На правах рукописи

МЕЛЬНИКОВА Евгения Александровна

ВЛИЯНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ НА РЕГИОНАЛЬНУЮ И ЛОКАЛЬНУЮ СОСУДИСТУЮ РИГИДНОСТЬ С ОЦЕНКОЙ ВАЗОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА АТОРВАСТАТИНА И ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов 2015

Работа выполнена в медицинском институте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Олейников Валентин Эливич**

Официальные оппоненты:
Позднякова Надежда Викторовна, доктор медицинских наук, профессор; Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики; профессор кафедры;

Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра терапии Института профессионального образования; заведующий кафедрой

Ведущая организация:
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 09» марта 2016 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации http://science.sgmu.ru/

Автореферат разослан «30» декабря 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор **Кодочигова А. И.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах мира. Распространенность заболеваний сердца и сосудов в настоящее время приобрела масштаб «неинфекционной эпидемии» (Шальнова С.А. и соавт., 2012). Возрастающее количество факторов риска (ФР) в популяции обуславливает высокие показатели кардиоваскулярной летальности. Признаком развития заболевания на фоне имеющихся ФР является поражение органов-мишеней (Бойцов С.А., 2010).

Повышение ригидности сосудистой стенки – предиктор развития артериальной гипертензии (АГ) (Котовская Ю.В., 2013; Недогода С.В., 2006). Доказано значение жесткости магистральных артерий, которая может быть оценена по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в развитии и прогрессировании ССЗ (Кобалава Ж.Д., 2010). Атеросклеротический процесс сопровождается структурно-функциональными изменениями артерий и проявляется утолщением комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) и повышением сосудистой ригидности. Прогрессирующий атеросклероз – ключевое звено развития ишемической болезни сердца (ИБС) (Аронов Д.М., 2011).

Неуклонно возрастает клиническая ценность изучения состояния магистральных сосудов в популяционных исследованиях (Оганов Р.Г. и соавт., 2011). Предложен ряд методик, в частности ультразвуковая допплерография, с доказанной диагностической ценностью для оценки региональной ригидности (Чазова Е.И., 2010; Орлова Я.А., 2006). Определение СРПВ вошло в стандарт обследования больных с АГ (Asmar R., 1999; ESC/ESH, 2007). Имеются данные о предиктивной роли суточных параметров аортального давления (Орлова Я.А., Агеев Ф.Т., 2006; Laurent S., 2010).

С появлением инновационной методики эхотрекинга, основанной на радиочастотном анализе, появилась возможность скрупулезного исследования локальной ригидности сонных артерий. Первые работы с применением эхотрекинга дали весьма обнадеживающие результаты (Yang S. et al., 2012; Castellon X. et al., 2012). Исключительная разрешающая способность данной технологии и высокая воспроизводимость результатов, обуславливают дальнейший интерес к изучению ее диагностической ценности у больных с АГ и ИБС.

Вазопротективное влияние лекарственных средств, используемых для лечения ССЗ, вошло в круг оцениваемых органопротективных эффектов, о чем свидетельствуют исследования ASCOT, CAFÉ-LLA. Особый интерес представляет интегральный анализ локальной и региональной ригидности у лиц, страдающих АГ и ИБС, а также влияние на сосудистую жесткость статинов и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Цель исследования. Комплексная оценка локальной и региональной артериальной ригидности у здоровых лиц с анализом вазопротективного

действия аторвастатина и олмесартана у больных стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией.

Задачи исследования. При выполнении данной работы в соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Провести анализ показателей, характеризующих локальную и региональную жесткость артерий различного типа у здоровых лиц с выявлением изменений, обусловленных возрастом.
2. Изучить влияние эссенциальной гипертонии и гипертонии в сочетании с ишемической болезнью сердца на структурно-функциональное состояние артериального русла, а также по данным эхотрекинга на толщину комплекса «интима – медиа».
3. Изучить характер корреляционных связей анамнестических и антропометрических показателей с локальной и региональной ригидностью в исследуемых группах больных.
4. Оценить корригирующее влияние 24-недельной интенсивной терапии аторвастатином на структурно-функциональные свойства артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.
5. Выявить показатели, отражающие вазопротективное действие олмесартана на различные сегменты артериального русла у больных эссенциальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Научная новизна. Впервые продемонстрированы возможности технологии эхотрекинга в выявлении ряда показателей, определяющих ригидность сонной артерии в зависимости от возраста нормотензивных лиц. Впервые установлены корреляции ряда индикативных параметров локальной и региональной артериальной жесткости у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с антропометрическими и анамнестическими данными. Впервые проведено комплексное изучение состояния сосудистого русла у больных очень высокого риска с использованием эхотрекинга, сфигмографии и суточного мониторирования артериальной ригидности. Впервые отмечено, что исключительная разрешающая способность технологии эхотрекинга в определении ТКИМ (существенно превышающая традиционную) раскрывает новые возможности для диагностики эндотелиальной дисфункции и динамического наблюдения у больных различного ССР.

Получены данные, свидетельствующие о регрессе сосудистого ремоделирования у больных АГ в сочетании с ИБС на фоне эффективной терапии блокатором рецепторов к ангиотензину II. Впервые выявлена многоплановая вазопротекция, включающая позитивную динамику характеристик локальной жесткости, на фоне 24-недельной терапии олмесартаном. Впервые на основании динамики индикативных значений региональной, в том числе суточной ригидности, показано вазопротективное действие длительной 24-недельной интенсивной терапии аторвастатином. Отмечено, что

плейотропные эффекты интенсивной статинотерапии являются важным компонентом органопротекции.

Практическая значимость. Установлена высокая информативность технологии эхотрекинга в оценке эластических свойств сонных артерий по показателям индексов жесткости, локальному давлению, индексу аугментации, коэффициентам податливости и растяжимости. Отмечены преимущества более точного определения ТКИМ для динамической оценки состояния сонных артерий на фоне медикаментозной терапии.

Установлено, что показатели локальной ригидности, определяемые технологией «эхотрекинг», обладают высоко корреляционными взаимосвязями с возрастом, ростом, индексом массы тела (ИМТ) у больных, страдающих АГ 1–2 степени.

Показана принципиальная возможность исследования вазопротективного действия БРА по результатам, получаемым с использованием технологии эхотрекинга.

Выявлено позитивное влияние на параметры центрального аортального давления, СРПВ и индекса аугментации длительной терапии олмесартаном или аторвастатином, что может играть важную роль в определении клинической ценности препаратов этих групп.

Показано, что интегральная оценка локальной ригидности и ТКИМ являются дополнительным мотивирующим фактором выделения вазопротекции как самостоятельной цели антигипертензивной и липидснижающей терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Технология «эхотрекинг» существенно расширяет возможности исследования локальной ригидности сонных артерий, что должно способствовать дальнейшему изучению прогностической ценности изменений, происходящих в этом сегменте сосудистого русла.
2. Комплексный анализ состояния артериального русла, включающий локальную и региональную ригидность, качественно улучшает клинические аспекты исследования патологического ремоделирования сосудов, обусловленного АГ и атеросклерозом.
3. Длительная терапия аторвастатином или олмесартана медоксомилом положительно влияет на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Внедрение. Основные положения, результаты и выводы исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений № 5 и 6 ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н. Бурденко, ГБУЗ ГКБ СМП им. Г.А. Захарьина, ГБУЗ ГКБ СМП № 1; применяются в учебном процессе на кафедре терапии медицинского института ФГБОУ ВПО Пензенского государственного университета Минобрнауки России.

Апробация диссертации. Материалы и основные положения диссертации докладывались на российских национальных конгрессах кардиологов

(Москва, 2012, 2015; Санкт-Петербург, 2013; Казань, 2014); VIII–XI всероссийских конгрессах «Артериальная гипертония» (Москва, 2012, 2014; Иваново, 2013; Кемерово, 2015); на XIX, XXI российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2012, 2014); конференции «Молодежная наука и современность» (Курск, 2012); на всероссийских конференциях «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012–2014); VII–IX национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2012–2014); на межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2011, 2013); XVIII межрегиональной научно-практической конференции памяти акад. Н.Н. Бурденко «Актуальные вопросы современного практического здравоохранения» (Пенза, 2012); V Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (2013); III Международном образовательном форуме: «Российские дни сердца» (Москва, 2015); на Всемирном конгрессе Международного общества ангиологов (Прага, 2012); «EuroPrevent» (Рим, 2013; Лиссабон, 2015); 82 Европейском конгрессе по атеросклерозу (Мадрид, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), собственных исследований (главы 3–5), заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, 19 таблицами. Библиографический список содержит 201 источник, из них 133 – иностранных авторов.

Материал и методы. Проспективное, открытое, сравнительное исследование проводили на кафедре терапии медицинского института Пензенского государственного университета на базе Областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко. Исследование было одобрено ЛЭК ПГУ.

В исследование включены 111 человек, в том числе 67 больных ССЗ и 44 практически здоровых человека. Из 67 больных у 22 человек диагностирована АГ 1–2 степени, I–II стадии, у 45 – АГ 1–2 степени в сочетании с ИБС. Критериями верификации ИБС являлись: наличие 50%-го стеноза минимум одной коронарной артерии по данным коронароангиографии; перенесенный в прошлом документированный инфаркт миокарда; признаки коронарной недостаточности по результатам стресс-теста; документированная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; реваскуляризационные вмешательства на двух и более коронарных артериях (более трех месяцев назад).

Для дифференциации возрастных изменений артерий с влиянием на их свойства АГ и ИБС в сочетании с АГ была сформирована группа из 44 здоровых добровольцев в возрасте от 31 до 62 лет, из них 23 женщины и 21

мужчина с нормальными значениями АД (САД – 117,4 ± 6,9 мм рт. ст, ДАД – 74 (67,5; 80) мм рт. ст.), ЧСС (67,9 ± 6,2 в минуту), ИМТ 24,3 (21,9; 26,3) кг/м^2. Основными критериями включения являлись: отсутствие жалоб, анамнестических и физикальных данных, указывающих на наличие ССЗ и / или поражение других органов и систем; отсутствие систематического приема лекарственных препаратов; уровень общего холестерина (О-ХС) < 5 ммоль/л.

Для оценки влияния повышенного АД на структурно-функциональные свойства артерий в сравнении с нормотензивными лицами была сформирована группа больных АГ без сопутствующей ИБС. В группу вошло 22 человека с АГ 1–2 степени I–II стадии, 12 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 47,5 ± 6,9 лет, длительность заболевания в группе составила 6,1 (3;10) лет. Показатели офисных значений САД / ДАД составили 145 (140; 180) и 90 (90; 100) мм рт. ст. соответственно. Диагноз ИБС исключали по отсутствию жалоб, анамнестических, физикальных и инструментальных данных, указывающих на наличие ИБС; в сомнительных случаях проводили нагрузочные тесты.

В соответствии с дизайном исследования (рис. 1) для оценки влияния фармакотерапии на сосудистую ригидность у больных ИБС на этапе скрининга были сформированы две группы: 1-я получала аторвастатин в дозе 80 мг/сут; 2-я – олмесартана медоксомил 20–40 мг/сут.

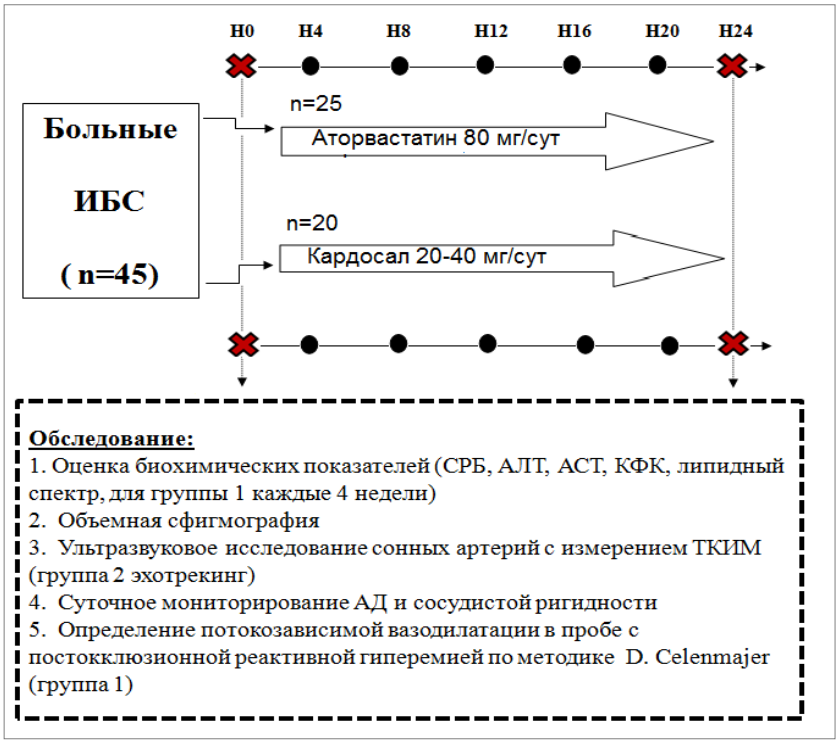

Рис. 1. Дизайн исследования

Основными критериями включения в 1-ю группу являлись: наличие одного из признаков дислипидемии (О-ХС > 5,0 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л). Критериями исключе-

ния являлись: симптоматическая АГ; АГ 3 степени; перенесенные в течение трех месяцев инсульт или инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность 3–4 функционального класса; сахарный диабет 2 типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином; выраженные нарушения функции почек или печени. Из 45 лиц с ИБС в группу 1 вошли 25 пациентов, из них 3 женщины и 22 мужчины, средний возраст составил 56,5 ± 9,0 лет, ИМТ – 27,5 (24,6; 30,4) кг/м^2. Офисные значения САД и ДАД составили 128,2 ± 9,8 и 80,4 ± 7,2 мм рт. ст. соответственно; ЧСС – 70,2 ± 4,6 уд в минуту. Средняя продолжительность АГ варьировала от 2 до 20 лет (10 (5;20) лет), длительность ИБС от 1 года до 15 лет (6,4 ± 4,2 лет), 13 пациентов (52%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда.

До включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения больные принимали стандартную терапию, рекомендованную при ИБС. Необходимо отметить, что до начала исследования различные статины в среднетерапевтических дозировках получали 11 человек (44%). В течение 24 недель пациенты группы 1 получали Аторвастатин-ТЭВА® в фиксированной дозе 80 мг/сут, лечение осуществляли без отмывочного периода, с сохранением полного объема ранее назначенной терапии.

В группу 2 вошло 20 пациентов с ИБС в сочетании с АГ, из них 10 женщин и 10 мужчин. Критерии включения и исключения аналогичны группе 1, кроме некоторых дополнений, однако обязательным условием было отсутствие адекватной коррекции уровня АД и противопоказаний к приему сартанов. Средний возраст больных составил – 56,3 ± 7,5 лет, ИМТ – 29,9 ± 5,1 кг/м^2, показатели офисных значений САД и ДАД до начала лечения – 149,3 ± 12,1 и 90 (82,5; 90) мм рт. ст. соответственно. Пациенты 2-й группы получали Кардосал® (олмесартана медоксомил, Berlin-Chemi/Menarini), доза которого титровалась в зависимости от клинического эффекта.

Всем проводили физикальный осмотр с оценкой антропометрических параметров, биохимический анализ крови с помощью прибора Olympus AU400 (Olympus Corporation, Япония), включавший определение уровня О-ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПНП, ТГ, АСТ, АЛТ, КФК, СРБ.

На этапе включения в исследование и по его окончании проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием прибора «BpLab» («Пётр Телегин», Россия). Определяли средние значения САД, ДАД, ПАД. С помощью программного обеспечения Vasotens изучали параметры центральной и периферической гемодинамики: САД, ДАД, ПАД в аорте, RWTT, PWV_{ao}, ASI, $(dP/dt)_{max}$, Aix_{ao}, Aix, PPA.

Ригидность сосудов оценивали методом объёмной сфигмографии с помощью прибора VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) по показателям: СРПВ – R/L-PWV; СРПВ – B-PWV; СРПВ в аорте – PWV_{ao}; L-/$CAVI_1$, R-AI.

С целью изучения функции эндотелия у больных ИБС в группе 1 исследовали потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД) в пробе с постокклю-

зионной реактивной гиперемией. Исследование проводили на ультразвуковом аппарате MyLab 90 (Esaote, Италия). Анализировали диаметр сонной артерий (ДОСА), ТКИМ, индекс реактивности (ИРе) и прирост диаметра плечевой артерии.

В группе контроля, у больных АГ 1–2 степени без ИБС и АГ + ИБС из группы 2 определяли показатели локальной артериальной жесткости и ТКИМ сонных артерий при помощи ультразвукового аппарата My Lab 90 (Esaote, Италия) с использованием дополнительного радиочастотного анализа (эхотрекинг). Применяли два приложения данной методики: QIMT (Quality Intima Media Thickness) и QAS (Quality Arterial Stiffness), которые подразумевают автоматическое операторнезависимое измерение ТКИМ и показателей эластичности сонных артерий.

Изучали следующие параметры локальной жесткости сонных артерий: DC – коэффициент поперечной растяжимости; CC – коэффициент поперечной податливости; Loc P sys, Loc P dia (локальное систолическое и диастолическое АД), P(T1) – локальное давление в участке артерии; индексы жесткости α и β; PWV – локальную СРПВ; давление аугментации (AP) и индекс аугментации в сонной артерии (Aix).

Все количественные показатели, а также паспортную часть вносили в базы данных с использованием прикладных программ Microsoft Excel из пакета Microsoft Office XP. При статистической обработке результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде M ± SD. Если распределение носило ассиметричный характер, то значения представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25 и 75-й процентилей, а для проверки нулевой гипотезы применяли непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных групп и критерий Манна – Уитни для несвязанных групп. Для категориальных переменных данные представляли как доля (процентное отношение). Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). В качестве порогового уровня статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

Основные результаты исследования. Для оценки влияния возраста на эластические свойства артерий и различные виды сосудистой жесткости нормотензивные лица были разделены по десятилетиям на три подгруппы (30–39; 40–49; 50–60 лет), которые были сопоставимы по численности, полу, росту, ИМТ, уровню офисных значений САД, ДАД и ЧСС.

При сравнении величины ТКИМ (табл. 1) выявлено его прогрессивное увеличение с возрастом, достоверные отличия получены между 1-й и 3-й группами. Локальная СРПВ достоверно возрастала после 50 лет. Аналогичные изменения выявлены для индекса β.

Таблица 1

Влияние возраста на показатели локальной ригидности и ТКИМ по данным эхотрекинга в группах здоровых лиц

Показатель	Группа 1: 30–39 лет (n = 14)	Группа 2: 40–49 лет (n = 16)	Группа 3: 50–60 лет (n = 14)
Диаметр ОСА справа, мм	7,2 ± 0,4	6,8 ± 0,6	7,5 ± 0,6
Диаметр ОСА слева, мм	7,2 ± 0,5	6,7 ± 0,6	7,3 ± 0,5
Loc P sys, мм рт. ст.	104,4 (99,9; 113,9)	104,4 (95,8; 110,1)	99,6 (97,3; 111,1)
Loc P dia, мм рт. ст.	70 (70; 79,0)	74,3 ± 8,1	70 (70; 80)
Индекс β	6,4 ± 1,5	6,5 ± 1,9	8,5 ± 2,7*
Индекс α	3,4 (2,3; 4,0)	3,4 ± 1,0	4,4 (3,5; 5,2)
PWV, м/с	5,9 ± 0,7	6,0 ± 0,9	6,6 ± 1,1*
P (T1), мм рт. ст.	99,2 ± 7,5	98,4 ± 10,4	95,3 ± 6,9
AP, мм рт. ст.	1,5 (0,1; 1,9)	1,6 (0,4; 3,4) °	3,6 ± 2,4**
Aix, %	-1,5 (-2,0; 0,2)	1,4 (-0,01; 3,4)#	4,06 (1,2; 6,5)*
DC, 1/кРа	0,03 ± 0,01	0,03 (0,02; 0,04)	0,02 ± 0,001
CC, mm^2/кРа	0,92 ± 0,38	0,89 (0,66; 1,4)	0,88 ± 0,3
ТКИМ справа, μм	481,7 ± 102,0	531,6 ± 71,4	643,5 ± 92,8*
ТКИМ слева, μм	444,5 (425; 486,0)	553,3 ± 77,3	637,7 ± 83,6*

Примечание: * – достоверные отличия между пациентами групп 1 и 3 (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$); # – достоверные отличия между группами 1 и 2 ($p < 0,02$); ° – достоверные отличия между группами 2 и 3 ($p < 0,02$).

Локальный индекс аугментации сонной артерии в 1-й группе имел отрицательное значение (-1,5 (-2,0; 0,2)) и достоверно увеличивался с возрастом, причем в старшей возрастной группе был в 2,7 раза выше, чем в младшей. С возрастом происходит значимое увеличение уровня давления в сонных артериях, о чем свидетельствует достоверное двукратное увеличение параметра AP у лиц старше 50 лет по сравнению с группами более молодого возраста. Показатели локального Loc P sys, Loc P dia, ДОСА, а также индекса ригидности α достоверно между группами не отличались. Податливость и растяжимость каротидных артерий в изученном возрастном диапазоне также значимых изменений не претерпевали, о чем свидетельствует отсутствие динамики коэффициентов DC и CC (табл. 1).

Выявлена прямо пропорциональная зависимость между локальным каротидным систолическим, диастолическим и плечевым АД (рис. 2), что вполне закономерно. Полученная взаимосвязь локального давления с массой тела очевидно доказывает ее влияние на состояние сосудов в здоровой популяции. Параметр AP и локальный Aix в сонной артерии достоверно

коррелировали с возрастом (R = 0,43 и R = 0,67 соответственно), Aix продемонстрировал достоверную обратную зависимость с ростом и массой тела.

В настоящем исследовании получена слабая по силе положительная корреляция возраста и локальной СРПВ, что свидетельствует о важном, но не определяющем значении возраста, в изученном диапазоне, на структуру сонных артерий. Анализ данных продемонстрировал умеренную по силе обратную зависимость между каротидной СРПВ и ростом (рис. 2). Достоверная корреляция индекса β с возрастом и отсутствие зависимости от уровня САД и ДАД доказывают диагностическую ценность данного показателя как маркера ригидности у нормотензивных лиц.

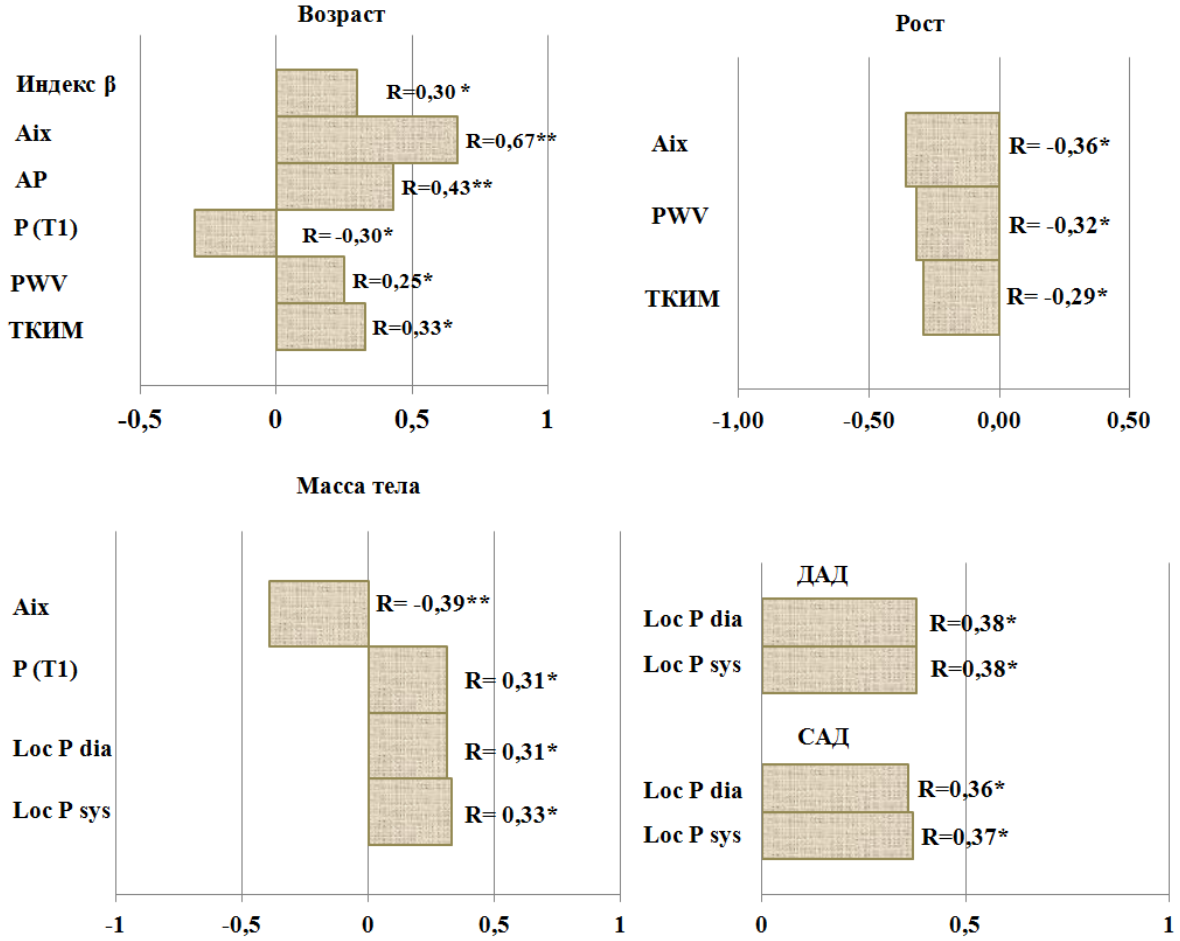

Рис. 2. Корреляции параметров локальной жесткости с возрастом, некоторыми антропометрическими показателями, уровнем САД, ДАД у нормотензивных лиц (* – *p* < *0,05*, ** – *p* < *0,02*)

Отметим, что при сохранности нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса и невыраженной эндотелиальной дисфункции податливость и растяжимость адекватны волне давления в сосуде, о чем свидетельствует отсутствие взаимосвязи коэффициентов поперечной податливости и растяжимости с антропометрическими характеристиками и уровнем АД.

При анализе влияния возраста на свойства артерий по данным объемной сфигмографии выявлено, что СРПВ в аорте, в артериях преимущественно мышечного типа (B-PWV), индекс прироста (R-AI) и сердечно-лодыжечный индекс CAVI прогрессивно увеличивались с возрастом. Достоверные отличия выявлены между 30–39-летними и лицами старше 50 лет.

При изучении корреляционных взаимосвязей региональных параметров жесткости с возрастом, данными антропометрии, уровнем САД, ДАД, ЧСС установлено, что возраст обследованных оказывал значимое влияние на большинство из них. Кроме того, индекс аугментации был отрицательно взаимосвязан с ростом ($R = -0,29$, $p < 0,05$), СРПВ в аорте положительно коррелировала с ИМТ ($R = 0,32$, $p < 0,05$), а СРПВ по артериям преимущественно эластического типа (R/L-PWV) аналогично с величиной плечевого САД и ДАД ($R = 0,41$ и 0,38 соответственно, $p < 0,05$).

На основе данных СМАД с оценкой суточной ригидности отмечено, что периферический Aix и $Aix_{пр}$ продемонстрировали отрицательные значения у всех обследованных и, наряду с Aix_{ao}, значимо отличался между группами, что обусловлено влиянием возрастных изменений сосудистой стенки на отраженную волну. Отмечено прогрессивное уменьшение амплификации пульсового давления (PPA) и RWTT (параметр, обратный СРПВ в аорте), причем статистически значимые различия выявлены для лиц старше 50 лет по сравнению с подгруппой до 40 лет.

Для оценки влияния АГ на структурно-функциональные свойства артерий по данным комплексного анализа сосудистой ригидности было проведено сравнение группы практически здоровых лиц с сопоставимыми по возрасту больными АГ 1–2 степени.

Среди показателей локальной ригидности у больных АГ получены достоверно более высокие значения loc P sys, loc P dia и P (T1). Выявлены различия по величине СРПВ (PWV) в сонной артерии ($p = 0,03$), индексам жесткости α и β (табл. 2).

Высокое артериальное давление оказывает механическое прямое воздействие на стенку артерии, что закономерно влечет за собой изменение ее структуры, утрата эластических свойств приводит к повышению PWV. Достоверно более высокие показатели индексов α и β у больных АГ свидетельствуют о наличии патологического ремоделирования сонных артерий.

Увеличение каротидной PWV на 28,4% сопровождалось повышением истинной жесткости сонных артерий, что подтверждается возрастанием величины индексов α и β на 37 и 29% соответственно ($p < 0,05$). Коэффициенты поперечной податливости и растяжимости, минимизирующие влияние АД на характеристики сосудистой жесткости, были ниже в группе лиц, страдающих АГ (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика локальной сосудистой жесткости и ТКИМ в группах здоровых лиц и больных с АГ 1-2 степени

Показатель	Нормотоники (n = 34)	Группа АГ (n = 22)
САД, мм рт. ст.	114,2 ± 9,7	140 (135; 142)*
ДАД, мм рт. ст.	70 (70; 80)	90 (90; 95)*
ДОСА справа, мм	7,1 ± 0,7	7,4 (7,2; 7,5)
ДОСА слева, мм	7,0 ± 0,6	7,2 (7,0; 7,6)
Loc P sys, мм рт. ст.	102,7 (96,7; 110,4)	123,4 ± 8,0*
Loc P dia, мм рт. ст.	70 (70; 80)	90 (80; 95)*
P (T1), мм рт. ст.	96,7 ± 9,0	119,4 ± 16,9*
AP, мм рт. ст.	2,5 ± 2,2	1,9 (0,6; 5,9)
Индекс α	3,8 ± 1,3	5,99 (4,9; 7,6)*
Индекс β	7,5 ± 2,5	10,5 (8,1; 12,4)*
PWV, м/с	6,3 ± 1,03	8,8 (8,1; 9,5)*
Aix, %	1,47 (0,32; 4,06)	1,26 ± 3,5
DC, 1/кРа	0,02 (0,02; 0,03)	0,01 (0,01; 0,02)*
CC, mm^2/кРа	0,81 (0,63; 1,17)	0,55 (0,45; 0,73)*
ТКИМ справа, μм	583,0 ± 95,9	605,3 ± 134,1
ТКИМ слева, μм	590 ± 90,6	617,5 ± 112,8

Примечание: * – достоверные отличия между группами (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$).

При сравнении показателей плече-лодыжечного метода у нормотензивных лиц и пациентов с АГ отмечено, что изменения претерпевали сосуды преимущественно эластического типа с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$ для R/L-PWV). Значимые различия в группах сравнения выявлены по величине PWV в аорте ($p = 0,04$).

При анализе параметров СМАД Vasotens в группе больных АГ были достоверно выше значения центрального АД: $САД_{ao}$ = 127,2 ± 91 мм рт. ст., $ДАД_{ao}$ = 86,6 ± 8,2 мм рт. ст. ($p < 0,02$). Наличие АГ 1–2 степени сопровождалось увеличением пульсового давления ($ПАД_{ao}$) в аорте – 41,6 ± 6,9 мм рт. ст. и 37,1 ± 5,2 мм рт. ст. у нормотензивных лиц ($p < 0,05$). Аортальная PWV, являющаяся независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, также достоверно отличалась между группами – 7,5 ± 0,4 м/с у здоровых и 8 (7,7; 8,8) м/с у больных с АГ ($p < 0,05$).

Артериальная гипертензия приводила к росту параметра $(dP/dt)_{max}$, отражающего нагрузку на стенки артерий при прохождении пульсовой волны, а также увеличению параметра ASI: от 129,0 ± 12,2 мм рт. ст. у нормотоников, до 142,2 ± 21,2 мм рт. ст. у лиц с повышенным АД ($p < 0,02$).

Для оценки сосудистого ремоделирования при наличии кардиоваскулярной патологии проведен сравнительный анализ различных видов жесткости у больных АГ в сочетании с ИБС и группой нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту, полу, росту, уровню холестерина.

По данным эхотрекинга, у больных АГ в сочетании с ИБС установлено ухудшение большинства параметров, характеризующих каротидную жесткость (табл. 3). Пациенты с доказанным коронарным атеросклерозом имели более высокие значения ТКИМ, Loc P sys, Loc P dia. Сочетание АГ с ИБС сопровождалось снижением податливости и растяжимости сонных артерий, о чем свидетельствуют достоверные различия групп сравнения по коэффициентам CC и DC. Интересно, что обследуемые группы лиц значимо отличались по показателю ДОСА ($p < 0,05$). Выявленное увеличение каротидной PWV в группе больных на 37% по сравнению со здоровыми лицами свидетельствует о значимой структурной перестройке артерий при сочетании АГ и ИБС. Более высокие значения продемонстрировали индексы α и β, отражающие изменение площади поперечного сечения просвета сонной артерии при прохождении пульсовой волны (табл. 3).

Таблица 3

Показатели локальной жесткости и ТКИМ в группах здоровых лиц и больных АГ в сочетании с ИБС

Показатель	Нормотоники (n = 18)	АГ + ИБС (n = 15)
Диаметр ОСА справа, мм	7,4 ± 0,5	8,3 ± 1,1*
Диаметр ОСА слева, мм	7,3 ± 0,5	8,3 ± 0,9*
Loc P sys, мм рт. ст.	101,8 (97,3; 111,1)	132,9 ± 10,8**
Loc P dia, мм рт. ст.	73 (70; 80)	90 (90; 100)*
Индекс α	4,1 ± 1,3	7,7 ± 2,5**
Индекс β	8,0 ± 2,6	15,6 ± 5,0**
PWV, м/с	6,5 ± 1,1	10,3 ± 1,4**
P (T1), мм рт.ст.	97,7 ± 9,3	127,0 ± 8,9**
AP, мм рт.ст.	3,3 (0,9; 5)	5 (-0,3; 12)
Aix, %	2,8 (0,45; 6,1)	7,51 ±11,1
DC, 1/кРа	0,02 (0,02; 0,03)	0,01 (0,01; 0,01)**
CC, mm^2/кРа	0,88 ± 0,4	0,61 (0,46; 0,69)*
ТКИМ справа, μм	616,7 ± 100,5	754,6 ± 138,8*
ТКИМ слева, μм	608,7 ± 91,7	770,5 ± 186,8*

Примечание: указаны достоверные различия: *– $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$.

По результатам объемной сфигмографии наличие сочетанной кардиоваскулярной патологии сопровождалось значимой структурной перестройкой артерий различной локализации, о чем свидетельствовало повышение

СРПВ в аорте, артериях преимущественно эластического типа (R/L-PWV), а также достоверно более высокие значения индекса CAVI.

При исследовании суточных параметров жесткости по данным СМАД Vasotens выявлено увеличение аортального давления и центрального Aix в группе АГ + ИБС (рис. 3). Аортальная PWV в группе больных составила 9,8 ± 1,3 м/с и была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц на 22% ($p < 0,01$). Параметр $RWTT_{пр}$, отражающий промежуток времени, затрачиваемый на возврат пульсовой волны, был ниже у лиц с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Среднесуточные значения ASI, косвенно отражающего эластичность периферического артериального русла, были также выше у лиц с доказанным коронарным атеросклерозом и АГ (рис. 3).

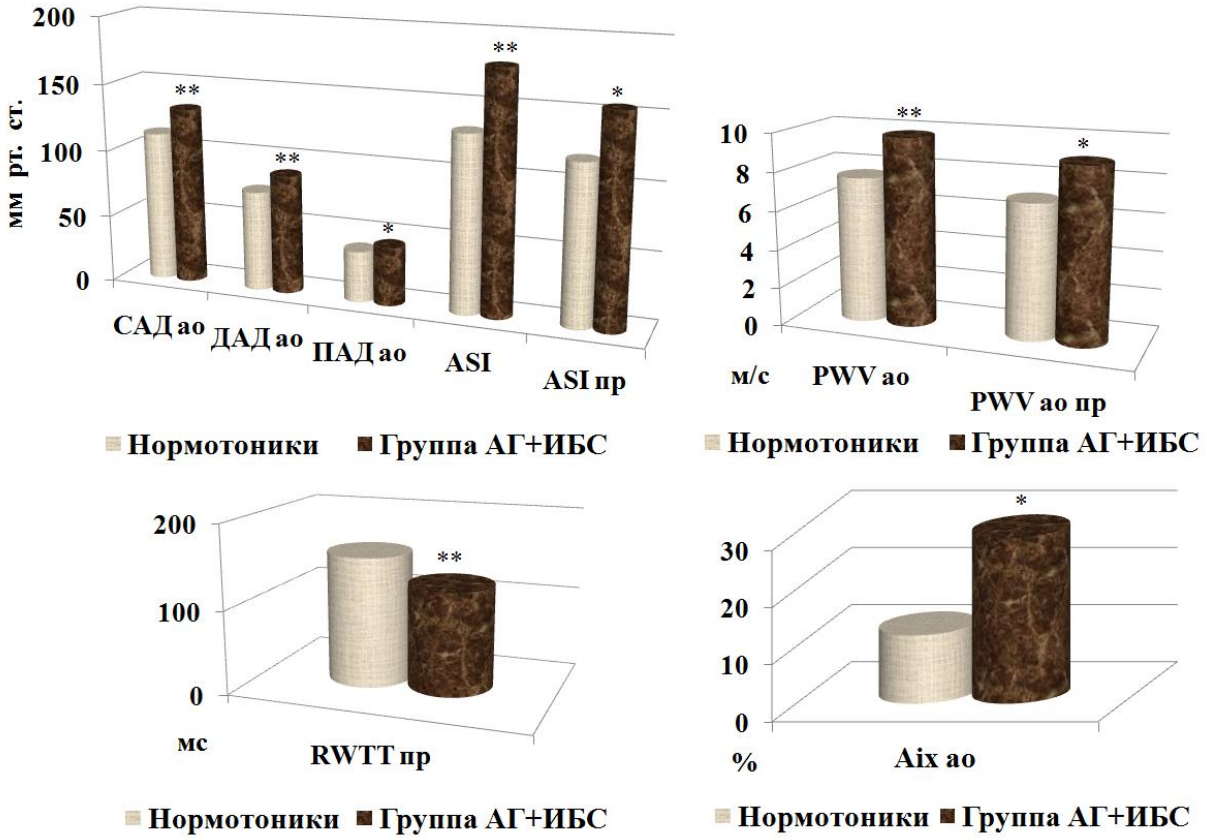

Рис. 3. Сравнительная характеристика некоторых параметров сосудистой жесткости по данным СМАД Vasotens в группах нормотензивных лиц и больных АГ в сочетании с ИБС (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$)

Согласно национальным, европейским и американским рекомендациям по лечению атеросклероза отмечается явная тенденция к более агрессивному лечению статинами больных, относящихся к группе очень высокого ССР (Кухарчук В.В. и соавт, 2012). Помимо нормализации липидного обмена, данные препараты обладают рядом «плейотропных» эффектов, дополнительно влияющих на прогноз заболевания (REVERSAL, PROVE-IT TIMI-22, ФАРВАТЕР). Нами изучено влияние терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут на липидный обмен и структурно-функциональные свойства артерий у больных с верифицированной ИБС. В исследование были вклю-

чены 25 больных со стабильной ИБС в возрасте от 35 лет до 71 года, длительность наблюдения составила 24 недели. Через 4 недели отмечено достоверное снижение О-ХС и ХС-ЛПНП. К концу 1-го месяца лечения аторвастатином уровень ХС-ЛПНП < 2,5 ммоль/л был достигнут у 48% пациентов, к концу 24-й недели терапии – у 76%. Снижение ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л в итоге было отмечено у 28% пациентов. Статистически значимую динамику ТГ наблюдали через 3 месяца терапии. Достижение уровня ХС-ЛПВП > 1–1,2 ммоль/л отмечено у 20% лиц, однако в целом по группе показатели ХС-ЛПВП статистически значимо не менялись.

Позитивное влияние статинов на процессы атерогенеза связано отчасти с их противовоспалительными свойствами. В настоящем исследовании выявлено снижение концентрации СРБ с 3,5 до 1,6 мг/л ($p < 0,02$). Следует подчеркнуть, что интенсивная терапия аторвастатином не сопровождалась значимым изменением показателей АЛТ, АСТ, КФК, что свидетельствует о ее безопасности.

По результатам объемной сфигмографии до начала лечения показатели плече-лодыжечной СРПВ составили: R-PWV – 13,3 ± 2,6 м/с, L-PWV – 13,5 ± 2,0 м/с и B-PWV – 7,3 ± 1,6 м/с. На фоне приема максимальной дозы аторвастатина через 24 недели, выявлено достоверное уменьшение СРПВ в артериях преимущественно эластического типа на 10,5%, в артериях мышечного типа на 9,8% ($p < 0,02$).

Современные исследования показали, что эндотелиальная дисфункция выступает в роли раннего маркера развития осложнений у больных АГ (Lerman A., Zeiher A.M., 2005). В клинической практике для ее выявления используют пробу с ПЗВД.

До начала лечения у 18 пациентов (72%) ПЗВД после стресса была патологической, на фоне терапии такая реакция выявлена в 6 случаях (24 %). Исходно патологический индекс реактивности (ИРе) в ответ на компрессию сосуда наблюдался в 45% случаев, при среднем значении 1,2 (1,1; 1,6). Спустя 24 недели лечения данный показатель превышал 1,1 у всех пациентов ($p < 0,05$). Прирост значений ИРе составил 25% ($p < 0,05$).

Особое внимание следует обратить на ТКИМ сонной артерии – независимого ФР сосудистых катастроф (ARIC, The Rotterdam study). До начала лечения данный параметр превышал нормальные значения у 19 пациентов (76%) и составил 1,01 ± 0,15 мм. Через 24 недели выявлен регресс величины ТКИМ на 10% ($p < 0,05$).

Изучено влияние интенсивной статинотерапии на показатели аортального давления и сосудистую ригидность по данным СМАД Vasotens. Исходные среднесуточные значения периферического АД в исследуемой группе больных не превышали пороговых величин в соответствии с критериями РКО, ESC. На фоне лечения получен достоверный регресс величины центральной СРПВ на 3,5% ($p < 0,05$), а также увеличение RWTT и данного параметра, корригированного по ЧСС, на 5,3 и 9,3% соответственно

($p < 0,05$). При включении в исследование отмечено патологическое изменение Aix_{ao} и $Aix_{ao\ пр}$ у большинства пациентов. На фоне терапии выявлено снижение значений центрального Aix, приведенного к ЧСС, с 10,5 до 4,5% ($p < 0,05$).

Установленное значимое снижение амплификации пульсового АД – PPA от 127,4 до 121 (-5%) является закономерным, учитывая изменения, которые претерпевал индекс аугментации. Положительное влияние статинов на периферические артерии отражает выявленное уменьшение скорости нарастания АД в плечевой артерии – $(dP/dt)_{мах}$ на 8,2% ($p < 0,02$).

В развитие ИБС вносят вклад ряд ФР, из которых АД – один из наиболее значимых. Исследования последних лет показали, что среди ФР развития ИМ около 25% принадлежит АГ (Драпкина О.М., 2011). Ключевую роль в патогенезе гипертонии, а также развитии поражения органов-мишеней играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Олмесартана медоксомил – представитель класса БРА, с доказанной высокой клинической эффективностью при лечении больных с АГ и коморбидной патологией (OlmePAS, WIN OVER, SEVICONTROL, ASH, ROADMAP, EUTOPIA, OLIVUS). В связи с этим представляло интерес изучение антигипертензивного и вазопротективного действия олмесартана у больных очень высокого ССР.

Лечение начинали с 20 мг/сут, через 4 недели при необходимости дозу увеличивали до 40 мг/сут. Длительность наблюдения составила 24 недели. На этапе включения в исследование выявлено умеренное повышение значений офисного САД и ДАД: 149,3 ± 12,1 и 90 (82,5; 90) мм рт. ст. соответственно. На фоне лечения олмесартаном целевое АД было достигнуто у 18 человек (90%). Через 24 недели кардосал в дозе 40 мг в сутки получали 18 человек, 20 мг в сутки – 2 пациента. Достижение целевых значений офисного САД наблюдали к 4-й неделе, ДАД – к 8-й неделе лечения. Через 6 месяцев офисные значения составили: САД – 125 (120; 132,5) мм рт. ст., ДАД – 80 ± 5,1 мм рт. ст., что соответствует снижению на 15 ($p < 0,05$) и 11% соответственно ($p < 0,01$). На фоне терапии выявлено позитивное влияние олмесартана на суточный профиль АД.

Как известно, уровень центрального аортального давления играет значимую предиктивную роль в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий (ESH, 2007; Avolio A., 2008). На момент включения средние значения $САД_{ao}$ составили – 130,7 ± 9,3 мм рт. ст., $ДАД_{ao}$ – 85,5 ± 7,8 мм рт. ст., среднее АД в аорте – 107,3±6,7 мм рт. ст.

Через 24 недели лечения выявлено достоверное снижение показателей (рис. 4): $САД_{ao}$ – 120,9 ± 10,0 мм рт. ст., $ДАД_{ao}$ – 78,4 ± 8,5 мм рт. ст., среднее $АД_{ao}$ – 97,2 ± 8,6 мм рт. ст., регресс составил 7,5, 8,3 и 9,4% соответственно ($p < 0,05$). К окончанию исследования по данным СМАД выявлено снижение PWV_{ao} на 10,3%, $PWV_{ao\ пр}$ на 15,8%, увеличение параметра

RWTT на 8,9%, RWTT, корригированного по ЧСС, на 13,5% (рис. 4). Терапия олмесартаном сопровождалась уменьшением Aix_{ao} и ASI.

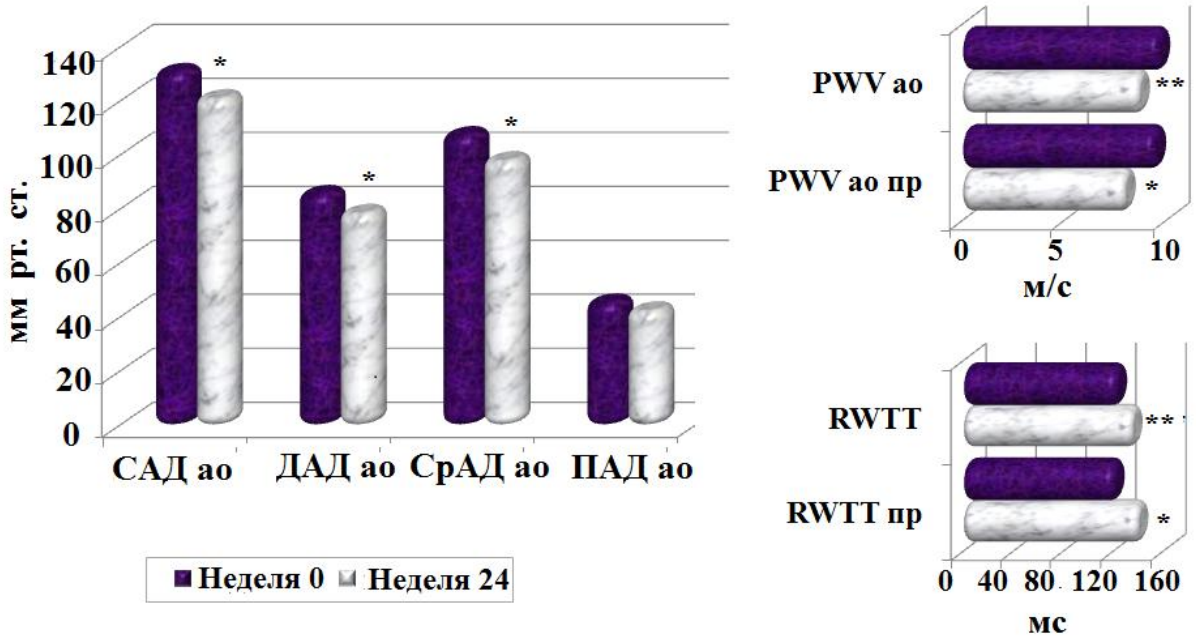

Рис. 4. Динамика показателей суточного мониторирования ригидности на фоне 24-недельной терапии олмесартаном (* – p < 0,05, ** – p < 0,01)

По результатам объемной сфигмографии отмечали достоверное снижение значений СРПВ по артериям преимущественно эластического типа и в аорте. Через 24 недели уменьшился индекс $CAVI_1$ на 9,3%, L-$CAVI_1$ на 5,2% ($p < 0,05$).

Анализ локальной жесткости на фоне лечения олмесартаном, помимо закономерного регресса локального давления в сонных артериях, выявил изменение ряда показателей жесткости (табл. 4). На фоне 24-недельной фармакотерапии отмечен достоверный регресс ТКИМ на 4,8%, а также прирост коэффициента поперечной податливости (СС) на 3,3% ($p < 0,05$). Выявлено уменьшение каротидной PWV на 1,6 м/с (регресс на 17%, $p < 0,05$).

Таблица 4

Показатели ТКИМ и локальной ригидности на фоне 24-недельной терапии олмесартаном (n=20)

Показатель	0 нед.	24 нед.
ТКИМ слева, μм	773,6 ± 155,7	736,3 ± 124,1*
ДОСА слева, мм	8,5 ± 1,0	8,2 ± 0,9
Loc P sys. мм рт. ст	133,9 (126,1; 144,0)	115,8 (111,3; 123,4)**
Loc P dia, мм рт. ст	90 (90; 100)	80 (70; 80)**
Aix, %	9,8 (0,35; 14,0)	9,9 (1,0; 12,0)
P(T1), мм рт. ст.	127,2±9,6	117,7±9,1*

		Окончание табл. 4
АР, мм рт. ст.	6,3 ± 8,0	3,0 (1,2; 5,0)
PWV, м/с	9,9 (9,1; 11,5)	8,3 (6,6; 8,6)**
Индекс ß	13,6 (11,0; 18,5)	10,9 (7,3; 11,7)**
Индекс α	6,7 (5,4;9,2)	5,4 (3,6;6,0)*
CC, mm^2/kPa	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,9)**
DC,1/kPa	0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,01; 0,02)

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$.

По данным зарубежных исследователей, средние значения β для здоровых лиц в возрастном диапазоне 50–59 лет составляют – 9,6 ± 3,2 (Zhi′an L., Qiang Y., 2008). Исходно в группе больных с сочетанием АГ и ИБС лишь у 10% больных данный параметр соответствовал норме. На фоне лечения олмесартаном выявлено снижение индекса α на 19,4% ($p < 0,05$), β – на 19,9% ($p < 0,02$), что обусловлено как положительным влиянием на профиль АД, так и плейотропными эффектами олмесартана.

ВЫВОДЫ

1. Возрастные изменения у нормотензивных лиц старше 50 лет по данным эхотрекинга сонных артерий проявлялись увеличением толщины комплекса «интима – медиа» на 25,1%, индекса жесткости β на 24,7%, локальной скорости распространения пульсовой волны на 10,6%. Объемная сфигмография выявила увеличение с возрастом СРПВ в аорте, артериях преимущественно мышечного типа и индекса CAVI. Методом суточного мониторирования ригидности установлено прогрессивное ухудшение демпфирующей функции сосудов, проявлявшееся ростом индекса аугментации в аорте и уменьшением времени распространения отраженной волны.
2. У лиц с артериальной гипертензией выявлено повышение характеристик локальной жесткости, включая снижение коэффициентов поперечной податливости на 32% и растяжимости на 50%. Сочетание гипертонии и ИБС неблагоприятно сказывалось на состоянии сосудистого русла, о чем свидетельствовало увеличение диаметра сонных артерий, увеличение СРПВ в сонных артериях, аорте и артериях преимущественно эластического типа, а также аортального индекса аугментации. Толщина комплекса «интима – медиа» по данным эхотрекинга была существенно выше у больных с сочетанной кардиоваскулярной патологией.
3. В группах здоровых лиц большинство характеристик локальной и региональной сосудистой жесткости, коррелировали с возрастом. Центральный и периферический индексы аугментации обратно коррелировали с ростом у здоровых лиц и больных АГ. При АГ в сочетании с ИБС выявлена прямая взаимосвязь параметров ригидности сонных артерий с длительностью гипертонии и индексом массы тела. Во всех обследованных группах

возраст оказывал значимое влияние на толщину комплекса «интима – медиа» сонной артерии по данным эхотрекинга.

4. На фоне интенсивной терапии аторвастатином через 24 недели целевые значения общего холестерина достигнуты у 76% больных, липидов низкой плотности у 20% при снижении концентрации атерогенных липидов на 37%. Лечение аторвастатином в дозе 80 мг сопровождалось снижением активности воспаления в сосудистой стенке, что подтверждается достоверной динамикой СРБ на 54,3%.

5. На фоне интенсивного лечения аторвастатином у больных с доказанной ИБС отмечен регресс толщины комплекса «интима – медиа» и уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции. О вазопротективных свойствах аторвастатина свидетельствует снижение СРПВ в аорте, артериях преимущественно эластического и мышечного типа по результатам объемной сфигмографии и суточного мониторирования ригидности.

6. Терапия олмесартаном сопровождалась положительным влиянием на характеристики суточного профиля АД. Корригирующее влияние на ригидность артерий подтверждалось снижением аортального давления и центральной СРПВ. По данным эхотрекинга, отмечалось увеличение податливости сонных артерий, снижение СРПВ в сонных артериях на 17%. Через 24 недели выявлено достоверное уменьшение толщины комплекса «интима – медиа».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Так как возраст и наличие сопутствующих факторов риска приводят к изменению структурно-функциональных свойств сонных артерий, для ранней диагностики сосудистого ремоделирования целесообразно использование технологии эхотрекинга для определения ТКИМ и параметров локальной ригидности.

2. Комплексная оценка артериальной жесткости с определением характеристик региональной и локальной СРПВ, индексов жесткости, параметров аортального давления у больных АГ и АГ в сочетании с ИБС могут быть рекомендованы как для оценки степени выраженности сосудистого ремоделирования, так и мониторинга эффективности медикаментозного лечения.

3. Интенсивная терапия аторвастатином способствует коррекции дислипидемии и улучшению параметров сосудистой ригидности у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска.

4. Использование олмесартана у лиц с АГ в сочетании с ИБС обеспечивает не только достижение целевых значений АД, но и регресс сосудистого ремоделирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, Л.И. Гусаковская, Е.А. Мельникова // Рациональная фармакология в кардиологии. – М., 2011. – Т. 6, № 7. – С. 685–689.**

2. Показатели центрального (аортального) давления и ригидности у больных пожилого возраста с различными патогенетическими вариантами гипертонии / Л.И. Гусаковская, В.Э. Олейников, Ю.А. Томашевская, Е.А. Мельникова // Артериальная гипертония: от А.Л. Мясникова до наших дней: материалы VIII Всерос. конгр. – М., 2012. – С. 21–22.

3. Влияние терапии аторвастатином на свойства артерий и показатели липидного спектра у больных с доказанной ишемической болезнью сердца / В.Э. Олейников, Е.А. Мельникова // Молодежная наука и современность: материалы конф. – Курск, 2012. – Т. 1. – С. 403.

4. Оценка влияния агрессивной терапии аторвастатином на структурно-функциональные свойства артерий и показатели липидного спектра у больных с доказанной ишемической болезнью сердца / В.Э. Олейников, И.В. Елисеева, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Человек и лекарство: материалы XIX Рос. нац. конгр. – М., 2012. – С. 170.

5. Оценка клинической эффективности и влияния на сосудистую ригидность метопролола тартрата у больных артериальной гипертонией 1–2 степени / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Л.И. Гусаковская, Ю.А. Томашевская, Е.А. Мельникова // Человек и лекарство: материалы XIX Рос. нац. конгр. – М., 2012. – С. 170.

6. Влияние терапии статинами на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и уровень С-реактивного белка у больных с ишемической болезнью сердца / И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, Е.А. Мельникова // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: материалы Всерос. конф. – Самара, 2012. – С. 102–104.

7. Влияние терапии статинами на структурно-функциональные свойства артерий и уровень С-реактивного белка у больных с ишемической болезнью сердца / И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова, И.В. Елисеева // Сб. материалов VII нац. конгр. терапевтов. – М., 2012. – С. 126–127.

8. Структурные эхокардиографические показатели миокарда и центральное аортальное давление у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / В.Э. Олейников, Л.И. Гусаковская, В.А. Галимская, Е.А. Мельникова // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы Всерос. конф. – Самара, 2012. – С. 45–46.

9. Влияние терапии статинами на функцию эндотелия и показатели липидного спектра у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Актуаль-

ные вопросы современного практического здравоохранения: сб. трудов XVIII межрегион. науч.-практ. конф. памяти акад. Н.Н. Бурденко. – Пенза, 2012. – С. 153.

10. Влияние терапии статинами на структурно-функциональные свойства артерий, показатели липидного спектра и С-реактивного белка у больных с ишемической болезнью сердца / И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Интеграция знаний в кардиологии: материалы Рос. нац. конгр. кард. – М., 2012. – С. 294–295.

11. Assessment of metabolic syndrome complex therapy on blood pressure, structural and functional properties of arteries / I. Matrosova, I. Eliseeva, V. Oleynikov, E. Melnikova // International angioligy. – 2012. – Vol. 31 (suppl. 1). – P. 124.

12. The effect of the aggressive atorvastatin therapy on structural-functional arterial properties and the parameters of lipid spectrum in patients with documented coronary heart disease / I. Matrosova, I. Eliseeva, V. Oleynikov, E. Melnikova // International angioligy. – 2012. – Vol. 31 (suppl. 1). – P. 125.

13. Вазопротективные эффекты кардиоселективных β-адреноблокаторов по данным амбулаторного суточного мониторирования у больных артериальной гипертонией / Л.И. Гусаковская, Ю.А. Томашевская, Е.А. Мельникова // Университетское образование: сб. статей VXII междунар. науч.-метод. конф. – Пенза: Изд. ПГУ, 2013. – С. 178–180.

14. Влияние терапии аторвастатином на показатели липидного спектра и свойства артерий у больных с доказанной ишемической болезнью сердца / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Университетское образование: сб. статей VXII междунар. науч.-метод. конф. – Пенза: Изд. ПГУ, 2013. – С. 211–212.

15. **Динамика показателей сосудистой ригидности и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения высокими дозами аторвастатина / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Атеросклероз и дислипидемии. – М., 2013. – № 3. – С. 17–24.**

16. Effect of statin therapy on structural and functional properties of arteries, lipid profile and C-reactive protein in patients with coronary heart disease / V. Oleinikov, I. Matrosova, V. Galimskaya, E. Melnikova // European Journal of Preventive Cardiology. – 2013. – № 20 (suppl. 1). – P. 22.

17. Оценка влияния олмесартана на показатели центрального аортального давления у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Сб. материалов VIII нац. конгр. терапевтов. – М.: Бионика Медиа, 2013. – С. 209–210.

18. **Влияние олмесартана на локальную и региональную ригидность у больных ишемической болезнью сердца / И.Б. Матросова, В.Э. Олей-**

ников, Е.А. Мельникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 41–46.

19. **Корригирующее влияние олмесартана на показатели локальной ригидности с использованием технологии эхотрекинга / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Кардиология. – 2014. – № 9 (54). – С. 39–45.**

20. Динамика показателей сосудистой жесткости на фоне терапии олмесартаном у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени / И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова. // Человек и лекарство: материалы. XXI Рос. нац. конгр. – М., 2014. – С. 77.

21. Влияние терапии олмесартаном на показатели суточной артериальной ригидности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: материалы X Всерос. конгр.– М., 2014. – С. 47–48.

22. Особенности структурно-функциональных свойств сонных артерий здоровых лиц и больных высокого сердечно-сосудистого риска / И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 109, № 5, прил. 1. – С. 80.

23. Parameters of local vascular stiffness in healthy subjects and patients with coronary artery disease combined with hypertension 1–2 degrees / V. Oleynikov, I. Matrosova, J. Tomashevskaya, E. Melnikova // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 235 (Issue 2). – P. e232–e233.

24. Возрастные особенности параметров локальной сосудистой жесткости у практически здоровых лиц / Л.И. Гусаковская, Е.А. Мельникова, В.Э. Олейников // Сб. материалов IX нац. конгр. терапевтов. – М., 2014. – С. 59–60.

25. **Клиническая эффективность и влияние на сосудистую ригидность олмесартана у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени / И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, Е.А. Мельникова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – Т. 30, № 2. – С. 110–118.**

26. Сравнительная характеристика параметров локальной ригидности у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией 1–2 степени / Е.А. Мельникова, Л.И. Гусаковская, Ю.А. Томашевская // Артериальная гипертония: от теории к практике: материалы XI Всерос. конгр., 18–20 марта Кемерово. – Кемерово, 2015. – С. 79.

27. Parameters of the regional stiffness of large arteries in patients with coronary artery disease combined with hypertension during the olmesartan therapy / Y. Tomashevskaya, I. Eliseeva, E. Melnikova // European Journal of Preventive Cardiology. – 2015. – P. 581.

28. Маркеры артериальной ригидности по данным ультразвукового исследования методом эхотрекинг у больных ишемической болезнью сердца / Л.И. Гусаковская, Е.А. Мельникова, А.А. Хромова, В.Э. Олейников // Материалы рос. нац. конгр. кардиологов. – М., 2015. – С. 203–204.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДОСА – диаметр общей сонной артерии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИРе – индекс реактивности
КФК – креатининфосфокиназа
О-ХС – общий холестерин
ПАД – пульсовое давление
ПЗВД – потокозависимая вазодилатация
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»
ТГ – триглицериды
ФР – факторы риска
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений
Aix – индекс аугментации
AP – давление аугментации
ASI – амбулаторный индекс ригидности
B-PWV – скорость распространении пульсовой волны в артериях преимущественно мышечного типа
DC – коэффициент поперечной растяжимости
$(dP/dT)_{max}$ – максимальная скорость нарастания АД
CC – коэффициент поперечной податливости
P (T1) – локальное давление в участке артерии
Loc P sys – локальное систолическое артериальное давление
Loc P dia – локальное диастолическое артериальное давление
$L\text{-}/CAVI_1$ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева
PPA – показатель амплификации пульсового давления
PWV – скорость распространения пульсовой волны
PWV_{ao} – скорость распространения пульсовой волны в аорте
R-AI – индекс прироста
R/L-PWV – скорость распространения
RWTT – время распространения отраженной волны

Подписано в печать 29.12.2015 г.
Усл.- печ. л. 1.
Тираж 100. Заказ № 986-7.
Отпечатано в типографии «Техно-Декор» по адресу:
г. Саратов, Московская, 160
Тел./факс: (8452) 26-38-48; e-mail: t-d@list.ru