

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ЛИЦ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

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

²МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить взаимосвязь кальцификации грудного отдела аорты по результатам МСКТ с эндотелиальной дисфункцией и фактором роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 92 пациента с резистентной АГ. Выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), функциональное состояние эндотелия оценено в пробе с реактивной гиперемией, кальциевый индекс (КИ) грудной аорты определяли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), сывороточный уровень FGF-23 — с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты:** на основании СМАД пациенты разделены на группы: 1-я — контролируемой (n=44), 2-я — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Во 2-ой группе выявлено более выраженное нарушение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией и изменения скоростных показателей кровотока. Уровень FGF23 и КИ были выше у лиц с неконтролируемой резистентной АГ. По результатам корреляционно-регрессионного анализа КИ был связан с величиной пульсового давления ($r=0,49$, $p=0,007$), длительностью АГ ($r=0,68$, $p=0,04$) и длительностью регулярной антигипертензивной терапии ($r=-0,33$, $p=0,02$). Обнаружена связь FGF-23 с показателями гемодинамики ПА: с Ved ($r=0,42$, $p=0,003$), PI ($r=0,43$, $p=0,041$) и RI ($r=0,46$, $p=0,025$), а также с КИ ($r=0,76$, $p=0,006$). **Заключение:** у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ выявлено более выраженное снижение ЭЗВД плечевой артерии и повышение индексов сосудистого сопротивления в пробе с реактивной гиперемией, статистически значимое связанное с уровнем FGF23. У лиц с резистентной АГ обнаружена чрезмерная кальцификация грудной аорты по результатам МСКТ. Значения кальциевого индекса выше у пациентов с высоким пульсовым АД, более длительным течением АГ и высоким уровнем FGF23.

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

Для цитирования: Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Взаимосвязь фактора роста фибробластов 23 с кальцификацией грудной аорты по результатам мультиспиральной компьютерной томографии у лиц с резистентной артериальной гипертензией. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(4):40-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-40-47

Контактное лицо: Литвинова Марина Сергеевна, litvinova.m.803@mail.ru

THE RELATIONSHIP OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 WITH CALCIFICATION OF THE THORACIC AORTA ACCORDING TO THE RESULTS OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

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

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

²Clinical Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia

Objective: to evaluate the incidence and severity of thoracic aortic calcification, the relationship with endothelial dysfunction and fibroblast growth factor in patients with resistant arterial hypertension. **Materials and methods:** the study

involved 92 patients with resistant hypertension. Daily monitoring of blood pressure (ABPM) was performed, the functional state of the endothelium was assessed in a sample with reactive hyperemia, the calcium index (CI) of the thoracic aorta was determined using MSCT, and the serum level of FGF-23 was determined using enzyme immunoassay. **Results:** based on ABPM, patients were divided into groups 1st-controlled (n=44) and 2nd-uncontrolled (n=48) resistant AH. In the 2nd group, a more pronounced dysfunction of the endothelium was revealed in the sample with reactive hyperemia and changes in the velocity parameters of blood flow. FGF23 levels and CI were higher in individuals with uncontrolled resistant hypertension. According to the results of correlation-regression analysis, CI was associated with the value of pulse pressure ($r=0.49$, $p=0.007$), the duration of hypertension ($r=0.68$, $p=0.04$) and the duration of regular antihypertensive therapy ($r=-0.33$, $p=0.02$). FGF-23 was found to be associated with PA hemodynamic parameters: with Ved ($r=0.42$, $p=0.003$), PI ($r=0.43$, $p=0.041$) and RI ($r=0.46$, $p=0.025$), as well as with CI ($r=0.76$, $p=0.006$). **Conclusion:** patients with uncontrolled resistant hypertension showed a more pronounced decrease in brachial artery EVR and an increase in vascular resistance indices in the test with reactive hyperemia, which was statistically significantly associated with the level of FGF23. In patients with resistant hypertension, excessive calcification of the thoracic aorta was found according to the results of MSCT. Calcium index values are higher in patients with high pulse BP, longer duration of hypertension and high levels of FGF23.

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

For citation: Litvinova M. S., Khaisheva L. A., Shlyk S. V. The relationship of fibroblast growth factor 23 with calcification of the thoracic aorta according to the results of multislice computed tomography in patients with resistant arterial hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):40-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-40-47

Corresponding author: Marina S. Litvinova, litvinova.m.803@mail.ru

Введение

Многочисленные исследования последних лет убедительно продемонстрировали связь наблюдающейся при заболеваниях сердечно-сосудистой системы внекостной кальцификации с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Вследствие нарушений липидного обмена, а также под воздействием провоспалительных факторов формируется кальцификация интимы, которая признана одним из этапов развития атеросклероза и независимым прогностическим фактором ишемической болезни сердца [2]. Артериосклероз развивается в результате кальцификации медиального слоя сосудистой стенки и сопровождается повышением жёсткости сосудистой стенки, пульсового АД и развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [3], что в конечном итоге способствует прогрессированию сердечной недостаточности [4]. Артериосклероз наблюдается при хронической болезни почек (ХБП), сахарном диабете (СД) и артериальной гипертензии (АГ) [5].

Ранние представления о кальцинозе сосудов предполагали его пассивное формирование вследствие старения, тогда как современные данные свидетельствуют о том, что кальцификация сосудистой стенки протекает активно и регулируется рядом факторов. Одним из ведущих участников регуляции кальцификации признаны гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, способные под влиянием стимулов кальцификации к изменению фенотипа в сторону чрезмерной выработки факторов хондро- и остеогенеза [1, 6]. Также выделены гуморальные регуляторы кальцификации, наиболее изученным из которых признан фактор роста

фибробластов (FGF-23). Его высвобождение из остеобластов регулируется преимущественно динамикой клиренса фосфора. Была продемонстрирована связь FGF-23 с развитием патологической кальцификации у лиц с хронической болезнью почек и сахарным диабетом. Было доказано, что реализация его патологических эффектов в указанных популяциях пациентов обусловлена взаимодействием с трансмембранным белком Klotho [7]. При АГ также обнаружена связь развития кальцификации сосудов с уровнем FGF-23, но независимо от уровня белка Klotho [8]. Высказано предположение, что FGF-23 способен активировать специфические рецепторы FGFR4 и стимулировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым оказывать прямое воздействие на стенку сосудов. Кроме того, выявлено, что активные формы кислорода (АФК) и воспалительные цитокины, такие как ФНО, IL-1 β и IL-6 провоцируют повышение уровня FGF-23 [9].

В отличие от патологической кальцификации при СД и ХБП, обнаруживающейся преимущественно в области бифуркации сосудов, при артериальной гипертензии изменения чаще выявляют в грудном отделе аорты [10]. Исследователи объясняют данный факт как механическим воздействием на сосудистую стенку гемодинамических факторов [11], так и эмбриогенетическими различиями ГМК грудного и брюшного отделов аорты [12]. Одним из наиболее информативным методом оценки кальцификации грудной аорты является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Доказано, что кальциноз грудного отдела аорты, оценённый с помощью МСКТ, является маркером клинической тяжести патологического процесса и не-

зависимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [13].

Как известно, эндотелиальная дисфункция (ЭД) обнаруживается задолго до устойчивого повышения артериального давления и усугубляется по мере прогрессирования АГ. От состояния эндотелия во многом зависит физиологическое функционирование ГМК сосудов, так как эндотелиальные клетки являются основными датчиками патологических триггеров. В ряде работ выявлена связь развития кальцификации сосудов у больных с АГ с выраженностью ЭД [14], в том числе в результате повышения уровня FGF23 [8]. Однако количество клинически значимых результатов в этих исследованиях в связи с небольшим объёмом выборки ограничено. Исследования кальцификации грудной аорты при артериальной гипертензии единичны. К тому же нет работ, посвящённых изучению данных патологических изменений у пациентов с резистентной АГ.

Цель исследования — оценить взаимосвязь кальцификации грудного отдела аорты по результатам МСКТ с эндотелиальной дисфункцией и фактором роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

Настоящее одноцентровое нерандомизированное исследование выполнено на базе Ростовского государственного медицинского университета и МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону в период с 2017 по 2021 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ. На этапе скрининга после исключения симптоматических форм АГ, в том числе пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин./1,73м² по формуле СКД-ЕП и тяжёлой сопутствующей патологией (сахарный диабет, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия III-IV ФК по Канадской классификации, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III-IVФК с фракцией выброса менее 50 %, нарушения ритма сердца), была отобрана группа 151 человек с вероятной резистентной АГ в соответствии с критериями РКО (2020) [15]. Далее в течение 6 месяцев выполнялась коррекция терапии, в связи с чем пациенты посещали врача через 8, 16 и 24 недели. В ходе визитов оценивался дневник самоконтроля, наличие и выраженность побочных эффектов, а также приверженность к лечению с помощью

краткого лекарственного опросника ВМК (Brief Medication Questionnaire). Также был учтён приём препаратов, способных влиять на эффективность антигипертензивной терапии (нестероидные противовоспалительные средства, оральные контрацептивы, симпатомиметики). После исключения псевдорезистентности с помощью суточного мониторирования АД (СМАД, система SchillerBR-102plus, Швеция) по общепринятой стандартной методике в исследование включено 92 пациента (28 мужчин, 30,4%) с истинной резистентной АГ.

С целью оценки функционального состояния эндотелия применяли метод ультразвуковой доплерографии плечевой артерии (ПА) по параметру эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (Celermajer D. S., 1992). Исследование проводили утром в положении лёжа в помещении с комфортной температурой после 5 мин. отдыха и отказа от курения в течение не менее 8 ч. Доплерография всем участникам выполнена стандартным методом одним специалистом. Исходно диаметр плечевой артерии измеряли в конце диастолы желудочков, после чего с помощью манжеты механического тонометра в течение 3 мин. выполнялась компрессия плечевой артерии. Повторные измерения выполнялись через 15, 30, 60 и 90 сек. после декомпрессии. Также исходно и через 90 сек. рассчитывали скоростные гемодинамические показатели (пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), усреднённую максимальную скорость кровотока (TAMX), усреднённую по времени среднюю скорость кровотока (TAMN) и рассчитывали показатель сосудистого сопротивления (индекс резистентности Пурсело (RI)) как отношение разности Vps и Ved к Vps и пульсаторный индекс Гослинга (PI) как отношение Vps и Ved к TAMX). Рассчитывали процентное отношение показателей, полученных через 90 сек. после декомпрессии, к исходным.

Кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты определён по результатам МСКТ, выполненной на 64-спиральном компьютерном томографе («Siemens», Германия). Стандартный протокол включал в себя нативное исследование с толщиной среза 1 мм и последующее сканирование после введения контраста «Омнипак-350» с толщиной среза 0,5 мм. Для расчёта кальциевого индекса по Агатстону использовали специальное компьютерное обеспечение, определяющее КИ как произведение фактора плотности на площадь кальцинированного поражения. Порог обнаружения сосудистого кальция был установлен на уровне 130 HU [16].

Результаты

Всем участникам выполнено общеклиническое лабораторное исследование, в том числе определение уровня фосфора и ионизированного кальция с использованием реагентов производителя по стандартным методикам, определён плазменный уровень FGF-23 методом количественного иммуноферментного анализа с помощью набора Human FGF-23 (C-terminal), поставщик Biomedica, кат. № BI-20702. Диапазон измерения — 0,1–20 пмоль/л, чувствительность — 0,08 пмоль/л.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью Windows 2010 общепринятыми методами с использованием прикладного комплекта программ Microsoft Office, электронных таблиц Excel и статистической программы Statistica 12,0 (StatSoft Inc., США). Исследование характера распределения изучаемых параметров выполнено методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Большинство изучаемых показателей не имело нормального распределения, в связи с чем использовались непараметрические методы анализа. Непараметрические переменные представлены в виде интерквартильного интервала Me (25%; 75%), качественные данные — в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Статистическая значимость подтверждена с помощью критерия Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп. Корреляция между признаками оценена с использованием коэффициента Пирсона. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

На основании результатов СМАД с учётом достижения среднесуточного АД ниже 130/80 мм рт. ст. участники исследования были разделены на две группы: первая — контролируемой (n=44) резистентной АГ, вторая — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Клинико-демографическая оценка групп представлена в таблице 1. Не выявлено различий по основным антропометрическим характеристикам, полу и возрасту, длительности АГ и основным факторам сердечно-сосудистого риска, а также наличию и выраженности поражения органов мишеней (ПОМ). В группе контролируемой резистентной АГ выявлен более длительный анамнез регулярной антигипертензивной терапии. На момент включения в исследование все участники получали комбинированную антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы РААС, диуретики, антагонисты кальциевых каналов и антагонисты альдостероновых рецепторов. Также 56,8% участников в I группе и 58,3% участников во II группе принимали агонист имидазолиновых рецепторов, 45,5% и 43,6% соответственно — принимали β -адреноблокаторы. Среднее количество лекарственных препаратов составило в I группе 4,4 [4,0;4,6], во II — 4,4 [4,1;4,6] ($p=0,673$). Таким образом, качественный и количественный составы терапии были сопоставимы в изучаемых группах, что позволило исключить непосредственное медикаментозное воздействие на изучаемые параметры.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Различия между группами, достоверность p
Возраст, годы	61,0 [56,0;66,0]	62,0 [58,0;67,0]	0,229
Пол (мужской, %)	13 (29,5)	15 (31,3)	0,172
Отягощённая наследственность, %	22 [50]	25 [51,0]	0,443
Длительность АГ, годы	8,0 [6,0;11,0]	9,0 [7,0;14,0]	0,372
Длительность терапии, годы	7,0 [4,0;8,0]	5,0 [4,0;7,0]	0,034
Количество принимаемых препаратов	4,4[4,0;4,6]	4,4[4,1;4,6]	0,673
ИМТ, кг/м ²	31,8 [30,0; 35,8]	29,9 [27,2; 34,3]	0,197
ОТ, см	90,0 [85,0; 98,0]	93,0 [87,0; 104,0]	0,256

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Таблица 2

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

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Различия между группами, достоверность p
СКФ по формуле CKD-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, ммоль/л	345,0 (293,0;387,0)	345,0 [312,0;383,0]	0,737
МАУ, мг/мл	9,0 [6,8;10,7]	10,0 [6,9;11,5]	0,238
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8;6,4]	5,9 [4,8;6,6]	0,522
ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛПВП, 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
Калий, ммоль/л	4,1 [3,7;4,6]	4,1 [3,7;4,5]	0,321
FGF23, ммоль/мл	9,2 [7,1; 11,6]	11,7 [8,5; 15,4]	0,0036

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОХС — общий холестерин, МАУ — микроальбуминурия, МК — мочевиная кислота, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды; FGF-23 — фактор роста фибробластов-23.

Анализ лабораторных данных (табл. 2) не показал статистически значимой разницы между исследуемыми группами, в том числе по уровню микроэлементов и функциональной активности почек. Так, средние значения СКФ составили в первой группе 82,0 [74,0;87,0] мл/мин./1,73м², во второй — 80,0 [71,0;86,0] мл/мин./1,73м² (p=0,112). До включения в исследование в течение 6 месяцев ни один из пациентов не получал статины, при этом результаты липидограммы были сопоставимы. В первой группе выявлены более низкие значения уровня FGF-23 — 9,2 [7,1; 11,6] пмоль/мл, во второй группе — 11,7 [8,5; 15,4] пмоль/мл (p=0,0036).

В группе контролируемой резистентной АГ по результатам МСКТ грудного отдела аорты кальциевый индекс был статистически значимо меньше, чем в группе пациентов, не достигших целевого уровня АД, и составлял 997 [321–1563] против 1367 [533–3324].

В таблице 3 представлены результаты доплерографического измерения кровотока плечевой артерии у лиц с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

Диаметр ПА и пиковая систолическая скорость кровотока до выполнения пробы с реактивной гиперемией в изучаемых группах были сопоставимы. В исходном состоянии выявлены значимые различия по следующим показателям: во второй группе было обнаружено большее снижение Ved (7,5 [6,8; 8,5] см/с в I группе и 5,9 [4,7;6,5] см/с — во II, p= 0,025), повышение PI (2,5 [1,8;3,0] в I группе и 2,8 [2,0;3,3] — во II, p=0,046) и RI (0,88 [0,85; 0,89] в I группе и 0,91 [0,88; 0,92] во II, p= 0,033). После декомпрессии у большинства участников выявлено снижение ЭЗВД, более выраженное у лиц с неконтролируемой резистентной АГ. Увеличение диаметра ПА в % после декомпрессии в I группе составило 8,1 [7,5; 9,3], во II — 7,5 [7,0;8,8] (p= 0,014). После выполнения пробы с реактивной гиперемией во II группе выявлен больший прирост PI и RI, а также скоростных показателей кровотока.

Выполненный корреляционно-регрессионный анализ обнаружил положительную связь умеренной силы КИ с величиной пульсового давления по результатам СМАД (r=0,49, p=0,007), заметную положительную связь с

Таблица 3

Функциональное состояние эндотелий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (Me [25%; 75%])

Параметры	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} , %	8,1 [7,5; 9,3]	7,5 [7,0;8,8]	0,014
Vps, см/с	70,0 [60,0;82,0]	69,0 [60,0; 80,0]	0,081
ΔVps , %	16,0 [15,0;17,0]	15,0 [14,0;16,0]	0,035
Ved, см/с	7,5 [6,8; 8,5]	5,9 [4,7;6,5]	0,025
ΔVed , %	17,0 [12,0; 21,0]	19,0 [14,0;23,0]	0,007
TAMX, см/с	23,0 [22,0;24,0]	23,0 [22,0;24,0]	0,423
PI _{исх} , усл. ед.	2,5 [1,8;3,0]	2,8 [2,0;3,3]	0,046
PI ₉₀ , усл. ед.	2,5 [2,0; 3,1]	3,4 [2,5;3,8]	0,006
RI _{исх} , усл. ед.	0,88 [0,85; 0,89]	0,91 [0,88; 0,92]	0,033
RI ₉₀ , усл. ед.	0,9 [0,8; 1,1]	1,3 [1,1; 1,4]	0,002

Примечание: САГ — артериальная гипертензия, D — диаметр плечевой артерии, Vps — пиковая систолическая скорость кровотока, Ved — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, TAMX — усреднённая максимальная скорость кровотока, PI — пульсаторный индекс Гослинга, RI — индекс резистентности Пурсело.

длительностью АГ ($r=0,68$, $p=0,04$), а также высокую положительную связь с уровнем FGF-23 ($r=0,76$, $p=0,006$). КИ отрицательно коррелировал с анамнестической длительностью антигипертензивной терапии ($r = -0,33$, $p=0,02$). Не было обнаружено связи кальциевого индекса с возрастом участников, уровнем липопротеинов низкой плотности и микроэлементов. Уровень FGF23 положительно коррелировал с возрастом ($r=0,663$, $p=0,017$) и длительностью АГ ($r=0,57$, $p=0,009$). С длительностью АГ были положительно связаны ΔVed ($r=0,45$, $p=0,04$), PI ($r=0,66$, $p=0,003$) и отрицательно — Ved ($r=-0,49$, $p=0,004$). Также обнаружена связь FGF-23 с Ved ($r=0,42$, $p=0,003$), PI ($r=0,43$, $p=0,041$) и RI ($r=0,46$, $p=0,025$).

Обсуждение

Многokратно продемонстрировано, что ассоциированное с эссенциальной АГ поражение артерий крупного и среднего калибра характеризуется усиленным разрушением эластина, повышением содержания коллагена, гликозаминогликанов и кальция. Также наблюдаются гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток, что в итоге приводит к склерозу и фиброзу медиального слоя сосудистой стенки, потенцируя

тем самым снижение эластичности сосудистого русла и повышение периферического сопротивления. Считается, что степень выраженности указанных изменений пропорциональна длительности заболевания и степени повышения АД. Выявлено, что у больных с резистентными формами АГ наблюдается наибольшее повреждение сосудистой стенки даже при достижении на фоне антигипертензивной терапии целевого уровня АД [16].

В последние годы методика МСКТ применяется для обнаружения и количественной оценки кальцификации коронарного русла, а также некоронарных артерий, в частности грудного отдела аорты [17]. Несмотря на использование в количественной оценке кальциноза некоронарных артерий различных подходов [18], наиболее информативным способом прижизненного выявления депозитов кальция признано определение кальциевого индекса методом Агатстона. Этот метод не является рутинным, однако в последние годы увеличивается количество исследований с использованием оценки кальциевого скоринга некоронарных артерий. В публикациях, посвящённых изучению кальцификации грудной аорты у больных с АГ в сравнении с общей популяцией, выявлены больший объём поражения [19] и связь с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [20]. И, хотя критерии

оценки кальцификации грудной аорты пока не разработаны, по аналогии с коронарным кальциевым индексом считается, что $КИ > 300$ можно рассматривать как независимый предиктор неблагоприятных исходов [21].

Обнаружена более выраженная кальцификация грудной аорты у пациентов с резистентной АГ при недостижении целевого уровня артериального давления, что подтверждает связь структурных изменений сосудистой стенки с тяжестью течения АГ. При этом не выявлено существенного влияния возраста на наличие и выраженность кальциноза грудной аорты, тогда как в большинстве опубликованных работ возраст участников был основным фактором чрезмерной кальцификации [13, 20]. Данный факт может быть обусловлен участием в нашем исследовании достаточно однородной группы пациентов, имеющих длительный анамнез тяжелой АГ. Вероятно, ремоделирование сосудистой стенки на фоне стойкого повышения АД вне зависимости от возраста пациентов потенцирует формирование и прогрессирование органной патологии, снижающее эффективность медикаментозной терапии.

Связь прогрессирования АГ и дисфункции эндотелия в настоящее время не вызывает сомнений и свидетельствует о более глубоких функциональных и структурных нарушениях сосудистой стенки. Многочисленные исследования показали, что адаптивные изменения резистивных артерий при длительном повышении артериального давления сопровождаются увеличением периферического сосудистого сопротивления, в том числе у лиц с резистентной АГ [17], с чем, несомненно, согласуется выявленное нами более выраженное снижение ЭЗВД плечевой артерии у пациентов с резистентной АГ при недостижении целевого АД. Обнаруженное в настоящей работе повышение индекса резистентности и пульсационного индекса у лиц с неконтролируемой резистентной АГ при сопоставимых значениях пиковой систолической скорости

кровотока можно расценить как свидетельство вклада гладкомышечных клеток сосудистой стенки в регуляцию сосудистого тонуса.

В основе данного исследования лежит гипотеза о том, что повышенное отложение депозитов кальция в сосудистой стенке может обуславливать резистентность к терапии у больных с АГ. Результаты выполненных экспериментов показывают, что одним из ведущих регуляторов кальцификации сосудов является FGF 23, способный оказывать прямое влияние на сосудистую стенку через активацию специфических рецепторов и снижение продукции оксида азота [8]. В группе пациентов с неконтролируемой АГ нами обнаружена значимая связь FGF23 с кальцификацией грудной аорты и выраженностью ЭД независимо от возраста участников и применяемой антигипертензивной терапии. Полученные результаты могут свидетельствовать о вкладе FGF23 в развитие кальцификации грудной аорты и более тяжелое течение АГ.

Выводы

У пациентов с неконтролируемой резистентной АГ выявлено более выраженное снижение ЭЗВД плечевой артерии и повышение индексов сосудистого сопротивления в пробе с реактивной гиперемией, статистически значимо связанное с уровнем FGF23. У лиц с резистентной АГ обнаружена чрезмерная кальцификация грудной аорты по результатам МСКТ. Значения кальциевого индекса выше у пациентов с высоким пульсовым АД, более длительным течением АГ и высоким уровнем FGF23.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Tsakali SS, Shanahan CM. Calcinosis: insights from other calcinosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):472-478. doi: 10.1097/BOR.0000000000000746
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/ajh/hpz193
4. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(35):4005. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4005
5. 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
6. Jiang H, Li L, Zhang L, Zang G, Sun Z, Wang Z. Role of endothelial cells in vascular calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:895005. doi: 10.3389/fcvm.2022.895005

7. Ivey-Miranda JB, Stewart B, Cox ZL, McCallum W, Maulion C, Gleason O, et al. FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) and Cardiovascular Interactions. *Circ Heart Fail.* 2021;14(11):e008385. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008385
8. Paul S, Wong M, Akhabue E, Mehta RC, Kramer H, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Middle-Aged Adults. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e020196. doi: 10.1161/JAHA.120.020196
9. 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
10. Poredos P, 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
16. 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
17. 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
18. 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):347-54. doi: 10.1007/s12603-015-0574-0
19. Cho JJ, 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):1633-41. doi: 10.1097/HJH.0000000000000607
20. Hermann DM, Lehmann N, Gronewold J, Bauer M, Mahabadi AA, Weimar C, et al. 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):684-90. doi: 10.1093/ehjci/jeu293
21. Hong JS, Tzeng YH, Yin WH, Wu KT, Hsu HY, Lu CF, et al. Automated coronary artery calcium scoring using nested U-Net and focal loss. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:1681-1690. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.025

Информация об авторах

Литвинова Марина Сергеевна, аспирант кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2904-0914.

Хаишева Лариса Анатольевна, д. м. н., профессор кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2419-4319.

Шлык Сергей Владимирович, д. м. н., проф., ректор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3070-8424.

Information about the authors

Marina S. Litvinova, post-graduate student Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; MBUZ Clinical Diagnostic Center "Health", ORCID 0000-0003-2904-0914.

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0002-2419-4319.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0003-3070-8424.

Получено / Received: 23.08.2022

Принято к печати / Accepted: 09.09.2022