

Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей

В.В. Генкель, А.О. Салашенко

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Челябинск

Цель. Оценить значение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости в популяции пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК).

Материал и методы. В исследование были включены 118 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 72 мужчины и 46 женщин (средний возраст — $60,9 \pm 7,1$ лет). Первую группу составили 85 пациентов с ИБС и ААНК, вторую — 33 больных с ИБС и интактными ААНК. Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли методом аппланационной тонометрии. Для оценки градиента сосудистой жесткости рассчитывали отношение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном (СПВкф) и каротидно-радиальном (СПВкр) участках. Всем пациентам проводили триплексное сканирование ААНК на цифровом ультразвуковом сканере экспертного класса «Samsung Medison ЕКО7» (Япония).

Результаты. Средний градиент сосудистой жесткости в первой группе [1,07 (0,93; 1,21)] был достоверно выше, чем во второй группе [0,89 (0,81; 1,00); $p=0,001$]. В первой группе пациентов было достоверно больше больных с инверсией градиента сосудистой жесткости — 63,7% против 28,0% ($p=0,002$). Увеличение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости, вплоть до его инверсии, ассоциировалось со старшим возрастом пациентов ($r=0,259$; $p=0,012$), снижением скорости клубочковой фильтрации ($r=-0,273$; $p=0,01$), увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) бедренных артерий ($r=0,351$; $p=0,002$), а также степенью стенозирования бедренных артерий ($r=0,295$; $p=0,012$) и артерий берцового сегмента ($r=0,305$; $p=0,01$).

Заключение. Пациенты с ИБС и ААНК отличались статистически значимо большими значениями градиента сосудистой жесткости по сравнению с пациентами с ИБС и интактными ААНК. Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости является перспективным маркером ремоделирования сосудов, несущим дополнительную диагностическую и прогностическую информацию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

Ключевые слова. Сосудистая жесткость, скорость пульсовой волны, атеросклероз артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, градиент сосудистой жесткости.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 51-54.

Изменение эластических свойств сосудистой стенки в масштабах артериальной системы кровообращения носит нелинейный и анизотропный характер [1]. В физиологических условиях артериальная жесткость нарастает по направлению от аорты и крупных эластических сосудов к периферическим артериям. Данная закономерность обычно обозначается как «градиент сосудистой жесткости» [2]. Жесткость аорты определяет ее демпфирующие функции, от которых в свою очередь зависит трансформация пульсативного кровотока в аорте в непрерывный капиллярный кровоток и амортизация колебаний артериального давления (АД), предотвращающая их передачу на микроциркуляторное русло [3]. Таким образом, градиент сосудистой жесткости оказывает протективное действие на систему микроциркуляции [4]. Соответственно, снижение или инверсия градиента сосудистой жесткости оказывает повреждающее действие на микроциркуляторное русло и может служить маркером проградентных стадий сосудистого ремоделирования [5].

В клинических исследованиях оценка градиента сосудистой жесткости проводится путем расчета отношения скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном (СПВкф) и каротидно-радиальном (СПВкр) участках. Установлены различные клинические состояния, изменяющие градиент сосудистой жесткости. Так, например, физиологическое старение вызывает увеличение жесткости главным образом аорты и крупных эластических артерий, в то время как жесткость сосудов мышечного типа изменяется незначительно или, напротив, снижается [6]. В ряде исследований показаны снижение или инверсия градиента сосудистой жесткости при хронической болезни почек, сахарном диабете, артериальной гипертензии [7-9]. Важность данного показателя подтверждается его прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятных собы-

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64

тий. В исследовании С. Fortier и соавт. увеличение отношения СПВкф/СПВкр на одно стандартное отклонение у пациентов, получающих лечение гемодиализом, ассоциировалось с увеличением относительно риска смерти от всех причин в 1,43 раза (95% доверительный интервал 1,24-1,64) [12]. Вместе с тем, опубликовано ограниченное число работ, в которых изучался аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости в особых популяциях пациентов, что диктует необходимость проведения дальнейших клинических исследований.

Целью исследования было оценить значение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК).

Материал и методы

В исследование были включены 118 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 72 мужчины и 42 женщины (средний возраст – 60,9±7,1 лет). Первую группу составили 85 пациентов с ИБС и ААНК, вторую – 33 больных с ИБС и интактными АНК (табл. 1). Критерием диагноза ААНК было наличие атеросклеротических бляшек, визуализируемых при триплексном сканировании АНК. В первой группе было достоверно больше мужчин и пациентов с хронической сердечной недостаточностью и достоверно чаще проводилась терапия дезагрегантами и статинами. По остальным показателям две группы не отличались.

Все пациенты заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании, одобренную локальным этическим комитетом. Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гликозилированного гемоглобина, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли с использованием прибора “Нейрософт Поли-Спектр-СРПВ” (г. Иваново, Россия) методом аппланационной тонометрии. Для измерения сосудистой жесткости синхронно регистрировали сфигмограммы сонной, лучевой и бедренной артерий. Одновременно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. Перед регистрацией СПВ измеряли АД методом Н.С. Короткова на обеих конечностях. Каротидно-фemorальную СПВ (СПВкф) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмодатчиками, расположенными над правой сонной и правой бедренной артериями. Каротидно-радиальную СПВ (СПВкр) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмодатчиками, расположенными над правой сонной артерией и правой лучевой артерией в дистальной трети предплечья. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в Европейском консенсусе экспертов по артериальной жесткости и согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [10,11].

Всем пациентам проводили триплексное сканирование АНК на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса “Samsung Medison ЕКО7” (Япония). В продольном и поперечном сечении с обеих сторон осматривали следующие артерии на доступных осмотрах участках: общие бедренные артерии, поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии,

тибиоперинеальный ствол, передние большеберцовые артерии, задние большеберцовые артерии, артерии тыла стопы. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей бедренной артерии измеряли в ручном режиме по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации. Рассчитывали среднюю ТКИМ общих бедренных артерий как среднее значение ТКИМ слева и справа. Степень стенозирования исследуемых сосудов определяли планиметрически в случае выявления атеросклеротических бляшек на доступных осмотрах в В-режиме участках сосудистого русла с использованием гемодинамических доплерографических критериев [13].

Статистическую обработку проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 22. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами рассчитывали критерий согласия Пирсона и критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

В первой группе СПВкр составила в среднем 12,5 (10,2; 13,8) м/с и достоверно не отличалась от таковой во второй группе – 11,7 (10,9; 15,0) м/с ($p=0,301$). Средние значения СПВкф также были сопоставимыми в двух группах – 12,5 (11,0; 15,4) м/с и 11,6 (10,0; 13,0) м/с, соответственно ($p=0,136$). В то же время аортально-брахиальный градиент сосудистой жесткости в первой группе был достоверно выше, чем во второй: 1,07 (0,93; 1,21) и 0,89 (0,81; 1,00), соответственно (рис. 1). Увеличение отношения СПВкф/СПВкр больше единицы свидетельствует об инверсии физиологического градиента сосудистой жесткости. Кроме того, в первой группе пациентов было достоверно больше больных с инверсией градиента сосудистой жесткости – 63,7% против 28,0% ($p=0,002$).

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	ИБС+ААНК (n=85)	ИБС (n=33)	p
Мужчины/женщины	55/30	17/16	0,042
Возраст, лет	64,0 (58,0; 66,0)	60,0 (56,0; 64,0)	0,253
ИМТ, кг/м ²	30,0 (27,0; 32,0)	30,5 (27,2; 32,0)	0,934
Курение, n (%)	38 (44,7%)	9 (27,3%)	0,064
Гипертония, n (%)	84 (98,8)	31 (93,9)	0,320
Диабет 2 типа, n (%)	41 (48,2)	14 (42,4)	0,488
ХСН, n (%)	72 (84,7)	18 (54,5)	0,003
ОХС, ммоль/л	4,73 (3,74; 5,52)	4,25 (3,80; 5,93)	0,542
ХС ЛНП, ммоль/л	2,48 (1,86; 3,37)	2,62 (1,73; 3,99)	0,469
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16 (0,99; 1,38)	1,34 (1,10; 1,54)	0,574
Триглицериды, ммоль/л	1,76 (1,26; 2,32)	1,45 (1,04; 1,90)	0,444
вч-СРБ, мг/л	2,75 (1,12; 5,53)	2,88 (1,44; 5,69)	0,349
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,5 (52,0; 70,0)	64,5 (58,0; 75,0)	0,140
НЬА _с , %	5,40 (4,80; 6,40)	5,40 (4,98; 6,50)	0,618
Ингибиторы РААС, n (%)	69 (81,2)	29 (87,8)	0,481
Дезагреганты, n (%)	80 (94,0)	25 (75,7)	0,001
Бета-блокаторы, n (%)	61 (71,7)	16 (48,5)	0,067
Статины, n (%)	66 (77,6)	17 (51,5)	0,021

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности

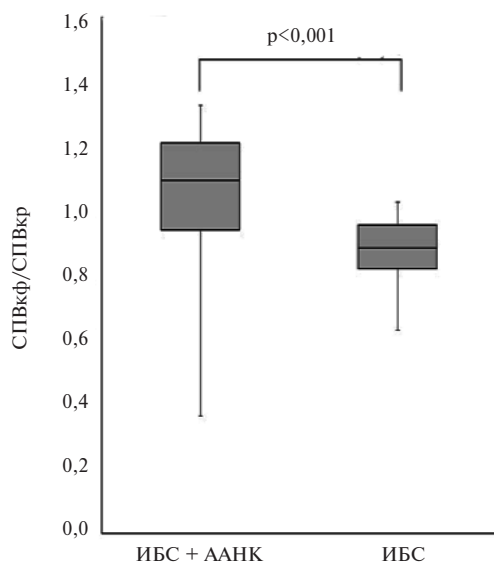


Рис. 1. Градиент сосудистой жесткости у пациентов двух групп

Средняя ТКИМ общей бедренной артерии была статистически значимо выше в первой группе, в то время как различия в степени стенозирования исследуемых сосудов между двумя группами обусловлены дизайном исследования (табл. 2).

С целью выявления взаимосвязей увеличения градиента сосудистой жесткости и некоторых клинико-инструментальных характеристик пациентов был проведен корреляционный анализ. Увеличение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости, вплоть до его инверсии, ассоциировалось со старшим возрастом пациентов ($r=0,259$; $p=0,012$), снижением СКФ ($r=-0,273$; $p=0,01$), увеличением ТКИМ общей бедренной артерии ($r=0,351$; $p=0,002$), а также степенью стенозирования общей бедренной артерии ($r=0,295$; $p=0,012$), поверхностной бедренной артерии ($r=0,301$;

$p=0,01$) и артерий берцового сегмента – передней большеберцовой ($r=0,305$; $p=0,01$) и задней большеберцовой ($r=0,357$; $p=0,002$).

Обсуждение

В последние годы было опубликовано множество работ, в которых постулируется исключительная физиологическая роль аорты в регуляции регионарной и системной гемодинамики, а также важность согласованного взаимодействия в системе “аорта-левый желудочек” [14,15]. Установлена независимая предиктивная ценность аортальной жесткости в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Однако в ряде клинических исследований не подтверждена прогностическая ценность сосудистой жесткости периферических артерий, и ее измерение не рекомендовано для оценки прогноза в клинической практике [11,17]. В сложившейся ситуации важнейшая роль периферических артерий мышечного типа в системной циркуляции будет недооцениваться, что, в свою очередь, будет формировать механистические взгляды на функционирование сердечно-сосудистой системы. Адекватное изучение физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы невозможно без комплексной оценки всех подсистем с учетом их интегративного взаимодействия на уровне организма [12]. В контексте этого, оценка аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости дает возможность изучения особенностей взаимодействия артерий эластического и мышечного типов. Возможно, прогностическая ценность такого подхода будет превосходить ценность метода, основанного на изолированной оценке аортальной жесткости. Так, в работе С. Fortier и соавт. предиктивная ценность коэффициента СПВкф/СПВкр превосходила таковую СПВкф, являющуюся “золотым стандартом” оценки сосудистой жесткости [12]. Это позволило А. Covic и D. Sijorol предположить, что измерение коэффициента СПВкф/СПВкр может стать новым “золотым стандартом” в диагностике сосудистой жесткости [18].

В проведенной нами работе впервые было показано, что у пациентов с ИБС и ААНК коэффициент СПВкф/СПВкр был значительно выше, чем у больных с ИБС и интактными АНК. При этом межгрупповых различий в показателях СПВкф и СПВкр выявлено не было, что свидетельствует в пользу самостоятельной ценности коэффициента СПВкф/СПВкр. На наш взгляд, результаты проведенного исследования демонстрируют важность оценки состояния периферических артерий. В нормальных условиях терминальный отдел брюшной аорты с отходящими от нее магистральными артериями нижних конечностей является местом, вносящим весомый вклад в формирование отраженной пульсовой волны [19]. У пациентов с атеросклеротическим поражением АНК

ТАБЛИЦА 2. Результаты триплексного сканирования АНК у пациентов обеих групп

Показатель	ИБС+ААНК (n=85)	ИБС (n=33)	p
ТКИМ, мм			
правая общая бедренная артерия	1,05 (0,89; 1,20)	0,88 (0,68; 1,05)	0,002
левая общая бедренная артерия	1,10 (0,85; 1,20)	0,90 (0,61; 1,05)	0,0001
общая бедренная артерия (средняя)	1,05 (0,91; 1,19)	0,89 (0,63; 1,04)	0,0001
Стеноз, %			
правая общая бедренная артерия	25,4±17,8	0,00±0,00	0,0001
левая общая бедренная артерия	26,7±18,4	0,00±0,00	0,0001
правая поверхностная бедренная артерия	20,6±17,8	0,00±0,00	0,0001
левая поверхностная бедренная артерия	21,9±19,3	0,00±0,00	0,0001
правая подколенная артерия	22,3±16,5	0,00±0,00	0,0001
левая подколенная артерия	22,2±14,7	0,00±0,00	0,0001
правая передняя большеберцовая артерия	29,5±14,7	0,00±0,00	0,0001
левая передняя большеберцовая артерия	33,1±18,1	0,00±0,00	0,0001
правая задняя большеберцовая артерия	25,9±12,0	0,00±0,00	0,0001
левая задняя большеберцовая артерия	26,7±12,9	0,00±0,00	0,0001

зачастую выявляется также поражение более проксимальных отделов сосудистого русла, включая подвздошные артерии и терминальный отдел брюшной аорты. Это приводит к раннему возвращению отраженной пульсовой волны во время систолы желудочков и росту систолического АД. Данный механизм способствует формированию “порочного круга”, в котором увеличение сосудистой жесткости занимает центральное место. Кроме того, в проведенном исследовании увеличение градиента сосудистой жесткости ассоциировалось с такими важнейшими детерминантами аортальной жесткости, как возраст и СКФ.

Заключение

Пациенты с ИБС и ААНК отличались статистически значимо большими значениями градиента сосудистой жесткости по сравнению с пациентами с ИБС и интактными АНК. Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости является перспективным маркером ремоделирования сосудов, несущим дополнительную диагностическую и прогностическую информацию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588-605.
2. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, et al. Aortic-brachial arterial stiffness gradient and cardiovascular risk in the community: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2017, doi: 10.1161/hypertensionaha.116.08917.
3. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Intern* 2012;82:388-400.
4. Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. *Pulse* 2015; 3:159-66.
5. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-46.
6. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43:1239-45.
7. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension* 2015;65:378-384.
8. Старостина Е.С., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Характеристика маркеров субклинического поражения периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. *Врач-аспирант* 2017; 2(1):148-56.
9. Старостина Е.С., Рохас Т.Э., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Утрата физиологического градиента артериальной жесткости как маркер раннего поражения сосудистого русла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Евразийский кардиологический журнал* 2016;3:172-3.
10. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30(3):445-8.
11. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016;15(2):4-19.
12. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension* 2015;65:378-84.
13. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. *Видар-М* 2015; 392 с.
14. Antonini-Canterin F, Poli F, Vriz O, et al. The ventricular-arterial coupling: From basic pathophysiology to clinical application in the echocardiography laboratory. *J Cardiovasc Echography* 2013;23:91-5.
15. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left ventricular structure and function: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5(3):e002693.
16. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events

and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1318-27.

17. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity: background, method, and clinical evidence. *Pulse (Basel)* 2016;3(3-4):195-204.
18. Covic A, Siriopol D. Pulse wave velocity ratio: the new “gold standard” for measuring arterial stiffness. *Hypertension* 2015;65(2):289-90.
19. Safar ME. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. *Adv Cardiol* 2007;44:199-211

Aortic-brachial arterial stiffness gradient in patients with coronary artery disease and atherosclerosis of lower limb arteries

V.V. Genkel, A.O. Salashenko

Aim. To assess the aortic-brachial arterial stiffness gradient in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of atherosclerosis of lower limb arteries.

Material and methods. We studied 118 patients with stable CAD (72 male and 46 female, average age of 60.9 ± 7.1 years) who were distributed into two groups: 85 patients with CAD and atherosclerosis of lower limb arteries (1st group) and 33 patients with CAD and intact lower limb arteries (2nd group). We measured aortic stiffness and stiffness of muscular arteries by applanation tonometry and the pulse wave velocity in the carotid-femoral (cfPWV) and carotid-radial (crPWV) sections. All patients underwent triplex scanning of lower limb arteries on a digital ultrasound multifunctional diagnostic scanner “Samsung Medison EKO7” (Japan).

Results. The mean aortic-brachial arterial stiffness gradient in the first group [1.07 (0.93, 1.21)] was significantly higher than in the second group [0.89 (0.81, 1.00); $p=0.001$]. In the first group, there were more patients with inversion of aortic-brachial arterial stiffness gradient – 63.7% versus 28.0% ($p=0.002$). An increase in the aortic-brachial arterial stiffness gradient was associated with the older age ($r=0.259$, $p=0.012$), a decrease in the glomerular filtration rate ($r=-0.273$, $p=0.01$), an increase in the intima-media thickness (IMT) ($r=0.351$, $p=0.002$), as well as the degree of stenosis of the femoral arteries ($r=0.295$, $p=0.012$) and the tibial arteries ($r=0.305$, $p=0.01$).

Conclusion. Patients with CAD and atherosclerosis of lower limb arteries had a statistically significantly higher gradient of vascular stiffness compared to patients with CAD and intact lower limb arteries. Aorto-brachial gradient of vascular stiffness is a promising marker of vascular remodeling, which carries additional diagnostic and prognostic information in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases.

Key words. *Vascular stiffness, pulse wave velocity, atherosclerosis of lower limb arteries, coronary artery disease, gradient of vascular stiffness, aortic-brachial stiffness gradient.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 51-54.