

Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией

Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А.

Цель. Оценка тяжести коронарного атеросклероза (КАС) и его ассоциации с биохимическими маркерами фиброза при ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне резистентной артериальной гипертензии (РАГ).

Материал и методы. В исследование включено 39 пациентов с ИБС на фоне РАГ. Всем пациентам проводилось 24-часовое мониторирование артериального давления (АД), измерялись офисные цифры АД. Лабораторная диагностика включала рутинные тесты, а также определение в сыворотке крови липокалина, плазменной концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММП-2, ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа. Наличие у пациентов КАС оценивалось ретроспективно по данным медицинской документации с оценкой протоколов инвазивных коронароангиографий и данных мультиспиральной компьютерной томографии, проведенных не более года назад от момента включения в исследование при условии отсутствия клинических признаков прогрессирования ИБС. Обструктивным атеросклерозом считали сужение коронарных артерий (КА) >50%.

Результаты. Учитывая результаты проведенных ранее коронарографий, пациенты были разделены на две группы. В 1 группе (n=20) стеноз КА составил <50%, во 2 группе (n=19) >50% (p<0,05). Сравниваемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности гипертонии, уровню АД, количеству постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов. Не выявлено отличий в показателях липидного спектра крови, уровню базальной гликемии, мочевой кислоты и частоте перенесенных ранее мозговых катастроф. Однако частота встречаемости сахарного диабета (СД) во 2 группе была значительно выше (p<0,05). Дополнительно выявлено значимое различие в уровнях липокалина и ММП-2 сыворотки крови с более высокими значениями этих показателей у пациентов со стенозирующим КАС (p=0,02).

Заключение. У больных с РАГ с симптомами и признаками ишемии миокарда частота выявления обструктивного КАС по данным коронароангиографий составляет 50%. Наличие у данной категории пациентов СД свидетельствует о более частом обструктивном поражении коронарного русла. Повышение уровня ММП-2 и липокалина у этой категории больных ассоциируется с более тяжелым поражением КА и может рассматриваться в качестве косвенного показателя обструктивного КАС.

Ключевые слова: обструктивный коронарный атеросклероз, фиброз миокарда, резистентная гипертензия, артериальное давление, липокалин, матриксные металлопротеиназы.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Личикаки В. А.* — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Фальковская А. Ю. — д.м.н., руководитель отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Зюбанова И. В. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Манукян М. А. — м.н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Солонская Е. И. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Вторушина А. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Хунхинова С. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Скомкина И. А. — ординатор отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0002-5954-1640.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): manankovalera@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАС — коронарный атеросклероз, ММП-2 — матриксные металлопротеиназы 2 типа, ММП-9 — матриксные металлопротеиназы 9 типа, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 09.03.2023

Рецензия получена 21.04.2023

Принята к публикации 30.04.2023



Для цитирования: Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А. Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5394. doi:10.15829/1560-4071-2023-5394. EDN OPUXND

Features of coronary pathology and its relationship with myocardial fibrosis markers in patients with resistant hypertension

Lichikaki V. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Solonkaya E. I., Vtorushina A. A., Khunhinova S. A., Skomkina I. A.

Aim. To evaluate the severity of coronary atherosclerosis and its association with biochemical markers of fibrosis in patients with coronary artery disease (CAD) and resistant hypertension (RHT).

Material and methods. The study included 39 patients with CAD and RHT. All patients underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring, office BP numbers were measured. Laboratory diagnostics included routine tests, as well as determination of serum lipocalin, plasma concentration of matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP 1). Coronary atherosclerosis in patients was assessed retrospectively according to medical

records with an assessment of the protocols of invasive coronary angiography and multislice computed tomography, performed no more than a year ago from the moment of inclusion in the study with no clinical signs of CAD progression. Obstructive atherosclerosis was considered a coronary artery narrowing by more than 50%.

Results. Considering the results of previous coronary angiography, the patients were divided into two groups. In the first group (n=20), coronary artery stenosis was <50%, in the second (n=19) >50% (p<0,05). The compared groups of patients were comparable in sex, age, duration of hypertension, blood pressure level, and the number of antihypertensive drugs taken. There were no differences in blood lipid profile, basal

glycemia, uric acid levels, and the frequency of previous cerebral accidents. However, the incidence of diabetes in group 2 was significantly higher ($p < 0,05$). Additionally, there was a significant difference in serum levels of lipocalin and MMP-2 with higher values of these indicators in patients with coronary atherosclerosis stenosis ($p = 0,02$).

Conclusion. In patients with RHT with symptoms and signs of myocardial ischemia, the incidence of obstructive coronary atherosclerosis according to coronary angiography is 50%. Diabetes in this category of patients indicates a more frequent obstruction of coronary bed. An increase in the level of MMP-2 and lipocalin in this category of patients is associated with more severe coronary damage and can be considered as an indirect indicator of obstructive coronary atherosclerosis.

Keywords: obstructive coronary atherosclerosis, myocardial fibrosis, resistant hypertension, blood pressure, lipocalin, matrix metalloproteinases.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Lichikaki V.A.* ORCID: 0000-0003-4066-869X, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Zyubanova I. V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Solonskaya E. I. ORCID: 0000-0001-9857-4368, Vtorushina A. A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Khunkhinova S. A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Skomkina I. A. ORCID: 0000-0002-5954-1640.

*Corresponding author:
manankovalera@mail.ru

Received: 09.03.2023 **Revision Received:** 21.04.2023 **Accepted:** 30.04.2023

For citation: Lichikaki V. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Solonskaya E. I., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A. Features of coronary pathology and its relationship with myocardial fibrosis markers in patients with resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(6):5394. doi:10.15829/1560-4071-2023-5394. EDN OPUXND

Ключевые моменты

- Длительная артериальная гипертензия приводит к развитию фиброза миокарда, следствием чего является возникновение клинических состояний, проявляющихся симптомами и признаками ишемии миокарда.
- Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий при резистентной артериальной гипертензии (РАГ) диагностируется в 50% случаев.
- Повышенный уровень матриксных металлопротеиназ, липокалина в сыворотке крови ассоциируются с наиболее высокой частотой выявления обструктивного поражения коронарного русла у больных с РАГ.

Артериальной гипертензии (АГ) придается существенное значение в развитии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Это заболевание приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции, замедлению коронарного кровотока, а также появлению структурных васкулярных изменений, таких как капиллярное разрежение, гипертрофия меди, фиброз артериоларных сосудов сердца, следствием чего являются возникновения клинических состояний, проявляющихся симптомами и признаками ишемии миокарда без обструктивной коронарной болезни сердца [1, 2].

Ишемия миокарда у пациентов с необструктивными коронарными изменениями клинически проявляется микроваскулярной стенокардией и имеет неблагоприятное прогностическое значение, увеличивая вероятность возникновения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, а также развитие различных сердечно-сосудистых событий и рост показателей смертности [3].

Вместе с тем с клинической точки зрения особого внимания заслуживают результаты обширного

Key messages

- Long-term hypertension leads to myocardial fibrosis, resulting in the occurrence of clinical conditions, manifested by symptoms and signs of myocardial ischemia.
- Coronary stenosis in resistant hypertension (RHT) is diagnosed in 50% of cases.
- Elevated serum levels of matrix metalloproteinases and lipocalin are associated with the highest incidence of obstructive coronary disease in patients with RHT.

исследования CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter), включившего 5632 пациента, наблюдаемых в течение 5 лет. Наличие и степень выраженности ИБС определяли с помощью коронарной компьютерной томографической ангиографии миокарда. Всего за время наблюдения было зарегистрировано 798 случаев возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования подтвердили, что риск их появления был повышен уже при необструктивной ИБС (отношение рисков 2,16 для женщин, 2,56 для мужчин, $p < 0,001$ для обоих), однако не менее важно, что он прогрессивно возрастал при обструктивной однососудистой (3,69 и 2,66, $p < 0,001$), двухсосудистой (3,92 и 3,55, $p < 0,001$) и трехсосудистой формах ИБС (5,94 и 4,44, $p < 0,001$) [4].

Определение дополнительного влияния гипертензии на особенности течения АГ показало, что по сравнению с лицами с нормотонией, пациенты с АГ имели большую распространенность обструктивных поражений в 1, 2 или 3 сосудах ($p < 0,001$). Кроме того, у них $\geq 50\%$ стенозов локализовались в проксимальных и средних отделах коронарных артерий (КА).

Протяженность стенозов и количество атеросклеротических бляшек также были более высокими у больных АГ по сравнению с пациентами с нормотензией [5].

Аналогичные результаты были получены при изучении корреляции между ангиографическими особенностями поражения КА с использованием показателей SYNTAX. С этой целью 462 пациента с ИБС с подтвержденным стенозом ($\geq 50\%$) хотя бы одной крупной КА по данным коронароангиографии были разделены на группу больных с ИБС и АГ ($n=306$), и группу пациентов с ИБС и нормотензией ($n=156$). В результате исследования показано, что средние баллы SYNTAX были выше в группе ИБС и АГ ($p<0,05$). Доля сложных, кальцинированных и протяженных диффузных сосудистых поражений, а также общая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений также были выше у данной категории больных ($p<0,05$) [6].

Наиболее неблагоприятным является прогноз у пациентов с резистентной АГ (РАГ). Последнее обширное исследование, посвященное изучению этой проблемы, включило 9612 участников. Было показано, что по результатам 19-летнего наблюдения в когорте людей с РАГ без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе повышен риск возникновения общей смертности и госпитализаций по поводу инфаркта миокарда, инсульта или сердечной недостаточности, вне зависимости от достижения целевых уровней артериального давления (АД) на фоне лечения. Таким образом, независимо от критериев диагностики, наличие РАГ значительно повышало долгосрочный риск возникновения кардиоцеребральных осложнений заболевания [7].

В механизмах формирования коронарного атеросклероза (КАС) наряду с традиционными факторами риска существенное значение придается иммуновоспалительным и нейрогуморальным нарушениям, возникающим в ответ на повреждение эндотелия на фоне длительного стойкого повышения АД. Процесс воспаления сопровождается выделением значительного количества цитокинов, матриксных металлопротеиназ, способствующих формированию фиброза и повышению сосудистой жесткости. Также немаловажная роль в патогенезе атеросклеротического поражения придается транспортному белку липокалину, который, согласно некоторым данным, считается значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пожилых людей. Однако остается недостаточно изученной роль этих биохимических маркеров в прогрессировании атеросклероза у больных с РАГ в условиях высокой гемодинамической нагрузки на КА.

В связи с этим целью данной работы была оценка тяжести КАС у пациентов с ИБС в сочетании с РАГ и определение биохимических маркеров фиброза у данной категории больных.

Материал и методы

В ретроспективное исследование, проводимое на базе НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, включено 39 пациентов с РАГ и сохранением высоких цифр АД на фоне комбинированной терапии. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом, у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критериями исключения были симптоматический характер гипертензии, возраст пациентов старше 80 и моложе 40 лет, уровень АД $<150/90$ мм рт.ст. при условии постоянного приема ≥ 3 антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, хроническая болезнь почек IV-V стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин). Сбор данных осуществлялся в отделении артериальных гипертензий с 2011 по 2021 гг.

Всем пациентам проводилось суточное 24-часовое мониторирование АД с использованием осцилометрического метода аппаратом АВРМ-05, измерялись офисные цифры АД. Лабораторная диагностика включала рутинные тесты с измерением уровня глюкозы крови, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, оценку уровня мочевой кислоты, липидного спектра крови ферментативным методом с использованием наборов Bioson (Германия). Определение липокалина в сыворотке крови, плазменной концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММП-2, ММП-9), а также тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа осуществлялось иммуноферментным анализом (наборы R&D Systems и Affymetrix eBioscience, США).

Наличие у пациентов КАС оценивалось ретроспективно по данным медицинской документации с оценкой протоколов инвазивных коронароангиографий и данных компьютерно-томографических исследований, проведенных не более года назад от момента включения в исследование при условии отсутствия клинических признаков прогрессирования ИБС. Обструктивным атеросклерозом считали сужение КА $>50\%$, основываясь на результатах различных многоцентровых международных исследований [8].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение и $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана, LQ и UQ — нижний и верхний квартили. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для проверки равенства средних значений в двух выборках среди параметрических переменных применялся t -критерий Стьюдента. При получении ненормального распределения использовали непараметри-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Стеноз КА <50%, (n=20)	Стеноз КА ≥50%, (n=19)	p
Мужчины, n (%)	10 (43,8%)	9 (47,3%)	0,62
Женщины, n (%)	13 (56,5%)	10 (52,6%)	0,51
Возраст, годы (M±SD)	59,57±8,3	62,79±7,6	0,20
Стаж АГ, годы (M±SD)	22,9±13,7	22,3±13,8	0,88
СД 2 типа, n (%)	10 (43,8%)	14 (64,2%)	0,04
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	6,8±1,1	7,2±2,0	0,51
HbA _{1c} , % (M±SD)	6,3±1,2	7,3±1,0	0,05
Мочевая кислота, ммоль/л, (M±SD)	376,0±159,5	316,5±136,5	0,29
Общий холестерин, ммоль/л, (M±SD)	4,9±1,5	4,7±1,3	0,82
ЛНП, ммоль/л, (M±SD)	2,4±0,9	2,8±1,3	0,60
ЛВП, ммоль/л, (M±SD)	0,9±0,3	0,9±0,2	0,88
ГЛЖ, n (%)	20 (86,9%)	16 (84,2%)	0,36
рСКФ (формула СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	71,36±17,8	71,4±20,5	0,99
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (8,6%)	1 (5,2%)	0,66
Количество антигипертензивных препаратов (M±SD)	4,1±1,3	3,8±1,8	0,65
24-САД, мм рт.ст.	159,4 [151,0; 167,0]	153,5 [144,0; 164,0]	0,15
24-ДАД, мм рт.ст.	86,9 [83,0; 93,0]	82,0 [74,0; 100,0]	0,16

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КА — коронарная артерия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Оценка системы матриксных протеиназ, липокалина в исследуемых группах больных

Показатель	Стеноз КА <50%, (n=20)	Стеноз КА ≥50%, (n=19)	p
Липокалин, нг/мл	21,6±6,1	43,6±16,7	0,02
ММП-2, нг/мл	252,0±51,7	305,6±67,2	0,04
ММП-9, нг/мл	349,2±289,5	441,1±396,9	0,52
ТИМП-1, нг/мл	420,08±210,2	456,7±234,7	0,70

Сокращения: КА — коронарная артерия, ММП2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМП1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

ческие критерии, сравнение данных в этих выборках осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни. С учетом ограничений сравнительного метода использовался метод расчета коэффициентов парных корреляций Пирсона, а при ненормальном распределении переменных — по Спирмену. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование выполнено за счет средств гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ, госрегистрации: № 122020300043-1 от 03.02.2022.

Результаты

Учитывая результаты проведенных ранее коронарографий, пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В 1 группе (n=20) стеноз КА составил <50%, во 2 группе (n=19) стеноз КА был ≥50% ($p > 0,05$).

Сравниваемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стажу гипертонии, количеству постоянно принимаемых антигипертензивных пре-

паратов (табл. 1). Также не выявлено отличий в показателях липидного спектра крови, уровню базальной гликемии, мочевой кислоты и частоте перенесенных ранее мозговых катастроф. Однако частота встречаемости сахарного диабета (СД) во 2 группе была значительно выше ($p < 0,05$). По результатам суточного мониторирования уровни систолического и диастолического АД в целом за сутки и по циркадным ритмам существенно не отличались.

Проведена оценка биохимических маркеров фиброза в двух полученных группах. Отмечается значимое различие в уровнях липокалина сыворотки крови с более высокими его значениями у пациентов со стенозирующим КАС ($p = 0,02$). Показатели ММП-9, а также тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа существенно не отличались по группам (табл. 2). При этом у больных с обструктивным атеросклерозом уровень липокалина был >27 нг/мл, а значения ММП-2 в среднем превышали 300 нг/мл.

Нами получено значимое различие в группах по уровню ММП-2, также с повышением данного маркера у пациентов с обструктивной формой ИБС ($p=0,04$). При сравнении лиц с СД и без в этой группе больных значимого различия по уровню АД, показателям биохимических маркеров фиброза выявлено не было.

Обсуждение

Оценка роли гипертензии в развитии коронарной патологии, несмотря на значительное число исследований, посвященных изучению этого вопроса, остается актуальной проблемой клинической кардиологии. Значительный прогресс достигнут в последние годы при сопоставлении показателей селективной и компьютерной коронарографии у пациентов с нормотензией и у больных с АГ, причем тяжелые формы этого заболевания, в т.ч. резистентная к медикаментозной терапии АГ, ассоциируются с наиболее высокой частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее характер ангиографических изменений коронарного русла у пациентов с РАГ до настоящего времени остается недостаточно изученным. В нашей работе впервые представлены данные о частоте выявления обструктивных и необструктивных форм атеросклеротических поражений КА у больных с резистентной гипертензией. Важной особенностью исследования стало сопоставление степени выраженности ангиографических изменений у пациентов, не различающихся по основным клиническим показателям, в т.ч. длительности заболевания, показателям липидного обмена и уровню систолического АД, по данным его суточного мониторинга.

Документированная нами более высокая частота встречаемости СД у лиц с обструктивным атеросклерозом была вполне ожидаемой, подтверждая отягощающее влияние этого заболевания на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений и повышения вероятности обструкции КА [9].

Вместе с тем анализ биохимических показателей выявил достаточно существенные различия между сравниваемыми группами больных.

Согласно современным представлениям липокалин это биоактивный гормон, экспрессируемый в жировой ткани, нейтрофилах и макрофагах, повышающий уровень воспалительных цитокинов и являющийся ранним биомаркером диагностики острого повреждения почек и прогнозирования риска развития острой почечной недостаточности. Однако в настоящее время все больше появляется данных о его способности оказывать также проатеросклеротическое действие. В нашем исследовании обнаружено, в частности, достоверное возрастание уровня липокалина у пациентов с обструктивным поражением коронарных сосудов. Возрастание уровней ММП

играет существенную роль в механизмах формирования сосудистой патологии. Их активация при повреждении эндотелия кровеносных сосудов приводит к пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, васкулярной дисфункции и нарушению обмена эластина и коллагена, следствием чего является сосудистое ремоделирование [10].

Особенно большое значение придается АГ, поскольку в ответ на гемодинамическую нагрузку артериальные сосуды изменяют свою толщину, состав и эластические свойства. Жесткость магистральных артерий, развивающаяся при этом заболевании, обусловлена изменением состава и физических свойств структурных белков сосудистой стенки, особенно, коллагена и эластина, отвечающих за структурную устойчивость и эластичность сосудов [11]. Повышение уровней ММП-2, обладающей наиболее выраженной протеолитической активностью, приводит к деградации эластина с последующей потерей эластичности сосудов и возрастанием их жесткости, что предрасполагает к развитию атеросклеротических процессов [12, 13]. Более того, согласно современным представлениям, ММП играют значимую патогенетическую роль на всех стадиях атеросклероза вследствие воспаления сосудов, эндотелиальной дисфункции, миграции гладкомышечных клеток, кальцификации бляшек, деградации внеклеточного матрикса, с последующей активацией и дестабилизацией атеросклеротических бляшек [14]. В данном контексте обнаружение повышенных уровней ММП-2 и липокалина у пациентов с РАГ и признаками коронарной патологии повышает вероятность обструктивного КАС, что можно рассматривать в качестве возможных терапевтических мишеней.

С клинической точки зрения важно отметить, что результаты выполненного исследования впервые позволяют аргументированно обсуждать возможное диагностическое значение определения уровней ММП-2 и липокалина крови. Однако наше исследование было ограничено малым объемом выборки, а также отсутствием группы сравнения, представленной пациентами с ИБС в сочетании с контролируемой АГ. Полученные данные позволили бы более наглядно показать роль РАГ в тяжести прогрессирования КАС, а также выявить возможную зависимость повышенного уровня выбранных маркеров фиброза от количества стенозирующих КА у больных с резистентной гипертензией, что обосновывает необходимость дальнейших исследований по данной тематике.

Трудности определения оптимальной диагностической тактики у пациентов с АГ, особенно при выраженных формах заболевания, хорошо известны. Клинически значимым результатом является обнаружение макрососудистой формы ИБС, с наличием обструктивных атеросклеротических бляшек, поскольку это предоставляет возможность проведения эффек-

тивной реваскуляризации. Вместе с тем известно, что при проведении ангиографии у значительного числа пациентов с симптомами и признаками ишемии миокарда не определяют наличие стенозирующего изменения КА [15]. В нашем исследовании доля таких больных составила 50%. Наиболее частой причиной этого является АГ, при этом ангиографическое подтверждение микрососудистой формы коронарной патологии не оказывает существенного влияния на тактику последующего терапевтического лечения. В связи с этим клиническая значимость выявления повышенного уровня липокалина и ММП-2 при РАГ с симптомами и признаками ишемии миокарда заключается в возможности прогнозирования обструктивного характера поражения КА.

Литература/References

1. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880. doi:10.3390/jcm9092880.
2. Zhou W, Brown J, Bajaj N, et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a sub-clinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2366-75. doi:10.1093/eurheartj/ehaa191.
3. Mehta PK, Quesada O, Al-Badri A, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2022;348:1-8. doi:10.1016/j.ijcard.2021.12.013.
4. Schulman-Marcus J, Hartaigh B, Gransar H, et al. Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: The CONFIRM Long-Term Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):364-72. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.010.
5. Nakanishi R, Baskaran L, Gransar H, et al. The relationship of hypertension to coronary atherosclerosis and cardiac events in patients with coronary CT angiography. *Hypertension*. 2017;70(2):293-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09402.
6. Zhang JX, Dong HZ, Chen BW, et al. Characteristics of coronary arterial lesions in patients with coronary heart disease and hypertension. *Springerplus*. 2016;5(1):1208. doi:10.1186/s40064-016-2828-7.
7. Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J*. 2018;39(11):934-41. doi:10.1093/eurheartj/ehx774.
8. Berge CA, Eskerud I, Almeland EB, et al. Relationship between hypertension and non-obstructive coronary artery disease in chronic coronary syndrome (the NORIC registry). *PLoS One*. 2022;17(1):e0262290. doi:10.1371/journal.pone.0262290.
9. Falkovskaya AY, Zyubanova IV, Manukyan MA, et al. Hypertension and diabetes mellitus: Clinical and pathogenetic features and state-of-the-art high-tech treatment capabilities (Review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):14-22. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Манукян М.А. и др. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):14-22. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-14-22.
10. Pakhtusov NN, Yusupova AO, Zhanov KA, et al. Evaluation of fibrosis markers as a potential method for diagnosing non-obstructive coronary artery disease in patients with stable coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;8(6):630-7. (In Russ.) Плхтусов Н.Н., Юсупова А.О., Жбанов К.А. и др. Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики неструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;8(6):630-7. doi:10.20996/1819-6446-2022-11-01.
11. Cai Z, Gong Z, Li L, et al. Vascular extracellular matrix remodeling and hypertension. *Antioxid. Redox Signal*. 2020;34(10):765-83. doi:10.1089/ars.2020.8110.
12. Wang X, Khalil R. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002.
13. Gritsenko OV, Chumakova GA, Ponasenko AV, et al. Some molecular genetic risk factors for myocardial fibrosis (Literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):56-64. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Понасенко А.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):56-64. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64.
14. Kremastiotis G, Ishita Handa I, Jackson C, et al. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):23081. doi:10.1038/s41598-021-02508-4.
15. Fu B, Wei X, Lin Y, et al. Pathophysiologic Basis and Diagnostic Approaches for Ischemia With Non-obstructive Coronary Arteries: A Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:731059. doi:10.3389/fcvm.2022.731059.

Заключение

У больных с РАГ с симптомами и признаками ишемии миокарда частота выявления обструктивного КАС по данным коронароангиографии составляет 50%. Наличие у данной категории пациентов СД свидетельствует о более частом обструктивном поражении коронарного русла. Повышение уровня ММП-2 и липокалина у этой категории больных ассоциируется с более тяжелым поражением КА и может рассматриваться в качестве косвенного показателя обструктивного КАС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.