах регуляции сосудистого тонуса. В ходе многочисленных исследований доказано, что при длительном повышении АД адаптивные

структурные изменения в стенке резистивных артерий способствуют повышению периферического сосудистого сопротивления, в том числе в группе с резистентной АГ [28, 35]. В нашем исследовании мы подтвердили уменьшение реакции кровотока в плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с резистентной АГ, что проявлялось в уменьшении разницы скоростей кровотока до и после декомпрессии, а также повышение индексов сосудистого сопротивления. При этом меньшим было увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на декомпрессию в группе с неконтролируемой АГ. Также нами выявлено значимое повышение как пульсационного индекса, так и индекса резистентности при недостижении целевого АД при отсутствии разницы величины пиковой систолической скорости кровотока, что свидетельствует о значительной вовлеченности ГМК в регуляцию сосудистого тонуса. Нарушение потокзависимой вазодилатации плечевой артерии оказалось значимо связанным с длительностью АГ.

Данное исследование основано на гипотезе о том, что резистентность к терапии у больных АГ может быть обусловлена повышенным отложением кальция в сосудистой стенке. FGF23 был идентифицирован как один из регуляторов кальцификации сосудов [14, 15]. Экспериментальные данные показывают, что существуют механизмы, с помощью которых FGF23 может взаимодействовать с эндотелием. Повышенный FGF23, вероятно, вносит вклад в ЭД и способствует кальцификации сосудов за счет стимуляции выработки активных форм кислорода и снижения продукции оксида азота [16]. Нами выявлена статистически значимая связь кальцификации грудной аорты и FGF23 со значительно большей выраженностью ЭД в группе пациентов с неконтролируемой АГ. Мы также обнаружили, что не было неоднородности этого риска на основе антропометрических показателей, что подтверждает роль FGF23 в кальцификации и развитии резистентности к терапии у больных АГ.

По мнению большинства авторов, изменения функции и морфологии сосудов являются следствием стойкого повышения АД. Так, при сравнении сосудистой жесткости у здоровых пациентов и больных АГ, изменения сосудистой стенки зависели от степени повышения АД [36]. В другом исследовании состояние сосудов было существенно хуже у пациентов с контролируемой гипертензией, чем у участников с нормальным АД [37]. Метаанализ 8 работ продемонстрировал связь изменений сосудистой жесткости с длительностью заболевания и степенью повышения АД [28]. Однако есть доказательства, что изменения состоя-

ния сосудистой стенки лежат в основе развития и прогрессирования АГ. Так, в недавней работе японских авторов с участием 3172 здоровых мужчин среднего возраста (42 ± 9 лет) без АГ в течение 9-летнего периода наблюдения повышенная артериальная жесткость была связана с риском развития АГ [38]. У пациентов с резистентной АГ выявлено более выраженное изменение сосудов, даже при достижении целевого АД на фоне антигипертензивной терапии [35, 39]. Эти результаты дают важное представление о взаимосвязи между степенью повреждения сосудистой стенки и остаточным риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, независимо от того, хорошо ли она контролируется или резистентна к терапии. В нашем исследовании все пациенты находились на тщательно подобранной антигипертензивной терапии. Кроме того, мы неоднократно контролировали приверженность к терапии. Несмотря на это, часть больных не достигла целевого уровня АД. Именно у них мы обнаружили более высокий КИ по данным МСКТ и большую выраженность ЭД, что, вероятно, обуславливает недостаточную эффективность антигипертензивной терапии.

Выводы

Таким образом, у всех пациентов с резистентной АГ наблюдается нарушение функции эндотелия в виде снижения эндотелийзависимой вазодилатации и повышения индексов сосудистого сопротивления, более выраженное при недостижении целевого уровня АД. Отложение депозитов кальция в сосудистой стенке по результатам МСКТ грудной аорты обнаружено у 100% обследованных больных. КИ больше у пациентов с высоким пульсовым АД, а также при длительности заболевания более 7 лет. Уровень FGF23 статистически значимо связан с повышением индексов сосудистого сопротивления при доплерографии плечевой артерии и выраженностью кальцификации грудной аорты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification-new insights into its mechanism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2685. doi:10.3390/ijms21082685
- Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I et al. The key role of phosphate on vascular calcification. *Toxins (Basel).* 2019;11(4):213. doi:10.3390/toxins11040213
- Tsakali SS, Shanahan CM. Calcinoses: insights from other calcinosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):472–478. doi:10.1097/BOR.0000000000000746

- 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/ajh/hpz193

- Moon I, Jin KN, Kim HL, Suh HJ, Lim WH, Seo JB et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(33): e16802. doi:10.1097/MD.00000000000016802

- Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шибанова И. А., Кокков А. Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3S):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005. [Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA, Kokov AN. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russ J Cardiol.* 2020;25(3S):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005. In Russian].

- 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

- Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):2959–2964. doi:10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4

- Yuan C, Ni L, Zhang C, Hu X, Wu X. Vascular calcification: New insights into endothelial cells. *Microvasc Res.* 2021;134:104105. doi:10.1016/j.mvr.2020.104105

- Милованова Л. Ю., Добросмыслов И. А., Милованов Ю. С. Фомин В. В., Таранова М. В., Козлов В. В. и др. Нарушение соотношения сывороточных уровней фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) / растворимой формы белка Клото (sKlotho) / гликопротеина склеростина — новый маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек, получающих лечение ГД или ГДФ. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):48–54. doi:10.26442/terarkh201890648-54. [Milovanova LY, Dobrosmyslov IA, Milovanov YS, Fomin VV, Taranova MV, Kozlov VV et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) / soluble Klotho protein (sKlotho) / sclerostin glycoprotein ratio disturbance — is a novel risk factor for cardiovascular complications in ESRD patients receiving treatment with regular hemodialysis or hemodiafiltration. *Ther Arch.* 2018;90(6):48–54. doi:10.26442/terarkh201890648-54. In Russian].

- Isakova T, Cai X, Lee J, Mehta R, Zhang X, Yang W et al.; CRIC Study Investigators. Longitudinal evolution of markers of mineral metabolism in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(2):235–244. doi:10.1053/j.ajkd.2019.07.022

- Ghosh S, Luo D, He W, Chen J, Su X, Huang H. Diabetes and calcification: the potential role of anti-diabetic drugs on vascular calcification regression. *Pharmacol Res.* 2020;158:104861. doi:10.1016/j.phrs.2020.104861

- Hori M, Kinoshita Y, Taguchi M, Fukumoto S. Phosphate enhances Fgf23 expression through reactive oxygen species in UMR-106 cells. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(2):132–139. doi:10.1007/s00774-015-0651-9

- Akhabue E, Montag S, Reis JP, Pool LR, Mehta R, Yancy CW et al. FGF23 (Fibroblast Growth Factor-23) and incident hypertension in young and middle-aged adults: the CARDIA Study. *Hypertension.* 2018;72(1):70–76. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11060

- Silswal N, Touchberry CD, Daniel DR, McCarthy DL, Zhang S, Andresen J et al. FGF23 directly impairs endothelium-dependent vasorelaxation by increasing superoxide levels and reducing nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(5):E426–E436. doi:10.1152/ajpendo.00264.2014

16. Six I, Flissi N, Lenglet G, Louvet L, Kamel S, Gallet M et al. Uremic toxins and vascular dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2020;12(6):404. doi:10.3390/toxins12060404B
17. Freundlich M, Gamba G, Rodriguez-Iturbe B. Fibroblast growth factor 23-Klotho and hypertension: experimental and clinical mechanisms. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(10):3007–3022. doi:10.1007/s00467-020-04843-6
18. Poredos P, Jezovnik MK. Structure of atherosclerotic plaques in different vascular territories: clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):125–129. doi:10.2174/1570161115666170227103125
19. 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
20. Gurung R, Choong AM, Woo CC, Foo R, Sorokin V. Genetic and epigenetic mechanisms underlying vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in abdominal aortic aneurysm. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6334. doi:10.3390/ijms21176334
21. Obisesan OH, Osei AD, Berman D, Dardari ZA, Uddin SMI, Dzaye O et al. Thoracic aortic calcium for the prediction of stroke mortality (from the coronary artery calcium consortium). *Am J Cardiol*. 2021;148:16–21. doi:10.1016/j.amjcard.2021.02.038
22. Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471–482. doi:10.1111/joim.12605
23. 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
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
25. 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. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Cooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115.
27. 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(3):243–252.
28. Alsharari R, Lip GYH, Shantsila A. Assessment of arterial stiffness in patients with resistant hypertension: additional insights into the pathophysiology of this condition? *Am J Hypertens*. 2020;33(2):107–115. doi:10.1093/ajh/hpz169
29. Pedrosa JF, Barreto SM, Bittencourt MS, Ribeiro ALP. Anatomical references to evaluate thoracic aorta calcium by computed tomography. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):51. doi:10.1007/s11883-019-0811-9
30. Егшатын Л. В., Мокрышева Н. Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 2. Методы диагностики и эффективность терапии. *Нефрология*. 2018;22(2):50–58. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-2-50-58. [Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 2. The methods of diagnostics and the effectiveness of therapy. *Nephrology*. 2018;22(2):50–58. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-2-50-58. In Russian].
31. Joly L, Mandry D, Verger A, Labat C, Watfa G, Roux V et al. Influence of thoracic aortic inflammation and calcifications on arterial stiffness and cardiac function in older subjects. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(3):347–354. doi:10.1007/s12603-015-0574-0
32. Gaddum NR, Keehn L, Guilcher A, Gomez A, Brett S, Beerbaum P et al. Altered dependence of aortic pulse wave velocity on transmural pressure in hypertension revealing structural change in the aortic wall. *Hypertension*. 2015;65(2):362–369. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04370
33. Cho IJ, Chang HJ, Park HB, Heo R, Shin S, Shim CY et al. Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1633–1641. doi:10.1097/HJH.0000000000000607
34. Hermann DM, Lehmann N, Gronewold J, Bauer M, Mahabadi AA, Weimar C et al.; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):684–690. doi:10.1093/ehjci/jeu293
35. Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1495–1502.
36. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Machado MF, Nogueira RC, Moraes NC et al. Impact of hypertension severity on arterial stiffness, cerebral vasoreactivity, and cognitive performance. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):389–397. doi:10.1590/1980-57642016dn11-040008
37. Ato D, Sawayama T. Factors associated with high brachial-ankle pulse wave velocity in non-hypertensive and appropriately treated hypertensive patients with atherosclerotic risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:383–392. doi:10.2147/VHRM.S144923
38. Tomiyama H, Komatsu S, Shiina K, Matsumoto C, Kimura K, Fujii M et al. Effect of wave reflection and arterial stiffness on the risk of development of hypertension in Japanese men. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10):e008175. doi:10.1161/JAHA.117.008175
39. Cai A, Siddiqui M, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Aortic blood pressure and arterial stiffness in patients with controlled resistant and non-resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(2):167–173. doi:10.1111/jch.13826

Информация об авторах

Литвинова Марина Сергеевна — аспирант кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог МБУЗ КДЦ «Здоровье», ORCID: 0000-0003-2904-0914;

Хаишева Лариса Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2419-4319;

Шлык Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3070-8424;

Абоян Игорь Артемович — доктор медицинских наук, главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье», ORCID: 0000-0002-2798-368X.

Author information

Marina S. Litvinova, MD, Post-Graduate Student, Rostov State Medical University, Cardiologist, Clinical Diagnostic Center “Health”, ORCID: 0000-0003-2904-0914;

Larisa A. Khaisheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-2419-4319;

Sergey V. Shlyk, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-3070-8424;

Igor A. Aboyan, MD, PhD, Head, Clinical Diagnostic Center “Health”, ORCID: 0000-0002-2798-368X.