

Генкель В. В., Шапошник И. И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СКОРОСТИ СДВИГА В СОННОЙ АРТЕРИИ КАК МАРКЕР СИСТЕМНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Ключевые слова: скорость сдвига, атеросклероз, периферические артерии, сердечно-сосудистые заболевания.

Ссылка для цитирования: Генкель В. В., Шапошник И. И. Показатели эндотелиальной скорости сдвига в сонной артерии как маркер системного атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. *Кардиология*. 2019;59(5):45–52.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить возможность использования скорости сдвига на эндотелии (ССЭ) сонной артерии в качестве маркера системного атеросклероза и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Материалы и методы.** В исследование включили 200 пациентов с различным риском развития ССЗ, из которых 142 пациента имели одно или более атеросклеротических ССЗ. Всем пациентам проводили ультразвуковое сканирование сонных артерий (СА) и артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса. Каротидную ССЭ определяли при ультразвуковом сканировании СА в соответствии с законом Хагена–Пуазейля. **Результаты.** ССЭ в исследуемой когорте пациентов составляла $434 \pm 139 \text{ с}^{-1}$. По результатам ROC-анализа было установлено, что ССЭ ниже порогового значения 300 с^{-1} позволяла прогнозировать у пациента атеросклеротическое ССЗ с чувствительностью 97,1% и специфичностью 84,6%. ЭСС менее 300 с^{-1} ассоциировалась с увеличением относительного риска (ОР) наличия у пациента атеросклеротических ССЗ в 11,2 раза (при 95% доверительном интервале от 1,26 до 99,3; $p=0,03$) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, высокочувствительного С-реактивного белка, толщина интимы–медии общей сонной артерии. Модель, включающая каротидную ССЭ, а также такие факторы, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, пол, возраст пациента и скорость клубочковой фильтрации, позволяют диагностировать сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий с чувствительностью 73,1% и специфичностью 90,3%. **Заключение.** Оценка ССЭ сонной артерии позволяет с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью диагностировать у пациентов сочетанный атеросклероз периферических артерий и атеросклеротических ССЗ.

Genkel V. V., Shaposhnik I. I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

CAROTID WALL SHEAR RATE AS A MARKER OF SYSTEMIC ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE

Keywords: wall shear rate; atherosclerosis; peripheral arteries; cardiovascular diseases.

For citation: Genkel V. V., Shaposhnik I. I. Carotid Wall Shear Rate as a Marker of Systemic Atherosclerosis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Kardiologiya*. 2019;59(5):45–52.

SUMMARY

Aim: to assess possibility of the use of carotid wall shear rate (WSR) as a marker of systemic atherosclerosis and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). **Materials and methods.** We included into this study 200 patients with different cardiovascular risk (142 patients already had one or more ASCVD). All patients underwent ultrasound scanning of carotid and lower limb arteries with measurement of the ankle-brachial index. Carotid WSR was determined during ultrasonic scanning of carotid arteries in accordance with the Hagen-Poiseuille law. **Results.** Mean WSR value in this cohort of patients was $434 \pm 139 \text{ s}^{-1}$. Based on the results of the ROC-analysis, it was found that WSR below the threshold value of 300 s^{-1} allowed to predict the presence of ASCVD with sensitivity of 97.1% and specificity of 84.6%. WSR $< 300 \text{ s}^{-1}$ was associated with relative risk (RR) of ASCVD presence 11.2 (95% CI 1.26–99.3, $p=0.03$), adjusted for factors such as sex, age, smoking, obesity, hypertension, estimated glomerular filtration rate (eGFR), low density lipoprotein cholesterol, and high sensitivity C-reactive protein, carotid intima-media thickness. The model which included carotid WSR, as well as factors such as the presence of type 2 diabetes, obesity, sex, age, eGFR, allowed to diagnose combined atherosclerotic lesions of peripheral arteries with a sensitivity of 73.1% and a specificity of 90.3%. **Conclusion.** Evaluation of the carotid WSR allows to diagnose with satisfactory sensitivity and specificity the presence of combined atherosclerosis of peripheral arteries and ASCVD.

Information about the corresponding author:

Genkel Vadim V. – research assistant. E-mail: henkel-07@mail.ru

Ранняя диагностика системного атеросклероза является важнейшей мерой в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что способствует своевременному началу и расширению профилактических мероприятий. Использование различных неинвазивных маркеров, в том числе при ультразвуковом сканировании артерий каротидного бассейна, в течение многих лет является неотъемлемым компонентом в системе оценки риска развития ССО в различных популяциях пациентов. Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) наряду с выявлением атеросклеротических бляшек (АСБ) длительное время регулярно проводили в клинической практике с целью оценки риска развития ССО. Однако по ряду веских причин в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2016 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ССО регулярная оценка ТКИМ ОСА с целью оценки риска не рекомендуется (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) [1]. Это придает особое значение поиску и внедрению в клиническую практику новых неинвазивных маркеров, отражающих ремоделирование сердечно-сосудистой системы и тяжесть системного атеросклероза [2].

Напряжение сдвига на эндотелии (НСЭ) – сила, возникающая в результате тангенциального действия вязкостных сил на эндотелиальные клетки, генерируемая движущимся потоком крови в сосуде [3]. В соответствии с законом Хагена–Пуазейля НСЭ прямо пропорционально вязкости крови и скорости сдвига – градиенту скорости, с которыми слои жидкости в потоке движутся относительно друг друга, увеличиваясь по направлению от стенки сосуда к его центру [4, 5]. НСЭ, генерируемое током крови, посредством механотрансдукции запускает каскад биохимических реакций и влияет на многочисленные сигнальные пути, результатом чего является изменение метаболизма клетки вплоть до трансформации фенотипа эндотелиоцита [6, 7]. Доказана важнейшая роль НСЭ и скорости сдвига на этапах инициации, прогрессирования и дестабилизации атеросклеротического поражения сосудов, установлен локальный проатерогенный профиль кровотока, характеризующийся снижением скорости и напряжения сдвига, увеличением индекса осцилляционного напряжения сдвига [8]. При этом скорость сдвига на эндотелии (ССЭ) имеет комплексное диагностическое значение. Во-первых, ЭСС является адекватным суррогатным маркером напряжения сдвига, позволяющим косвенно оценивать его без прямого инвазивного определения вязкости крови. Во-вторых, ЭСС характеризует время, в течение которого поток крови и содержащиеся в нем атерогенные компоненты задерживаются над конкретным участком сосудистой стенки и, следовательно, определяют локальную концентрацию проатерогенных веществ и скорости химических реакций

в сосудистой стенке [9, 10]. В целом ряде клинических исследований установлена исключительная диагностическая ценность ССЭ и НСЭ в отношении атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов в различных категориях пациентов [11]. Требуются дальнейшие исследования, направленные на уточнение роли ЭСС в качестве маркера системного атеросклероза.

Цель исследования: оценить возможность использования ССЭ сонной артерии в качестве маркера системного атеросклероза и атеросклеротических ССЗ.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–75 лет, прошедших ультразвуковое исследование на базе МАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 Челябинска, подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 200 пациентов с различным риском развития ССО: 11 (5,5%) – с низким риском (риск по шкале SCORE <1%); 47 (23,5%) – с высоким риском (у 6 пациентов – один выраженный фактор риска развития ССЗ; у 22 – хроническая болезнь почек умеренной тяжести, скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²; у 18 – риск развития ССО по шкале SCORE 5–9%); 142 – с очень высоким риском (у 132 – ишемическая болезнь сердца – ИБС, у 10 – цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе). Оценку риска развития ССО проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике от 2016 г. [1].

Критериями исключения являлись острый коронарный синдром; острые нарушения мозгового кровообращения; тяжелые нарушения функции печени, почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,72 м²); оперативные вмешательства в предшествующие 3 мес; злокачественные новообразования.

В план лабораторного исследования входило определение следующих показателей: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ); креатинин сыворотки крови с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕПІ; высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ); гликированный гемоглобин; фибриноген.

Всем пациентам проводили ультразвуковое дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (АНК). Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: ОСА с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА), общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные

артерии (ПКА), артерии берцового сегмента и тыла стопы. ТКИМ ОСА определяли в автоматическом режиме с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. ТКИМ ОБА и ПБА измеряли в ручном режиме по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации сосуда. Среднюю ТКИМ ОСА (ТКИМ_{ср}) определяли по формуле:

$$ТКИМ_{ср} = (ТКИМ\text{ ОСА}_{слева} + ТКИМ\text{ ОСА}_{справа}) / 2.$$

АСБ считали фокальное увеличение ТКИМ более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [12]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и с использованием гемодинамических доплерографических критериев. Процент стенозирования определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СуммСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов СА с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МакСтСА). Исследования сосудов проводили на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса Samsung Medison ЕКО7.

Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления проводили в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца [13]. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли в доплерографическом режиме. Последовательно измеряли АД сначала на правом плече, затем – на правой нижней конечности, располагая датчик сначала над задней большеберцовой артерией, потом – над артерией тыла стопы. В дальнейшем измеряли САД на левой нижней конечности и левой руке. Для расчета ЛПИ использовали наибольшее САД на одной из артерий нижней конечности и наибольшее значение САД на одной из верхних конечностей.

ЭСС сонной артерии определяли при ультразвуковом сканировании артерий каротидного бассейна. Достигали оптимальной визуализации правой ОСА в В-режиме в продольном сечении. Затем в М-режиме в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА измеряли систолический диаметр ОСА, после чего оценивали пиковую систолическую скорость кровотока в импульсном доплеровском режиме.

ЭСС рассчитывали по формуле:

$$Скорость\ сдвига = (4 \times V_{ps}) / D_s,$$

где V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока в ОСА, D_s – систолический диаметр ОСА.

Данная формула является производным уравнения Хагена–Пуазейля для определения напряжения сдвига:

$$Напряжение\ сдвига = 4\eta q r^3,$$

где η – вязкость крови, q – объемная скорость кровотока, r – радиус сосуда.

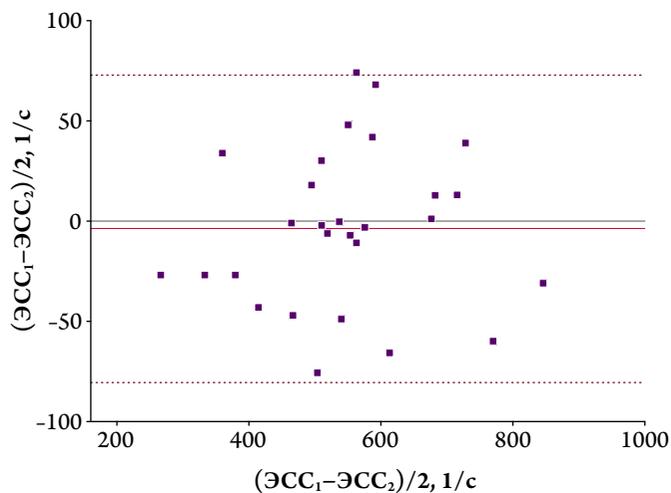
Коэффициент, равный 4, используется в формуле в случае, если оценивается пиковая систолическая скорость кровотока; коэффициент, равный 8, – в случае использования средней скорости кровотока [4].

Воспроизводимость измерения ЭСС одним оператором оценивали по методу Блэнда–Алмана (рис. 1). Одним оператором было проведено 28 исследований у здоровых добровольцев с временным промежутком между расчетами, составляющим 24 ч.

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют о высокой воспроизводимости исследования, выполняемого одним оператором, так как большинство значений разницы показателей попадают в интервал $\pm 1,96$ SD.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали множественный логистический регрессионный

Рисунок 1. График Блэнда–Алмана воспроизводимости значений ЭСС.



ЭСС₁ – скорость сдвига на эндотелии при первом измерении; ЭСС₂ – скорость сдвига на эндотелии при втором измерении.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=200)

Показатель	Значение
Возраст, годы	60,0 [53,0; 66,0]
Мужчины/женщины	110 (55)/90 (45)
ИМТ, кг/м ²	28,7 [25,0; 31,3]
Ожирение	78 (39)
Окружность талии, см	95,0 [84,0; 104]
Курение	63 (31,5)
Ишемическая болезнь сердца	132 (66)
Постинфарктный кардиосклероз	60 (30)
Реваскуляризация миокарда	51 (25,5)
Инсульт в анамнезе	12 (6)
Сахарный диабет 2-го типа	74 (37)
Артериальная гипертензия	172 (86)
Хроническая сердечная недостаточность	113 (56,5)
Антиагреганты	143 (71,5)
β-Адреноблокаторы	114 (57)
Ингибиторы РААС	140 (70)
Диуретики	32 (16)
Статины	122 (61)
Пероральные сахароснижающие препараты	49 (24,5)
Инсулинотерапи	26 (13)
ОХС, ммоль/л	5,02 [3,96; 5,90]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,96 [1,96; 3,81]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23 [1,03; 1,55]
ТГ, ммоль/л	1,54 [1,10; 2,07]
Вч-СРБ, мг/л	1,89 [0,87; 4,10]
Фибриноген, г/л	3,33 [2,85; 4,03]
Гликированный гемоглобин, %	5,30 [4,70; 5,95]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	59,0 [51,0; 70,0]

Данные представлены в виде (Me) [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютного числа больных (%). ИМТ – индекс массы тела; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

анализ, позволяющий выявить зависимость бинарной категориальной переменной от ряда других переменных, как непрерывных, так и категориальных. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95% достоверным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Подробная клиническая и лабораторная характеристика пациентов исследуемой когорты представлена в табл. 1.

Таким образом, обусловленные атеросклерозом ССЗ были диагностированы у 71% пациентов. При этом

Таблица 2. Данные ультразвукового сканирования периферических артерий (n=200)

Показатель	Значение
ТКИМср ОСА, мм	0,90 [0,77; 1,00]
АСБ в сонных артериях	152 (76,0)
Билатеральное поражение ОСА	85 (42,5)
Билатеральное поражение ВСА	60 (30,0)
МаксСтСА, %	35,0 [21,0; 43,0]
СумСтСА, %	58,0 [21,0; 117]
ТКИМср ОБА, мм	0,96 [0,78; 1,10]
ТКИМср ПБА, мм	0,66 [0,56; 0,82]
АСБ в АНК	133 (66,5)
ЛПИ <0,9	39 (19,5)
АСБ в ОБА	119 (59,5)
Билатеральное поражение ОБА	66 (33)
Стеноз ЛОБА, %	18,0 [0,00; 35,0]
Стеноз ПОБА, %	0,00 [0,00; 34,7]
АСБ в ПБА	75 (37,5)
Билатеральное поражение ПБА	42 (21)
Стеноз ЛПБА, %	0,00 [0,00; 30,0]
Стеноз ППБА, %	0,00 [0,00; 30,7]
АСБ в ПКА	74 (37)
Билатеральное поражение ПКА	40 (20)
Стеноз ЛПКА, %	0,00 [0,00; 35,0]
Стеноз ППКА, %	0,00 [0,00; 35,0]
Стенозы берцовых артерий ≥70%	35 (17,5)
АСБ в сонных артериях и АНК	120 (60)
Стенозы сонных артерий и АНК ≥50%	21 (10,5)

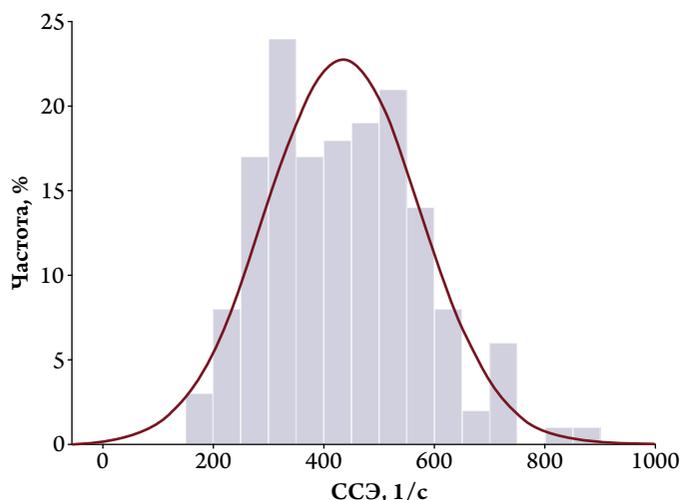
ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа; ОСА – общая сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ВСА – внутренняя сонная артерия; МаксСтСА – максимальный стеноз сонной артерии; СумСтСА – суммарный стеноз сонной артерии; ОБА – общая бедренная артерия; ПБА – поверхностная бедренная артерия; АНК – артерии нижних конечностей; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ПКА – подколенная артерия; ОБА – общая бедренная артерия; ЛОБА – левая общая бедренная артерия; ПОБА – правая общая бедренная артерия; ПБА – поверхностная бедренная артерия; ЛПБА – левая поверхностная бедренная артерия; ППБА – правая поверхностная бедренная артерия; ПКА – подколенная артерия; ЛПКА – левая подколенная артерия; ППКА – правая подколенная артерия.

острые ССО в анамнезе наблюдались более чем у 30% больных. Большинство больных получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую антиагреганты, статины, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β-адреноблокаторы. Вч-СРБ ≥ 2 мг/л был выявлен у 42,5% пациентов, уровень гликированного гемоглобина ≥6,5% – у 17,5%.

В табл. 2 отражены результаты ультразвукового сканирования периферических артерий.

Как следует из табл. 2, атеросклероз артерий каротидного бассейна был диагностирован у 76% пациентов, АНК – у 66,5%. При этом ЛПИ <0,9 наблюдался лишь у 19,5% больных. Сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий установлено у 60% пациентов.

Рисунок 2. Распределение значений ССЭ в исследуемой когорте пациентов.



Здесь и на рис. 3: ССЭ – скорость сдвига на эндотелии.

Значения ЭСС в исследуемой когорте пациентов составляли $434 \pm 139 \text{ с}^{-1}$. На рис.2 представлено распределение значений ЭСС в исследуемой когорте пациентов.

С целью выявления взаимосвязей между каротидной ЭСС и факторами риска развития ССЗ, а также маркерами поражения периферических артерий был проведен корреляционный анализ. Выявлены очень слабые негативные корреляции между ЭСС и возрастом пациентов ($r = -0,248$; $p = 0,002$), длительностью сахарного диабета (СД) 2-го типа ($r = -0,168$; $p = 0,035$), МаксСтСА

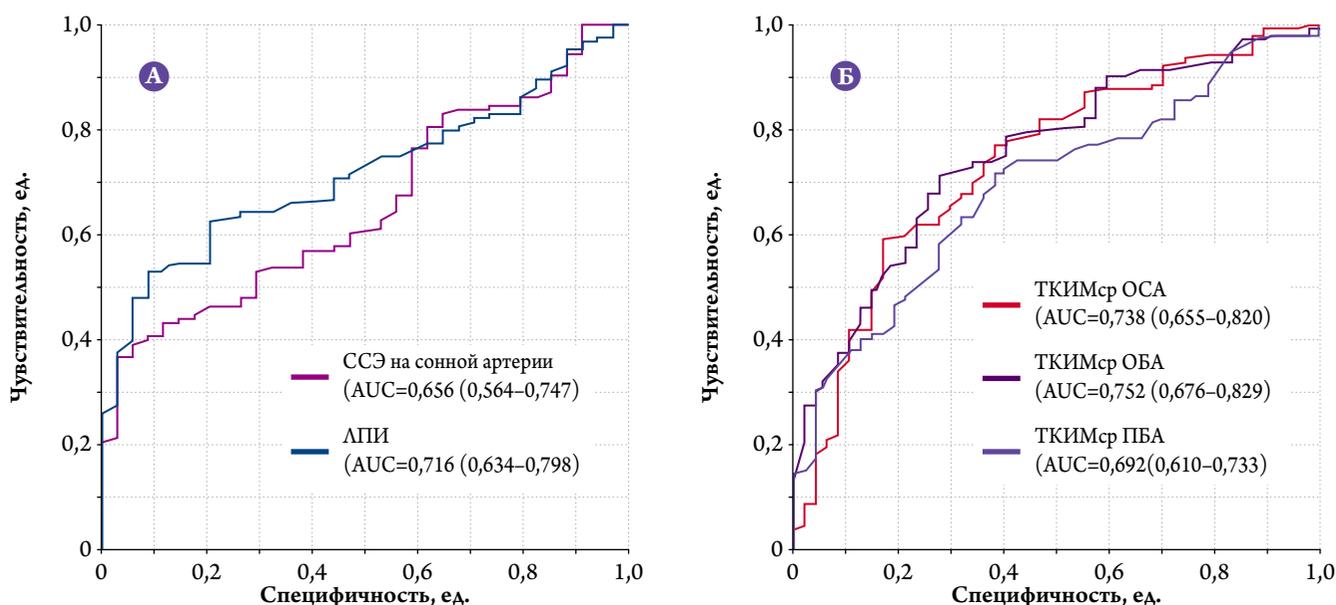
($r = -0,192$; $p = 0,015$), СумСтСА ($r = -0,174$; $p = 0,029$), ТКИМ_{ср} ОБА ($r = -0,173$; $p = 0,030$). Кроме того, снижение ЭСС также ассоциировалось со снижением ЛПИ ($r = 0,166$; $p = 0,037$) и СКФ ($r = 0,167$; $p = 0,035$).

Для сравнительной оценки диагностической эффективности различных изучаемых показателей в отношении наличия атеросклеротических ССЗ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на рис. 3.

Следует отметить, что диагностическая ценность каротидной ЭСС, оцениваемая по площади под кривой (AUC), является сопоставимой с таковой у ЛПИ и ТКИМ, измеренной в ОСА и бедренных артериях. Кроме того, по результатам ROC-анализа было установлено, что ЭСС ниже порогового значения, равного 300 с^{-1} , позволяла прогнозировать у пациента наличие атеросклеротических ССЗ с чувствительностью 97,1% и специфичностью 84,6%.

С целью уточнения роли ЭСС в качестве самостоятельного маркера атеросклеротических ССЗ был проведен логистический регрессионный анализ. Независимой переменной являлись атеросклеротические ССЗ (ИБС, реваскуляризация коронарных или периферических артерий, цереброваскулярная болезнь, перемежающаяся хромота), зависимой – ЭСС. Снижение ЭСС менее 300 с^{-1} ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) наличия у пациента атеросклеротических ССЗ в 11,2 раза (при 95% ДИ от 1,26 до 99,3; $p = 0,03$) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СКФ, уровень ХС ЛНП и вч-СРБ, ТКИМ ОСА.

Рисунок 3. ROC-кривые, отражающие предиктивную ценность ССЭ и ЛПИ (А) и ТКИМ в различных сосудах (Б) в отношении наличия у пациента атеросклеротических ССЗ.



ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТКИМ_{ср} ОСА – средняя толщина комплекса интима–медиа общей сонной артерии; ТКИМ_{ср} ОБА – средняя толщина комплекса интима–медиа общей бедренной артерии; ТКИМ_{ср} ПБА – средняя толщина комплекса интима–медиа поверхностной бедренной артерии; ед. – доли единицы.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа

Показатель	В	Ошибка В	ОШ	95% ДИ	р
Пол (X1)	2,32	0,61	10,2	От 3,08 до 33,7	0,0001
ЭСС <300 с ⁻¹ (X2)	2,08	0,91	8,06	От 1,36 до 47,6	0,021
СД 2-го типа (X3)	1,76	0,53	5,84	От 2,08 до 16,4	0,001
Ожирение (X4)	1,37	0,53	3,97	От 1,39 до 11,2	0,015
Возраст (X5)	0,16	0,03	1,17	От 1,10 до 1,25	0,0001
СКФ (X6)	-0,05	0,02	0,95	От 0,91 до 0,99	0,015
Константа	-9,98	2,24	-	-	0,0001

Уравнение логистической регрессии, коэффициенты которого (В) представлены в табл. 3, позволяет рассчитать вероятность (Р) выявления сочетанного атеросклеротического поражения периферических артерий по формуле:

$$P = 1 / [1 + e^{(-7,70 + 2,25 \cdot X1 + 1,84 \cdot X2 + 1,80 \cdot X3 + 1,37 \cdot X4 + 0,14 \cdot X5 - 0,04 \cdot X6)}].$$

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЭСС – эндотелиальная скорость сдвига; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

С целью создания математической модели, позволяющей определить вероятность наличия у пациента сочетанного атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна и АНК (АСБ со стенозированием просвета $\geq 20\%$), был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. Параметры уравнения логистической регрессии представлены в табл. 3.

Таким образом, представленная модель, включающая каротидную ЭСС, а также такие факторы, как наличие СД 2-го типа, ожирения, пол и возраст пациента, СКФ позволяют диагностировать у пациента сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий с чувствительностью 73,1% и специфичностью 90,3%.

Обсуждение

Напряжение и скорость сдвига на эндотелии являются важнейшими характеристиками локального сосудистого микроокружения, детерминирующими физиологические процессы в сосудистой стенке на данном конкретном участке сосуда [14, 15]. В свою очередь НСЭ и ССЭ также детерминированы различными факторами – как локальными (локальная геометрия сосуда и профиль кровотока), так и системными [16, 17]. Так, известно, что различные факторы риска развития атеросклероза и ССЗ инициируют каскад адаптивных реакций сосудистой стенки, проявляющихся на уровне сосуда увеличением ее внутреннего и наружного диаметров [18]. Прогрессирующий рост атеромы (до определенной степени стенозирования сосуда) также ведет к положительному ремоделированию артерии (феномен Глагова) [19]. Кроме того, в многочисленных исследованиях было выявлено прогрессирующее снижение скорости кровотока в сонных артериях, связанное, вероятно, как с физиологическим старением, так и с экспозицией факторами риска развития ССЗ [20]. В соответствии с законом Хагена–Пуазейля данные изменения неизбежно вызывают снижение НСЭ и ССЭ.

Основной гипотезой, основанной на данных литературы и проведенных нами ранее исследованиях, явля-

лась возможность локальной каротидной ССЭ отражать системный атеросклероз и связанные с ним ССЗ [21–23]. В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие, что ССЭ менее 315 с⁻¹ ассоциировалась с увеличением ОР обнаружения у пациента атеросклеротических ССЗ в 11,2 раза с поправкой на пол, возраст, курение, ожирение, АГ, СКФ, уровень ХС ЛНП и вч-СРБ, ТКИМ ОСА. Предложена также модель, включающая оценку ССЭ и ряда клинических параметров и позволяющая диагностировать сочетанное атеросклеротическое поражение периферических артерий и стенозирование $\geq 20\%$ с чувствительностью 75% и специфичностью 91,3%. Кроме того, ценность каротидной ССЭ в диагностике атеросклеротических ССЗ была сопоставима с таковой ЛПИ и ТКИМ сонных и бедренных артерий.

Возможность использования НСЭ и ССЭ в качестве маркеров атеросклероза и связанных с ним ССЗ основывается на результатах ряда экспериментальных и клинических исследований, в которых установлены характерные локальные изменения данных показателей по мере прогрессирования атеросклеротического поражения. В экспериментальной работе R. Xing и соавт. было зафиксировано прогрессирующее снижение каротидного НСЭ и ССЭ после создания стеноза сонной артерии *in vivo*. Следует отметить, что НСЭ и ССЭ снижались в течение периода 9-недельного наблюдения, несмотря на то что степень стеноза оставалась неизменной [24]. В исследовании В. Zhang и соавт. было продемонстрировано снижение НСЭ и увеличение ТКИМ ОСА по мере прогрессирования атеросклероза на фоне богатой жирами диеты. При этом снижение НСЭ наблюдалось уже с 1-й недели эксперимента, в то время как увеличение ТКИМ было зафиксировано только на 5-й неделе наблюдения. Это свидетельствует о том, что диагностическая ценность каротидного НСЭ и ССЭ достаточно высока, и может превосходить таковую у традиционных показателей, таких как ТКИМ ОСА [25].

Кроме того, необходимо отметить полимодальную прогностическую и диагностическую ценность каротидных НСЭ и ССЭ, установленную в проведенных ранее исследованиях. В работе С. Carallo и соавт. снижение НСЭ в течение 12-летнего периода наблюдения являлось фактором, независимо ассоциирующимся с прогрессированием каротидного атеросклероза [26]. В исследовании К. I. Cho и соавт. у пациентов с подозрением на ИБС оценивали каротидное НСЭ. Было установлено, что пациенты с верифицированным диагнозом ИБС отличались значительно меньшими значениями НСЭ от пациентов без ИБС. Кроме того, снижение каротидного НСЭ ассоциировалось с тяжестью атеросклеротического поражения сонных артерий и являлось независимым предиктором обнаружения у пациента ангиографически подтвержденной ИБС. Немаловажно, что прогностическая ценность НСЭ была выше, чем ТКИМ ОСА и площади АСБ в сонных артериях [27]. При этом АUC НСЭ в работе К. I. Cho и соавт. составляла 0,632, что соответствует полученным нами значениям АUC для ССЭ. Кроме того, следует отметить, что снижение каротидного НСЭ (менее 25-го перцентиля) являлось независимым предиктором снижения когнитивных функций и прогрессирования поражения белого вещества головного мозга у пожилых пациентов в течение 5,4 года наблюдения [28].

Таким образом, с учетом простоты измерения ССЭ и высокой чувствительности данного показателя в отношении диагностики атеросклеротических ССЭ является перспективной возможность оценки ССЭ в рамках стандартного протокола ультразвукового сканирования артерий каротидного бассейна.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Tarkin JM, Dweck MR, Evans NR, Takx RAP, Brown AJ, Tawakol A et al. Imaging Atherosclerosis. Circulation Research. 2016;118(4):750–69. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306247
3. Brown AJ, Teng Z, Evans PC, Gillard JH, Samady H, Bennett MR. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(4):210–20. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.203
4. Parker BA, Trehearn TL, Meendering JR. Pick your Poiseuille: normalizing the shear stimulus in studies of flow-mediated dilation. Journal of Applied Physiology. 2009;107(4):1357–9. DOI: 10.1152/jappphysiol.91302.2009
5. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese. 2005;46(1):9–15. PMID: 15807389
6. Moskovtsev A. A., Kolesov D. V., Mylnikova A. N., Zaychenko D. M., Sokolovskaya A. A., Kubatiev A. A. Endothelial shear stress responses: mechanotransduction, cell stress and adaptation. Pathological physiology and experimental therapy. 2017;61(4):112–25. [Russian: Московцев А. А., Колесов Д. В., Мыльникова А. Н., Зайченко Д. М., Соколовская А. А., Кубатиев А. А. Ответы эндотелиальных клеток на деформацию сдвига: механотрансдукция, клеточный стресс и адаптация. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017;61(4):112–25]. DOI: 10.25557/igpp.2017.4.8531
7. Ivanova O.V., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Soboleva G.N., At'kov O.Yu., Karpov Yu.A. Sensitivity of endothelium of the brachial artery to shear stress-method to evaluate endothelial function in patients with hypertension. Kardiologia. 1998;38(3):37–42. [Russian: Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазоди-

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения диагностической и прогностической роли ССЭ в различных группах пациентов.

Выводы

У пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений снижение скорости сдвига на эндотелии общей сонной артерии ассоциировалось с увеличением возраста и длительности течения сахарного диабета 2-го типа, степенью стенозирования сонных артерий, а также снижением скорости клубочковой фильтрации и лодыжечно-плечевого индекса.

Снижение скорости сдвига на эндотелии менее 300 с^{-1} ассоциировалось с увеличением относительного риска наличия у пациента атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в 11,2 раза (95% доверительный интервал от 1,26 до 99,3; $p=0,03$) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, холестерин липопротеинов низкой плотности, высокочувствительный С-реактивный белок, толщина интимы–медии общей сонной артерии. Снижение скорости сдвига на эндотелии сонной артерии менее 300 с^{-1} позволяет прогнозировать у пациента наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с чувствительностью 97,1% и специфичностью 84,6%.

Диагностическая модель, включающая скорость сдвига на эндотелии, позволяет выявлять сочетанное атеросклеротическое поражение артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей с чувствительностью 73,1% и специфичностью 90,3%.

Конфликт интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

- латации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 1998;38(3):37–42]
8. Thondapu V, Bourantas CV, Foin N, Jang I-K, Serruys PW, Barlis P. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modelling. *European Heart Journal*. 2017;38(2):81–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv689
 9. Vascular engineering: new prospects of vascular medicine and biology with a multidiscipline approach. -Tokyo: Springer; Редакторы: Tanishita, K, Yamamoto, K 401 с. ISBN 978-4-431-54800-3
 10. Arzani A, Gambaruto AM, Chen G, Shadden SC. Wall shear stress exposure time: a Lagrangian measure of near-wall stagnation and concentration in cardiovascular flows. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2017;16(3):787–803. DOI: 10.1007/s10237-016-0853-7
 11. Cecchi E, Giglioli C, Valente S, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):249–56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.008
 12. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004 - 2006 - 2011). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290–6. DOI: 10.1159/000343145
 13. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890–909. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318276fbc
 14. LaFoya B, Munroe JA, Mia MM, Detweiler MA, Crow JJ, Wood T et al. Notch: A multi-functional integrating system of microenvironmental signals. *Developmental Biology*. 2016;418(2):227–41. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.08.023
 15. Fong-Chin S, Chia-Ching W, Shu C. Roles of Microenvironment and Mechanical Forces in Cell and Tissue Remodeling. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2011;31(4):233–44. DOI: 10.5405/jmbe.944
 16. Azar D, Ohadi D, Rachev A, Eberth JF, Uline MJ, Shazly T. Mechanical and geometrical determinants of wall stress in abdominal aortic aneurysms: A computational study. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0192032. DOI: 10.1371/journal.pone.0192032
 17. Chen Z, Yu H, Shi Y, Zhu M, Wang Y, Hu X et al. Vascular Remodelling Relates to an Elevated Oscillatory Shear Index and Relative Residence Time in Spontaneously Hypertensive Rats. *Scientific Reports*. 2017;7(1). DOI: 10.1038/s41598-017-01906-x
 18. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y et al. Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J study. *Atherosclerosis*. 2018;268:92–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.022
 19. Fok P-W. Multi-Layer Mechanical Model of Glagov Remodeling in Coronary Arteries: Differences between In-Vivo and Ex-Vivo Measurements. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0159304. DOI: 10.1371/journal.pone.0159304
 20. Homma S, Sloop GD, Zieske AW. The Effect of Age and Other Atherosclerotic Risk Factors on Carotid Artery Blood Velocity in Individuals Ranging From Young Adults to Centenarians. *Angiology*. 2009;60(5):637–43. DOI: 10.1177/0003319708325447
 21. Genkel V.V., Salashenko A.O., Alekseeva O.A., Denisenko M.N., Shaposhnik I.I. Investigation of endothelial shear rate in patients with atherosclerosis of the carotid arteries. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;2(23):58–64. [Russian: Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А., Денисенко М.Н., Шапошник И.И. Показатели эндотелиальной скорости сдвига у больных с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна. *Атеросклероз И Дислипидемии*. 2016;2(23):58–64]
 22. Genkel V, Salashenko AO, Toropova LR, Ilinykh EI, Sumerkina VA, Shaposhnik II. Wall shear rate in patients with hypertension at different stages of atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2017;38(suppl_1):282–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx502.P1415
 23. Kuznecova A.S., Dolgushina A.I., Shaposhnik I.I., Savochkina A. Yu., Genkel V.V., Melnikov I.Yu. Research of hemodynamic in visceral branches of the abdominal aorta in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ural medical journal*. 2016;1(134):91–5. [Russian: Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Шапошник И.И., Савочкина А.Ю., Генкель В.В., Мельников И.Ю. Изучение гемодинамики в непарных висцеральных ветвях брюшной аорты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Уральский Медицинский Журнал*. 2016;1(134):91–5]
 24. Xing R, Moerman AM, Ridwan Y, Daemen MJ, van der Steen AFW, Gijzen FJH et al. Temporal and spatial changes in wall shear stress during atherosclerotic plaque progression in mice. *Royal Society Open Science*. 2018;5(3):171447. DOI: 10.1098/rsos.171447
 25. Zhang B, Gu J, Qian M, Niu L, Zhou H, Ghista D. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *BioMedical Engineering OnLine*. 2017;16(1). DOI: 10.1186/s12938-017-0425-9
 26. Carallo C, Tripolino C, De Franceschi MS, Irace C, Xu XY, Gnasso A. Carotid endothelial shear stress reduction with aging is associated with plaque development in twelve years. *Atherosclerosis*. 2016;251:63–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.048
 27. Cho KI, Kim BH, Kim HS, Heo JH. Low Carotid Artery Wall Shear Stress is Associated with Significant Coronary Artery Disease in Patients with Chest Pain. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016;23(3):297–308. DOI: 10.5551/jat.31377
 28. Zhang H, Liu H, Dong Y, Wang J, Zhao Y, Cui Y et al. Low carotid wall shear stress independently accelerates the progression of cognitive impairment and white matter lesions in the elderly. *Oncotarget*. 2018;9(13):11402–11413. DOI: 10.18632/oncotarget.23191

Поступила 21.09.18 (Received 21.09.18)