Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

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

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Валентин Эливич Олейников

ПЕНЗА – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 7

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА ПРОЦЕССЫ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ 12
1.1. Этиопатогенез атеросклероза и влияние на структурно-функциональные свойства артерий 12
1.2. Фармакологические эффекты статинов 15
1.3. Фармакодинамика сартанов, влияние на сосудистую ригидность 20
1.4. Современные методы оценки артериальной ригидности 25

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 33
2.1. Клиническая характеристика больных 33
2.2. Методы исследования 38

ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИБС 47
3.1. Влияние возраста на эластические свойства артерий и различные виды сосудистой жесткости 47
3.2. Влияние возраста здоровых лиц на показатели амбулаторного мониторирования суточной ригидности 54
3.3. Сравнение показателей различных видов жесткости у здоровых лиц и больных с кардиоваскулярной патологией 58
3.3.1. Здоровые лица и больные артериальной гипертензией 1–2 степени 58
3.3.2. Корреляционные взаимосвязи показателей локальной ригидности у больных артериальной гипертензией 63
3.3.3. Сравнение характеристик сосудистой жесткости больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС и группой здоровых лиц 65

3.3.4. Сравнение характеристик артериальной жесткости больных артериальной гипертензией 1–2 степени и ИБС в сочетании с гипертонией 71

3.3.5. Корреляционные взаимосвязи параметров локальной ригидности сонных артерий у больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС 76

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА 80

4.1. Динамика биохимических показателей у больных с доказанной ИБС на фоне агрессивной статинотерапии 82

4.2. Динамика показателей объемной сфигмографии и функции эндотелия у больных с доказанной ИБС на фоне терапии аторвастатином 84

4.3. Динамика показателей СМАД и сосудистой ригидности на фоне терапии аторвастатином 87

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА СОСУДИСТУЮ РИГИДНОСТЬ ТЕРАПИИ ОЛМЕСАРТАНОМ У БОЛЬНЫХ С ДОКАЗАННОЙ ИБС В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ 91

5.1. Характеристика больных и антигипертензивная эффективность олмесартана с оценкой влияния на параметры суточной ригидности по данным СМАД 91

5.2. Динамика показателей объемной сфигмографии у больных с доказанной ИБС в сочетании с артериальной гипертензией на фоне терапии олмесартаном 100

5.3. Динамика показателей локальной ригидности и ТКИМ сонных артерий у больных с доказанной ИБС в сочетании с артериальной гипертензией на фоне терапии олмесартаном 101

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 104

ВЫВОДЫ 116

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 118

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 119

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
$АД_{ср}$ – среднее артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТ-II – ангиотензин II
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ДАД – диастолическое артериальное давление
$ДАД_{ао}$ – диастолическое артериальное давление в аорте
ДОСА – диаметр общей сонной артерии
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкины
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИРе – индекс реактивности
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
КАГ – коронароангиография
КФК – креатининфосфокиназа
ОСА – общая сонная артерия
О-ХС – общий холестерин
ПАД – пульсовое давление
$ПАД_{ао}$ – пульсовое давление в аорте
ПЗВД – потокозависимая вазодилатация
ПВ – пульсовая волна
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
$САД_{ао}$ – систолическое артериальное давление в аорте
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
$срАД_{ао}$ – среднее артериальное давление в аорте
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность

$срАД_{ао}$ –	среднее артериальное давление в аорте
СРБ –	высокочувствительный С-реактивный белок
СРПВ –	скорость распространения пульсовой волны
$СРПВ_{пл}$ –	скорость распространения пульсовой волны плече-лодыжечная
ССЗ –	сердечно-сосудистые заболевания
ССО –	сердечно-сосудистые осложнения
ТКИМ –	толщина комплекса интима-медиа
ТГ –	триглицериды
ФНО-α –	фактор некроза опухолей альфа
ФР –	факторы риска
ХПН –	хроническая почечная недостаточность
ХС-ЛПВП –	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС-ЛПНП –	холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС –	частота сердечных сокращений
ЧТКА –	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭД –	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ –	электрокардиография
Aix –	индекс аугментации
Aix_{ao} –	индекс аугментации в аорте
AP –	давление аугментации
ASI –	амбулаторный индекс ригидности
B-PWV –	скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно мышечного типа
CC –	коэффициент поперечной податливости
$(dP/dT)_{max}$ –	максимальная скорость нарастания артериального давления
DC –	коэффициент поперечной растяжимости
$L-/CAVI_1$ –	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева
Loc P sys –	локальное систолическое артериальное давление
Loc P dia –	локальное диастолическое артериальное давление
P (T1)–	локальное давление в участке артерии
PPA –	показатель амплификации пульсового давления
PWV –	скорость распространения пульсовой волны
PWV_{ao} –	скорость распространения пульсовой волны в аорте

R-AI – региональный индекс аугментации

R/L-PWV – скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа

RWTT – время распространения отраженной волны

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах мира [1, 39]. Распространенность заболеваний сердца и сосудов в настоящее время приобрела масштаб «неинфекционной эпидемии» [68]. Высокая распространенность факторов риска (ФР) в популяции обусловливает высокие показатели кардиоваскулярной летальности [1, 68]. Признаком развития заболевания на фоне имеющихся ФР является поражение органов-мишеней [45, 50].

Повышение ригидности сосудистой стенки – предиктор развития артериальной гипертензии (АГ) [16, 159]. Доказано значение жесткости магистральных артерий, которая может быть оценена по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в развитии и прогрессировании ССЗ [137, 138]. Атеросклеротический процесс сопровождается структурно-функциональными изменениями артерий и проявляется утолщением комплекса интима-медиа (ТКИМ) и повышением сосудистой ригидности. Известно, что прогрессирующий атеросклероз – ключевое звено развития ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

Неуклонно возрастает клиническая ценность изучения состояния магистральных сосудов в популяционных исследованиях [67]. Предложен ряд методик, в частности ультразвуковая допплерография, с доказанной диагностической ценностью для оценки региональной ригидности [35, 64, 151, 168]. Определение СРПВ вошло в стандарт обследования больных с АГ [51, 138]. Имеются данные о предиктивной роли суточных параметров аортального давления [10, 24].

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 [96, 97, 100, 101].

Исключительная разрешающая способность данной технологии и высокая воспроизводимость результатов обусловливают 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 [175, 197]. Особый интерес представляет комплексный анализ локальной и региональной ригидности у лиц, страдающих АГ и ИБС, а также влияние на сосудистую жесткость статинов и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (АТ-II).

Цель исследования: комплексная оценка локальной и региональной артериальной ригидности у здоровых лиц с анализом вазопротективного действия аторвастатина и олмесартана у больных стабильной ИБС в сочетании с АГ.

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 в сочетании с ИБС на структурно-функциональное состояние артериального русла и по данным эхотрекинга на величину ТКИМ.

3. Изучить характер корреляционных связей анамнестических и антропометрических показателей с локальной и региональной ригидностью в исследуемых группах больных.

4. Оценить корригирующее влияние длительной терапии аторвастатином на структурно-функциональные свойства артерий у пациентов со стабильной ИБС.

5. Выявить показатели, отражающие вазопротективное действие олмесартана на различные сегменты артериального русла у больных АГ в сочетании с ИБС.

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 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 толщины комплекса интима-медиа (существенно превышающая традиционную) раскрывает новые возможности для диагностики эндотелиальной дисфункции и динамического наблюдения у больных различного сердечно-сосудистого риска.

Получены данные, свидетельствующие о регрессе сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертонией 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 плеотропные 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 толщины комплекса интима-медиа для динамической оценки состояния сонных артерий на фоне медикаментозной терапии.

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

Показана принципиальная возможность исследования вазопротективного действия блокаторов рецепторов к АТ-II и статинов 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 этих групп препаратов.

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Технология эхотрекинга существенно расширяет возможности изучения локальной ригидности артерий мышечно-эластического типа для определения ее прогностической ценности.

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.

Апробация диссертации. Материалы и основные положения диссертации докладывались на российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2012/15; Санкт-Петербург, 2013; Казань, 2014); VIII–XI всероссийских конгрессах «Артериальная гипертония» (Москва, 2012/14; Иваново, 2013; Кемерово 2015); XIX–XXI российских национальных

конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2012/14); конференции «Молодежная наука и современность» (Курск, 2012); всероссийских конференциях «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012–2014); VII–IX национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2012–2014); межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2011/13); XVIII межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н. Н. Бурденко «Актуальные вопросы современного практического здравоохранения» (Пенза, 2012); V Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2013); III Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2015); Всемирном конгрессе Международного общества ангиологов (Прага, 2012); «EuroPrevent» (Рим, 2013, Лиссабон, 2015); 82-м 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 РФ.

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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА ПРОЦЕССЫ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

1.1. Этиопатогенез атеросклероза и влияние на структурно-функциональные свойства артерий

Несмотря на колоссальные достижения в диагностике и лечении заболеваний сердца и сосудов на современном этапе, показатель кардиоваскулярной летальности в России составляет 56,8 % от общей смертности. Атеросклероз и ИБС остаются основными причинами инвалидизации и смерти среди лиц трудоспособного возраста [1]. Атеросклеротическое поражение венечных артерий является патоморфологическим субстратом развития ИБС. Клинически значимым уровнем стенозирования считается сужение внутреннего диаметра сосуда на 70–75 %, для ствола левой коронарной артерии на 50 %. В результате изменения просвета сосуда кровоток оказывается недостаточным для того, чтобы обеспечить метаболические потребности миокарда при физической нагрузке или стрессе. Степень стеноза коронарной артерии не является фиксированной, а может меняться в зависимости от изменения тонуса, который, в свою очередь, определяется локальной дилатацией или спазмом гладкой мускулатуры [3]. Изменение диаметра сосуда в большей степени зависит от функционального состояния эндотелия, его дисфункция (ЭД) является маркером ранней стадии сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3, 18, 29]. Активация процессов воспаления в сосудистой стенке, прогрессивное утолщение интимы артерии, развитие и усугубление гипоксии в итоге приводят к формированию атеросклеротической бляшки. Ангиоспазм и ЭД коронарных сосудов не только увеличивают степень уже имеющегося стеноза, но могут являться самостоятельной причиной недостаточного коронарного кровотока [29, 30, 32].

Атеросклероз – это системный патофизиологический процесс, сопровождающийся дислипидемией и явлениями хронического воспаления. Установлено, что чаще всего происходит поражение артерий эластического типа крупного и среднего калибра. Теория патогенеза атеросклероза берет свое начало с 1883 г., когда ученый Жан Лобштейн ввел термин *arteriosclerosis*. Затем немецкий патолог Marchand в 1904 г. обозначил термином *arteriosclerosis* дегенеративный процесс в интиме артерий. В России в 1912–1913 гг. Н. Н. Аничков, С. С. Халатов разработали и экспериментально доказали «холестериновую» теорию развития атеросклероза. В ее основу была положена гипотеза об инфильтрации холестерина в стенку сосуда [3, 30]. В 1965 г. А. Л. Мясниковым были описаны основные положения, которые отводят нарушению метаболизма липидов важную, но не основную роль [31]. Большое значение в формировании атером придавалось состоянию непосредственно артериальной стенки. Отмечалось, что бляшки первоначально локализуются именно в тех местах сосудистого русла, которые подвергаются большему физическому воздействию во время кровообращения. Также выдвинута гипотеза о наличии генетических особенностей обмена холестерина, роль которых на тот момент оставалась дискуссионной [65]. В середине 1970-х гг. R. Ross выдвинул теорию о роли локального воспаления в эндотелии артерий, а в 1999 г. была опубликована статья, открывшая новые иммунные аспекты развития атеросклероза [2].

На современном этапе развития науки можно выделить несколько ключевых механизмов развития атеросклероза [3, 65]:

1) генетические факторы;
2) нарушение обмена липидов;
3) состояние сосудистой стенки;
4) нарушение рецепторного аппарата.

Развитие атеросклероза на первом этапе характеризуется ЭД с активацией эндотелиальных клеток, что сопровождается адгезией лейкоцитов и тромбоцитов, увеличением в плазме холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Данный процесс инициируется различными триггерами:

изменением реологических свойств крови, модифицированными ЛПНП, увеличением уровня гомоцистеина, бактериальными и вирусными антигенами. Повышение концентрации провоспалительных и воспалительных маркеров при атеросклерозе подтверждает роль воспаления в развитии данного процесса. Среди них можно отметить секреторную фосфолипазу А2 – фермент, играющий важную роль в метаболизме фосфолипидов, С-реактивный белок (СРБ), провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), трансформирующий фактор роста бета, остеопротегирин, металлопротеиназы и многие другие [21]. Из литературных источников известно, что повышенный уровень указанных веществ ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [19]. В ответ на повреждение внутреннего слоя артерий формируется ЭД, которая проявляется снижением продукции вазодилатирующих факторов (простациклин, окись азота и др.), увеличением образования вазоконстрикторных веществ (эндотелинов, ангиотензина II, тромбоксана А2 и др.). Одной из причин развития ЭД является гипер- и дислипидемия. Модифицированные ХС-ЛПНП, липопротеин (а), моноциты, лимфоциты проникают в интиму артерий и подвергаются окислению, что способствует повреждению эндотелия. Моноциты трансформируются в макрофаги, которые с помощью сэквенджер-рецепторов поглощают модифицированные ЛПНП, накапливая свободный и этерифицированный холестерин. Перегруженные липидами макрофаги превращаются в пенистые клетки и совместно с тромбоцитами секретируют факторы роста и митогены, запуская процесс пролиферации гладкомышечных клеток средней оболочки артерий. Впоследствии клетки медиального слоя приобретают способность самостоятельно продуцировать элементы соединительной ткани (гликозамингликаны, коллаген и эластин), которые впоследствии участвуют в построении фиброзного каркаса атеросклеротической бляшки. Образованные пенистые клетки со временем подвергаются апоптозу, в результате липиды попадают во внеклеточное пространство [3, 31].

В настоящее время перспективным является изучение роли эндотелиальных прогениторных клеток в процессах восстановления функции эндотелия и

васкулогенеза. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что снижение титра эндотелиальных прогениторных клеток является независимым предиктором заболеваемости и смертности от ССЗ [58].

1.2. Фармакологические эффекты статинов

Основным классом препаратов для лечения дислипидемий являются статины [14, 15]. В рандомизированных клинических исследованиях была доказана их высокая эффективность, лечение препаратами данной группы приводило к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности [80, 173, 175].

Связь повышенного общего холестерина (О-ХС) плазмы крови с атеросклерозом коронарных артерий была установлена более 100 лет назад. Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы (статины) были открыты японскими учеными А. Эндо и М. Курода в начале 70-х гг. XX в. [118].

Современные ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы классифицируются в зависимости от различий в их химической структуре, гидрофильности и липофильности. Ловастатин, правастатин и симвастатин (полусинтетический статин) относятся к статинам, полученным путем фрагментации грибков. К классу полностью синтетических препаратов относятся: флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин. Ловастатин и симвастатин считаются пролекарствами, так как имеют в своей структуре закрытое лактоновое кольцо, которое гидролизуется после поступления в организм. Флувастатин. аторвастатин, правастатин, розувастатин и питавастатин поступают в организм в активной форме.

Аторвастатин – полностью синтетический липофильный представитель класса, эффективность которого хорошо изучена [141, 175, 184]. Основным местом фармакологического действия является печень. Ингибирование активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы приводит к снижению внутриклеточного содержания О-ХС. Впоследствии происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов в печени и тканях, что увеличивает

катаболизм ХС-ЛПНП. Динамика регресса ХС-ЛПНП на фоне лечения аторвастатином зависит от дозы и индивидуальной чувствительности пациента. Согласно исследованию STELLAR она составляет 37 % на фоне приема 10 мг в сутки и 51 % для суточной дозы – 80 мг [105]. В сравнительном исследовании CURVES на фоне лечения аторвастатином была выявлена хорошая переносимость и более выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с другими представителями класса при использовании эквивалентных доз [174].

Влияние статинов на триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПВП) зависит от исходных значений. В среднем динамика снижения ТГ на фоне лечения составляет 15–20 % [15]. Применение 10 мг аторвастатина вызывает регресс уровня ТГ на 20 %, использование максимальной дозы 80 мг – на 28 % [105]. Данные литературных источников об изменении концентрации ХС-ЛПВП на фоне лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы неоднозначны. В ряде исследований показано, что флувастатин повышает уровень ХС-ЛПВП на 20 %, ловастатин и правастатин – на 10 %, симвастатин – на 14 %, аторвастатин – на 2–4 % и может даже снижать уровень ХС-ЛПВП. Существует точка зрения, что статины, которые менее эффективны в снижении уровня ХС-ЛПНП (флувастатин), оказывают более выраженное влияние на концентрацию ХС-ЛПВП [115]. В соответствии с этой гипотезой аторвастатин в малых дозах повышает уровень ХС-ЛПВП, но может уменьшать их концентрацию при более агрессивной терапии [106].

Влияние различных режимов дозирования аторвастатина на липидный обмен у больных ИБС было изучено на российской популяции в исследовании АТЛАНТИКА (2008). Выявлено снижение ХС-ЛПНП на 31,1 % при использовании фиксированной дозы 10 мг в сутки; в группе приема аторвастатина от 20 до 80 мг регресс концентрации атерогенных липидов составил 38,6 %. Уровень ХС-ЛПВП и ТГ в первой группе не изменился, тогда как при использовании более высоких доз получено достоверное повышение

уровня ХС-ЛПВП на 13,9 % и снижение уровня ТГ на 15,7 % от исходных значений [6].

Необходимость назначения высоких доз статинов не вызывает сомнений, однако следует отметить, что использование даже средних дозировок препарата (средняя доза 24 мг в сутки) позволяет достичь целевых значений ХС-ЛПНП у 95 % пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [80].

Как известно, одной из точек приложения статинов является замедление атеросклеротического поражения сосудов различной локализации. Изучение влияния различных препаратов и режимов дозирования на структурно-функциональные свойства сонных артерий представляет значительный интерес. Рядом исследователей доказана возможность регресса размеров атеросклеротических бляшек и ТКИМ на фоне статинотерапии. Этому было посвящено сравнительное исследование ASAP с участием 325 больных семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 30 до 70 лет. В группе интенсивной терапии аторвастатином (80 мг в сутки) получено не только снижение уровней О-ХС, ТГ, ХС-ЛПНП на 41,8; 29,2 и 50,5 % соответственно, но и регресс ТКИМ (–0,031 мм, p = 0,0017). У пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг, на фоне менее выраженной динамики уменьшения параметров липидного обмена выявлен прирост ТКИМ через 2 года лечения [116].

Влияние интенсивной терапии аторвастатином на степень каротидного атеросклероза, а именно величину ТКИМ, подтверждают результаты исследования ARBITER. Использование правастатина в дозе 40 мг за аналогичный период не привело к значимым структурным изменениям сонных артерий [184].

Кроме того, лечение пациентов аторвастатином и розувастатином приводит к стабилизации и обратному развитию атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (REVERSAL, ASTEROID) [117, 156].

Клинический эффект статинов обусловлен не только влиянием на концентрацию липидов в плазме крови. Известно, что нарушение структуры и функции эндотелия является одним из ключевых моментов атерогенеза. Кроме этого, доказано наличие прямой взаимосвязи между ЭД и развитием сердечно-

сосудистых осложнений [139]. Благодаря «нелипидным» плейотропным эффектам ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы оказывают положительное влияние на состояние сосудистой стенки и прогноз заболевания. Статины подавляют синтез геранил-пирофосфата, который активирует белок Rho. Этот белок, имеющий в своей основе гуанозин трифосфат, регулирует набор специфических клеточных реакций, влияет на проницаемость стенки сосуда, вызывает адгезию и миграцию моноцитов через эндотелий [181]. Изменение структурно-функциональных свойства эндотелия, по данным некоторых авторов, развивается через 3–16 недель [15, 193] и не связано напрямую со снижением уровня ХС-ЛПНП.

Известно, что многочисленные антиатерогенные эффекты статинов связаны с активацией синтеза оксида азота (NO). Благодаря снижению активности ряда оксидаз лечение препаратами данной группы приводит к повышению концентрации NO и впоследствии нормализации функционального состояния эндотелия. Один из механизмов действия аторвастатина заключается в снижении экспрессии кавеолина в эндотелиальных клетках, нарушении его связи с эндотелиальной NO-синтазой [38]. Об увеличении синтеза оксида азота свидетельствует уменьшение в крови количества молекул Р-селектина, Е-селектина, молекул межклеточной адгезии [172].

Известно, что СРБ, являясь маркером воспаления, играет важную роль в процессах формирования атеротромбоза. Основными регуляторами его синтеза являются: ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-α, а также окисленные липопротеиды. Под влиянием СРБ на эндотелиальные клетки происходит снижение активности эндотелиальной NO-синтетазы, уменьшение синтеза простациклина, увеличение продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, эндотелина-1, ИЛ-6, ИЛ-8, некоторых молекул клеточной адгезии, а также активация макрофагов [19]. Доказано, что применение статинов приводит к регрессу уровня СРБ и фибриногена. Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на величину данного маркера воспаления подтверждено результатами ряда исследований. Так, в исследовании ANDROMEDA было выявлено снижение его концентрации при

лечении розувастатином в дозе 10–20 мг и аторвастатином в аналогичных дозировках на 6–13 % [85].

В исследовании REVERSAL больные получали правастатин в дозе 40 мг/сут или аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Выявлено достоверное снижение уровня СРБ на 5,2 и 36,4 % соответственно [156]. Следует отметить, что максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось у пациентов, достигших не только снижения уровня ХС-ЛПНП менее 2 ммоль/л, но и уровня СРБ менее 2 мг/л, о чем свидетельствуют результаты исследования PROVE-IT TIMI-22 [167]. На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что класс-эффект статинов, проявляющийся в снижении уровня СРБ, является одним из определяющих прогноз и исход лечения больного.

К плейотропным эффектам также относится антитромботическая активность, которая опосредована изменением липидной структуры мембран тромбоцитов, увеличением экспрессии NO-синтетазы, ингибированием синтеза изопростаноидов, обладающих проагрегантной активностью. Активируя систему фибринолиза, статины повышают активность тканевого активатора плазминогена [88]. Наличие антитромбоцитарной активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на локальном и системном уровнях подтверждают результаты исследований PRISM и JUPITER [122, 169].

Широко обсуждаемыми остаются нелипидные эффекты статинов, которые обусловливают их вазопротективные свойства. В ряде исследований доказано положительное дозозависимое влияние аторвастатина на параметры эндотелий-зависимой вазодилатации [69, 82]. Иногда единственным доклиническим признаком атеросклероза является повышение жесткости сосудистой стенки, которая может быть оценена по величине СРПВ. Согласно литературным данным риск развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции возрастает при повышении СРПВ [123].

В сравнительном Российском исследовании с использованием двух режимов дозирования аторвастатина (10 и 20 мг/сут) получены результаты, свидетельствующие об улучшении параметров сосудистой ригидности у больных

ИБС. Через 6 месяцев лечения выявлен регресс величины коэффициента поперечной податливости и индекса жесткости β общих сонных артерий [63]. По данным зарубежных авторов, терапия аторвастатином положительно влияет на жесткость аорты у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа, у больных изолированной систолической АГ даже в отсутствие дислипидемии, что обусловлено их способностью изменять жесткость артерий эластического типа [80, 130, 141]. Принимая во внимание широкую доказательную базу ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с точки зрения их положительного влияния на прогноз ИБС, изучение влияния аторвастатина на различные показатели сосудистой ригидности представляется весьма актуальным.

1.3. Фармакодинамика сартанов, влияние на сосудистую ригидность

Достижением современной фармакотерапии несомненно является появление препаратов, позволяющих не только купировать симптомы, но и воздействовать на этиологию заболеваний. Прорыв в медицинской науке привел к открытию механизмов патогенеза сердечно-сосудистой патологии, что позволило решать проблемы лечения и профилактики наиболее значимых из них, таких как АГ, атеросклероз, сердечная недостаточность (СН), ИБС. Изучение функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее роли в развитии АГ и СН привело к созданию препаратов, непосредственно влияющих на этот механизм. Развитие данной теории началось с 1898 г., когда R. Tigerstedt и P. Bergman, выделили из почек вещество, названное ренином [10, 37, 66]. В 1935 г. из почечной артерии выделен прессорный агент – ангиотензин. Доказано влияние ренина на процессы образования ангиотензина – мощного вазоконстриктора. Последнее звено – альдостерон – был открыт в 1985 г. [146], что окончательно подтверждало роль активации РААС в возникновении АГ и поддержании сосудистого тонуса [87, 146].

В 1995 г. синтезирован первый блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА), который открыл новую эпоху в борьбе с сердечно-сосудистыми

заболеваниями. Как известно, в основе механизма действия сартанов лежит блокада рецепторов к АТ-II [49]. Существует четыре подтипа ангиотензиновых рецепторов: AT_1, AT_2, AT_3, AT_4. В условиях гиперактивации РААС именно взаимодействие АТ-II с AT_1-рецепторами приводит к многочисленным неблагоприятным эффектам: вазоконстрикции, синтезу и высвобождению альдостерона, норадреналина, адреналина, вазопрессина, повышению реабсорбции натрия в почечных канальцах, снижению кровотока в почках, повышению клеточной и тканевой гипертрофии, запуску процессов ремоделирования [7, 120]. Основной механизм действия сартанов обусловлен блокадой AT_1-рецепторов, что способствует реализации благоприятных эффектов взаимодействия AT_2-рецепторов с АТ-II. Рефлекторно происходит их дополнительная стимуляция, что способствует натрийурезу, вазодилатации, антипролиферативному эффекту, синтезу и высвобождению простациклина и оксида азота [51]. Значение дополнительной активации AT_3- и AT_4-рецепторов в условиях блокады AT_1-рецепторов остается неясным.

Основной нишей применения сартанов является АГ, в меньшей степени хроническая СН и ИБС. В исследованиях доказана их эффективность и безопасность. Изучено влияние на прогноз у пациентов группы высокого риска, где выявлена эквивалентность действия сартанов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) по влиянию на риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и госпитализации в связи с СН [201].

Одним из представителей класса БРА является олмесартана медоксомил. В исследованиях последних лет показана его эффективность в достижении целевых уровней офисного и АД по результатам суточного мониторирования [91]. Препарат не метаболизируется цитохромом Р450 [191], концентрация активного вещества в плазме крови не меняется при проведении гемодиализа, что несомненно является преимуществом перед другими представителями антигипертензивных лекарственных средств [179].

Олмесартан обладает более высокой аффинностью к AT_2-рецепторам по сравнению с лозартаном и его активным метаболитом [70]. В исследованиях была

показана способность олмесартана неконкурентно связываться с AT_1-рецепторами в течение 24 ч, тем самым обеспечивая полную блокаду отдельных компонентов РААС [84]. Имеются данные о его способности ингибировать действие АПФ [70]. Фармакокинетический профиль олмесартана с длительным периодом полувыведения позволяет осуществлять прием препарата 1 раз в сутки, что повышает приверженность к лечению и снижает риск осложнений у забывчивых пациентов [110, 146, 162]. Показана высокая гипотензивная эффективность стартовой дозы олмесартана медоксомила по сравнению с другими представителями класса БРА [92, 162, 166, 171].

Помимо влияния на уровень АД сартаны обладают способностью изменять структурно-функциональные свойства артерий различного калибра. В исследовании Y. Matsui et al. с участием 207 пациентов с АГ выявлено, что использование комбинации олмесартана и блокатора кальциевых каналов – азелнидипина приводило к уменьшению СРПВ по артериям эластического типа [113]. Регресс сосудистого ремоделирования на фоне терапии сартанами у больных с АГ 1 степени демонстрируют результаты исследований VIOS, в котором анализировали соотношение между толщиной стенки артерии и ее просветом (%) и индекс аугментации (Aix). Через 12 месяцев лечения олмесартаном в дозе 20-40 мг выявлено достоверное уменьшение соотношения толщины стенки к ее просвету до показателей, аналогичных контрольной группе здоровых лиц и регресс Aix [185].

В последние годы все больше внимания уделяется значениям центрального аортального давления. В исследовании Srong Heart Study выявлено, что величина центрального пульсового давления выше 50 мм рт.ст. является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Влияние сартанов на параметры центрального АД изучалось в исследовании DEAR, по результатам которого показано, что терапия олмесартаном приводит к регрессу аортального индекса аугментации [134].

В России группой авторов получены данные о позитивном влиянии терапии олмесартаном на параметры центрального АД, изученного методом

аппланационной тонометрии. Исследователями сравнивалась эффективность терапии и влияние на параметры центральной гемодинамики в двух группах больных, получающих различные комбинации антигипертензивных препаратов. Выявлено, что терапия олмесартаном сопровождалась достоверным снижением показателей аортального систолического (САД) и пульсового (ПАД) артериального давления, Aix и давления аугментации [153].

Авторами было проведено сравнение эффективности терапии олмесартаном и периндоприлом с оценкой влияния на параметры сосудистой ригидности. Несмотря на сходную положительную динамику значений офисного, суточного и центрального АД, только в группе олмесартана выявлено достоверное снижение СРПВ и Aix в аорте [153]. Исследователи сходятся во мнении, что вышеописанные эффекты БРА обусловлены не только антигипертензивными свойствами, но и способностью нивелировать явления оксидативного стресса, что обеспечивает их мощное вазопротективное действие [162].

Сочетание АГ и атеросклероза повышает сердечно-сосудистый риск и предполагает использование терапии, направленной на коррекцию всех звеньев заболевания. Известно, что некоторые группы лекарственных препаратов, используемых при лечении АГ (высокие дозы тиазидных диуретиков, неселективные бета-блокаторы) могут отрицательно влиять на липидный обмен [16]. В настоящее время важным аспектом лечения АГ является влияние на прогноз заболевания, что достигается плейотропными эффектами препаратов. Олмесартан – один из представителей класса БРА, обладающий доказанным влиянием на различные этапы атерогенеза. Влиянию сартанов и бета-блокаторов на атеросклеротические изменения артерий было посвящено сравнительное исследование MORE, в котором изучалось изменение ТКИМ и объема атеросклеротических бляшек. Прием олмесартана в дозе 20–40 мг по сравнению с атенололом в дозе 50-100 мг показал сходную тенденцию регресса ТКИМ и цифр АД, но только в группе приема БРА выявлено уменьшение объема больших атеросклеротических бляшек [182, 185].

Механизмы влияния сартанов на процессы атеросклероза дискутабельны. Как известно, препараты данной группы не влияют на уровень О-ХС и его фракций. Возможным объяснением является их способность к частичной активации PPAR-рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptor). Они представляют собой группу ядерных рецепторов, регулирующих экспрессию генов, которые кодируют многочисленные физиологические процессы. Доказано, что активация PPAR-рецепторов влияет на метаболизм глюкозы и липидов, тонус сосудов, формирование атеросклеротических бляшек, ангиогенез, миелогенез и дифференцировку различных клеток [171]. Этим частично обусловлен гиполипидемический аддитивный эффект статинов и сартанов при одновременном приеме. Выраженное антипролиферативное действие связано с блокадой трансформирующего фактора роста β, который стимулирует выработку коллагена. Следствием является уменьшение синтеза фиброцитов и регресс образования соединительной ткани [162]. Положительное влияние на эндотелий связано с уменьшением пролиферации гладкомышечного слоя эндотелия, стимуляцией апоптоза гипертрофированных клеток и, как следствие, замедлением процессов фиброза. Терапия БРА повышает чувствительность сосудов к вазодилататорам (прежде всего к NO и простациклину), снижает риск тромбообразования.

Результаты исследования EUTOPIA демонстрируют способность сартанов оказывать положительное влияние на маркеры воспаления. На фоне 6-недельной терапии олмесартаном в дозе 20 мг выявлено достоверное снижение уровней вчСРБ, ФНО-α и ИЛ-6 на 15; 8,9 и 14 % соответственно [121]. В другом сравнительном исследовании показано, что противовоспалительные свойства олмесартана, а именно влияние на концентрацию СРБ и ИЛ-6, более выражены по сравнению с другими представителями класса [103, 104, 164].

В современной литературе данные о влиянии терапии БРА на структурно-функциональные свойства артерий ограничены. Малоизученным остается вопрос о возможности коррекции параметров региональной жесткости, оцененной объемной сфигмографией на фоне терапии сартанами. Отсутствуют исследования, посвященные использованию технологии эхотрекинга для

мониторинга изменений артериальной ригидности на фоне лечения олмесартаном. В настоящей работе изучалось влияние олмесартана на региональную, суточную и локальную ригидность при лечении пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

1.4. Современные методы оценки артериальной ригидности

Актуальной проблемой современной кардиологии является выявление ССЗ на доклинической стадии заболевания. Сосуды – один из главных органов-мишеней, который поражается при кардиоваскулярной патологии [127, 128]. СД 2 типа, хроническая почечная недостаточность (ХПН), атеросклероз и старение приводят к повышению ригидности артерий. Оценка состояния сосудистого русла используется для диагностики субклинического поражения органов-мишеней, определения прогноза заболевания, выявления факторов риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии. Мониторинг состояния артериальной жесткости необходим для контроля эффективности лечения [16, 148, 152].

Скорость распространения пульсовой волны – Pulse Wave Velocity (PWV) – «золотой стандарт» оценки состояния сосудистой стенки и независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности [60, 79, 149, 176]. В клинических рекомендациях РКО и ESC предлагается оценивать ригидность аорты с помощью определения СРПВ, где значение более 10 м/с рассматривается как субклинический признак поражения сосудов [16, 44]. Для оценки структурно-функциональных свойств артерий применяют различные методики, позволяющие анализировать три вида жесткости: системную, региональную и локальную.

В настоящий момент отсутствует доказательная база, подтверждающая, что показатели системной ригидности являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф [108, 138].

Для оценки региональной жесткости используются методы, основанные на измерении СРПВ давления по магистральным артериям. Чем выше ригидность, толще стенка и меньше диаметр сосуда, тем быстрее распространяется пульсовая волна [78, 89]. Эластические свойства артерий различны. Проксимальные артерии

более податливы, дистальные артерии более жесткие. Эти характеристики определяются соотношением коллагеновых, эластических и мышечных волокон в стенке сосуда, аорта относится к артериям эластического типа, сонные артерии – к артериям мышечно-эластического типа [8, 138].

Предиктивная роль аортальной жесткости в прогнозировании общей и кардиоваскулярной смертности доказана для больных с АГ [73], СД 2 типа [20, 27], терминальным поражением почек, а также у пожилых лиц [74, 76-79]. Данные об изучении структурно-функциональных свойств артерий у больных с верифицированной ИБС и ИБС в сочетании с АГ в современной литературе ограничены и противоречивы.

Для оценки жесткости аорты используют определение каротидно-феморальной СРПВ, отражающей свойства артерий эластического типа [135, 145, 176]. СРПВ измеряют методом «foot-to-foot», т.е. от начала волны, зарегистрированной в одной точке, до начала другой. Пройденный волной путь обычно приравнивается к поверхностному расстоянию между двумя участками регистрации. Регистрация проводится чрескожно на правой общей сонной и правой бедренной артериях.

Волны давления могут быть получены с различных участков сосудистого русла последовательно или одновременно, время распространения при этом вычисляется с помощью одновременно регистрируемой электрокардиограммы. Однако в различных аппаратах используются разные способы измерения расстояния.

На аппарате Complior (Artech Medical, Франция), пульсовые волны регистрируются синхронно с помощью пьезоэлектрических датчиков в двух точках артериального дерева [79], что дает возможность исследовать жесткость аорты (каротидная – феморальная артерии), артерий верхних (каротидная – плечевая артерии) и нижних конечностей (феморальная – задняя артерия стопы). В большинстве эпидемиологических исследований, где показана высокая предиктивная роль $СРПВ_{кф}$ для ее оценки использовался указанный прибор [73].

В аппаратах SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), PulsePen (Diatecne, Италия) регистрация пульсовых волн проводится последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и дистальную (бедренную) артерии при одновременной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) [89, 90].

В Японии предложен не инвазивный метод объемной сфигмографии для определения СРПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки, реализованный в приборах VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) и Colin VP-1000 (Omron Healthcare, Япония). Это наиболее глобальный участок, который используется для оценки жесткости сосудов артериальной системы. Установлено, что плече-лодыжечная СРПВ ($СРПВ_{пл}$) хорошо коррелирует с аортальной СРПВ [198], а также с тяжестью течения ИБС [127].

За время существования методики доказана предиктивная роль $СРПВ_{пл}$ для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пожилых людей [187], а также больных с ХПН [60, 61]. По данным H. Tomiyama и соавт., у больных с острым коронарном синдромом $СРПВ_{пл}$, оцененная при поступлении в стационар, является независимым предиктором развития ССО впоследствии [187]. По данным Ф. Т. Агеева и соавт., указанный параметр может рассматриваться как предиктор развития осложнений ССЗ у мужчин с верифицированной ИБС, причем $СРПВ_{пл}$ выше 13,35 м/с предполагает использование дополнительных походов, направленных на коррекцию жесткости артерий [75].

Японскими исследователями предложен сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI. Он позволяет оценить жесткость вне зависимости от величины растягивающего АД, которое в момент регистрации пульсовой волны (ПВ) оказывает влияние на стенку артерии [42]. Этот параметр ассоциируется с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза, поэтому предлагается в качестве его предиктора [155]. Индекс CAVI более 9 с высокой степенью достоверности свидетельствует о наличии коронарного

атеросклероза. Этот показатель рекомендован не только для определения жесткости сосудов, но и степени развития атеросклеротического процесса.

При помощи анализа периферической пульсовой волны, регистрируемой осциллометрическим методом CardioMon (Medifina, Австрия), Mobil-O-Graf (IEM, Германия), BPLab МнСДП-3 («Петр Телегин», Россия), возможно оценить параметры сосудистой ригидности. В указанных приборах используется запись сфигмограммы, одновременная регистрация уровней АД и ЭКГ. Недостатком методик является расчет СРПВ по артериям мышечного типа, что в определенной мере снижает прогностическую значимость определяемых показателей [43].

Определение локальной артериальной жесткости поверхностно залегающих артерий чаще всего проводится с использованием ультразвуковых методик. Для изучения ригидности глубоко залегающих артерий, таких как аорта, используется магнитно-резонансная томография. Но высокая стоимость и продолжительность обследования ограничивают использование метода в клинической и научной практике.

Относительно новая для нашей страны технология эхотрекинга предполагает отслеживание движения стенок магистральных артерий радиочастотным методом, с точностью определения до 1 мкм. Чаще всего используется анализ жесткости сонных артерий как наиболее близко расположенных к аорте и имеющих максимальное сходство по структуре. Данная программа реализована в некоторых ультразвуковых сканерах: ALOKA Prosound Alpha 6 / 7 / 10; ProSound F75 (Япония), My Lab90 (Esaote, Италия).

Доказано, что увеличение ТКИМ общей сонной артерии является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [5, 111, 149]. Учитывая более высокую точность измерений данного параметра при использовании радиочастотного анализа, показатели отличаются от таковых, получаемых при стандартной сонографии. Интегрированная в ультразвуковые приборы некоторых модификаций таблица Ховарда основана на результатах эпидемиологического исследования ARIC Study и отражает зависимость ТКИМ от возраста и пола [96, 192].

Технология эхотрекинга позволяет производить расчет показателей локальной сосудистой ригидности. Эластические свойства артерий как полых структур оцениваются посредством анализа артериальной растяжимости, которая зависит от систоло-диастолического изменения поперечного сечения сосуда и локального пульсового давления [151]. Среди показателей наибольший интерес заслуживают индексы жесткости α и β, отражающие свойства артерий вне зависимости от величины давления в сосуде, а также локальная СРПВ. Результаты исследования с участием 4812 здоровых добровольцев выявили, что индекс жесткости β и каротидная СРПВ достоверно увеличиваются с возрастом и при анамнезе курения [98, 114].

Интересные данные получены при изучении свойств сонных артерий методом эхотрекинга у больных с феноменом замедленного коронарного кровотока по данным коронарографии. Величина индекса β и локальная СРПВ оказались достоверно выше в группе лиц с патологическими изменениями венечных артерий [76, 149, 183].

Вопрос о диагностической ценности локальной СРПВ сонных артерий остается открытым. Прогностическая значимость показателей каротидной жесткости в развитии сердечно-сосудистых осложнений на настоящий момент доказана для здоровых лиц, а также для больных с терминальной стадией ХПН и после трансплантации почек [24, 46, 54, 72, 95, 157, 161, 188]. Данные в отечественной и зарубежной литературе по нормативным показателям для данной методики ограничены ввиду ее относительной новизны.

Группой ученых опубликованы результаты сравнительного исследования по изучению параметров локальной ригидности сонных артерий и ТКИМ в группах небеременных женщин и при наличии физиологически протекающей беременности в сроке более 28 недель. Выявлено, что неосложненная беременность ассоциирована с диагностически значимым повышением локальной СРПВ, индексов α и β, величины ТКИМ, а также ухудшением податливости и растяжимости сонных артерий [147]. Интересные результаты получены при повторном обследовании пациенток

через 20 месяцев после родоразрешения – все показатели продемонстрировали возврат к исходным значениям.

С использованием эхотрекинга проведено исследование, включавшее 54 ВИЧ-инфицированных и аналогичное число здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и другим антропометрическим параметрам. Следует отметить, что по большинству параметров локальной ригидности и ТКИМ обследованные лица значимо не отличались. Только коэффициент поперечной податливости (СС) продемонстрировал достоверно более низкие значения у ВИЧ-инфицированных лиц. При анализе корреляционных взаимосвязей выявлена статистически значимая прямая зависимость всех параметров локальной ригидности с возрастом и отрицательная корреляция для показателя СС [119]. Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности применения метода для скрининг-диагностики сосудистого ремоделирования среди лиц без сопутствующих ССЗ.

Следует отметить, что локальная и каротидно-феморальная СРПВ дает сходную информацию относительно возрастных изменений жесткости крупных артерий у здоровых субъектов. При АГ, СД, а также с возрастом аорта становится более ригидной, чем сонная артерия [95]. Таким образом, аортальная и каротидная жесткость не являются взаимозаменяемыми предикторами у пациентов группы высокого риска.

В исследовании A. Benetos, S. Laurent et al. проводилось сравнение характеристик жесткости сонных и бедренных артерий по данным эхотрекинга и аппланационной тонометрии с участием здоровых лиц и больных АГ 1–2 степени. Показано более значимое изменение каротидной жесткости с возрастом, причем сильные достоверные корреляции были получены для обеих групп. Аналогичные результаты о влиянии возраста и уровня АД в сосуде на растяжимость и эластичность сонных артерий получены рядом других исследователей [25, 77, 132].

Известно, что $СРПВ_{кф}$ доказала свою прогностическую ценность в отношении риска ССО для больных АГ, СД 2 типа, пожилых лиц и в общей популяции [26, 136, 137]. Величина ТКИМ и некоторые параметры локальной жесткости сонных артерий могут рассматриваться как самостоятельные маркеры неблагоприятных кардиоваскулярных событий [30]. Vriz et al. был проведен анализ корреляционных взаимосвязей между локальной СРПВ и каротидно-феморальной СРПВ, оцененной аппланационной тонометрией. Было обследовано 160 человек, среди которых были здоровые лица, больные АГ, а также пациенты с сопутствующим поражением аортального клапана и дисфункцией левого желудочка. Результаты исследования показали, что каротидная СРПВ не только значимо коррелирует с $СРПВ_{кф}$, а также уровень локальной СРПВ выше 6,65 м/с – достоверный признак увеличения каротидно-феморальной СРПВ более 12 м/с [190]. Абсолютные значения СРПВ на участке от сонной до бедренной артерии превышают значения локальной СРПВ у одних и тех же пациентов. Это обусловлено тем, что в первом случае анализ затрагивает более удаленные от сердца участки артериального русла (бедренная артерия). Как известно, чем дистальнее расположен сосуд и меньше его диаметр, тем выше скорость.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что в современной литературе данные о прогностической ценности локальных показателей ригидности сонных артерий весьма противоречивы. Высокая точность измерений, обусловленная радиочастотным заполнением ультразвукового сигнала, оператор-независимость и возможность мониторирования достоверности измерений являются значимыми положительными качествами методики. Анатомическое расположение и структурное сходство аорты и сонных артерий обусловливают похожие изменения их свойств с возрастом и при наличии ФР. Представляет интерес более детальное изучение локальных характеристик жесткости каротидных артерий у здоровых лиц разного возраста и у больных с кардиоваскулярной патологией. Ограничены данные о влиянии антропометрических характеристик, возраста, высокого АД на локальную ригидность. Интерес представляет и оценка степени выраженности структурных изменений артерий различной локализации.

Мониторирование артериальной жесткости на фоне фармакотерапии является необходимым компонентом при наблюдении пациентов. Снижение СРПВ и улучшение параметров ригидности свидетельствует о благоприятном влиянии терапии на прогноз заболевания, что особенно актуально на современном этапе развития медицинской науки. Изучению данных вопросов и посвящена настоящая работа.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Исследование проводилось на кафедре «Терапия» Медицинского института Пензенского государственного университета на базе Областной клинической больницы имени Н. Н. Бурденко как открытое, сравнительное, проспективное. Длительность наблюдения составила 24 недели. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета.

В соответствии с целями и задачами работы на этапе скрининга было обследовано 245 человек, из них 111 согласно критериям включены в настоящее исследование, в том числе 67 больных ССЗ и 44 лица контрольной группы. Из 67 больных ССЗ: 22 человека с наличием АГ 1–2 степени, I–II стадии и 45 пациентов с АГ 1–2 степени в сочетании с ИБС. Критериями верификации ИБС являлись: наличие стеноза более 50 % минимум одной коронарной артерии по данным коронароангиографии (КАГ); перенесенный в прошлом документированный инфаркт миокарда; положительный результат неинвазивного стресс-теста на выявление коронарной недостаточности; документированная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; реваскуляризационные вмешательства на двух и более коронарных артериях (более трех месяцев назад).

Диагноз АГ устанавливался по анамнестическим данным и результатам офисного измерения АД при трехкратном посещении врача. Верификацию степени и стадии гипертонической болезни проводили согласно требованиям РКО [51,54].

Для оценки влияния лекарственных препаратов на сосудистую ригидность среди больных ИБС на этапе скрининга были сформированы две группы: группа 1 получала аторвастатин в дозе 80 мг/сут (25 человек); группа 2 – олмесартана медоксомил 20–40 мг/сут (20 пациентов).

Критериями включения в группу 1 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), уровень САД от 140 до 179 и/или ДАД от 90 до 109 мм рт.ст., отсутствие противопоказаний к приему ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы, возраст больных от 30 до 75 лет, физическая и умственная способность к участию в исследовании. Критериями исключения являлись: симптоматическая АГ; АГ 3 степени; перенесенный в течение последних трех месяцев инсульт или инфаркт миокарда; хроническая СН 3–4 функциональных классов; сахарный диабет 2 типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или печени (более чем 3-кратное повышение активности печеночных трансаминаз или общего билирубина); тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз.

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, масса тела 79,1 ± 11,3 кг, индекс массы тела – 27,5 (24,6; 30,4) кг/м^2. Средняя продолжительность АГ колебалась от 2 до 20 лет (10 (5; 20) лет), длительность ИБС от 1 года до 15 лет (6,4 ± 4,2 лет). Показатели офисных значений САД и ДАД составили 128,2 ± 9,8 и 80,4 ± 7,2 мм рт.ст. соответственно, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70,2 ± 4,6 уд./мин. Выявлены следующие факторы риска ССЗ: табакокурение – у 48 %, нарушение толерантности к углеводам (НТГ) – у 4 %, отягощенная наследственность по ИБС у 44 % больных, 24 % обследованных страдали ожирением 1–2 степени. Следует уточнить, что 52 % обследованных в прошлом перенесли ИМ.

До включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения β-адреноблокаторы получали 15 человек (60 %), дезагреганты – 25 пациентов (100 %), нитраты – 12 больных (48 %), антагонисты кальция – 1 (4 %); иАПФ принимали 14 человек (25 %), различные статины в среднетерапевтических дозировках получали 11 пациентов (44 %).

Необходимо отметить, что дозировки выше перечисленных препаратов, за исключением статинов, оставались стабильными на протяжении всего периода исследования. В течение 24-х недель пациенты группы 1 получали Аторвастатин-ТЭВА® в фиксированной дозе 80 мг/сут. Лечение в рамках исследования 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 были такие же, как в группе 1, за исключением некоторых дополнений. Обязательным условием была неэффективность ранее проводимой антигипертензивной терапии и отсутствие противопоказаний к приему сартанов, а также лечение ими до включения в исследование. Средний возраст больных группы 2 составил 56,3 ± 7,5 лет, масса тела 82,6 ± 17,4 кг, 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. Количество больных данной группы, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, соответствовало 10 (50 %). Из сопутствующих факторов риска, влияющих на сердечно-сосудистую выживаемость (смертность) отмечены: табакокурение в 20 % случаев, сахарный диабет 2 типа – у одного больного, ожирение 1–2 степени – у 7 человек (35 %), НТГ – четырех пациентов (20 %), отягощенная наследственность по ИБС – в 40 % наблюдений. Пациенты группы 2 получали Кардосал® (олмесартана медоксомил) Берлин Хеми, доза которого титровалась в зависимости от клинического эффекта.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Измерение офисных значений АД, ЧСС, оценку нежелательных явлений проводили на ежемесячном запланированном визите. Лабораторное и инструментальное обследование по протоколу выполнялось дважды – до начала лечения и через 24 недели. В группе 1 – на каждом запланированном визите проводился биохимический анализ крови с оценкой показателей липидного обмена, уровней креатининфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ),

аланинаминотрансферазы (АЛТ). Необходимо отметить, что контрольные визиты при возникновении побочных эффектов устанавливались в индивидуальном режиме. Лечение в рамках исследования осуществляли без отмывочного периода с сохранением полного объема ранее назначенной по поводу ИБС и АГ терапии. В группе 2 начальная доза кардосала составляла 20 мг/сут, через 4 недели оценивали эффективность терапии и при необходимости дозу увеличивали до максимальной – 40 мг/сут.

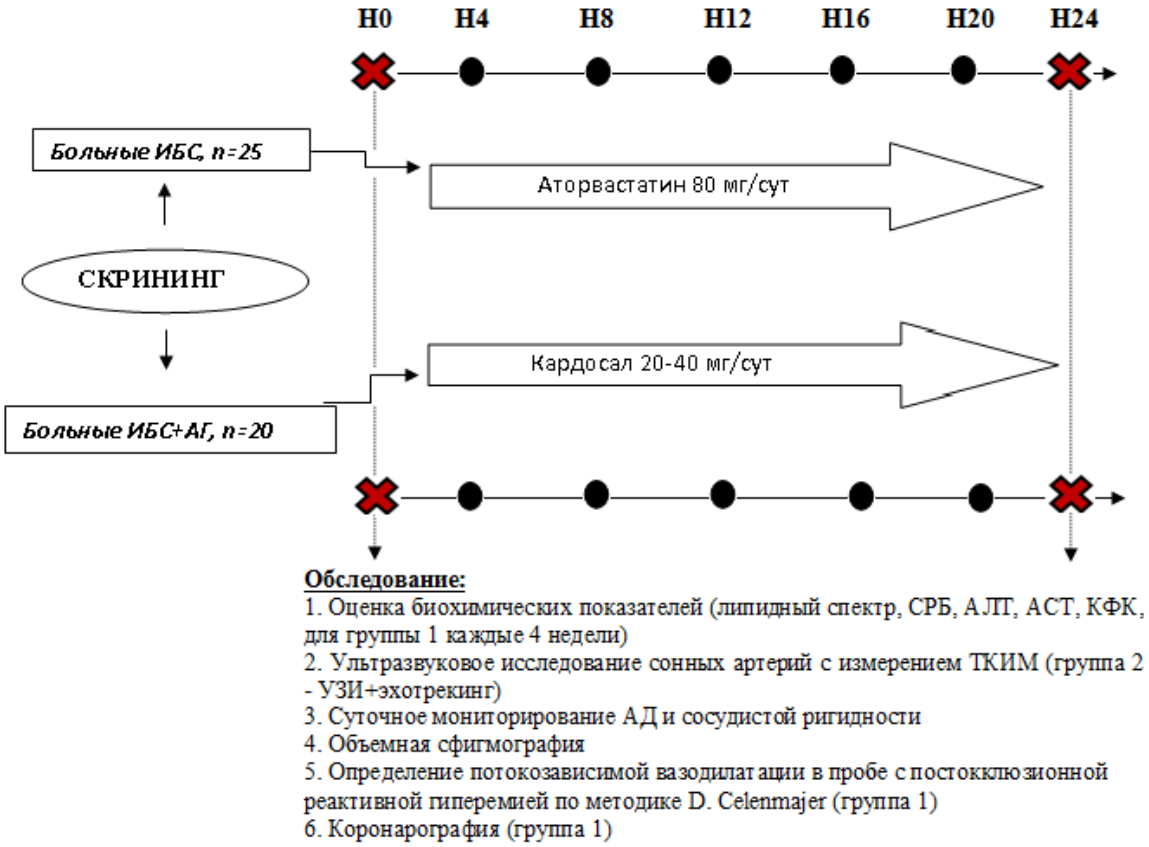


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для оценки влияния гипертонии на свойства артерий в сравнении с нормотониками, а также выявления влияния ИБС на ремоделирование артерий, была сформирована группа больных с АГ без сопутствующей ИБС (таблица 1). 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 3 (2; 6) года. Показатели офисных значений САД / ДАД составили 145 (140; 180) и 90 (90; 100) мм рт.ст. соответственно. Диагноз ИБС исключали

по отсутствию жалоб и указаний на прием антиангинальных средств; анамнестических, физикальных и инструментальных данных, указывающих на наличие ИБС; ЭКГ покоя без патологических изменений. В сомнительных случаях проводили нагрузочные тесты (велоэргометрия, стресс-эхокардиография) для исключения ИБС.

Таблица 1 – Характеристика здоровых лиц и больных с АГ 1–2 степени по некоторым антропометрическим показателям

Показатель	Здоровые лица (n = 44)	Больные АГ (n = 22)	p
Возраст, лет	43,9 ± 8,6	47,5 ± 6,9	нд
Мужчины, n (%)	21 (48)	12 (55)	нд
Женщины, n (%)	23 (52)	10 (45)	нд
Рост, см	166,8 ± 7,5	171,5 (160; 180)	нд
Вес, кг	68 (61,5; 75,5)	89,1 ± 17,2	<0,05
ИМТ, кг/м^2	24,3 (22; 26,3)	30,3 ± 4,6	<0,02
САД, мм рт.ст.	117,2 ± 6,9	145 (140; 150)	<0,02
ДАД, мм рт.ст.	74 (67,5; 80)	90 (90; 100)	<0,02
ЧСС, уд./мин	67,9 ± 6,4	75,7 ± 8,5	<0,05
О-ХС, ммоль/л	4,7 ± 0,4	4,9 (4,3; 5,1)	нд

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD при нормальном распределении и в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q25 %; Q75 %) – при асимметричном; нд – различия недостоверны.

Для дифференциации возрастных изменений артериального русла с влиянием на него АГ и ИБС+АГ была сформирована группа здоровых добровольцев, состоявшая из 44 человек 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 уд./мин, ИМТ 24,3 (21,9; 26,3) кг/м^2 (таблица 1). 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 О-ХС < 5 ммоль/л; ЭКГ покоя без патологических изменений.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта с указанием паспортных, антропометрических, клинических данных пациента, медицинского анамнеза, назначавшихся лекарственных препаратов, а также результатов лабораторно-инструментального обследования.

2.2. Методы исследования

На этапе скрининга проводили сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование: измерение АД, ЧСС, антропометрических параметров (рост, масса тела, ИМТ), биохимический анализ крови с оценкой липидного спектра, уровней КФК, АСТ, АЛТ, СРБ, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях.

Исследование биохимических параметров проводили с помощью прибора OLYMPUS AU400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония). С целью выявления факторов риска развития ССО и мониторирования эффективности и безопасности терапии анализировали уровни О-ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, КФК, АСТ, АЛТ, СРБ.

Офисное АД определяли трехкратно по методике Н. С. Короткова сертифицированным сфигмоманометром HealthCare в соответствии с правилами измерения, рекомендованными РКО [51, 54]. Рост определяли при помощи ростомера с точность до 0,5 см, массу тела оценивали утром натощак с точностью до 0,5 кг с опорожненным кишечником и мочевым пузырем. ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали по формуле: масса тела (кг) / рост $(м)^2$.

Включенным в исследование лицам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на сертифицированном аппарате BP Lab («Петр Телегин», Россия). Процедуру мониторирования начинали после предварительной проверки надежности установки манжетки и верифицирующих измерений. Пациенты вели дневник самонаблюдения, в котором отражали свою физическую активность, субъективные ощущения и качество сна. Согласно рекомендациям NBREP (США, 1990) [35, 56] АД регистрировали через каждые 15 мин днем и каждые 30 мин ночью. Заданные нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования <135/85 мм

рт.ст., в период сна <120/70 мм рт.ст. Оценивали средние, максимальные и минимальные значения САД, ДАД, ПАД, значения среднего АД (АДср), ЧСС во все периоды суток.

Во время проведения суточного мониторирования артериального давления (СМАД) регистрировали не только показатели АД, измеренные на плечевой артерии, но и ПВ, которая по рекомендациям экспертов Европейского общества кардиологов [54] должна анализироваться на центральном уровне, а именно в восходящей аорте, так как она является отражением истинной нагрузки на левый желудочек и стенки магистральных артерий. Жесткость аорты и уровень центрального давления имеют независимо большее прогностическое значение, чем традиционные ФР [16].

Для изучения параметров центрального аортального давления и суточной артериальной ригидности использовали амбулаторный монитор АД BP Lab («Петр Телегин», Россия) с оценкой жесткости программой Vasotens. Среди параметров центральной гемодинамики определяли:

1) центральное (аортальное) систолическое давление ($САД_{ao}$);
2) центральное (аортальное) диастолическое давление ($ДАД_{ao}$);
3) центральное (аортальное) среднее гемодинамическое давление ($срАД_{ao}$);
4) центральное (аортальное) пульсовое давление ($ПАД_{ao}$).

Принцип определения параметров центрального аортального давления состоит в построении усредненной формы изменения давления в плечевой артерии. Впоследствии применяется дискретное преобразование Фурье (DTF) с последующим умножением на передаточную функцию TF и обратным дискретным преобразованием Фурье (IDTF). Полученная в результате функция соответствует усредненной форме пульсаций в восходящей аорте.

Изучали следующие параметры центральной гемодинамики:

1) индекс аугментации в аорте (Aix_{ao}) – характеризует соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих ПВ, измеряется в процентах. Определяется по формуле

$$Aix_{ao} = (AP / PP) \times 100\ \%,$$

где АР – давление аугментации (разность амплитуды, определяемой прямой волной, и амплитуды в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн); РР – амплитуда ПВ; также анализировали данный показатель, приведенный к частоте сердечных сокращений 60 уд./мин – $Aix_{ао\ пр.}$

2) скорость пульсовой волны в аорте ($PWV_{ао}$, м/с), вычисляемая по формуле

$$PWV_{ао} = К \times (2 \times L) / RWTT,$$

где RWTT – время распространения отраженной волны;

3) время распространения отраженной волны (RWTT) – вычисляется на основании идентификации отражения от бифуркации аорты в записи сфигмограммы. За время RWTT принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой – показатель, непосредственно характеризующий свойства аорты;

4) РРА – амплификация пульсового давления, отражает отношение пульсового АД, измеренного на плечевой артерии, к пульсовому АД в аорте:

$$РРА = ПАД_{пл} / ПАД_{ао}.$$

Параметры, характеризующие периферическое артериальное русло представлены следующими показателями:

1) время распространения пульсовой волны (РТТ или ВРПВ) – время, за которое ПВ давления проходит определенный участок артериальной системы. Показатель обратно пропорционален СРПВ, косвенно позволяет оценить влияние АД на сосудистую стенку;

2) индекс ригидности артерий (ASI) – отражает жесткость плечевой артерии, которая доказано связана с шириной «вершины» осциллометрической кривой («колокола»), получаемой в плечевой манжете при измерении АД;

3) индекс аугментации (Aix) – измеряется на уровне плечевой артерии, выражается в процентах:

$$Aix = (РА / РР) \times 100\ \%,$$

PA = (B–A) – давление аугментации; PP – амплитуда ПВ, где А – амплитуда, определяемая прямой волной; В – амплитуда в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн;

4) максимальная скорость нарастания АД (dP/dT_{max}) (измеряется в мм рт.ст.) – показатель, отражающий суммарную жесткость магистральных артерий, нагрузку на стенки артерий во время прохождения ПВ.

Региональную жесткость артерий оценивали с помощью объемной сфигмографии путем определения СРПВ и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI). Показатели получали с помощью прибора VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Метод объемной сфигмографии представляет собой графическую регистрацию колебаний артериальной стенки, возникающих при распространении по сосудам волны давления. Измерения проводили путем одновременной регистрации плетизмограмм на четырех конечностях (при помощи манжет), ЭКГ, фонокардиограммы, пульса на бедренной артерии. Условия проведения исследования согласованы со стандартными требованиями [55].

Регистрировали следующие характеристики: СРПВ в аорте (PWV); СРПВ по артериям преимущественно эластического типа справа и слева (R-PWV, L-PWV); СРПВ преимущественно по артериям мышечного типа (B-PWV); индекс аугментации (R-AI), характеризующий отраженную волну. Изучали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index) – показатель, отражающий истинную жесткость сосудистой стенки. Вычисление проводилось автоматически путем регистрации пульсовых волн в двух точках и измерением САД и ДАД.

Каротидная жесткость представляет в настоящее время особый интерес, так как атеросклеротические процессы в сонных артериях встречаются часто. Увеличение ТКИМ нередко является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска. Локальную артериальную жесткость и ТКИМ анализировали при помощи ультразвукового аппарата My Lab 90 (Esaote, Италия) с использованием дополнительного радиочастотного анализа

(эхотрекинг) состояния сонных артерий. Как известно, ультразвуковые методы являются единственным способом неинвазивной оценки взаимосвязи между ТКИМ и эластическими свойствами артериальной стенки, а также влияния различных видов ремоделирования на артериальную растяжимость. Технология эхотрекинга подразумевает высокоточное динамическое отслеживание движения стенки сонной артерии радиочастотным методом. Разрешающая способность при данном исследовании достигает 1–10 мкм. Для локации сосуда использовали высокочастотный (10–14 МГц) линейный датчик. Для дальнейшего анализа проводили запись нескольких пульсовых волн, затем прибор автоматически выводил полученные результаты на экран (рисунок 2).

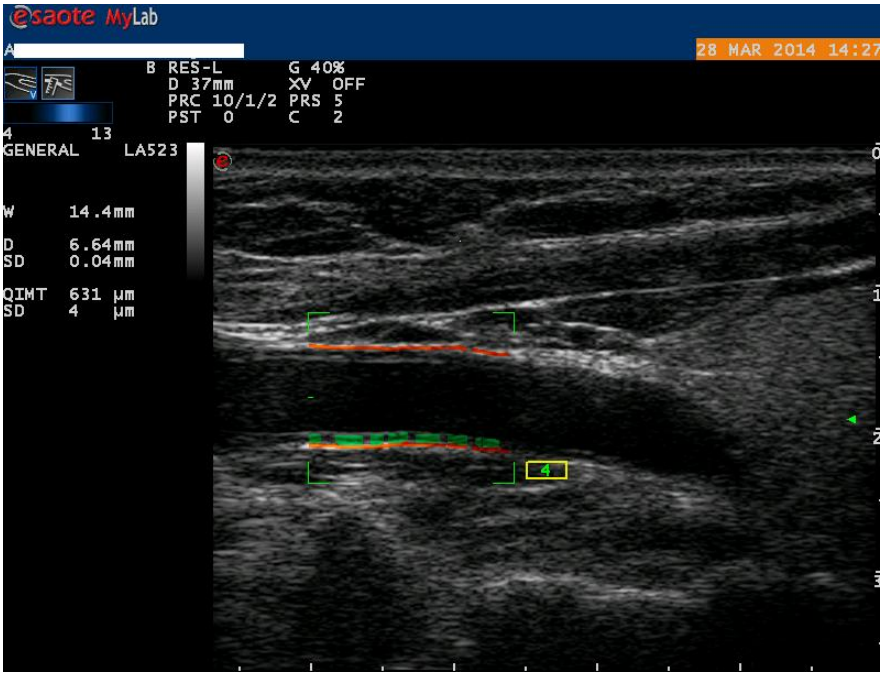


Рисунок 2 – Измерение ТКИМ в режиме реального времени технологией эхотрекинга (D – диаметр артерии, SD – стандартное отклонение, мм)

Были изучены следующие показатели: QIMT – Quality Intima Media Thickness – толщина комплекса интима-медиа (мкм). Исследование проводилось согласно требованиям Мангеймского протокола (2004–2006) [138], следует уточнить, что нормативные показатели для радиочастотного анализа отличаются от таковых при стандартном ультразвуковом измерении.

Программа QAS – Quality Arterial Stiffness – служит для автоматической количественной оценки эластичности сосудов, расчета пульсовой волны и локального пульсового давления. Оценка свойств сосудистой стенки базируется на измерении диаметра сосуда, а также изменении диаметра при прохождении пульсовой волны. Производится автоматический расчет величины отклонения диаметра, который в совокупности с уровнем артериального давления, измеренного на плечевой артерии, является показателем сосудистой жесткости. Чем выше данный показатель, тем больше эластичность артериальной стенки (рисунок 3).

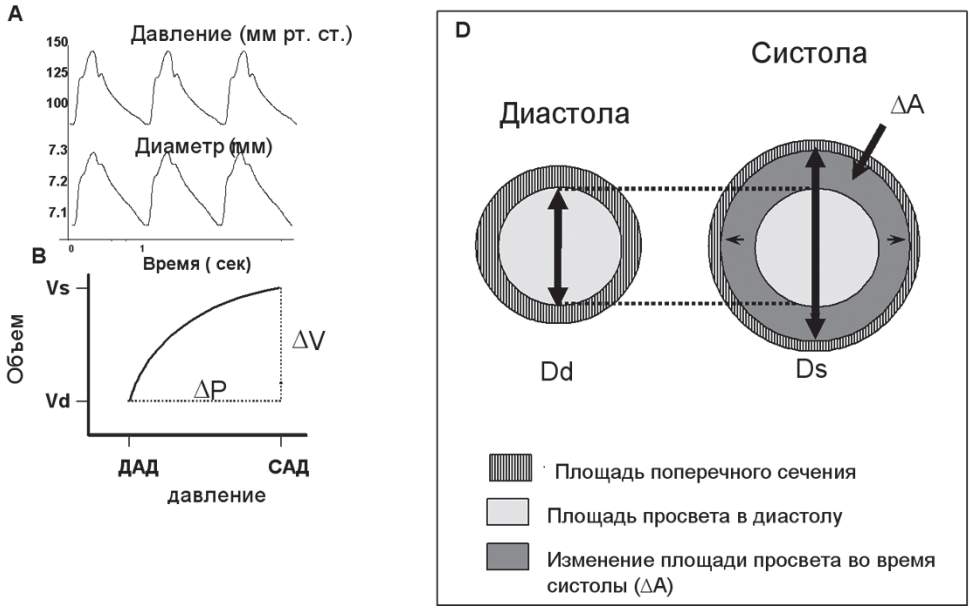


Рисунок 3 – Локальная артериальная растяжимость:
A – одновременная регистрация изменений амплитуды давления и диаметра;
B – кривая давление – объем; D – схематическое изображение изменения просвета сосуда в поперечном сечении (DA)

Изучали следующие параметры локальной артериальной жесткости:

1) DC – коэффициент поперечной растяжимости; рассчитывается как произведение абсолютного изменения площади просвета сосуда и относительного изменения локального пульсового давления:

$$DC = \Delta A/A \times \Delta P \ (1 / кРа),$$

где ΔA – изменение площади просвета сосуда; Loc P sys, Loc P dia – локальное систолическое / диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.);

2) P(T1) – локальное давление в заданном участке артерии зависит от СРПВ и скорости возврата отраженной волны к сердцу от периферии;

3) CC – коэффициент поперечной податливости ($мм^2$/кПа):

$$CC = \Delta D \pi Ds / 2\Delta P,$$

где Ds – диаметр артерии в систолу, ΔP – локальное пульсовое давление;

4) индексы жесткости α и β, рассчитанные в зависимости от изменения диаметра и площади просвета артерии и вариабельности САД и ДАД:

$$\beta = \ln (SP/DP) \times D/\Delta D,$$

где SP и DP – каротидное систолическое и диастолическое давление, D – внутренний диаметр сосуда;

$$\alpha = Ad \cdot \ln \cdot (SP / DP) / (As – Ad),$$

где Ad и As – площадь поперечного сечения сосуда в систолу и диастолу соответственно;

5) Давление аугментации (AP) и Aix в сонной артерии. Последний показатель рассчитывается как разница между вторым и первым систолическим пиком ПВ, выражается в процентах, косвенно характеризует артериальную жесткость и величину отраженной волны.

$$Aix = [AP / (Loc\ P\ sys – Loc\ P\ dia)] \times 100\ \%,$$

где AP – давление аугментации.

Измерение каротидно-феморальной СРПВ является «золотым стандартом» для определения состояния сосудистой стенки, уровень данного показателя более 10,0 м/с – маркер сосудистого ремоделирования [16, 51]. Технология эхо-трекинг позволяет рассчитывать локальную СРПВ (PWV) в любом доступной визуализации участке артериальной системы. Нами изучена СРПВ (м/с) в сонной артерии, которая рассчитывается по следующим формулам

$$PWV^2 = (A / \rho)(\Delta P / \Delta A) \text{ или } PWV = (\beta P / 2\rho)^{1/2},$$

где ρ – плотность крови (ρ = 1050 кг · м^3), А – площадь поперечного сечения просвета сосуда, Р – артериальное давление.

O. Vriz, C. Driussi и соавт. доказали прямую корреляцию между PWV, определяемой методами аппланационной тонометрии (SphygmoCor), и технологией эхотрекинга [131, 143]. Локальная СРПВ коррелирует с каротидно-феморальной: повышение локальной СРПВ более 6,65 м/с позволяет с высокой точностью предполагать наличие каротидно-феморальной СРПВ более 12,0 м/с.

Для исследования функции эндотелия использовали ультразвуковой метод определения потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией. Метод является неинвазивным и относительно простым, позволяя провести оценку сосудистой реактивности при изучении функции миогенного и метаболического механизмов. Методика исследования эндотелиального механизма регуляции описана D. Gelenmajer и соавт. в 1992 г. [102].

Измерение диаметра плечевой артерии проводили в В-режиме, сосуд лоцировали в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба на правой конечности. Диаметр артерии измеряли от ближней до дальней границы кровь-стенка сосуда, что соответствует линии интима-медиа стенки артерии. Далее проводили измерение САД по методу Короткова и измерение диаметра сосуда после предварительного отдыха пациента в горизонтальном положении в течение 15 мин. На плечо выше места визуализации накладывали манжету сфигмоманометра и создавали давление, превышающее САД на 50 мм рт.ст. В течение 4 мин сохраняли окклюзию артерии, которую оценивали с помощью цветного картирования потока. После декомпрессии манжеты регистрировали показатели кровотока (Vmax, м/с) и диаметра ПА через 30 с, 1 мин и далее каждую минуту до восстановления исходных параметров.

Проводили оценку максимальной скорости кровотока, диаметр плечевой артерии, процент ее дилатации в ответ на компрессию. О наличии ЭД

свидетельствовало расширение артерии менее 10 %. Рассчитывали индекс реактивности (ИРе), отражающий положительный прирост величины максимальной скорости кровотока в ответ на функциональную нагрузку.

Интерпретацию результатов производили согласно классификации типов реакций:

1) положительная реакция – ИРе более 1,1;

2) отрицательная реакция – ИРе 0,9–1,1;

3) парадоксальная реакция – ИРе менее 0,9.

Все определяемые количественные показатели, а также паспортную часть вносили в базы данных с использованием прикладных программ Microsoft Excel из пакета Microsoft Office XP. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении значения представляли в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Если распределение носило асимметричный характер, то значения представляли медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей, а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных и критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. Для категориальных переменных данные представляли как доля (процентное отношение). Статистическую достоверность данных оценивали с помощью таблиц критических значений. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$ [53].

ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИБС

3.1. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ И РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ

Возраст обследованных варьировал от 31 до 62 лет, поскольку практически у всех лиц более старшего возраста отмечается значительное снижение эластических свойств артерий и повышение САД из-за развития артериосклероза и атеросклероза. Сравниваемые группы были сопоставимы по численности, полу, росту, ИМТ, уровню офисных значений САД, ДАД и ЧСС (таблица 2). В таблице 3 представлены данные комплексной оценки показателей региональной и локальной сосудистой ригидности в группах здоровых лиц.

Таблица 2 – Характеристики здоровых лиц по ряду показателей

Показатель	Возрастные группы (годы)		
	30–39 (группа 1)	40–49 (группа 2)	50–60 (группа 3)
Количество, *n*	14	16	14
Средний возраст, лет	$34,2 \pm 2,4^{1\text{-}2*,1\text{-}3**}$	$44,0 \pm 2,4^{2\text{-}3*}$	$55,2 \pm 3,7$
Мужчины, *n* (%)	5 (35,7)	6 (37,5)	4 (28,6)
Женщины, *n* (%)	9 (64,3)	10 (62,5)	10 (71,4)
ИМТ, кг/м^2	24,5 (22,7; 27,4)	24,3 ± 5,1	25,0 ± 26
САД, мм рт.ст.	115,5 (114,5; 120)	118,4 ± 7,2	116,8 ± 7,5
ДАД, мм рт.ст.	70,8 ± 6,8	73,5 (63,5; 80)	74,1 ± 9,2
ЧСС, уд./мин	69 ± 6,6	67,4 ± 6,8	67 ± 5,3
О-ХС, ммоль/л	4,4, ± 0,6	4,4 (4,3;4,6)	4,6 (4,8; 5,1)

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения *M* ± *SD* при нормальном распределении и в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q25 %; Q75 %) – при асимметричном; * – достоверные отличия между группами 1, 2, 3 (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$).

Таблица 3 – Влияние возраста на показатели сосудистой ригидности в группах здоровых лиц

Показатель	Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 16)	Группа 3 (n = 14)
Объемная сфигмография			
R-PWV, м/с	11,1 ± 0,9	11,7 ± 0,7	12,0 ± 1,3
L-PWV, м/с	11,2 ± 0,8	11,5 ± 0,8	12,1 ± 1,3*
B-PWV, м/с	5,8 ± 1,3	6,1 ± 0,6	6,7 ± 0,6 ° *
PWV, м/с	5,7 ± 0,9	6,6 ± 0,9	7,2 ± 1,2*
R-AI, %	0,89 ± 0,08	0,97 ± 0,2	1,0 ± 0,1*
CAVI1	6,9 ± 1,0	7,2 ± 0,6	7,6 ± 0,8*
L-CAVI1	6,9 (6,7; 7)	7,2 ± 0,5	7,7 ± 0,7*
Эхотрекинг			
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, мм^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 ($p < 0,02$).

Как известно, возраст является детерминантой, определяющей свойства артерий. СРПВ по артериям преимущественно мышечного типа (B-PWV) и

индекс аугментации (R-AI) достоверно нарастали в более зрелом возрасте, не претерпевая изменений в период от 30 до 50 лет.

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI увеличивался с возрастом и достоверно отличался в группе лиц старше 50 лет по сравнению с обследованными до 40 лет. Это свидетельствует о том, что в более раннем возрасте структура артерий не претерпевает выраженных изменений. Данный показатель хорошо изучен на различных когортах пациентов. Он отражает истинную жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий, а также не зависит от величины АД в сосуде [69, 81]. Следует отметить, что во всех возрастных группах индекс CAVI находился в пределах нормы, так как значения показателя были ниже 9,0 [27, 42, 48].

Из представленных в таблице 3 результатов следует, что у лиц более молодого возраста СРПВ в аорте и по артериям мышечного типа практически не различаются: 5,8 ± 1,3 и 5,7 ± 0,9 м/с соответственно. После 40 лет происходит одновременное прогрессивное увеличение обоих показателей, причем достоверные отличия выявлены в возрастной группе старше 50 лет по сравнению с группой 1.

Механизмы увеличения жесткости в аорте и на периферии различны. Увеличение СРПВ в эластических артериях происходит из-за изменения соотношения коллагена и эластина с увеличением в пользу первого. Возрастные дегенеративные процессы, или артериосклероз, являясь первичными, ведут к развитию ремоделирования стенки грудной аорты и других центральных артерий.

Для выявления возможных взаимосвязей в группе здоровых лиц изучены корреляции показателей региональной жесткости с возрастом, некоторыми антропометрическими характеристиками, уровнем САД, ДАД и ЧСС. По результатам проведенного анализа установлено, что такие показатели, как СРПВ по артериям преимущественно эластического типа (R-PWV, L-PWV), мышечного типа (B-PWV), коррелировали с возрастом, причем индексы $CAVI_1$ и L-$CAVI_1$ высокодостоверно (рисунок 4).

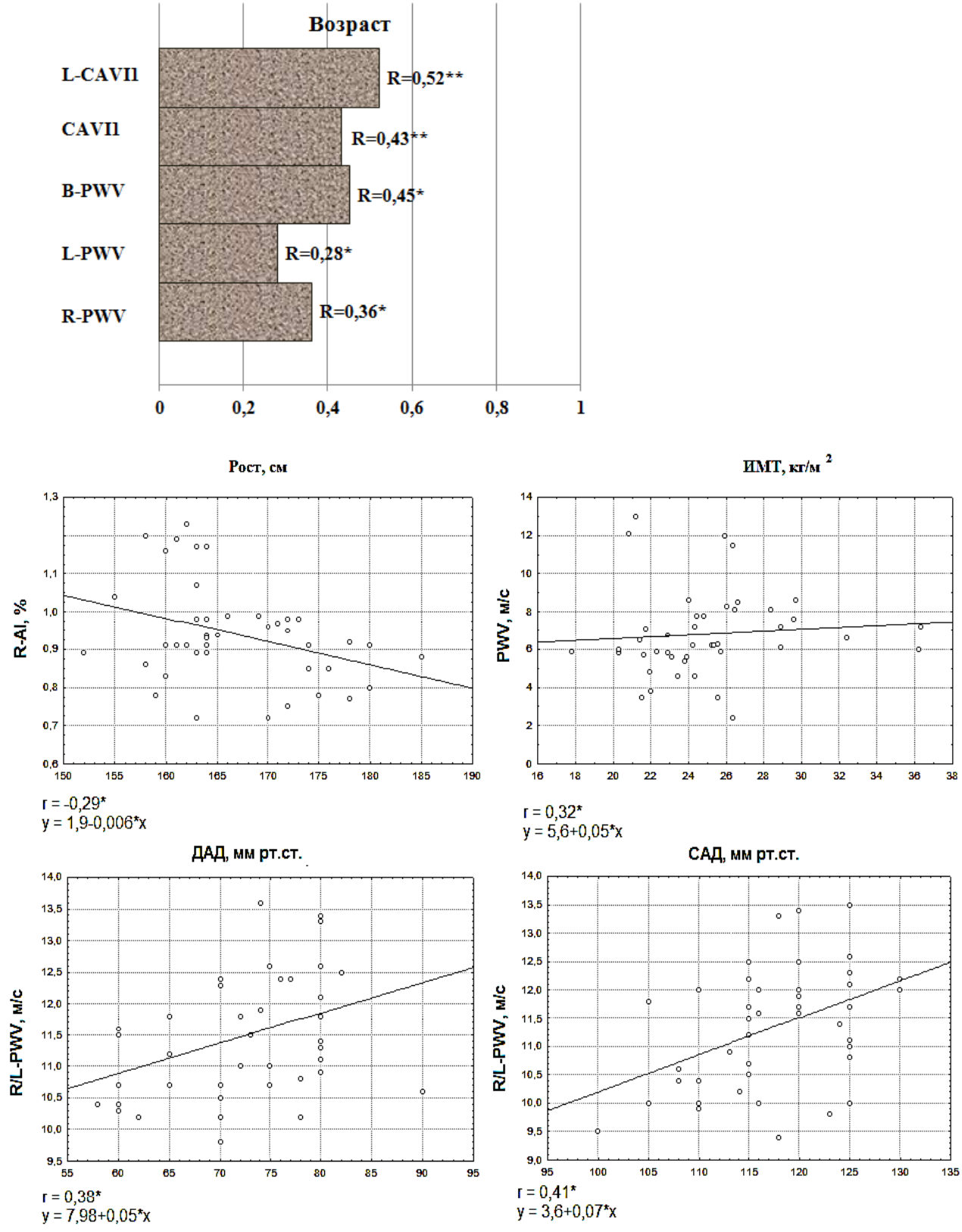


Рисунок 4 – Корреляции параметров региональной жесткости с возрастом и некоторыми антропометрическими показателями у здоровых лиц

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена – *R*, достоверные отличия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$.

Интересные данные получены при изучении взаимосвязи показателей с данными антропометрии. Выявлена обратная корреляция индекса аугментации (R-AI) с ростом (R = –0,29), а также прямая умеренная по силе взаимосвязь СРПВ в аорте с ИМТ (R = 0,32).

Наблюдались статистически значимые умеренные по силе корреляции СРПВ по артериям преимущественно эластического типа, мышечного типа с уровнем САД и ДАД. Достоверных корреляций ЧСС с показателями, характеризующими эластические свойства сосудов, не отмечено.

Таким образом, выявленная в контрольной группе взаимосвязь большинства параметров, определяемых плече-лодыжечным методом, с возрастом подтверждает его ведущее влияние на состояние сосудистой стенки в здоровой популяции [13, 18]. Вполне объяснимо и влияние САД и ДАД на величину СРПВ в артериях эластического типа. Наличие обратной зависимости индекса аугментации и роста человека показано в работах ряда исследователей [20, 41]. Это обусловлено зависимостью данного показателя от соотношения прямой и отраженной волн. Индекс аугментации зависит от времени распространения ПВ на периферию и обратно, а также, что логично, от расстояния, которое проходит волна крови в систолу, и от удаленности участков отражения от сердца. Чем выше скорость и проксимальнее участки отражения, тем раньше возникает первый систолический пик, увеличивая индекс аугментации. Описанные механизмы обусловливают низкие показатели индекса аугментации у высоких людей [40, 41, 43].

Анализ значений локальной СРПВ не выявил отличий между лицами младшей и средней возрастных групп, но продемонстрировал достоверное увеличение после 50 лет. Аналогичные изменения выявлены для индекса β, что вполне логично, так как СРПВ рассчитывается в данной методике с использованием вышеуказанного параметра. Как известно, СРПВ – это функциональный показатель, отражающий эластические свойства сосуда. В ряде исследований установлено, что локальная СРПВ в сонной артерии

высокодостоверно коррелирует с аортальной, измеренной методом аппланационной тонометрии [61, 94, 138].

Показатели Loc P sys, Loc P dia, диаметра сонных артерий (ДОСА), а также индекса ригидности α достоверно между группами не отличались.

Локальный индекс аугментации сонной артерии только в группе 1 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. Давление аугментации (АР) – показатель, отражающий разность между АД в точке отражения волны и пиковым систолическим давлением, которое обусловлено сердечным выбросом. С возрастом происходит значимое увеличение уровня давления в периферических артериях, о чем свидетельствует достоверное двукратное увеличение параметра АР у лиц старше 50 лет по сравнению с группами более молодого возраста.

При сравнительном анализе величины ТКИМ выявлено ее прогрессивное увеличение с возрастом, достоверные отличия получены между группами 1 и 3. Данные таблицы 3 демонстрируют, что средние значения ТКИМ, изученные при использовании технологии эхотрекинга, в группе практически здоровых лиц ниже привычных 0,9 мм, рекомендованных как верхняя граница нормы при стандартном ультразвуковом исследовании. Действительно, новая методика радиочастотного анализа ТКИМ сонной артерии диктует иные нормативы с пороговой величиной для данной возрастной группы 500–550 мкм [75, 124, 142, 143]. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что с возрастом в группе практически здоровых лиц отмечалось нарастание индекса аугментации, величины каротидной СРПВ и индекса ригидности β.

Рассмотрим корреляции показателей локальной жесткости и антропометрических характеристик подробнее (рисунок 5). Прямо пропорциональная зависимость между показателями локального систолического, диастолического давления в сонной артерии и плечевым АД вполне закономерна и объяснима. Полученная взаимосвязь локального

давления с массой тела предположительно доказывает ее влияние на состояние сосудов в здоровой популяции.

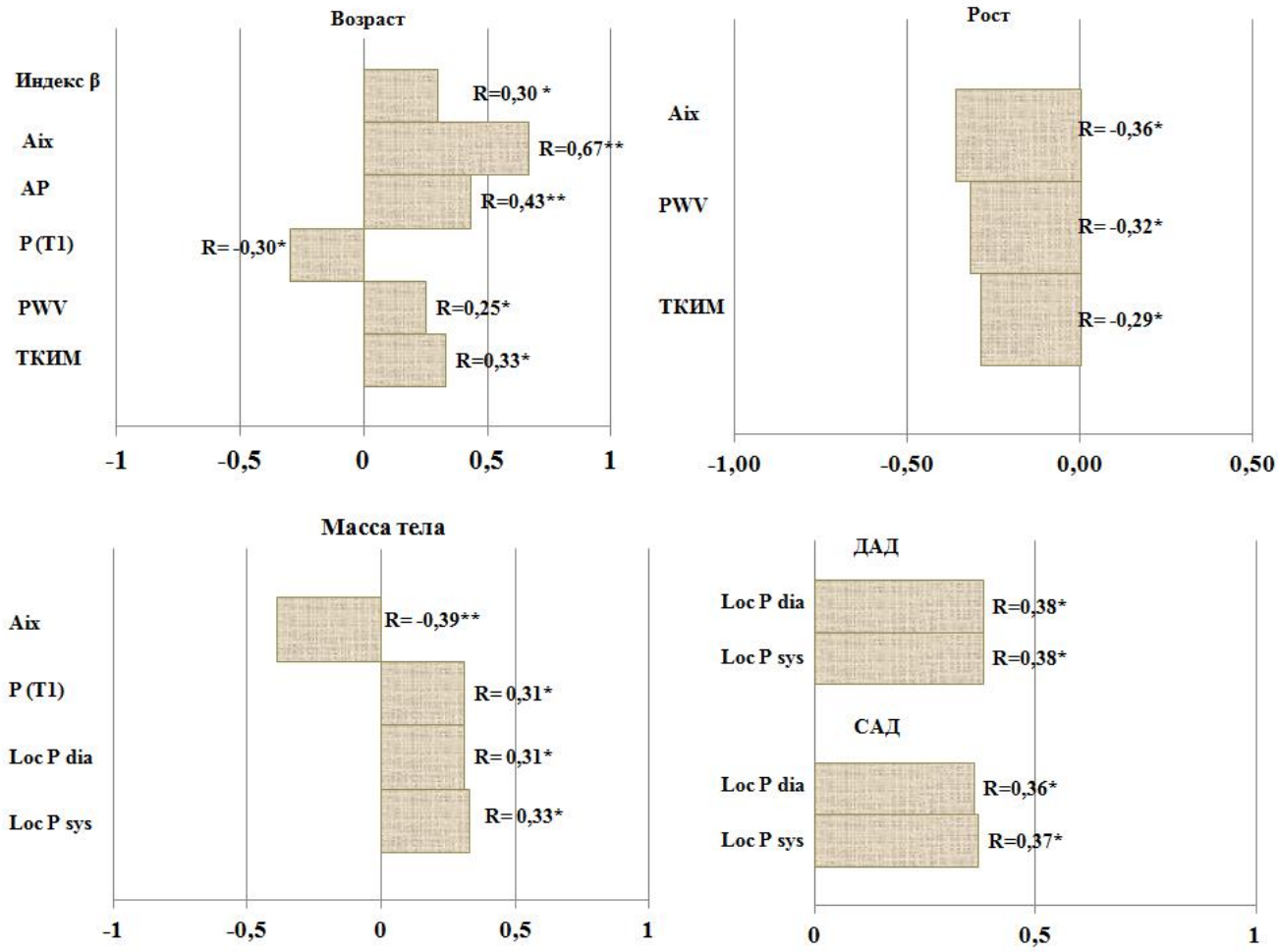


Рисунок 5 – Корреляции параметров локальной жесткости с возрастом, некоторыми антропометрическими показателями, уровнем САД, ДАД у здоровых лиц

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена – *R*, достоверные отличия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$.

Давление аугментации (AP) и локальный индекс аугментации (Aix) сонной артерии выявил прямую корреляцию с возрастом ($R = 0,43$ и $R = 0,67$ соответственно, $p < 0,02$), Aix продемонстрировал достоверную обратную зависимость с ростом и массой тела (рисунок 5).

Анализ полученных данных показал отсутствие взаимосвязи коэффициентов поперечной растяжимости (DC) и податливости (CC)

с антропометрическими характеристиками, уровнем АД, что лишь подтверждает высокую диагностическую ценность данных величин, позволяющих оценивать истинную жесткость сосудов. При расчете указанных показателей учитываются значения САД, ДАД и изменение площади поперечного сечения сосуда. Таким образом, при сохранности нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, невыраженной эндотелиальной дисфункцией, и отсутствии ремоделирования податливость и растяжимость адекватны волне давления в сосуде.

В настоящем исследовании получена слабая по силе положительная корреляция возраста и локальной СРПВ, что свидетельствует о важном, но не определяющем влиянии возраста в изученном диапазоне на структуру сонных артерий в группе обследованных лиц (см. рисунок 5).

Анализ данных продемонстрировал умеренную по силе обратную зависимость между каротидной СРПВ и ростом. Достоверная корреляция индекса β с возрастом и отсутствие зависимости от уровня САД и ДАД доказывают диагностическую ценность данного показателя как маркера ригидности в отсутствие АГ у пациентов.

3.2. Влияние возраста здоровых лиц на показатели амбулаторного мониторирования суточной ригидности

Рассмотрим особенности центральных и периферических показателей суточной ригидности в возрастных группах (таблица 4). При анализе параметров центрального аортального давления выявлены более высокие показатели среднего гемодинамического и систолического давления в аорте у лиц старше 50 лет. Следует отметить меньшие значения диастолического аортального давления у лиц старше 40 лет и тенденцию к увеличению с возрастом $ПАД_{ao}$. Анализ уровня PWV_{ao} не выявил достоверных отличий среди обследованных групп. Литературные данные о влиянии возраста на центральную СРПВ противоречивы. Ряд авторов указывают на достоверную динамику показателя с возрастом, в то время как другие источники

указывают на отсутствие значимого нарастания СРПВ в аорте в здоровой популяции [125, 129, 133].

Таблица 4 – Показатели амбулаторного мониторирования суточной сосудистой ригидности в группах здоровых лиц

Показатель	Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 16)	Группа 3 (n = 14)
срАД, мм рт.ст.	89,7 ± 6,9	88,6 ± 6,9	92,8 ± 5,9
ЧСС, уд./мин	73,3 ± 8,8	70,1 ± 8,1	72,1 ± 7,8
RWTT, мс	147,2 ± 10,0	139,5 (135; 156)	135,8 ± 9,8*
$RWTT_{пр}$, мс	166,6 ± 10,8	159 (155; 166)	157,8 ± 16,5
PWV_{ao}, м/с	7,4 ± 0,4	7,6 ± 0,4	7,6 ± 0,4
$PWV_{ao\ пр}$, м/с	7 (6; 7)	7 (5,9; 7)	7 (6,9; 7)
ASI, мм рт.ст.	125,6 ± 10,8	130,7 ± 14,3	131,1 ± 11,9
Aix, %	–41,4 ± 18,8	–36,9 ± 15,6	–14,7 ± 11,4$^{**\ °°}$
Aix пр, %	–41,8 ± 17,0	–42,8 ± 19,1	–20,4 ± 17,6$^{\ °}$
$(dP/dT)_{max}$, мм рт.ст./с	627,9 ± 111,1	594,9 ± 175,1	529,9 ± 81,2*
САД $_{ao}$, мм рт.ст.	111,8 ± 8,2	106,8 ± 8,8	113,1 ± 6,5
ДАД $_{ao}$, мм рт.ст.	76,1 ± 6,5	73,4 ± 7,4	74,7 ± 4,5
СрАД $_{ao}$, мм рт.ст.	90,5 ± 6,8	91,1 ± 7,6	92,6 ± 5,7
ПАД $_{ao}$, мм рт.ст.	35,9 ± 4,4	36,5 ± 6,5	39,2 ± 3,9
Aix_{ao}, %	2,5 (–2; 13)	9 (–5; 12)	18,1 ± 9,9$^{**\ °}$
Aix_{ao} пр, %	3 (–2; 14)	10 (–6; 13)	21 (10; 23)
PPA	131 ± 5,4	128,5 ± 11,1	123 ± 5,9*
$PPA_{пр}$	131,1 ± 5,3	130,5 ± 7,9	12,6 ± 8,0

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 (° – $p < 0,05$, $^{°°}$ – $p < 0,02$).

Представленные в таблице 4 данные демонстрируют отрицательные значения периферического Aix и $Aix_{пр}$ во всех группах, что свидетельствует о

сохранности демпфирующей функции сосудистого русла у обследованных лиц. Кроме того, статистически значимые различия между группами по величине индекса аугментации доказывают влияние процессов старения на волну аугментации. Аортальный индекс аугментации (Aix_{ao}) достоверно нарастал с возрастом, достигая максимума у обследуемых старше 50 лет. Выявленная закономерность согласуется с результатами Фрамингемского исследования, которые свидетельствуют, что в популяции здоровых лиц именно возраст определяет ускоренный возврат отраженной волны и, следовательно, увеличение Aix, Aix_{ao} [76, 111, 138, 165].

Отмечено прогрессивное уменьшение амплификации пульсового давления (PPA) и RWTT (показатель, обратный СРПВ в аорте), причем выявлены статистически значимые различия данных параметров в группе старше 50 лет по сравнению с лицами в возрасте 30–39 лет. PPA представляет собой отношение пульсового давления на плече к аналогичному параметру в аорте. Физиологическое значение амплификации пульсовой волны состоит в препятствии угасанию центральной волны и обеспечении адекватного АД для перфузии периферических органов и тканей [12].

Для определения параметров, оказывающих влияние на показатели центральной и периферической гемодинамики, полученных методом мониторирования суточной ригидности, изучены корреляции в группе нормотензивных лиц с возрастом, уровнем САД, ДАД, ЧСС и некоторыми антропометрическими характеристиками (рисунок 6). Выявлено влияние возраста на центральный (Aix_{ao}) и периферический индекс аугментации (Aix). Обнаружена вполне закономерная отрицательная умеренная по силе корреляция с возрастом давления амплификации (PPA) и времени распространения отраженной волны (RWTT), величина R варьировала от –0,42 до –0,48 ($p < 0,05$).

Согласно результатам исследования выявлена прямая связь среднего АД в аорте с ИМТ, а также достоверная обратная корреляция роста и массы тела с аортальным и периферическим Aix. Показатели RWTT в аорте и PPA значимо

взаимосвязаны с ростом и весом (R варьировал в диапазоне от 0,35 до 0,72). Уровень ЧСС положительно достоверно коррелировал с ДАД и средним гемодинамическим АД в аорте. Таким образом, на значения параметров центральной гемодинамики и суточной артериальной ригидности в большей степени оказывали влияние возраст, рост и масса тела.

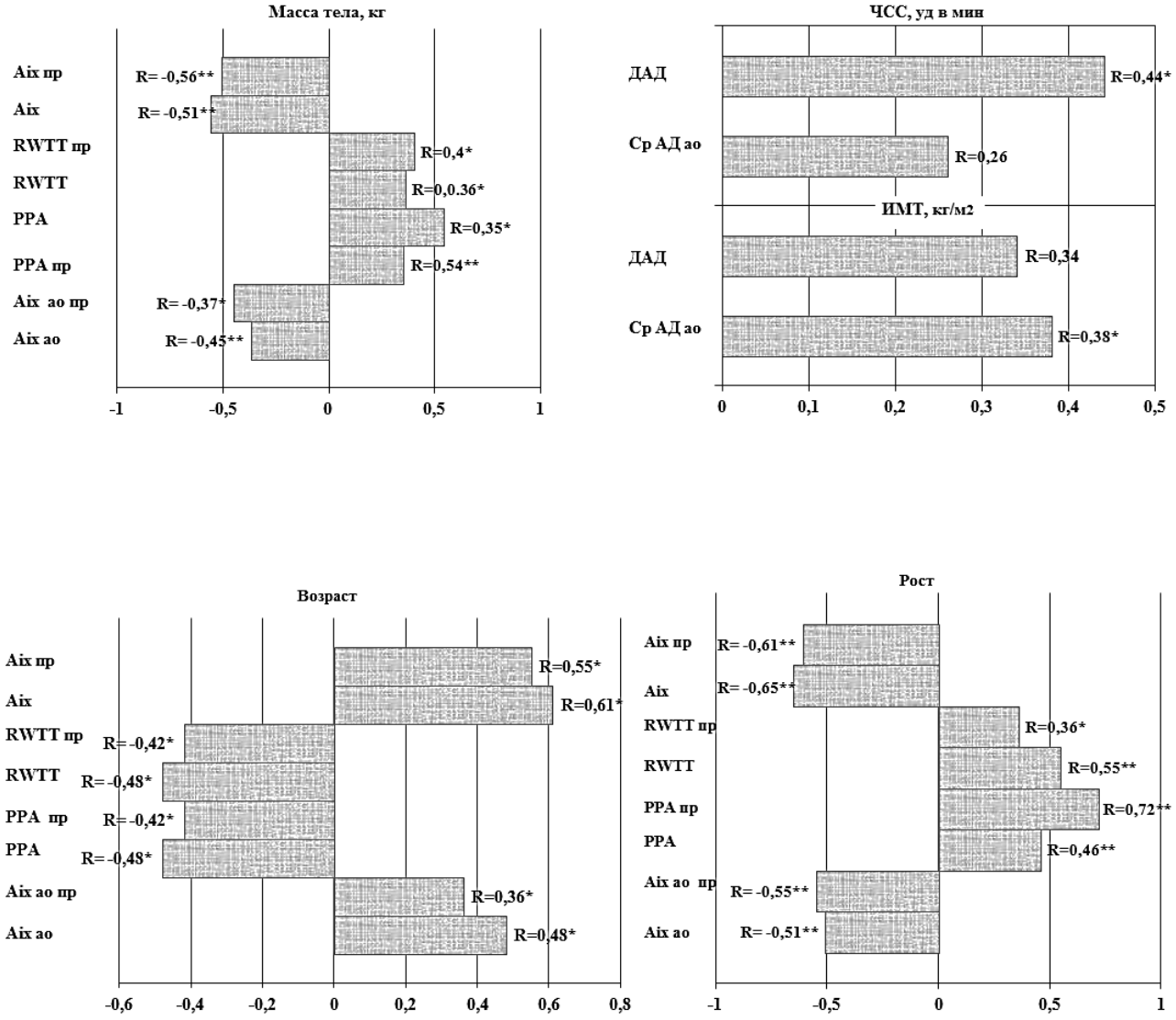


Рисунок 6 – Корреляции некоторых параметров суточной жесткости с возрастом и некоторыми антропометрическими параметрами у здоровых лиц

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена – R, достоверные отличия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$.

3.3. Сравнение показателей различных видов жесткости у здоровых лиц и больных с кардиоваскулярной патологией

3.3.1. Здоровые лица и больные артериальной гипертензией 1–2 степени

В группе больных с эссенциальной артериальной гипертонией, которая состояла из 22 пациентов, были изучены показатели локальной, региональной и суточной ригидности. Для оценки влияния повышенного АД на различные виды жесткости и степень развития ремоделирования сосудов проведен сравнительный анализ с группой здоровых лиц. Из контрольной группы выделены субъекты, сопоставимые по возрасту с больными АГ. Значения САД, ДАД, ЧСС, массы тела и ИМТ были достоверно выше в группе лиц с высоким уровнем АД (таблица 5).

Таблица 5 – Антропометрические показатели в группах здоровых лиц и больных АГ

Показатель	Нормотоники	Группа АГ
Количество, *n*	34	22
Возраст, лет	47,1 ± 7,1	47,5 ± 6,9
Рост, см	165,9 ± 7,3	171,5 (160; 180)*
Вес, кг	68 (61; 75)	89,0 ± 17,2**
ИМТ, кг/м^2	24,3 (21,7; 26)	30,3 ± 4,6**
САД, мм рт.ст.	117,4 ± 6,9	146,2 ± 7,1**
ДАД, мм рт.ст.	74 (65; 80)	93 ± 6,7**
ЧСС, уд./мин	66,8 ± 5,9	75,7 ± 8,5**
О-ХС, ммоль/л	4,9 (4,6; 5)	4,99 (4,6; 5,1)

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

Данные таблицы 5 указывают на значимые различия показателей ригидности артерий у больных с АГ в сравнении со здоровыми лицами.

Сходство структурно-функциональных свойств сонных артерий и аорты, а также близкое анатомическое расположение позволяют предполагать синхронные изменения указанных сосудов при различных состояниях. При сравнении характеристик ТКИМ и диаметра сонных артерий значимых различий между группами не выявлено. Среди показателей локальной ригидности в группе больных АГ получены достоверно более высокие значения loc P sys и loc P dia, P (T1). Выявлены различия по величине локальной PWV (p = 0,03), индексам жесткости α и β между группами. Увеличение каротидной PWV на 28,4 %, сопровождалось повышением истинной жесткости сонных артерий, о чем свидетельствует возрастание 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 хуже в группе больных АГ. Согласно результатам исследования не получено значимых различий по параметрам AP и Aix. Несмотря на тенденцию к снижению AP в группе лиц с АГ, различия не были статистически значимыми. Это можно объяснить следующим образом. Средний возраст в сравниваемых группах составил 47,1 ± 7,1 и 47,5 ± 6,9 лет, гипертензивные лица имели более высокие значения ИМТ и роста (таблица 5). Указанные особенности антропометрии объясняют полученный результат, что обусловлено прогрессивными пропорциональными изменениями как пикового систолического давления, так и незначительным увеличением амплитуды волны отражения, одновременно с более удаленной локализацией точек отражения пульсовой волны.

Многими исследователями доказано, что возраст и уровень АД являются основными факторами, влияющими на свойства артериальной стенки. В настоящем исследовании выявлено, что наряду с возрастными изменениями увеличение локального P dia и P (T1) в сонной артерии на 20 и 22,7 мм рт.ст. соответственно приводит к снижению коэффициента поперечной растяжимости (DC) на 50 %, поперечной податливости (CC) на 32 % (таблица 6). A. Benetos, S. Laurent и соавт. получили аналогичные результаты. Одновременно выявлено

более выраженное влияние возраста и анамнеза АГ на состояние сонных артерий по сравнению с бедренными [77, 133, 138].

Таблица 6 – Сравнительная характеристика региональной и локальной сосудистой жесткости в группах здоровых лиц и больных с АГ

Показатель	Нормотоники (*n* = 34)	Группа АГ (*n* = 22)
Эхотрекинг		
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, мм^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
Объемная сфигмография		
R-PWV, м/с	11,6 ± 0,9	12,9 (12,4; 15,6)**
L-PWV, м/с	11,5 ± 0,98	12,8 (12,2; 15,2)**
R-AI, %	0,95 ± 0,13	0,91 (0,86; 1,06)
B-PWV, м/с	6,4 ± 0,8	6,9 ± 1,2
PWV, м/с	6,2 (5,8; 7,6)	6,9 (6,1; 9,1)*
CAVI1	7,2 ± 0,7	7,4 (7; 8,6)
L-CAVI1	7,2 ± 0,6	7,2 (6,8; 8,6)

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

Высокое артериальное давление оказывает механическое прямое воздействие на стенку артерии, вызывает ее растяжение, что закономерно влечет за собой изменение ее структуры. Утрата эластических свойств приводит к повышению СРПВ, о чем свидетельствуют результаты нашего исследования. Индексы жесткости β и α – величины, обратно пропорциональные растяжимости. Достоверно более высокие показатели данных параметров в группе больных АГ демонстрируют наличие патологического ремоделирования стенок сонных артерий.

В исследовании Benetos, S. Laurent и соавт. [77], которое включало 52 больных с АГ и 26 человек из группы контроля, выявлено, что возраст является более сильным фактором, оказывающим влияние на состояние сонных артерий. Однако показатель среднего АД является вторым по значимости механизмом, увеличивающим просвет каротид и уменьшающим коэффициент растяжимости. В настоящем исследовании выявлена тенденция к увеличению диаметра сонных артерий в группе больных с АГ 1–2 степени, но изменения не достигали статистической значимости.

При сравнении характеристик плече-лодыжечного метода у нормотензивных лиц и пациентов с АГ отмечено, что в группе 2 изменения претерпевали сосуды преимущественно эластического типа с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$ для R/L-PWV). Значимые различия выявлены между показателем PWV в аорте ($p = 0,04$) в сравниваемых группах. Индексы $CAVI_1$ – L-$CAVI_1$ и R-AI достоверно не менялись.

Интересные результаты были получены при анализе показателей суточного аортального давления (рисунок 7). Уровень $САД_{ао}$ и $ДАД_{ао}$ у здоровых добровольцев составил 110,4 ± 8,2 и 74,7 ± 6,2 мм рт.ст. соответственно. В группе больных АГ зарегистрированы достоверно более высокие значения центрального АД: $САД_{ао}$ = 127,2 ± 91 мм рт.ст., $ДАД_{ао}$ = 86,6 ± 8,2 мм рт.ст. Наличие АГ 1–2 степени в анамнезе сопровождалось значимым увеличением пульсового давления в аорте – 37,1 ± 5,2 мм рт.ст. у нормотензивных лиц и 41,6 ± 6,9 мм рт.ст. у гипертоников.

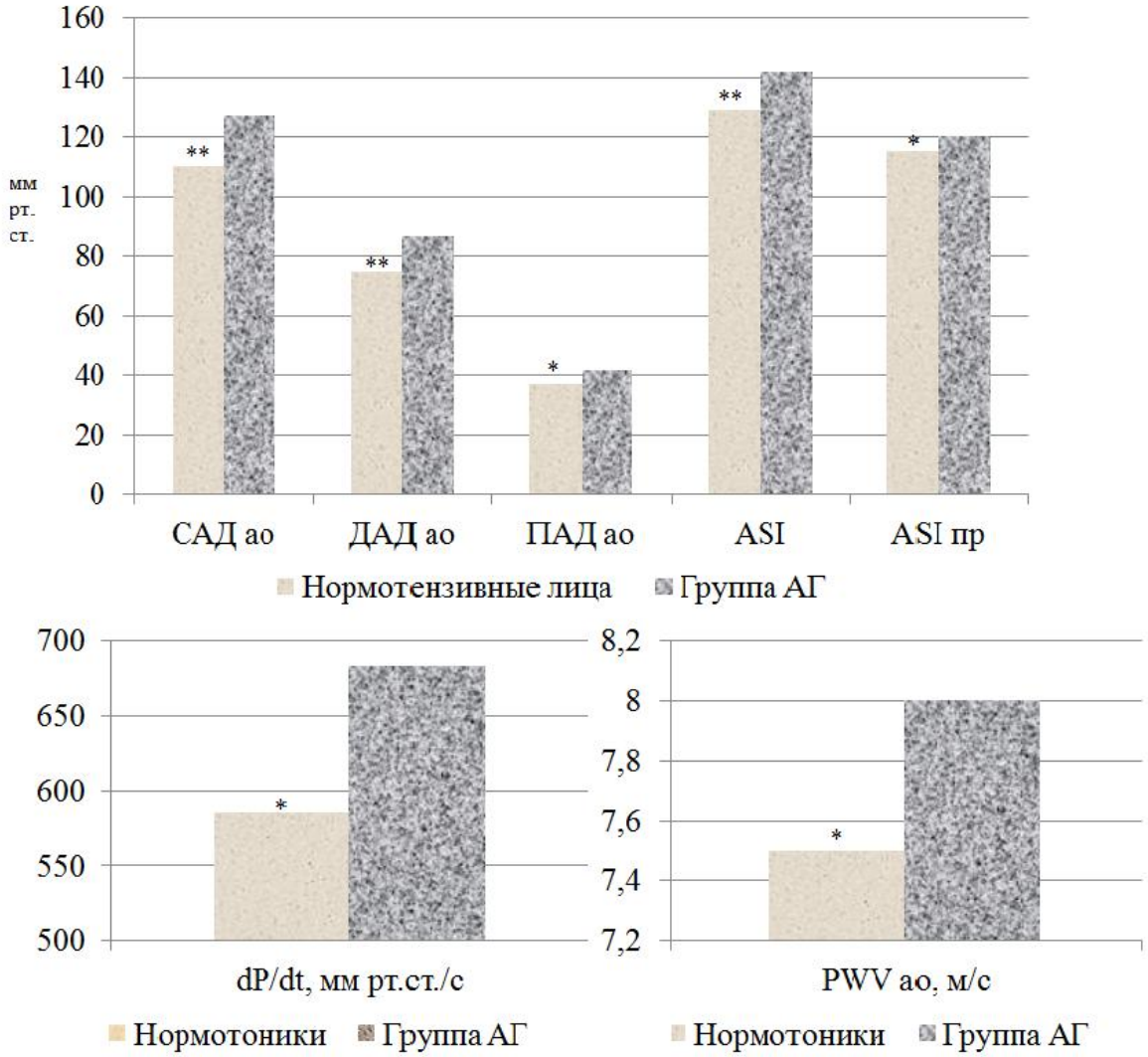


Рисунок 7 – Сравнительная характеристика параметров амбулаторного мониторирования сосудистой жесткости в группах здоровых лиц и больных АГ

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

Аортальная PWV, являющаяся по данным некоторых исследователей независимым предиктором сердечно-сосудистой летальности [22, 23] достоверно отличалась между лицами сравниваемых групп (7,5 ± 0,4 м/с у здоровых и 8 (7,7; 8,8) м/с у больных с АГ). Таким образом, увеличение ПАД в аорте на 4,5 мм рт.ст. сопровождалось увеличением СРПВ в аорте на 6,3 %.

Наличие АГ было сопряжено с достоверным приростом параметра (dP/dt_{max}), отражающим нагрузку на стенки артерий при прохождении ПВ

(рисунок 7), а также увеличением параметра ASI от 129,0 ± 12,2 мм рт.ст. у нормотоников до 142,2 ± 21,2 мм рт. ст. у лиц с высокими значениями АД; аналогичную закономерность выявил данный параметр приведенный к ЧСС 60 уд./мин (см. рисунок 7). Достоверных различий аортального и периферического Aix, показателей PPA, RWTT между группами сравнения не выявлено.

Как известно, развитие АГ даже на ранних стадиях сопровождается наличием ЭД, которая инициирует многие патологические процессы: синтез коллагена, гиперплазию и повышение синтеза гладкомышечных клеток медиального слоя, изменение свойств интимы артерий. Полученные высокодостоверные изменения жесткости артерий у лиц с АГ 1–2 степени по сравнению с аналогичными по возрасту нормотониками обусловлены действием высокого АД на стенку сосудов и развивающимися при АГ процессами сосудистого ремоделирования.

3.3.2. Корреляционные взаимосвязи показателей локальной ригидности у больных артериальной гипертензией

Корреляции эластических свойств сонных артерий с возрастом были значимыми для параметра ТКИМ и величины Loc P sys. Влияния возраста на другие показатели эластичности сонных артерий у больных с АГ 1–2 степени не выявлено (рисунок 8). Индекс β и локальная СРПВ продемонстрировали прямую умеренную по силе зависимость с величиной ИМТ (R = 0,56 и 0,49 соответственно, $p < 0,05$). Рядом исследователей выявлена не только прямая сильная корреляция индекса β и СРПВ в сонной артерии, но существование прямой умеренной по силе взаимосвязи этих показателей с ИМТ [90, 94, 95].

Локальный индекс аугментации отрицательно достоверно коррелировал с ростом (рисунок 8). Коэффициент поперечной податливости выявил обратную зависимость от величины ЧСС. Прямые взаимосвязи с офисным САД были получены для локальной PWV и значений поперечной податливости (СС).

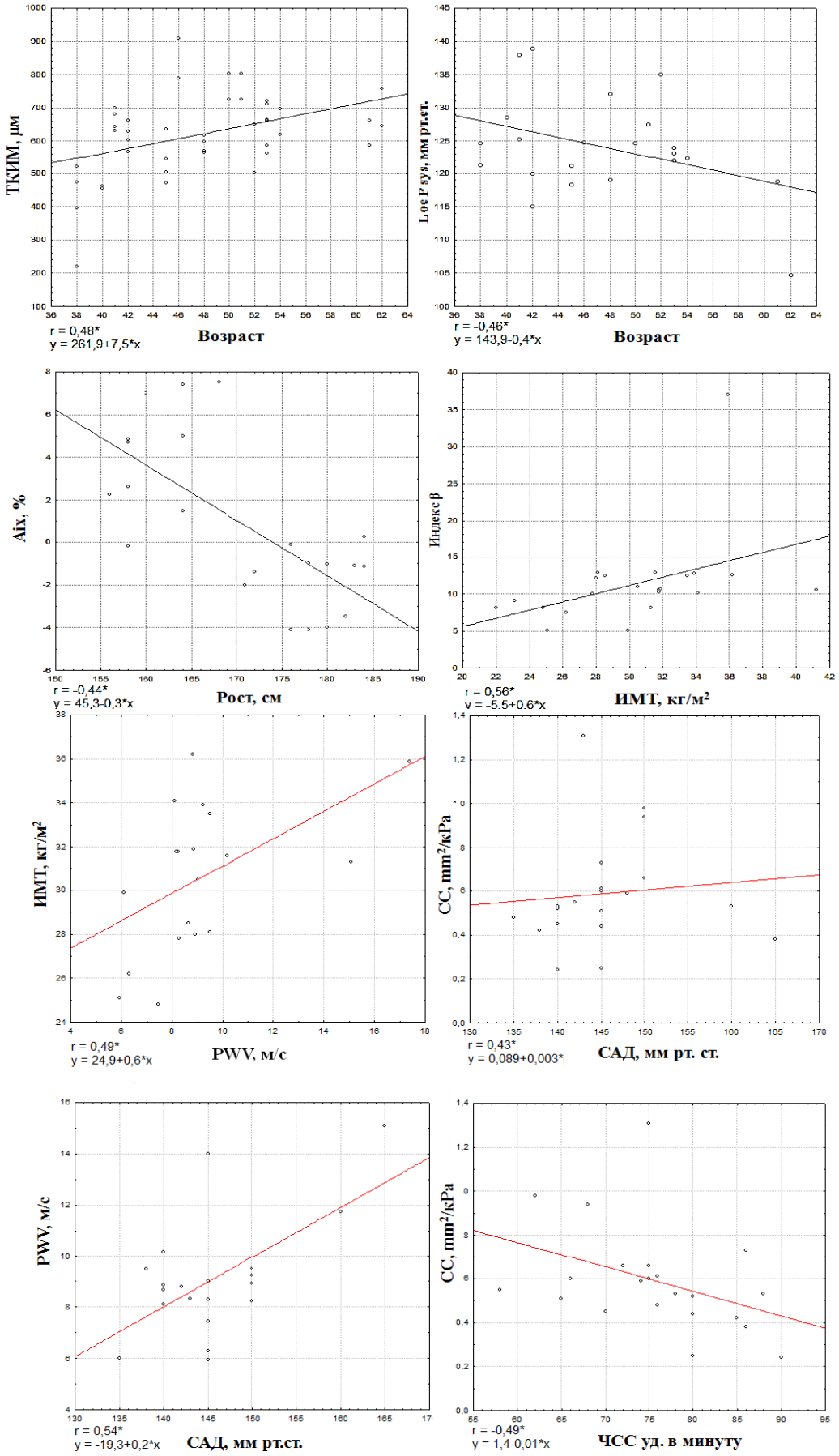


Рисунок 8 – Корреляции параметров локальной жесткости с возрастом, некоторыми антропометрическими показателями, уровнем САД, ЧСС у больных АГ 1–2 степени

Примечание: 8 коэффициент корреляции Спирмена – *R*, достоверные отличия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

По результатам анализа параметров эластичности, изученных с применением эхотрекинга, можно сделать вывод, что величина АД в сосуде, соответствующая АГ 1–2 степени, не является определяющим независимым маркером сосудистой жесткости. Изменение свойств сосудистой стенки происходит в большей степени под влиянием возраста, а также зависит от сохранности нейрогуморальной регуляции и антропометрических характеристик.

3.3.3. Сравнение характеристик сосудистой жесткости больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС и группой здоровых лиц

С целью изучения выраженности сосудистого ремоделирования у больных с сочетанной патологией (АГ+ИБС) был проведен сравнительный анализ параметров локальной, региональной и суточной ригидности с аналогичными показателями у здоровых субъектов. Из групп больных АГ в сочетании с ИБС и здоровых лиц были отобраны лица, сопоставимые по возрасту (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика больных АГ в сочетании с ИБС и здоровых лиц по возрасту, полу, некоторым антропометрическим показателям

Показатель	Нормотоники	АГ+ИБС
Количество, *n*	*n* = 18	*n* = 15
Мужчины, *n* (%)	11 (61)	8 (53)
Женщины, *n* (%)	7 (39)	7 (47)
Возраст, лет	52,6 ± 5,0	56,2 ± 6,2
Рост, см	164,3 ± 6,3	166,8 ± 7,8
Вес, кг	68,1 ± 7,9	86,1 ± 17,5**
ИМТ, кг/м^2	25,1 ± 2,9	30,6 ± 5,2**
САД, мм рт.ст	117,8 ± 6,9	149,7 ± 11,4**
ДАД, мм рт.ст.	72,5 ± 9,0	90 (85; 90)**
ЧСС, уд./мин	68 ± 5,9	75 (65; 85)**
О-ХС, ммоль/л	4,9 (4,8; 5,1)	5,1 (4,5; 6,1)

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

В обеих группах преобладали лица мужского пола, однако в группе больных с сочетанной патологией отмечены достоверно более высокие параметры массы тела и ИМТ. Из них только два пациента (13 %) имели третью степень ожирения (ИМТ > 40,0 кг/м^2). В группе контроля преобладали лица с нормальной массой тела, у 7 человек выявлен избыток массы тела (ИМТ в пределах 25–29,9 кг/м^2). Как известно, АГ ассоциирована с гиперсимпатикотонией, следствием чего явились более высокие значения ЧСС в группе 2. Закономерные статистически значимые различия между группами отмечены по уровню офисных значений САД и ДАД.

При сравнении показателей локальной ригидности, полученных методом ультразвукового исследования сонных артерий с применением эхотрекинга, у больных АГ в сочетании с ИБС установлено ухудшение большинства параметров, характеризующих каротидную жесткость (таблица 8). Несмотря на отсутствие значимых отличий по возрасту и уровню холестерина, пациенты с доказанным коронарным атеросклерозом имели более высокие значения ТКИМ. Локальное систолическое и диастолическое АД в сонной артерии было достоверно выше в группе больных с сочетанной кардиоваскулярной патологией. Данные показатели рассчитываются с учетом офисных значений САД и ДАД, поэтому полученные отличия являются вполне логичными для сравниваемых групп.

Пациенты с доказанной ИБС в сочетании с АГ имели более низкие значения коэффициентов поперечной податливости (CC) и растяжимости (DC), причем для показателя DC отличия были высокодостоверны (p = 0,003). Как известно, данные параметры характеризуют эластичность артериальной стенки, а именно ее способность к деформации, изменению диаметра просвета сосуда при прохождении ПВ.

Интересно, что обследуемые группы лиц значимо отличались по показателю ДОСА ($p < 0,05$). Данные изменения можно объяснить следующими механизмами. Во-первых, наличие дислипидемии при ИБС приводит к альтерации и утолщению артерий эластического и мышечно-эластического

типов; во-вторых, постоянное механическое растяжение каротидных артерий, вызываемое высоким АД, как самостоятельно приводит к структурным изменениям в артериальной стенке, так и в условиях сниженной растяжимости влечет за собой прогрессивную дилатацию сосуда.

Таблица 8 – Показатели сосудистой жесткости в группах здоровых лиц и больных АГ в сочетании с ИБС

Показатель	Нормотоники (n = 18)	АГ+ИБС (n = 15)
Эхотрекинг		
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, мм^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*
Объемная сфигмография		
R-PWV, м/с	11,8 ± 1,2	14,7 ± 2,0**
L-PWV, м/с	11,9 ± 1,2	14,5 ± 1,9**
R-AI, %	0,98 ± 0,1	1,1 ± 0,10*
B-PWV, м/с	6,5 ± 0,7	6,7 ± 1,6
PWV в аорте, м/с	6,6 ± 2,1	9,0 (6,8; 11,4)*
$CAVI_1$	7,6 ± 0,7	9,1 ± 1,5**
L-$CAVI_1$	7,6 ± 0,6	8 (7,5; 10,2)*

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

Рядом исследователей доказано, что увеличение локальной СРПВ более 6,5 м/с соответствует увеличению каротидно-феморальной СРПВ более 12 м/с [94, 99, 100]. Выявленное увеличение каротидной СРПВ в группе больных на 37 % по сравнению со здоровыми лицами свидетельствует о значимой структурной перестройке артерий в условиях сочетания таких заболеваний, как АГ и ИБС. Средние значения индекса жесткости β в когорте здоровых лиц составили 8,0 ± 2,6, уровень данного показателя в группе больных с кардиоваскулярной патологией был в два раза выше (β – 15,6 ± 5,0; $p < 0,01$). Существенно более высокие значения в группе 2 демонстрирует индекс ригидности α, отражающий изменение площади поперечного сечения просвета сонной артерии при прохождении ПВ, нивелируя значения АД в момент измерения.

Данные сравнительного анализа выявили положительные значения локального Aix сонной артерии в обеих группах. Хотя показатели давления аугментации и индекса прироста были выше у лиц с сочетанием АГ и ИБС, различия не достигали статистической значимости.

Результаты сравнительного анализа параметров структурно-функциональных свойств артерий по данным объемной сфигмографии представлены в таблице 8.

Как известно, СРПВ в аорте является признанным маркером кардиоваскулярного риска. Установлено, что повышение СРПВ в аорте на 5 м/с у пациентов с АГ эквивалентно увеличению возраста на 10 лет с точки зрения сердечно-сосудистого риска [130, 138, 144]. У пациентов с АГ и ИБС по данным объемной сфигмографии PWV_{ao} была на 26,7 % выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Наличие атеросклероза и АГ сопровождалось повышением СРПВ по артериям преимущественно эластического типа, тогда как средние значения B-PWV в группах не отличались. Важно отметить, что индекс $CAVI_1$ / $L\text{-}CAVI_1$, отражающий истинную жесткость сосудистой стенки вне влияния АД, был выше у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Аналогичные изменения претерпевал индекс аугментации (R-AI), полученный плече-

лодыжечным методом. Можно предположить, что выявленные отличия обусловлены потерей эластичности артерий более крупного диаметра за счет структурных изменений на фоне атеросклероза и АГ.

На протяжении последнего десятилетия амбулаторное суточное мониторирование АД занимает важное место в диагностике артериальной гипертензии. Кроме того, анализ суточных показателей артериальной жесткости дает дополнительную информацию о субклиническом поражении артерий [12, 20].

Нами проведен сравнительный анализ параметров центральной и периферической гемодинамики по данным СМАД с целью определения степени поражения различных участков артериальной системы в сравниваемых группах (рисунок 9).

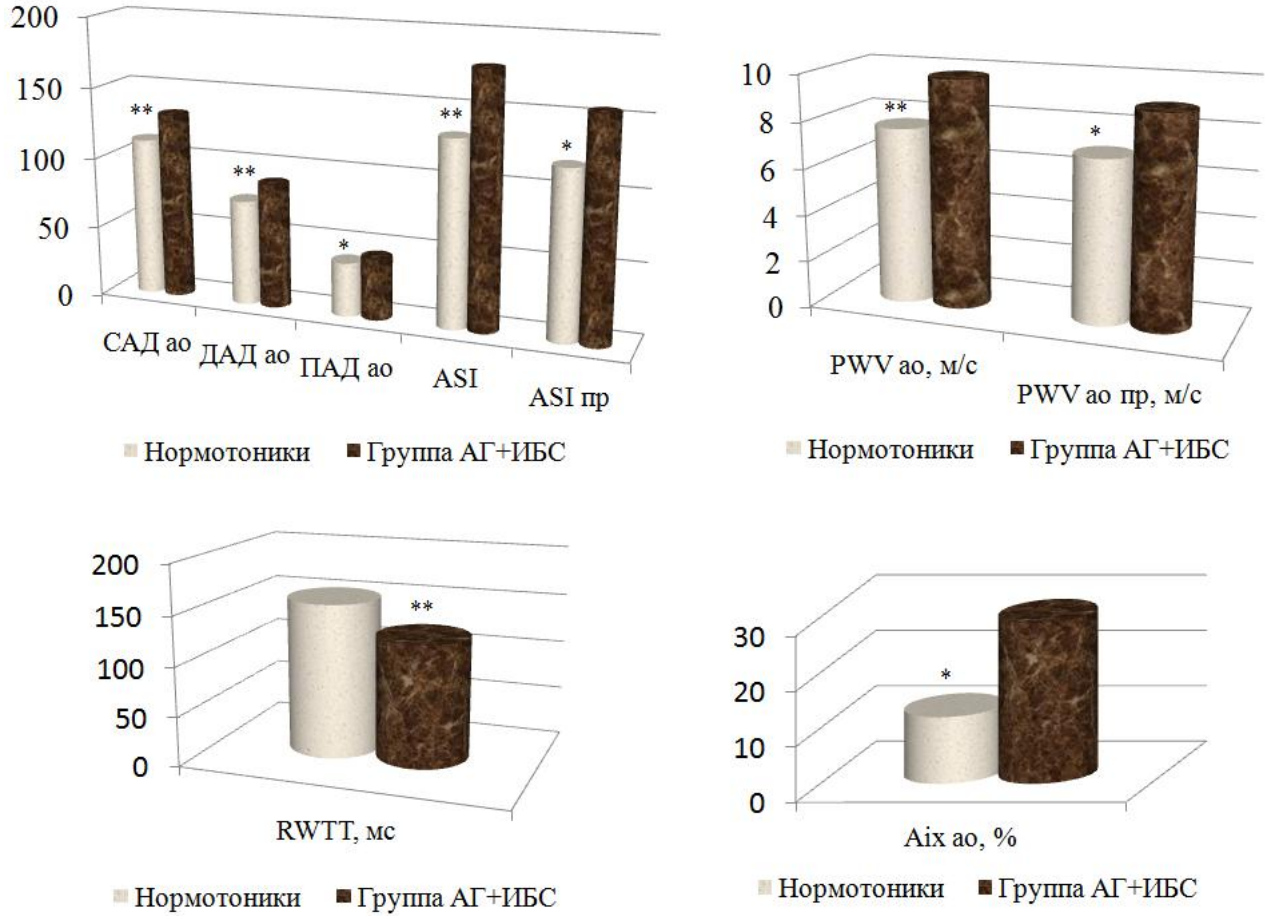


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика некоторых параметров сосудистой жесткости по данным СМАД в группах нормотензивных лиц и больных АГ в сочетании с ИБС

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена – *R*, достоверные отличия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Как известно, величина давления, анализируемая на центральном уровне, является более чувствительным и надежным маркером оценки степени сердечно-сосудистого риска. Величина $САД_{ао}$ и $ДАД_{ао}$ в группе нормотоников составила 112,1 ± 7,1 и 74,5 ± 6,1 мм рт.ст., у больных с сочетанной кардиоваскулярной патологией – 131,6 ± 10,3 и 88,4 ± 6,8 мм рт.ст. соответственно.

Как известно, именно уровень ПАД в аорте отражает выраженность структурных изменений магистральных артерий. Величина ПАД обратно пропорциональна степени коронарной перфузии: чем больше $ПАД_{ао}$, тем прогрессивнее снижается коронарный кровоток. В группе здоровых лиц данный показатель составил 38,2 ± 4,6 мм рт.ст., что на 5,1 м/с (11,8 %) меньше, чем у больных АГ в сочетании с ИБС ($ПАД_{ао}$ = 43,3 ± 8,1 мм рт.ст.).

Аортальная СРПВ в группе больных соответствовала 9,8 ± 1,3 м/с и была достоверно выше таковой в группе здоровых лиц на 22 % ($p < 0,02$). Аналогичную динамику продемонстрировал данный показатель, приведенный к ЧСС 60 уд./мин, а именно 7 (6; 7) м/с у нормотоников и 9 (8; 12) м/с у лиц с сопутствующими АГ и ИБС ($p < 0,05$).

В свою очередь параметр $RWTT_{пр}$, отражающий промежуток времени, затрачиваемый на возврат ПВ от бифуркации аорты, был ниже у лиц с сопутствующей кардиоваскулярной патологией – 156 (145; 168) мс, у нормотоников данный временной показатель составил 123,8 ± 26,0 мс. Полученная закономерность вполне объяснима: чем ригиднее сосуд, тем выше СРПВ в нем и меньше промежуток времени, который затрачивается ПВ на прохождение участка артериального русла.

Среднесуточные значения ASI составили – 131,6 ± 11,9 мм рт.ст. в группе здоровых добровольцев и 178,3 ± 40,8 мм рт.ст. у больных АГ+ИБС ($p < 0,01$); $ASI_{пр}$ – 118,6 ± 14,9 мм рт.ст. и 155 ± 48,6 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Данный показатель косвенно отражает эластичность

периферического участка артериального русла. Полученные результаты свидетельствуют о поражении дистальных артерий у лиц с доказанным коронарным атеросклерозом и АГ.

Интересные результаты выявлены при сравнении изменений центрального (Aix_{ao}) и периферического (Aix) индекса аугментации (см. рисунок 9). Положительные значения и достоверно более высокие показатели в группе АГ и ИБС выявлены для аортального индекса прироста – 29 (15; 35) %, отличие между группами составило 17 %. В свою очередь периферический Aix, демонстрируя отрицательные значения в обеих группах, значимо не отличался. Выявленные изменения эластических свойств артериальной стенки являются индикаторами более агрессивного и выраженного влияния атеросклеротического процесса и АГ на крупные магистральные артерии по сравнению с мелким периферическим руслом. Достоверных отличий по другим параметрам суточной артериальной ригидности не выявлено.

3.3.4. Сравнение характеристик артериальной жесткости больных артериальной гипертензией 1–2 степени и ИБС в сочетании с гипертонией

Для определения изолированного от уровня АД влияния ИБС на степень сосудистого ремоделирования проведен сравнительный анализ параметров у больных АГ и ИБС в сочетании с АГ. Характеристика больных представлена в таблице 9.

Статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, АД, ЧСС и уровню холестерина в сравниваемых группах не было. При анализе данных локальной жесткости выявлено, что в группе больных с сочетанной патологией отмечались более высокие значения диаметра сонных артерий, локального P sys и уровня P (T1) (таблица 10). Наличие ИБС ассоциировалось с более высокими значениями локальной PWV, закономерно увеличивался параметр жесткости β, прирост составил 26,8 % (p = 0,03). Индекс аугментации в обеих группах имел

положительное значение, но достоверно между группами не различался. Аналогичные изменения претерпевал показатель аугментирующего давления (АР).

Таблица 9 – Некоторые параметры антропометрии пациентов с АГ и АГ+ИБС

Показатель	АГ	АГ+ИБС
Количество, *n*	14	14
Мужчины, *n* (%)	4 (29)	5 (36)
Женщины, *n* (%)	10 (71)	9 (64)
Возраст, лет	51,6 ± 5,1	55,3 ± 5,3
Рост, см	171,5 (160; 180)	166,6 ± 8,0
Вес, кг	89,0 ± 17,2	86,5 ± 18,1
ИМТ, кг/м^2	30,3 ± 4,6	30,8 ± 5,4
САД, мм рт.ст	145 (140; 150)	148,6 ± 11,0
ДАД, мм рт.ст.	90 (90; 100)	90 (85; 90)
ЧСС, уд./мин	75,7 ± 8,5	75 (65; 85)
О-ХС, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,1)	5,1 (4,6; 6,1)

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

Согласно результатам сравнительного анализа больные достоверно не отличались по величине ТКИМ. Показатели, характеризующие каротидную податливость (СС) и растяжимость (DC), выявили одинаковые значения у лиц обеих групп (таблица 10).

Согласно результатам некоторых исследований каротидная жесткость продемонстрировала значимую предиктивную роль для сердечно-сосудистых событий, но лишь для пациентов среднего возраста без АГ, а также для больных с хронической почечной недостаточностью [140, 144, 161]. Актуальность изучения локальной жесткости сонных артерий обусловлена ограниченными данными по описанной методике для пациентов с сопутствующим коронарным атеросклерозом. При наличии АГ артериосклероз

усугубляется развитием патологического ремоделирования сосудистой стенки. Доказано, что в условиях сочетания гипертонии с таким фактором риска, как дислипидемия, смертность от ССЗ увеличивается в три раза [145, 163].

Таблица 10 – Сравнительная характеристика сосудистой жесткости в группах больных АГ и АГ+ИБС

Показатель	АГ (*n* = 14)	АГ+ИБС (*n* = 14)
Эхотрекинг		
Диаметр ОСА справа, мм	7,4 (7,2; 7,5)	8,2 ± 1,3*
Диаметр ОСА слева, мм	7,1 (7,0; 7,5)	8,4 ± 0,98*
Loc P sys, мм рт.ст.	122,4 ± 7,3	131,9 ± 11,9*
Loc P dia, мм рт.ст.	89,2 ± 8,2	95 (90; 100)
Индекс α	5,98 (4,94; 8,65)	6,4 (5,4; 7,6)
Индекс β	10,1 (8,1; 10,6)	13,8 ± 4,2*
PWV, м/с	8,3 (7,8; 9,3)	9,8 ± 1,2*
P (T1), мм рт.ст.	115,9 ± 16,3	128,8 ± 9,9*
AP, мм рт.ст.	1,2 (0,6; 5,9)	5,6 (–0,6; 10,6)
Aix, %	1,8 ± 3,5	5,6 ± 11,2
DC, 1/кРа	0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,01; 0,02)
CC, $мм^2$/кРа	0,61 (0,45; 0,94)	0,6 (0,06; 0,89)
ТКИМ справа, μм	649,9 ± 91,4	748,1 ± 156,1
ТКИМ слева, μм	636 (586; 711)	760,1 ± 221,7
Объемная сфигмография		
R-PWV, м/с	13,3 (12,7; 15,5)	15,0 ± 1,4*
L-PWV, м/с	12,9 (12,5; 14,9)	14,9 ± 1,5**
B-PWV, м/с	6,8 ± 0,7	6,6 (5,6; 7,5)
PWV в аорте, м/с	8,2 (6,2; 9,6)	9,2 (6,8; 11,4)
R-AI, %	1,0 ± 0,13	1,09 ± 0,15
$CAVI_1$	7,5 (6,7; 8,6)	9,1 ± 1,5*
L-$CAVI_1$	7,4 (6,6; 8,1)	8 (7,4; 10,2)*

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

Высокое АД приводит к растяжению артериальной стенки, атеросклероз усугубляет этот процесс. Этим, вероятно, обусловлено значительное увеличение диаметра крупных артерий у больных с АГ, ИБС и при их сочетании; согласно нашим данным средние значения прироста ДОСА составили 1,05 мм. Дополнительным негативным влиянием атеросклероза и дислипидемии можно объяснить увеличение параметров локальной жесткости (индекс β, loc P sys и P (T1)) в группе больных ИБС с АГ по сравнению с больными АГ.

Интересные результаты получены при сравнении параметров региональной жесткости. В группе больных с сочетанной патологией по данным объемной сфигмографии регистрировались достоверно более высокие показатели СРПВ по артериям преимущественно эластического типа (R/L-PWV), СРПВ по дистальным артериям мышечного типа не менялась. Полученная закономерность обусловлена меньшим агрессивным влиянием процессов атеросклероза на структуру артерий мышечного типа, что согласуется с данными литературных источников [126, 154, 189]. Индекс жесткости $CAVI_1$ / $L\text{-}CAVI_1$, нивелирующий влияние патологического АД на сосудистую стенку, также продемонстрировал более высокие значения у лиц с сопутствующей ИБС. Следует уточнить, что именно у больных с доказанным коронарным атеросклерозом регистрировались абсолютные значения $CAVI_1$ / $L\text{-}CAVI_1$ более 9,0, что свидетельствует о выраженных структурных изменениях сосудистой стенки.

Показатели центрального АД у больных АГ 1–2 степени составили: $САД_{ао}$ – 128,3 ± 9,1 мм рт.ст., $ДАД_{ао}$ – 86,3 ± 7,5 мм рт.ст., при сочетании АГ и ИБС – 132,3 ± 10,5 мм рт.ст. и 88,9 ± 6,8 мм рт. ст. соответственно. Значения $ПАД_{ао}$ были практически одинаковыми в обеих группах (43,8 ± 7,7 и 43,4 ± 8,5 мм рт.ст.). Несмотря на отсутствие значимых отличий больных этих групп по параметрам аортального давления, на фоне сопутствующей ИБС показатели $PWV_{ао}$ и $PWV_{\ ао\ пр}$, были 9,97 ± 1,2 и 10 (8,5; 12,5) м/с, что на 29,8 и 30 % выше,

чем у обследованных с АГ 1–2 степени (8,4 ± 0,5 м/с и 7 (7; 8) м/с соответственно).

Повышение жесткости аорты у больных с верифицированной ИБС закономерно приводило к уменьшению времени возврата отраженной волны причем отличия были высокодостоверны. Длительность RWTT и $RWTT_{пр}$ среди гипертоников составила: 138,6 ± 10,4 и 153 (151; 158) мс, при наличии ИБС+АГ – 120,8 ± 11,5 и 115,7 ± 22,2 мс соответственно. Таким образом, у больных с доказанным атеросклерозом коронарных артерий увеличение СРПВ в аорте на 29,8 % сопровождается уменьшением времени возврата волны отражения в ней на 12,8 % (рисунок 10).

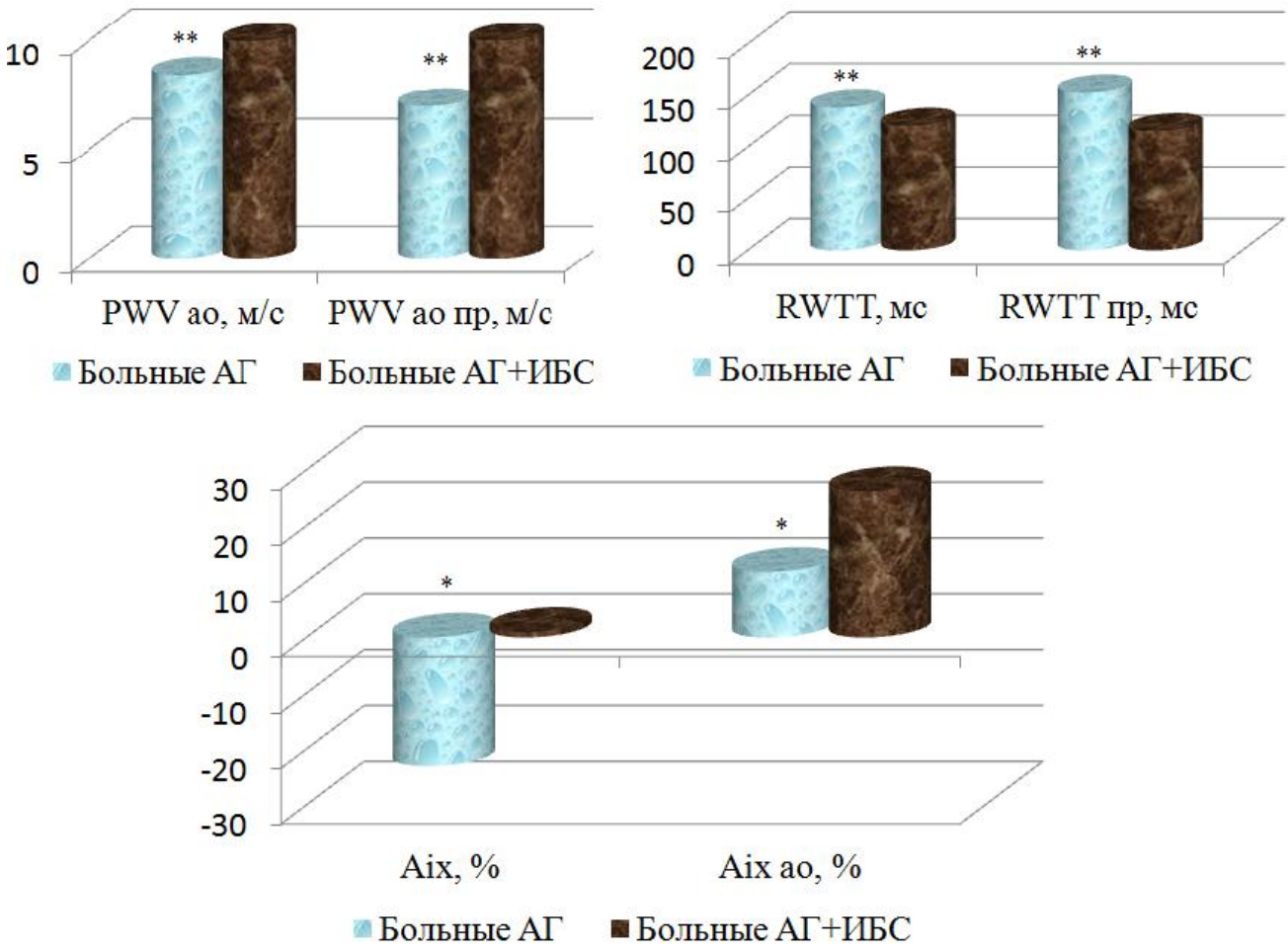


Рисунок 10 – Сравнительная характеристика некоторых параметров сосудистой жесткости по данным СМАД в группах больных АГ и ИБС в сочетании с АГ

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена – *R*, достоверные отличия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

По результатам суточного мониторирования ригидности наличие ИБС приводило к структурным изменениям не только центральных артерий, но и периферического артериального русла, о чем свидетельствует значимое увеличение индекса ригидности артерий (ASI) и периферического Aix у больных ИБС+АГ. Параметры ASI среди указанных лиц составили 172,7 ± 40,3 мм рт.ст., в группе АГ 1–2 степени ASI = 148,2 ± 22,4 мм рт.ст., отличия между ними составили 14,2 % ($p < 0,05$), а значения Aix: –23,08 ± 19,7 и 1 (–24,5; 13) % соответственно ($p < 0,05$). Центральный индекс прироста у больных без ИБС составил 11,8 ± 13,9 %, в группе лиц с сочетанной патологией он увеличился на 14,4 % и находился в пределах 26,2 ± 14,3 % (рисунок 10).

3.3.5. Корреляционные взаимосвязи параметров локальной ригидности сонных артерий у больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС

Анализ параметров локальной жесткости сонных артерий, полученных при использовании УЗ-исследования с технологией эхотрекинга выявил выраженные нарушения структурно-функциональных свойств сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с ИБС. В связи с этим были определены корреляционные взаимосвязи показателей локальной жесткости с возрастом, некоторыми антропометрическими характеристиками (рост, масса тела, ИМТ), длительностью АГ и ИБС.

Из полученных ранее результатов следует, что с возрастом при наличии сопутствующих АГ в сочетании с ИБС происходит увеличение ТКИМ, прогрессируют процессы ремоделирования сосудистой стенки, увеличивается локальный индекс аугментации и параметр P (T1) (рисунок 11).

Данные о взаимосвязи параметров каротидной жесткости с развитием сердечно-сосудистых событий в современной литературе противоречивы.

Согласно результатам исследования Rotterdam Study [51, 177], включавшим 2265 пожилых пациентов, а также the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) (когорта из 6523 лиц среднего возраста) [145, 194] не было выявлено убедительных ассоциаций между ССО и показателями каротидной жесткости. Однако результаты исследования ARIC с участием 15792 человек в возрасте от 45 до 64 лет продемонстрировали, что у пациентов с доказанным анамнезом ИБС показатели каротидной жесткости были достоверно хуже, чем у здоровых лиц [97].

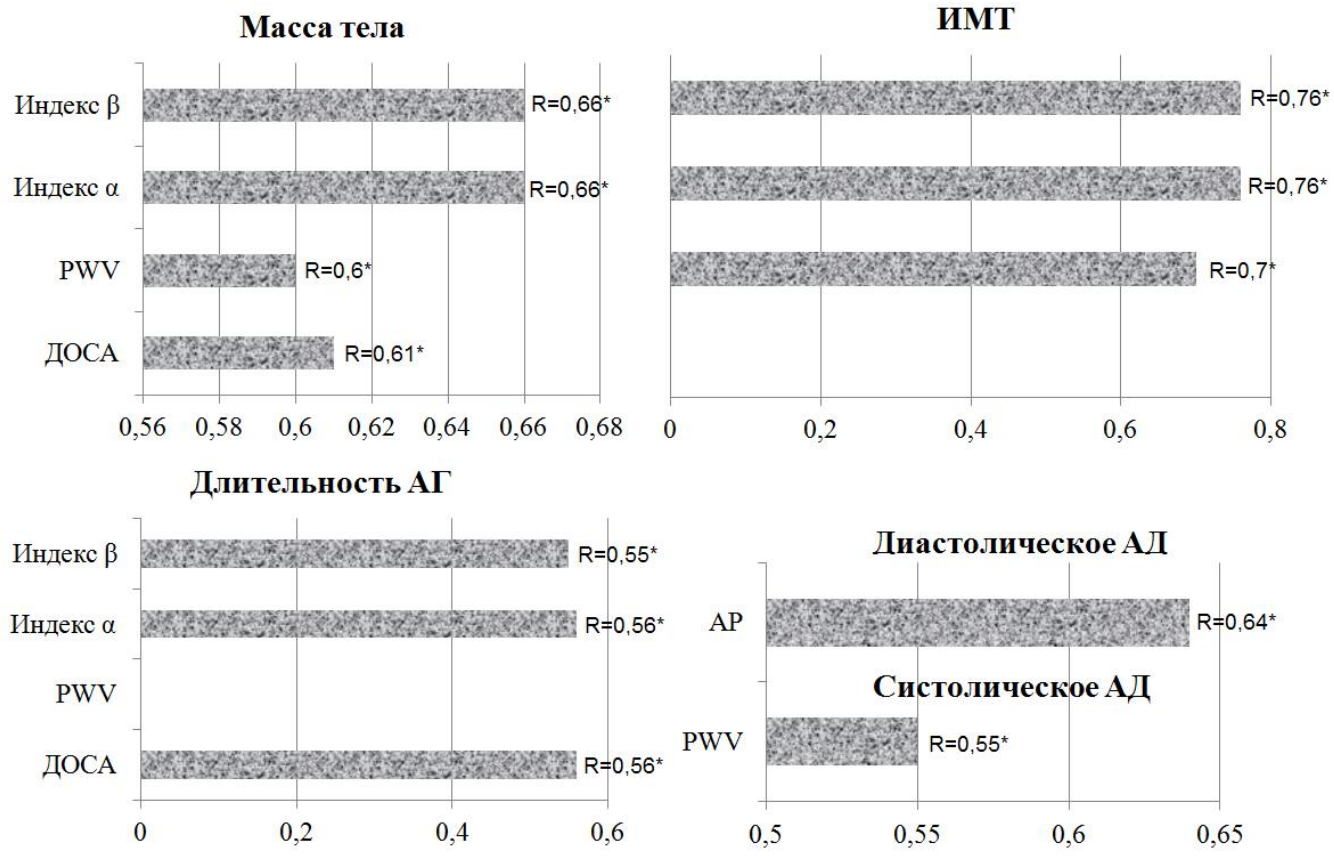


Рисунок 11 – Корреляции параметров локальной жесткости с антропометрическими показателями, длительностью АГ, уровнем САД, ДАД у больных АГ+ИБС

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена – *R*, достоверные отличия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Патогенетические аспекты влияния ригидности на развитие и прогрессирование ИБС состоят в следующем. Во-первых, повышение

жесткости магистральных артерий приводит к увеличению САД и в меньшей степени к регрессу ДАД. Закономерное увеличение ПАД отрицательно сказывается на коронарной перфузии. Во-вторых, ригидные периферические и центральные артерии влекут за собой развитие диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда за счет увеличения постнагрузки.

Интересные результаты были получены при оценке взаимосвязи параметров локальной жесткости с массой тела и ИМТ (см. рисунок 11). Выявлено, что увеличение значений указанных антропометрических характеристик сопровождается более высокими значениями индексов жесткости β, α и PWV сонной артерии. В группе больных с сочетанной патологией выявлена положительная сильная корреляция ИМТ с α и β индексами (R = 0,76, p < 0,05). Получена прямая умеренная взаимосвязь веса и ДОСА.

Из литературных источников известно, что избыток массы тела сопровождается ранним «сосудистым старением». Ключевым моментом является развитие дисфункции эндотелия, повышение синтеза коллагена и развитие гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Нельзя не упомянуть о сопутствующем повышении активности симпатоадреналовой системы, чем обусловлены многие механизмы ремоделирования артерий [33, 34].

Длительность АГ в нашем исследовании определяла степень выраженности сосудистого ремоделирования, достоверно коррелируя с индексами жесткости α и β, а также величиной ДОСА (см. рисунок 11). Уровень САД оказывал прямое влияние на СРПВ, величина ДАД – на давление аугментации (АР) сонной артерии.

Поученные данные позволяют сделать вывод о том, что у больных АГ в сочетании с ИБС возраст оказывал преимущественное влияние на ТКИМ сонных артерий, в то время как антропометрические показатели и длительность АГ были факторами, определяющими локальную сосудистую ригидность.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Многочисленные крупномасштабные исследования продемонстрировали патогенетическую и этиологическую обоснованность применения статинов у больных ИБС. Данная группа препаратов позволяет не только улучшать липидный обмен, но обладает дополнительными «нелипидными» свойствами, что находит подтверждение в работах многих исследователей [4–6]. Спектр плейотропных эффектов статинов многогранен: нормализация функции эндотелия, уменьшение оксидативного стресса и процессов воспаления в сосудистой стенке и др. Атеросклероз – диффузный процесс, затрагивающий различные артерии различной локализации. В современной клинической практике измерение параметров, характеризующих структурно-функциональные свойства артерий, можно использовать не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения.

С целью изучения влияния терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут на липидный профиль и структурно-функциональные свойства артерий в исследование включено 30 больных со стабильной ИБС – стенокардией напряжения II–III функционального класса в возрасте от 35 лет до 71 года. Лечение закончили 25 человек (22 мужчины и 3 женщины), 5 выбыли в связи с низким комплайнсом. Критерии включения и исключения были описаны ранее в главе 2.1.

Таблицы 11, 12 демонстрируют распределение пациентов по возрасту, полу, антропометрическим данным, а также некоторым параметрам анамнеза, влияющим на степень риска ССО.

Таблица 11 – Характеристика пациентов с ИБС (n = 25) ($M \pm SD$)

Показатель	Значение (n = 25)
Возраст (лет)	56,5 ± 9,01
Мужчины, n (%)	22 (88 %)
Женщины, n (%)	3 (12 %)
Вес (кг)	79,1 ± 11,3
ИМТ (вес, кг/ м^2)	27,5 (24,6;30,4)
ЧСС (уд./мин)	70,2 ± 4,6
САД (мм рт.ст.)	128,2 ± 9,8
ДАД (мм рт.ст.)	80,4 ± 7,2

Таблица 12 – Распределение больных ИБС по ряду показателей, определяющих, в том числе степень риска АГ (n = 25)

Показатель	Значение
Мужчины старше 55 лет, n (%) Женщины старше 65 лет, n (%)	14 (56) 0
О-ХС > 5,0 ммоль/л, n (%)	16 (64)
ХС-ЛПНП > 3,0 ммоль/л, n (%)	16 (64)
ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин < 1,2 ммоль/л у женщин, n (%)	7 (31,8) 0
ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)	9 (36)
Длительность АГ (лет)	10 (5; 20)
1 степень АГ, n (%)	7 (28)
2 степень АГ, n (%)	18 (72)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	11 (44)
ИБС: стенокардия напряжения, n (%)	24 (96)
Наличие ИМ в анамнезе, n (%)	13 (52)
Длительность ИБС (лет)	6,4 ± 4,2
КАГ, n (%)	25 (100)
ЧТКА, n (%)	5 (20)
Операции аортокоронарного шунтирования, n (%)	4 (16)
Хроническая СН I–IIA стадий, n (%)	18 (72)

Выявлены сопутствующие ФР: табакокурение – у 12 человек (48 %), отягощенная наследственность по ИБС – у 11 больных (44 %) и НТГ выявлено у одного пациента (4 %).

До начала терапии и через 6 месяцев проводили комплексное лабораторно-инструментальное обследование согласно дизайну. В течение 24-х недель все пациенты получали Аторвастатин-ТЭВА® в фиксированной дозировке 80 мг/сут. В рамках настоящего исследования лечение осуществляли без отмывочного периода, с сохранением ранее назначенной по поводу ИБС и АГ терапии. До включения в программу и на протяжении всего периода наблюдения β-адреноблокаторы принимали 15 человек (60 %), антагонисты кальция – 1 (4 %), дезагреганты – 21 пациент (84 %), нитраты – 12 больных (48 %), иАПФ получали 14 человек (25 %). Следует уточнить, что на протяжении всего периода исследования дозировки вышеперечисленных препаратов принципиально не менялись.

4.1. Динамика биохимических показателей у больных с доказанной ИБС на фоне агрессивной статинотерапии

Как известно, снижение сердечно-сосудистого риска при использовании статинов преимущественно обусловлено влиянием на липидный обмен. Исходные значения параметров липидного спектра составили: О-ХС – 5,6 ± 1,4 ммоль/л; ХС-ЛПНП – 3,5 (2,7;4,0) ммоль/л; ХС-ЛПВП – 1,2 ± 0,3 ммоль/л; ТГ – 1,4 (1,1; 2,0) ммоль/л. Уже через 4 недели терапии (рисунок 12) отмечено достоверное снижение О-ХС и ХС-ЛПНП. К концу первого месяца лечения аторвастатином уровень ХС-ЛПНП < 2,5 ммоль/л был достигнут у 48 % пациентов, через 6 месяцев терапии – у 76 %. Снижение ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л через 24 недели было отмечено у 28 % пациентов. Статистически значимую позитивную динамику ТГ наблюдали через 3 месяца терапии аторвастатином. Достижение уровня ХС-ЛПВП > 1–1,2 ммоль/л отмечено лишь у 20 % лиц, однако в целом по группе показатели ХС-ЛПВП статистически значимо не

менялись. Уровень ХС-ЛПВП через 6 месяцев лечения составил 1,2 ± 0,3 ммоль/л.

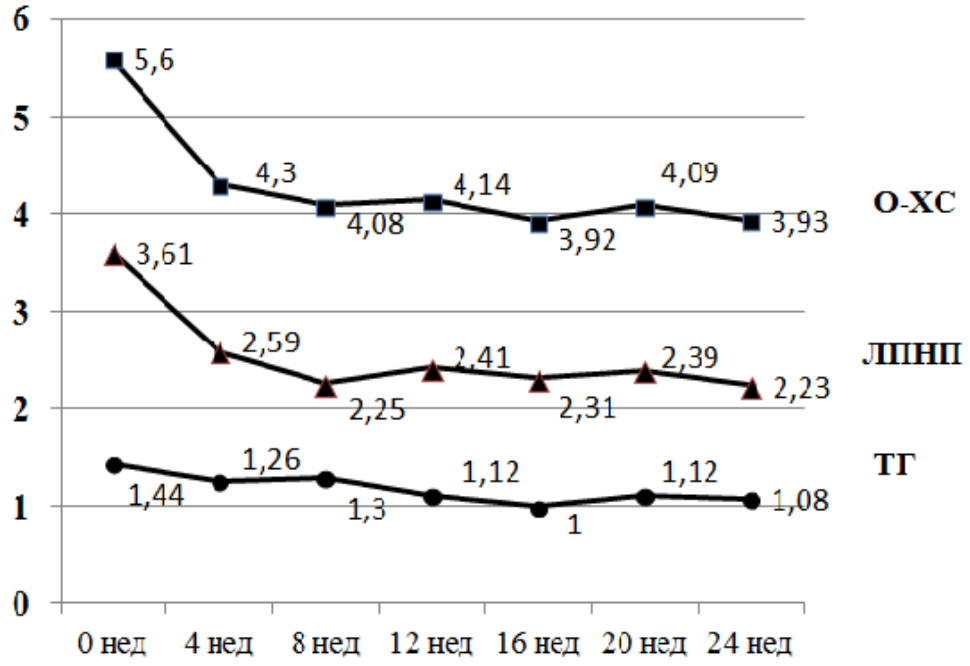


Рисунок 12 – Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии аторвастатином

На фоне 24-недельной терапии выявлено статистически значимое уменьшение уровней О-ХС – на 27 % (p<0,01), ХС-ЛПНП – на 37 % ($p < 0,01$) и ТГ – на 25 % ($p < 0,05$).

Следует отметить, что интенсивная терапия аторвастатином не сопровождалась значимым изменением концентрации печеночных трансаминаз и КФК, что свидетельствует о безопасности проводимой терапии (таблица 13).

По данным многочисленных исследований, статины обладают дополнительными плейотропными эффектами [6, 15, 28, 44, 52, 172, 180]. Позитивное влияние препаратов данной группы на процессы атеросклероза связано отчасти с их противовоспалительными свойствами. В настоящем исследовании изучено влияние ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы на уровень СРБ, так как известно, что СРБ является одним из воспалительных маркеров, который рассматривается в качестве предиктора сердечно-сосудистых

заболеваний

[26, 28]. При анализе лабораторных тестов выявлена статистически значимая положительная динамика снижения СРБ с 3,5 до 1,6 мг/л ($p < 0,02$).

Таблица 13 – Уровень печеночных трансаминаз и КФК на фоне статинотерапии

Показатель	0 недель	12 недель	24 недели	*p*
АЛТ	25,2 (18,2; 29,9)	33,5 (21,9; 39,3)	26,6 (23; 34,8)	нд
АСТ	24,3 ± 8,1	28 (21,5; 34,8)	27,5 ± 8,9	нд
КФК	127,9 ± 51,3	147 ± 74,73	144,6 ± 83,9	нд

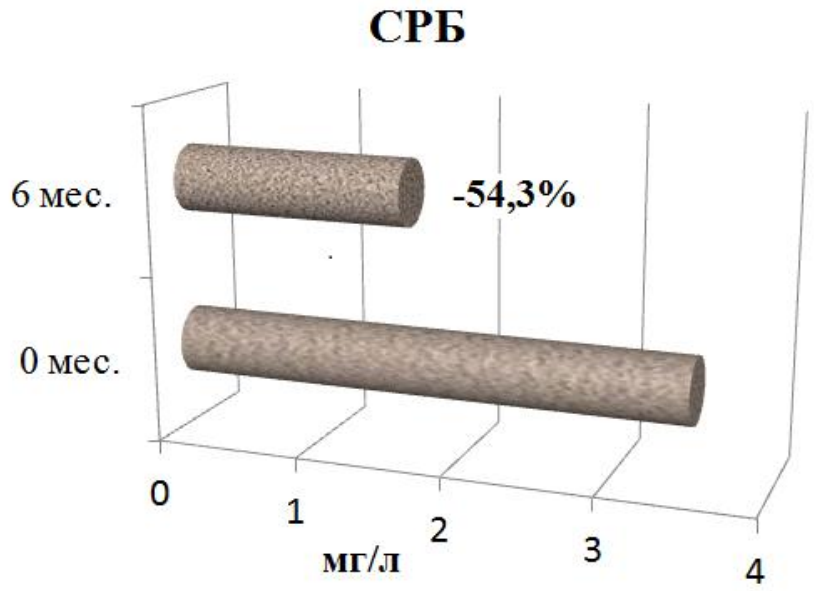


Рисунок 13 – Динамика уровня СРБ на фоне статинотерапии

4.2. Динамика показателей объемной сфигмографии и функции эндотелия у больных с доказанной ИБС на фоне терапии аторвастатином

Увеличение ригидности артерий – еще один независимый предиктор развития ССЗ и их осложнений [19, 46, 47]. «Золотым стандартом» для изучения эластичности сосудистой стенки признано определение каротидно-феморальной СРПВ, регистрируемой аппланационной тонометрией. Плече-

лодыжечная СРПВ, оцениваемая методом объемной сфигмографии, – альтернативный параметр, предложенный японскими исследователями. Она также может выступать в роли предиктора ССО, так как имеет сходные характеристики с аортальной СРПВ [45]. При атеросклерозе происходит увеличение артериальной жесткости, что служит дополнительным неблагоприятным фактором риска развития осложнений у больных с АГ и ИБС [52, 57].

Проведение интенсивной терапии аторвастатином в течение 24-х недель оказало положительное влияние на ряд показателей, характеризующих структурно-функциональные свойства артерий методом объемной сфигмографии.

Согласно данным обследования (таблица 14) до начала лечения показатели плече-лодыжечной PWV 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, помимо улучшения показателей липидного обмена, выявлено достоверное снижение СРПВ в артериях преимущественно эластического типа на 10,5 %, в артериях мышечного типа – на 9,8 % ($p < 0,02$).

Таблица 14 – Динамика показателей региональной жесткости артерий, ТКИМ сонной артерии и ПЗВД в группе на фоне 24-недельного лечения

Показатель	0 недель	24 недели
R-PWV (м/с)	13,3 ± 2,6	11,9 ± 2,0**
L-PWV (м/с)	13,5 ± 2,0	12,1 ± 1,6*
B-PWV (м/с)	7,3 ± 1,58	6,6 ± 1,29**
R-AI (%)	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,2
PWV аорты (м/с)	6,2 ± 3,2	5,6 ± 2,3
$CAVI_1$/L-$CAVI_1$	7,7 ± 1,3	7,1 (6,2; 8,7)
ИРе	1,2 (1,1; 1,6)	1,5 (1,3; 1,7)*
ПЗВД (%)	9,7 ± 6,79	13,5 ± 6,39*
ТКИМ (мм)	1,01 ± 0,15	0,9 ± 0,12**

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

Современные исследования показали, что ЭД выступает в роли раннего маркера развития осложнений у больных артериальной гипертензией [123]. С целью изучения эндотелиальной функции возможно определение тромбомодулина, биодоступности NO, тканевого ингибитора и активатора плазминогена [63, 71, 195]. Однако в клинической практике традиционно используют пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПЗВД) по методике D. Celenmajer. Известно, что наличие гиперхолестеринемии сопровождается снижением показателя ПЗВД по данным различных источников от 2,2 до 4,9 % [61, 102]. В таблице 14 представлена динамика показателей ПЗВД и ТКИМ сонной артерии на фоне фармакотерапии.

До начала лечения у 18 пациентов ПЗВД после стресса была патологической (72 %), на фоне проводимой терапии нарушение показателя выявлено в 6 случаях (24 %) (рисунок 14). При этом по группе в целом отмечалось достоверное увеличение параметра на 28 % ($p < 0,05$).

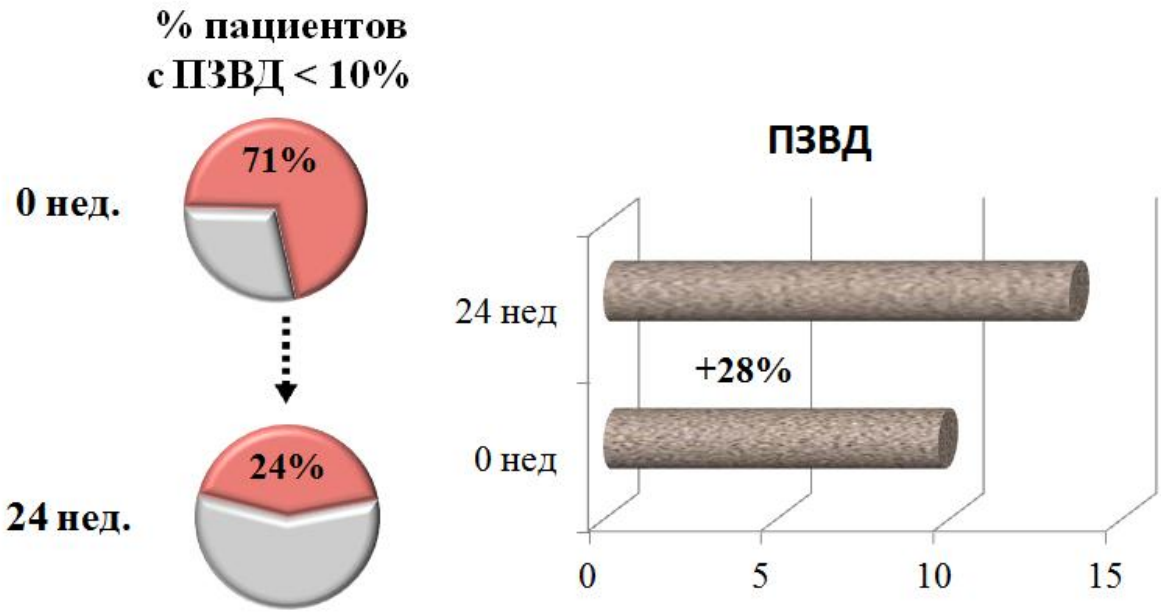


Рисунок 14 – Динамика показателей функции эндотелия
на фоне 24-недельной терапии аторвастатином у больных ИБС

Исходно патологический ИРе в ответ на компрессию сосуда наблюдался

в 45 % случаев, абсолютные значения в группе составили 1,2 (1,1; 1,6). Спустя 24 недели приема максимальной дозы аторвастатина данный показатель превышал значения 1,1 у всех пациентов ($p < 0,05$). Прирост значений ИРе составил 25 % ($p < 0,05$).

Особое внимание следует обратить на анализ показателя ТКИМ сонной артерии – независимого фактора риска ИМ, транзиторных ишемических атак и острое нарушение мозгового кровообращения [62, 69]. До начала лечения данный показатель превышал нормальные значения (> 0,9 мм) у 19 пациентов (76 %) и составил 1,01 ± 0,15 мм. Через 24 недели лечения выявлен достоверный регресс величины ТКИМ на 10 % ($p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с результатами современных исследований, проведенных с использованием ультразвука, где было продемонстрировано, что эффективная гиполипидемическая терапия способна остановить прирост ТКИМ и привести к регрессу данного параметра [115, 117]. Рядом авторов доказано, что применение препаратов, нормализующих липидных обмен, сопровождается улучшением вазорегулирующей функции эндотелия в сроке от четырех недель до трех месяцев [156].

4.3. Динамика показателей СМАД и сосудистой ригидности на фоне терапии аторвастатином

Целью проведения СМАД с анализом суточных параметров артериальной жесткости в группе больных, получающих аторвастатин было изучение структурно-функциональных свойств артерий на фоне лечения. Представляет интерес изучение влияния агрессивной статинотерапии на показатели центрального аортального давления и сосудистую ригидность в группе больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. В таблице 15 представлена динамика показателей центрального АД и сосудистой ригидности по данным суточного мониторирования на фоне проводимого 24-недельного

лечения в группе больных, получающих 80 мг аторвастатина в сутки в течение 6 месяцев.

Таблица 15 – Динамика показателей СМАД и сосудистой ригидности в группе больных с доказанной ИБС на фоне лечения высокими дозами аторвастатина

Показатель	0 недель	24 недели
$САД_{ао}$, мм рт.ст.	117,5 ± 12,5	112,2 ± 10,7
$ДАД_{ао}$, мм рт.ст.	79,5 ± 9,1	75 (67; 79)*
$срАД_{ао}$, мм рт.ст.	97,0 ± 10,9	90,9 ± 11,3
$ПАД_{ао}$, мм рт.ст.	39,6 ± 8,1	39,0 ± 6,9
$PWV_{ао}$, м/с	8,5 ± 0,7	8,2 ± 0,6*
$PWV_{ао\ пр}$, м/с	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 8,0)
RWTT, мс	133 (130; 136)	140,4 ± 9,5*
$RWTT_{пр}$, мс	137,3 ± 15,6	151,3 ± 12,6**
PPA	127,4 ± 8,9	121 (118; 124)*
$PPA_{пр}$	130,5 ± 8,8	130 (126; 134)
$Aix_{ао}$, %	26 (6; 36)	24 (6; 35)
$Aix_{ао\ пр}$, %	10,5 (0,5; 27)	4,5 (–8; 19)*
$САД_{пл}$, мм рт.ст.	124 (117; 140)	121 ± 9,9
$ДАД_{пл}$, мм рт.ст.	79,3 ± 8,2	74,8 ± 8,3
$ПАД_{пл}$, мм рт.ст.	49,5 ± 9,3	46,3 ± 6,9
ASI, мм рт.ст.	140 (121; 180)	140,4 ± 23,8
$ASI_{пр}$, мм рт.ст.	117 (109; 132)	121 (109; 140)
$(dP/dt)_{max}$, мм рт.ст./с	546 (453; 729)	501 (397; 560)**
Aix, %	–11,2 ± 27,2	–16,6 ± 21,2
$Aix_{пр}$, %	–21,1 ± 26,0	–28,9 ± 17,3*

Примечания: * – достоверные отличия между пациентами групп (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$).

Исходные среднесуточные значения периферического АД в исследуемой группе больных не превышают пороговых величин в соответствии с критериями РКО, ESC [16, 51]. Несмотря на тенденцию к снижению значений

САД, ДАД и ПАД, достоверной динамики через 24 недели не выявлено. Как известно, снижение центрального АД играет значимую предиктивную роль в профилактике неблагоприятных кардиоваскулярных событий. На фоне лечения зарегистрировано снижение средних значений $САД_{ao}$ на 4,5 %, $ДАД_{ao}$ – на 5,7 % мм рт.ст., $срАД_{ao}$ – на 6,3 мм рт.ст., $ПАД_{ao}$ – на 1,5 % мм рт.ст., следует уточнить, что только для ДАД в аорте изменения были статистически значимыми (см. таблицу 15).

Положительным результатом на фоне проводимого лечения является достоверный регресс величины центральной СРПВ на 3,5 % ($p < 0,05$). Об улучшении эластических свойств аорты также свидетельствует увеличение времени распространения отраженной волны RWTT и данного параметра, приведенного к ЧСС 60 уд./мин на 5,3 и 9,3 % соответственно ($p < 0,05$).

Известно, что повышение ригидности артерий эластического типа, в частности аорты, приводит к утрате ее амортизирующей функции и сопровождается смещением отраженной волны из диастолы в систолу. Данным феноменом в большей степени обусловлены последующие негативные гемодинамические события. Количественно оценить отраженную волну позволяет индекс аугментации, суточное мониторирование данного параметра дает более объективную картину жесткости сосудов. В настоящем исследовании исходно отмечено патологическое изменение Aix_{ao} и $Aix_{ao\ пр}$ у большинства пациентов. Полученные данные согласуются с результатами исследования Ю. М. Лопатина и соавт., где было установлено, что у мужчин с ИБС корригированный по ЧСС индекс прироста и СРПВ в аорте были достоверно выше, чем в контрольной группе [36]. На фоне лечения аторвастатином выявлено достоверное снижение значений центрального Aix, приведенного к ЧСС с 10,5 до 4,5, что составило 42,9 % ($p < 0,05$).

В отличие от Aix_{ao}, периферический индекс прироста исходно у большинства пациентов имел отрицательные значения. Выявленная закономерность может свидетельствовать о том, что наличие дислипидемии,

ИБС и АГ в большей степени приводят к альтерации центральных эластических артерий по сравнению с периферическим руслом. Тем не менее коррекция дислипидемии и противовоспалительные свойства статинов привели к достоверному регрессу периферического Aix, корригированного по ЧСС на 27 % ($p < 0,05$).

Полученная статистически значимая динамика снижения амплификации пульсового АД – РРА от 127,4 до 121 (–5 %) является закономерной, если учитывать изменения, который претерпевал индекс аугментации. Наряду с этим данный параметр напрямую зависит от величины ПАД в аорте и плечевой артерии. Данные таблицы 15 демонстрируют отсутствие изменений со стороны центрального ПАД и тенденцию к снижению $ПАД_{пл}$. Положительное влияние статинов на периферические артерии отражает выявленное уменьшение скорости нарастания АД в плечевой артерии $(dP/dt)_{max}$ на 8,2 %. Учитывая вышеизложенное, можно констатировать наличие позитивного влияния проводимой терапии на характеристики отраженной волны. Выявленные изменения в целом свидетельствуют об улучшении параметров центральной и периферической гемодинамики, а также региональной жесткости.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА СОСУДИСТУЮ РИГИДНОСТЬ ТЕРАПИИ ОЛМЕСАРТАНОМ У БОЛЬНЫХ С ДОКАЗАННОЙ ИБС В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ

5.1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА С ОЦЕНКОЙ ВЛИЯНИЯ НА ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОЙ РИГИДНОСТИ ПО ДАННЫМ СМАД

В развитие ИБС вносят вклад факторы риска, из которых АД – один из наиболее значимых. Следует отметить, что при увеличении САД до 140 мм рт.ст. и выше отчетливо возрастает взаимосвязь между частотой возникновения ИБС и уровнем АД. Исследования последних лет показали, что среди факторов риска развития ИМ около 25 % принадлежит АГ [39]. Ключевую роль в патогенезе АГ, а также развитии поражения органов-мишеней, в частности сосудистой стенки, играет РААС. Основные отрицательные эффекты обусловлены выработкой АТ-II. Они проявляются в инициации оксидативного стресса и процессов воспаления в артериальной стенке, что впоследствии приводит к эндотелиальной дисфункции и запуску процессов формирования атеросклеротической бляшки. Механизм действия сартанов осуществляется посредством блокады связывания AT_1-рецепторов с АТ-II, тем самым оказывается прямое ингибирующее влияние на компоненты РААС.

Для оценки влияния одного из наиболее интересных представителей класса БРА – олмесартана медоксомила (Кардосал®), на структурно-функциональные свойства артерий у больных ИБС в сочетании с АГ было проведено настоящее исследование.

Средний возраст пациентов составил 56,3 ± 7,5 лет, вес 82,6 ± 17,4 кг, ИМТ 29,9 кг/м^2, рост 165,3 ± 7,38 см. Из включенных в исследование 25 человек четверо выбыли в связи с низкой приверженностью к лечению, один – из-за неэффективности терапии. Лечение закончили 20 человек (10 мужчин и 10 женщин).

Несмотря на равное распределение лиц в группе по половому признаку, 80 % женщин относились к возрастной группе старше 65 лет, в то время как преобладающее количество лиц мужского пола были моложе 55 лет. Данная закономерность лишь подтверждает показатели мировой статистики о превалирующем влиянии возраста на риск развития АГ и ИБС в мужской популяции. В полном соответствии с сердечно-сосудистым континуумом пусковую роль в подавляющем большинстве случаев играло повышение значений АД, поэтому средняя длительность ИБС в группе уступала по продолжительности анамнезу АГ. Распределение больных по некоторым параметрам, определяющим степень риска ССО, представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение больных ИБС в сочетании с АГ по ряду показателей, определяющих в том числе степень риска АГ (n = 20)

Показатель	Значение
Мужчины старше 55 лет, *n* (%) Женщины старше 65 лет, *n* (%)	4 (40) 8 (80)
О-ХС > 5,0 ммоль/л, *n* (%)	12 (60)
ХС-ЛПНП > 3,0 ммоль/л, *n* (%)	11 (55)
ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, *n* (%)	2 (20) 4 (40)
ТГ > 1,7 ммоль/л, *n* (%)	10 (50)
Длительность АГ (лет)	15 (9; 20)
1 степень АГ, *n* (%)	3 (15 %)
2 степень АГ, *n* (%)	17 (85 %)
Семейный анамнез ранних ССЗ, *n* (%)	8 (40)
ИБС: стенокардия напряжения, *n* (%)	14 (70)
Наличие ПИКС, *n* (%)	10 (50)
Длительность ИБС (лет)	6,1 ± 3,2
КАГ, *n* (%)	11 (55)
ЧТКА, *n* (%)	2 (10)
Операции аортокоронарного шунтирования, *n* (%)	3 (15)
Хроническая СН I–IIA стадий, *n* (%)	20 (100)

Несмотря на то, что больные в основном находились на постоянной медикаментозной терапии статинами, у большинства из них выявлены те или иные признаки дислипидемии. Средние значения параметров липидного обмена до начала лечения составили: О-ХС – 5,5 ± 1,3 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 3,4 ± 1,2 ммоль/л, ТГ – 2,1 ± 0,8 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 1,2 ± 0,2 ммоль/л.

Липидный спектр соответствовал целевым уровням для больных очень высокого риска лишь у четырех пациентов (20 %). На этапе включения проводили исследование дополнительных показателей крови: глюкоза – 6,2 ± 0,2 ммоль/л, СРБ – 2,94 ± 1,8 мг/л, АЛТ – 30,9 ± 10,2 ЕД и АЛТ – 28,9 ± 8,6 ЕД, креатинин – 95,0 ± 14,7 ммоль/л. Через 6 месяцев лечения достоверных изменений указанных биохимических параметров не отмечено.

Дважды (до начала лечения и по его окончании) проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Эффективность терапии оценивали ежемесячно на каждом визите по результатам офисного измерения АД. Следует уточнить, что лечение осуществляли без отмывочного периода, с сохранением ранее назначенной по поводу ИБС и АГ терапии (критерии исключения указаны в главе 2). Пациенты принимали следующие группы препаратов: 100 % – дезагреганты, 65 % – β-блокаторы, 70 % – статины, 30 % – пролонгированные нитраты, 20 % – мочегонные и 30 % – антагонисты кальция. Тем не менее у всех лиц, включенных в исследование, проводимая ранее антигипертензивная терапия не позволяла достичь целевых значений АД. Назначение БРА – олмесартана – проводилось с целью коррекции степени АГ, а также в связи с их патогенетической обоснованностью при лечении пациентов высокого и очень высокого риска. На протяжении всего периода наблюдения дозы препаратов сопутствующей терапии принципиально не менялись.

Лечение начинали с 20 мг/сут, через 4 недели при недостаточной эффективности терапии дозировку увеличивали до максимальной – 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 сут получали 17 человек, 20 мг в сут – 2 пациента. Достоверную положительную динамику офисного САД наблюдали к 4-й неделе, ДАД – к 8-й неделе лечения, в последующем гипотензивный эффект сохранялся в течение всего периода терапии (рисунок 15). Через 6 месяцев офисные значения АД составили: САД – 125 (120; 132,5) мм рт.ст., ДАД – 80 ± 5,1 мм рт.ст., что соответствует регрессу на 15 % ($p < 0,05$) и 11 % соответственно ($p < 0,01$). Важным положительным моментом явилась хорошая переносимость кардосала – за весь период наблюдения нежелательных побочных эффектов не отмечено.

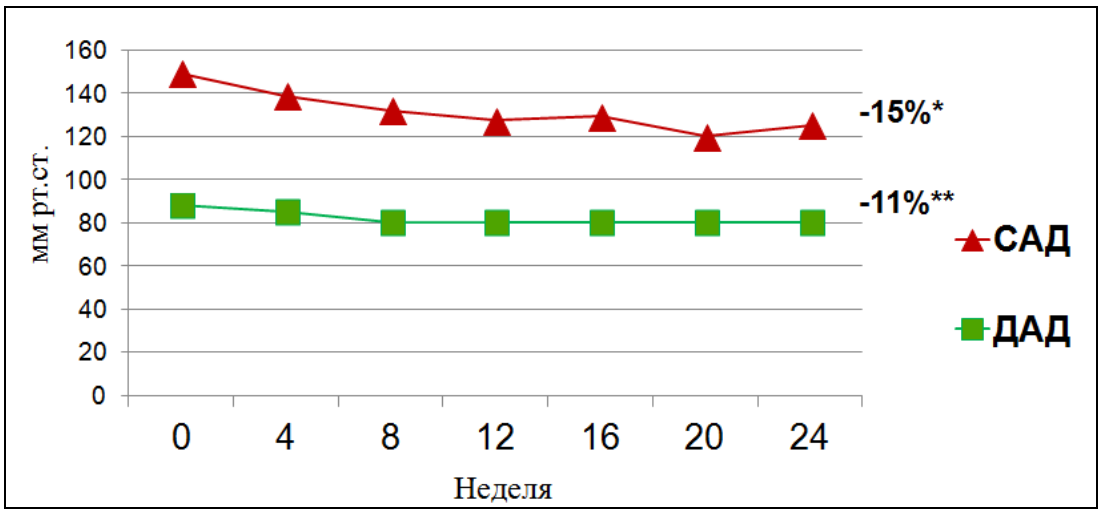
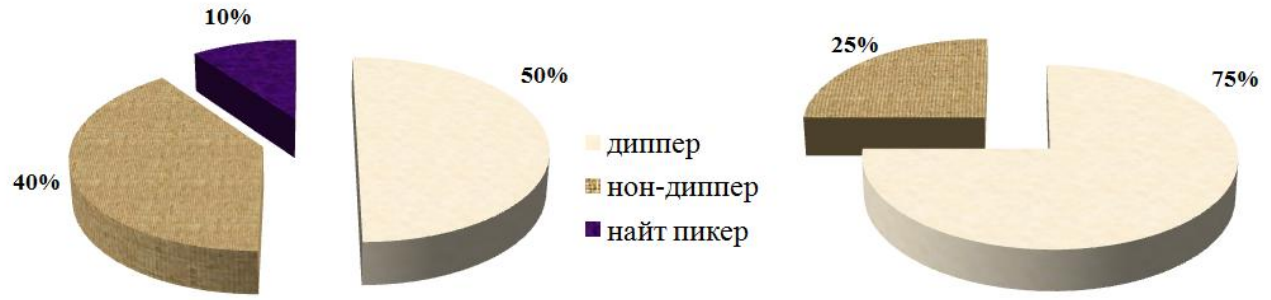


Рисунок 15 – Динамика показателей офисного АД
на фоне 24-недельной терапии олмесартаном

Суточное мониторирование выявило аналогичную офисным значениям, достоверную динамику регресса АД. До начала лечения среднесуточные значения САД, ДАД составили 143,2 ± 10,1 мм рт.ст. и 86,4 ± 8,3 мм рт.ст. соответственно. Через 24 недели лечения, по данным амбулаторного СМАД, выявлено снижение САД до 128,4 ± 9,9 мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД до 80 (73; 82,5) мм рт.ст. ($p < 0,05$) соответственно.

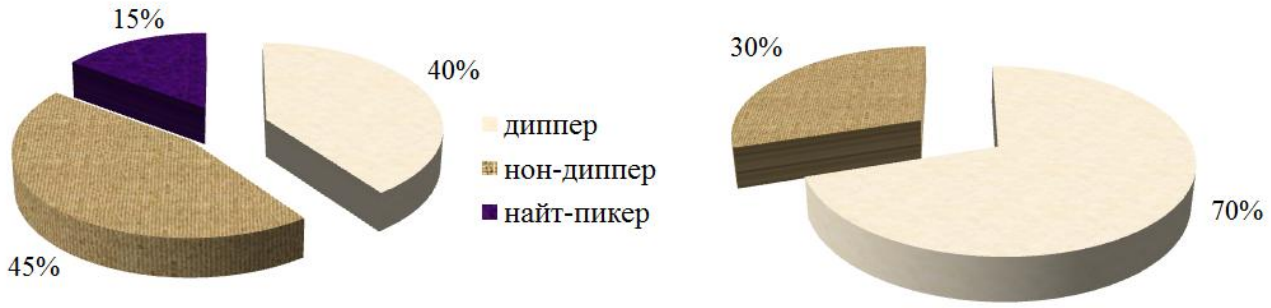
Использование СМАД позволило проанализировать особенности циркадного ритма АД в группе. Известно, что наличие патологического профиля АД («нон-диппер» и «найт-пикер») характеризуется отсутствием достаточного снижения АД в ночное время и является предиктором сердечно-сосудистой смертности.

Среди обследованных лиц на момент включения в исследование количество больных с патологическим профилем по САД составило 50 %, по ДАД – 60 %. К типу «нон-диппер» по уровню САД и ДАД относились – 40 и 45 % соответственно, 10 и 15 % имели суточный профиль «найт-пикер» (рисунок 16, 17).



а) *б*)

Рисунок 16 – Распределение больных по типу суточного профиля САД до лечения (*а*) и на фоне терапии (*б*)



а) *б*)

Рисунок 17 – Распределение больных по типу суточного профиля ДАД до лечения (*а*) и на фоне терапии (*б*)

Через 24 недели лечения количество «дипперов» по САД увеличилось с 50 до 75 %, по уровню ДАД – с 40 до 70 %. Все пациенты с профилем «найт-пикер» на фоне терапии перешли в «нон-дипперы» (см. рисунки 16, 17), что свидетельствует о положительном влиянии кардосала на суточный профиль АД. Группой российских авторов также изучалась эффективность олмесартана, но при лечении больных ишемическим инсультом. Получены аналогичные данные о способности олмесартана не только нормализовать суточный профиль АД, но и оказывать выраженное влияние на уровень АД в ночное время [113].

Известно, что воспаление – один из главных факторов прогрессирования атеросклероза, играющих определенную роль в патогенезе сосудистых осложнений, а маркеры воспаления вызывают дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Доказательства наличия у олмесартана противовоспалительных свойств, не связанных непосредственно с влиянием на уровень АД, получены в исследовании EUTOPIA [121]. Нами выявлена только тенденция к снижению СРБ с 2,9 ± 1,8 до 2,3 ± 1,5 мг/л. До начала лечения и на протяжении всего периода наблюдения 70 % больных получали статины в средних терапевтических дозах, чем, вероятно, обусловлено отсутствие достоверных изменений указанного показателя. Соответственно исходный уровень СРБ в группе был невысокий.

Согласно результатам Фрамингемского исследования ПАД – значимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13, 16]. Установлено, что прогностическое значение имеет уровень ПАД в плечевой артерии более 53 мм рт.ст. [129, 150]. Исходно в группе больных АГ в сочетании с ИБС средний уровень $ПАД_{пл}$ составил 56,7 ± 8,1 мм рт.ст. Среднесуточные значения данного параметра до лечения у 70 % обследованных были патологическими. В среднем по группе данный параметр уменьшился на 5,4 мм рт.ст. Важно отметить положительные результаты проводимого лечения: через 6 месяцев

приема кардосала число пациентов с патологическим значением $ПАД_{пл}$ уменьшилось до 6 человек (30 %).

Интересные результаты выявлены при анализе динамики ЧСС. На фоне терапии кардосалом через 6 месяцев получен достоверный регресс значений ЧСС от 74,4 ± 9,9 до 68,4 ± 8,8 уд./мин ($p < 0,05$). Из литературных источников известно, что увеличение АД на 0,7 мм рт.ст. приводит к повышению ЧСС на 10 уд./мин [159]. Следовательно, улучшение суточных значений ЧСС на фоне приема олмесартана в настоящем исследовании, вероятно, обусловлено нормализацией АД.

Имеются данные о высоком предиктивном значении центральных аортальных показателей САД, ДАД и ПАД, что диктует более активное изучение указанных характеристик в клинической практике [43, 197]. В исследовании CAFE-ASCOT продемонстрировано, что у 64–70 % пациентов с нормальными значениями плечевого САД аналогичный показатель в аорте соответствовал АГ 1 степени [197]. Важно отметить, что снижение центрального АД играет значимую роль для прогноза кардиоваскулярных событий, с этой точки зрения влияние отдельных антигипертензивных препаратов на центральное и плечевое АД не является одинаковым.

На момент включения в исследование средние значения $САД_{ао}$ в группе составили 130,7 ± 9,3 мм рт.ст., $ДАД_{ао}$ – 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 (рисунок 18): $САД_{ао}$ – 120,9 ± 10,0 мм рт.ст., $ДАД_{ао}$ – 78,4 ± 8,5 мм рт.ст., $срАД_{ао}$ – 97,2 ± 8,6 мм рт.ст., регресс составил 7,5; 8,3 и 9,4 % соответственно ($p < 0,01$).

Параллельно уменьшению $САД_{ао}$ на 9,8 мм рт.ст. выявлено изменение показателя $PWV_{ао}$ на 1 м/с (регресс составил 10,3 % от исходного уровня, $p < 0,01$). Величина $PWV_{ао}$ до лечения соответствовала 9,7 ± 1,3 м/с, $PWV_{ао\ пр}$ – 9,5 (8; 12) м/с. К моменту окончания лечения получено достоверное снижение

данных показателей до 8,7 ± 1,1 и 8,0 (7,0; 9,0) м/с соответственно (рисунок 18).

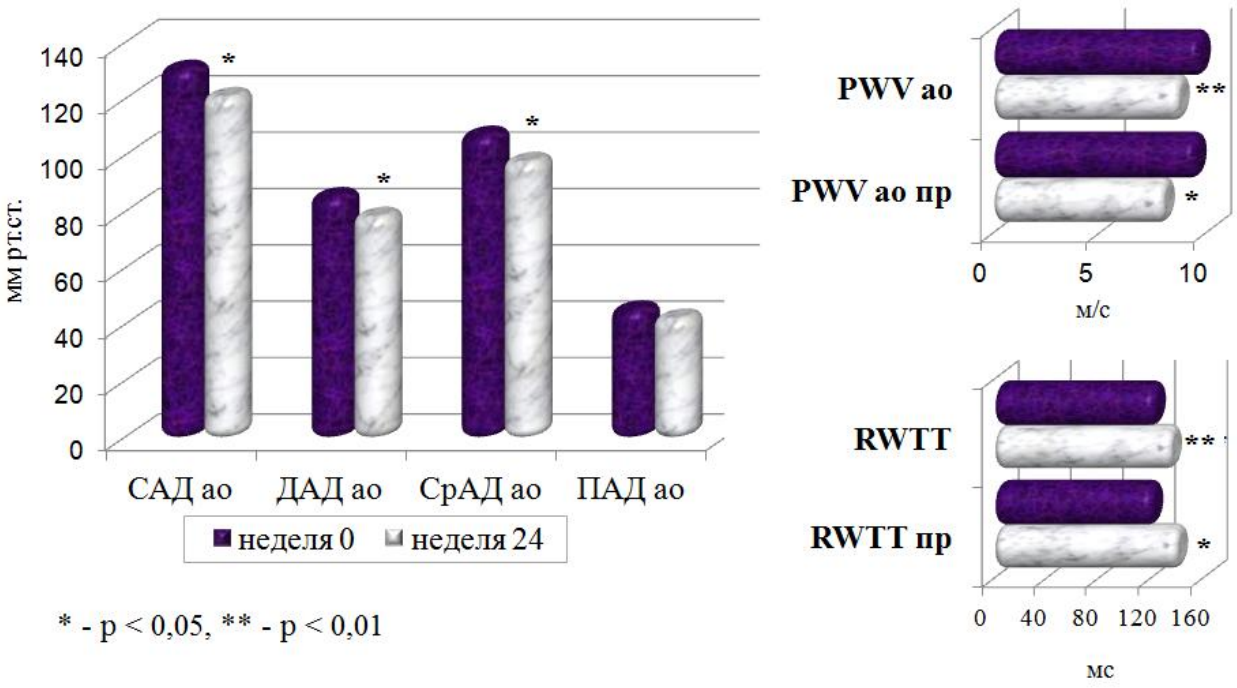


Рисунок 18 – Динамика показателей суточного мониторирования ригидности на фоне терапии олмесартаном

Следует отметить, что в исследовании O'Rourke доказана следующая закономерность: уменьшение СРПВ в аорте на 1,6 м/с эквивалентно улучшению функционального состояния сосудистой стенки на 15 лет [107, 111].

Несомненно, что снижение риска ССО достигается не только за счет снижения цифр АД до целевых значений, но и благодаря органопротекции, которая обусловлена как прямым положительным влиянием на гемодинамику, так и различными тканевыми эффектами препаратов класса БРА, которые не связаны с регрессом АД. В нашем исследовании основное внимание было обращено на сосудистые эффекты олмесартана медоксомила.

Терапия кардосалом сопровождалась позитивным влиянием на величину отраженной от периферии ПВ, что подтверждается достоверным снижением аортального Aix от 28, 6 ± 12,5 % до 18,4 ± 15,8 %, $p < 0,01$ (рисунок 20).

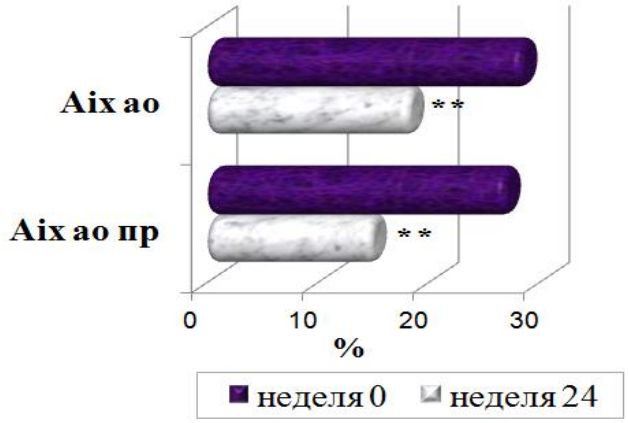


Рисунок 19 – Динамика индекса аугментации в аорте
на фоне терапии олмесартаном

Положительным моментом проводимой терапии явилось увеличение времени распространения отраженной волны в аорте RWTT на 8,9 %, а также данного параметра, корригированного по ЧСС, на 13,5 % (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика суточных показателей периферической ригидности на фоне 24-недельной терапии олмесартаном

Показатель	0 недель	24 недели	*p*
ЧСС уд./мин	74,4 ± 9,9	68,4 ± 8,8	$p < 0,05$
ASI, мм рт.ст.	179,3 ± 38,1	148,1 ± 29,6	$p < 0,05$
$ASI_{пр}$, мм рт.ст.	158,1 ± 50,6	139,8 ± 39,2	нд
$(dP/dt)_{мах}$, мм рт.ст./с	586,5 (540; 693)	565,4 ± 104,4	нд
Aix, %	–7,8 ± 18,9	–16 ± 19,6	нд
$Aix_{пр}$, %	–16,9 ± 17,2	–19,5 (–34,5; –13,5)	нд
RWTT, мс	123,4 ± 11,6	135,6 ± 12,7	$p < 0,01$
$RWTT_{пр}$, мс	121,4 ± 23,4	140,3 ± 27,4	$p < 0,05$

PPA	123,4 ± 5,5	121 (117,5; 125,5)	нд
$PPA_{пр}$	124,4 ± 4,1	125,5 ± 8,1	нд

Кроме того, регистрировалась среднесуточная положительная динамика показателя ASI (регресс на 17,4 %, $p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении структурно-функциональных свойств периферического артериального русла. Полученные результаты согласуются с данными исследования LIFE, где выявлено значимое влияние БРА на сосудистое ремоделирование [107].

5.2. Динамика показателей объемной сфигмографии у больных с доказанной ИБС в сочетании с артериальной гипертензией на фоне терапии олмесартаном

Известно, что в перечень обследований, рекомендованных для пациента с АГ, входит определение СРПВ [54]. Увеличение данного параметра является маркером повышенной артериальной ригидности и служит дополнительным фактором риска развития осложнений у больных АГ и ИБС. По результатам объемной сфигмографии на аппарате VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) средние показатели по группе для R-PWV составили: 15,9 ± 2,7 м/с и 15,5 ± 2,3 м/с для L-PWV (таблица 18). На фоне лечения отмечали достоверный регресс значений СРПВ по артериям преимущественно эластического типа справа и слева (R-PWV и L-PWV) на 11,9 и 11,6 %, $p < 0,05$. Позитивное влияние олмесартана на структурно-функциональные свойства магистральных артерий подтверждает снижение СРПВ в аорте на 19,4 %, наряду с этим СРПВ по артериям мышечного типа не претерпевала статистически значимых изменений.

Таблица 18 – Динамика показателей региональной жесткости на фоне терапии олмесартаном

Показатель	0 месяцев	6 месяцев	*p*
R-PWV, м/с	15,9 ± 2,7	14,0 ± 2,6	0,01
L-PWV, м/с	15,5 ± 2,3	13,7 ± 2,3	0,01

B-PWV, м/с	7,4 ± 1,8	7,0 ± 1,7	0,23
PWV в аорте, м/с	9,3 ± 2,5	7,5 ± 2,6	0,01
R-AI, %	1,1 ± 0,1	1,0 (0,96; 1,1)	0,21
$CAVI_1$	9,6 ± 2,5	8,7 ± 1,9	0,01
L-$CAVI_1$	8,6 (7,7; 10,6)	8,2 ± 2,5	0,01

В исследовании Я. А. Орловой показано, что у мужчин с ИБС $СРПВ_{пл}$ является независимым маркером стенозирующего процесса в коронарных артериях [60]. Полученные в нашем исследовании данные согласуются с вышеизложенным.

В ряде исследований выявлена корреляция индекса жесткости CAVI с тяжестью поражения коронарных артерий и систолической функцией при ИБС [150,157, 170]. Данные таблицы 18 демонстрируют патологические значения указанного параметра до начала лечения. Через 24 недели получена достоверная динамика уменьшения величины $CAVI_1$ на 9,3 %, L-$CAVI_1$ – на 5,2 % ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными мета-анализов, в которых подтверждено позитивное влияние БРА на ригидность артерий и независимость данных свойств от снижения уровня АД [162, 178].

5.3. Динамика показателей локальной ригидности и ТКИМ сонных артерий у больных с доказанной ИБС в сочетании с артериальной гипертензией на фоне терапии олмесартаном

Исследование локальной жесткости ультразвуковым методом с применением дополнительной опции эхотрекинга является относительно новым и перспективным методом. Измерение ТКИМ и характеристик локальной ригидности проводили на правой и левой сонной артериях. Поскольку достоверных различий между значениями справа и слева не выявлено, представлены результаты измерений на левой сонной артерии.

Из литературных источников известно, что физиологический прирост ТКИМ с возрастом составляет 1–5 микрон в год. Патологическое увеличение

данного параметра происходит при наличии АГ, сахарного диабета, избыточной массы тела, дислипидемии, а также при курении [101, 102]. Пороговая величина ТКИМ сонных артерий для людей в возрасте 50–59 лет по данным эхотрекинга соответствует 500–590 μм [101]. Данные таблицы 19 демонстрируют увеличение данного показателя у больных ИБС в сочетании с АГ до 773,6 ± 155,7 μм. На фоне 24-недельной фармакотерапии отмечен регресс каротидного атеросклероза на 4,8 % (–37,3 μм, $p < 0,05$).

Таблица 19 – Показатели ТКИМ и локальной ригидности по данным ультразвукового исследования сонных артерий ($n = 20$)

Показатель	0 недель	24 недели
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*
AP, 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)

Примечания. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (*M* ± *SD*) при нормальном распределении; медианы и интерквартильного интервала (*Me* (Q25 %, Q75 %)) – асимметричном распределении.

Способность олмесартана влиять на процессы сосудистого ремоделирования подтверждают результаты исследования VIOS: на фоне лечения выявлено уменьшение соотношения «стенка / просвет сосуда» до практически нормальных показателей [185]. В другом исследовании через два

года лечения олмесартаном в дозе 20–40 мг получен регресс ТКИМ, а также объема больших атеросклеротических бляшек [182].

Параллельно нормализации офисных значений АД терапия кардосалом благоприятно влияла на показатели локального АД сонных артерий: снижение loc P sys и loc P dia на 13,5 и 11 % ($p < 0,05$) соответственно (таблица 19).

Прямым гемодинамическим эффектом коррекции цифр АД является уменьшение нагрузки на жесткие компоненты артериальной стенки, что сопровождается пассивным снижением СРПВ. Таким образом, закономерным следствием снижения локального АД и величины P(T1) на 9,5 мм рт.ст. явилось уменьшение каротидной PWV на 1,6 м/с (регресс составил 17 %, $p < 0,05$).

Индексы жесткости α и β характеризуют способность артериальной стенки к сопротивлению деформации под воздействием ПВ и АД. По данным зарубежных исследователей, средние значения β для здоровых лиц в возрастном диапазоне 50–59 лет составляют 9,6 ± 3,2 [95, 97, 98]. Исходно в группе больных с сочетанием АГ и ИБС средние значения β составили 13,6 (11,0; 18,5), лишь у 10 % больных данный параметр соответствовал норме. На фоне лечения олмесартаном выявлено снижение индекса α на 19,4 % ($p < 0,05$), индекса β – на 19,9 % ($p < 0,01$), что, вероятно, обусловлено плейотропными эффектами терапии.

О благоприятном воздействии кардосала на процессы сосудистого ремоделирования свидетельствует достоверный прирост коэффициента поперечной податливости (СС) на 3,3 % ($p < 0,05$). Полученные позитивные эффекты влияния терапии олмесартаном на основные показатели локальной ригидности подтверждают вазопротективные свойства препарата, обусловленные блокадой патологических компонентов РААС и противовоспалительной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной проблемой мирового здравоохранения являются сердечно-сосудистые заболевания, которые сохраняют лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности населения [186]. Старение населения, возрастающая доля факторов риска, таких как курение, избыточная масса тела, сахарного диабета 2 типа приводят к более раннему развитию атеросклероза, АГ и ИБС. Этим обусловлен активный интерес к углубленному изучению патогенеза указанных болезней, а также поиск и внедрение методик, позволяющих точно определять риск развития заболеваний и их осложнений [131, 142, 170, 186].

Данные мировой статистики свидетельствуют, что АГ страдает 41 % взрослого населения развитых стран, в нашей стране распространенность гипертонии достигает 40,8 % [1, 39]. Встречаемость сочетания АГ и ИБС среди амбулаторных больных с ССЗ, по данным российского исследования ПРЕМЬЕР, составляет 67 %, что обусловлено общностью этиопатогенетических механизмов [39]. Коморбидность указанных нозологий подтверждается данными международных исследований. По данным регистра REACH, повышенное давление у больных ИБС встречается даже чаще, чем нарушение липидного обмена [186]. Для снижения смертности от сердечно-сосудистой патологии необходимо дальнейшее углубленное изучение основных патогенетических механизмов развития АГ и ИБС и комплексное воздействие на наиболее важные из них.

Взаимосвязь между развитием бессимптомного ремоделирования артерий и манифестом кардиоваскулярной патологии впоследствии многократно доказана [8, 9, 35, 41, 42]. Повышение цифр АД и атеросклероз запускают патологические структурно-функциональные изменения и усугубляют возрастные процессы в артериях. Как известно, структура сосудистой стенки физиологически меняется при старении, что обусловлено развитием артериосклероза. Данные изменения, обусловленные инволютивной перестройкой и гемодинамической нагрузкой, проявляются диффузной

гипертрофией артериальной стенки и дилатацией сосудов, прежде всего аорты и ее крупных ветвей. С возрастом происходит снижение сердечного выброса и увеличение объема, емкости аорты и всего артериального русла, что нивелирует возможные гемодинамические последствия структурной перестройки сосудов [7, 72]. Установлено, что процессы старения затрагивают сосуды эластического типа в большей степени, чем мышечного. Максимальные изменения касаются крупных артерий эластического и мышечно-эластического типа, причем они развиваются независимо от прогрессирования атеросклероза [195]. Основные процессы происходят в медиальном и внутреннем слоях артерий. Эндотелиальные клетки интимы меняют размер и форму, прогрессивно ухудшается их функция. Отмечается утолщение эндотелиального слоя за счет увеличения соединительной ткани, происходит отделение эндотелиальных клеток от гладкомышечных, что проявляется развитием эндотелиальной дисфункции. В медиальном слое артерий развивается дегенерация эластических волокон, которая обусловлена накоплением коллагена, базального вещества и явлениями кальцификации. В возрастном диапазоне 20–80 лет в грудной аорте человека содержание растяжимых эластических волокон уменьшается на 37 %, а более жестких коллагеновых увеличивается на 51 % [125, 195]. Следствием вышеописанных процессов является увеличение внутреннего и наружного диаметров, толщины стенки сосудов, что приводит к снижению растяжимости крупных артерий.

В отличие от аорты и сонных артерий, структурно-функциональные характеристики бедренных, лучевых и плечевых артерий на протяжении жизни у взрослых меняются незначительно. Это обусловлено тем, что в результате действия сильного пульсирующего напряжения на стенки магистральных сосудов происходит разрыв волокон эластина и разрушение медиального слоя [18, 143].

Как отмечалось выше, в мышечных артериях верхних и нижних конечностей ригидность и СРПВ с возрастом увеличиваются незначительно, что контрастирует с выраженными изменениями в аорте. $СРПВ_{кф}$ – показатель,

характеризующий состояние сосудов, изменяется более чем на 100 % по сравнению с любым другим, за исключением аортального сопротивления, с которым он высоко коррелирует.

На современном этапе развития медицинской науки существует множество методик и соответственно показателей, оценивающих сосудистую жесткость. В настоящей работе изучено три вида жесткости в популяции здоровых лиц в возрасте 30–39, 40–49 и 50–60 лет. СРПВ, как основной маркер жесткости, изучена на локальном и региональном уровне. Выявлено, что каротидная СРПВ, по данным эхотрекинга, и аортальная, полученная методом объемной сфигмографии, достоверно возрастали после 50 лет, среди лиц от 30 до 50 лет достоверных отличий не установлено. Тогда как при анализе суточных показателей аортальной СРПВ методикой Vasotens значения в подгруппах были практически одинаковыми.

Как известно, СРПВ – это функциональный параметр, отражающий эластические свойства сосуда. Внушительная доказательная база демонстрирует, что ее увеличение является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [135, 149, 176]. Показано, что локальная СРПВ в сонной артерии высокодостоверно коррелирует с аортальной СРПВ, измеренной методом аппланационной тонометрии [27, 93, 138]. Однако следует уточнить, что данные соотношения можно экстраполировать только на группы здоровых лиц, в то время как при наличии АГ, ИБС и СД аорта поражается в большей степени, чем каротидные артерии [142, 144].

Наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на СРПВ и индекс аугментации в здоровой популяции, является возраст [94, 95]. В современной литературе ограничены данные по нормативным показателям для параметров, изучаемых эхотрекингом. Учеными одной из французских клиник проведено многолетнее исследование по анализу каротидной СРПВ у практически здоровых лиц, имеющих ФР. Согласно опубликованным результатам значения локальной СРПВ прогрессивно увеличиваются при старении, максимальным

пороговым значением рекомендовано считать величину 12 м/с и более [100, 101].

По данным многих исследователей, развитие ЭД, гипертония и атеросклероз приводят к повышению жесткости артерий, что сопровождается увеличением СРПВ [35, 183]. Для оценки влияния АГ и доказанной ИБС на структурно-функциональные характеристики сонных артерий нами был проведен сравнительный анализ величины СРПВ у нормотоников и лиц с анамнезом ССЗ в группах, сопоставимых по возрасту. Выявлено, что наличие АГ приводило к увеличению локальной PWV на 28,4 %, сочетание АГ и ИБС – на 36,9 % ($p < 0,05$). Среди больных АГ и ИБС+АГ данный параметр также достоверно отличался на 15,3 % ($p < 0,05$).

Современные методики определения сосудистой ригидности позволяют рассчитывать индексы, напрямую или косвенно свидетельствующие о степени выраженности структурных изменений артериальной стенки. Индекс CAVI является хорошо изученным и достоверным маркером жесткости [48, 98]. В группе здоровых добровольцев в нашем исследовании данный параметр соответствовал норме, однако обнаружились достоверные отличия между младшей и старшей возрастными подгруппами. Патологические средние значения $CAVI_1$/L–$CAVI_1$ зарегистрированы только в группе больных, у которых АГ сочеталась с доказанной ИБС – 9,1 ± 1,5 и 8 (7,5; 10,2) соответственно. Интересные результаты сравнительного анализа выявлены между группами АГ и сочетанием АГ с ИБС: несмотря на то, что больные были сопоставимы по возрасту, весу, ИМТ, величине САД и ДАД, индекс CAVI продемонстрировал достоверные отличия ($p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются с литературными данными и подтверждают высокую информативность индекса жесткости CAVI [48, 74].

С помощью эхотрекинга нами проанализированы параметры жесткости α и β, которые также отражают ригидность сосудистой стенки, независимо от уровня АД в артерии. Абсолютные значения β увеличивались от 6,4 ± 1,5 у лиц 30–39 лет до 8,5 ± 2,7 – 50–60 лет ($p < 0,05$). Результаты свидетельствуют

об увеличении жесткости сонных артерий у здоровых лиц старше 50 лет, что обусловлено возрастной структурной перестройкой магистральных артерий.

Коэффициенты поперечной податливости (CC) и растяжимости (DC) достоверных изменений с возрастном не претерпевали. Это можно объяснить тем, что при расчете данных показателей учитывается площадь просвета сонной артерии, изменение ее внутреннего диаметра в систолу/диастолу и локальные показатели АД. Известно, что внутренний диаметр сосуда меняется под действием растягивающего АД при прохождении ПВ и при увеличении толщины стенки. В отсутствие каротидного атеросклероза и АГ значимых изменений структурных характеристик сонных артерий не происходит. Исходя из вышеизложенного вполне логичным является отсутствие изменений растяжимости и податливости у нормотензивных лиц разного возраста, так как по величине ДОСА и локальным цифрам АД группы также достоверно не отличались.

Следует отметить, что наличие АГ и ИБС+АГ сопровождалось ухудшением растяжимости сонных артерий (DC) по сравнению с группой здоровых лиц на 50 %. Коэффициент поперечной податливости (CC) уменьшился на 32,1 % у больных АГ 1–2 степени и на 30,7 % при АГ в сочетании с ИБС.

При анализе динамики локального индекса аугментации с возрастом по данным эхотрекинга выявлено, что лица в возрасте 30-39 лет достоверно отличались от обеих подгрупп старшего возраста. Региональный индекс прироста, оцениваемый объемной сфигмографией, выявил изменения сходные с динамикой СРПВ. В возрастном диапазоне 30–39 лет и 40–49 лет величина R-AI не претерпевала изменений, лишь после 50 лет отмечен значимый прирост по сравнению с молодыми пациентами.

По данным мониторирования суточной ригидности, выявлено аналогичное достоверное повышение Aix в возрасте старше 50 лет на периферическом и центральном уровнях. Помимо этого, зафиксированы

статистически значимые отличия по периферическому и аортальному Aix между лицами в возрасте 40–49 и 50–60 лет. Это свидетельствует о большей чувствительности данной методики по выявлению субклинического ремоделирования сосудистого русла, что, вероятно, обусловлено суточным мониторированием показателя.

Полученные в настоящем исследовании данные методом эхотрекинга согласуются с единичными сообщениями по этой проблеме: с возрастом в группе практически здоровых лиц отмечалось нарастание индекса аугментации, величины СРПВ и индекса ригидности β [98, 99, 124, 199].

Доказано, что величина ТКИМ является важным индикатором, характеризующим риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Эхотрекинг позволяет с высокой точностью проводить измерение данного показателя вследствие высокой разрешающей способности и оператор-независимости методики. В группе нормотоников старение сопровождалось увеличением ТКИМ, однако достоверно отличались между собой только лица 30–39 и 50–60 лет. Наличие АГ в сочетании с ИБС выявило значимое увеличение ТКИМ по сравнению с группой здоровых лиц – 754,6 ± 138,8 мм и 616,7 ± 100,5 соответственно ($p < 0,05$). Больные с эссенциальной АГ 1–2 степени не отличались по величине ТКИМ от группы контроля и лиц с сочетанием АГ и ИБС.

В современной литературе данные о показателях локальной жесткости у здоровых лиц и при наличии кардиоваскулярной патологии ограничены, что побудило нас изучить корреляционные взаимосвязи параметров локальной жесткости с некоторыми антропометрическими характеристиками, уровнем САД, ДАД в группах здоровых лиц и больных с ССЗ.

Достоверная прямая корреляция индекса β с возрастом и отсутствие зависимости от уровня САД и ДАД доказывают его диагностическую ценность как маркера ригидности у пациентов в отсутствие АГ и ИБС.

Влияние возраста в группе нормотоников выявлено на такие показатели локальной ригидности, как СРПВ ($R = 0,25$, $p < 0,05$), давление аугментации,

Aix (R от 0,43 до 0,67, $p < 0,01$), а также ТКИМ сонных артерий ($R = 0,33$, $p < 0,05$). При наличии АГ 1–2 степени прямую зависимость от возраста продемонстрировали ТКИМ и локальное систолическое давление, в группе больных АГ с ИБС только индекс аугментации (R варьировал от 0,48 до 0,57, $p < 0,05$). Интересная взаимосвязь получена между длительностью АГ и характеристиками жесткости. В группе гипертоников продолжительность АГ не оказывала влияния на локальную жесткость, однако при наличии ИБС стаж гипертонии значимо коррелировал с индексами α, β и ДОСА.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод – старение по данным эхотрекинга сказывается отрицательно на структурно-функциональных свойствах сонных артерий лишь в здоровой популяции. Повышенные значения АД и атеросклероз усугубляют сосудистую ригидность, нивелируя значение возраста.

Локальный индекс аугментации выявил отрицательную достоверную корреляцию с ростом в группах нормотоников и гипертоников. Наличие обратной зависимости Aix и роста человека показано как при использовании аппланационной тонометрии, так и по данным суточного мониторирования ригидности [48, 190]. Это обусловлено зависимостью данного показателя от соотношения прямой и отраженной волн. Теоретическое обоснование данного феномена заключается в некоторых нюансах гемодинамики. Как известно, сердечный выброс инициирует ПВ, которая распространяется к периферии. В участках с большим сопротивлением (артериолы) волна отражается и возвращается к сердцу, встречаясь с прямой волной. Эластичность артерий и условия отражения обусловливают форму результирующей ПВ. К условиям отражения можно отнести такие параметры, как время прохождения прямой и обратной волн, длину пути, который преодолевает ПВ, локализацию и удаленность от сердца участков отражения. Очевидно, что чем больше время прохождения ПВ и дистальнее точки отражения, тем позже произойдет встреча прямой и отраженной волн, что соответственно нивелирует амплитуду результирующей. Величина их суммации оказывает влияние на индекс

аугментации, имеющий в норме отрицательное значение, что чаще встречается у молодых людей с сохранной эластичностью сосудов. Чем выше скорость и проксимальнее участки отражения, тем раньше возникает первый систолический пик, увеличивая индекс аугментации. Описанные механизмы обусловливают низкие показатели индекса аугментации у высоких людей [12, 43].

Выявлена прямая выраженная корреляция ИМТ с индексом жесткости β и локальной PWV, но только в группах больных АГ и при сочетании ИБС с АГ (R от 0,59 до 0,7, $p < 0,05$). В группе здоровых лиц ИМТ положительно коррелировал только с локальным Aix.

У больных с кардиоваскулярной патологией прямая зависимость выявлена между величиной $САД_{пл}$ и PWV в сонных артериях. Полученная взаимосвязь закономерна, так как повышенное АД – одна из основных причин увеличения ригидности и нарастания СРПВ в артериях, что подтверждено многими исследователями [42, 131, 132, 170].

Современное лечение АГ и ИБС подразумевает назначение препаратов, не только купирующих симптомы болезни, но оказывающих влияние на этиопатогенез и отдаленный прогноз. В перечень обязательных лекарственных средств при лечении ИБС входят статины, которые доказано снижают смертность и частоту осложнений [63, 193]. Вопрос о назначении ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы в адекватных дозах все еще далек от своего оптимального решения. Согласно данным статистики в России терапию статинами получают лишь 30 % больных и только 8 % достигают целевых значений параметров липидного спектра [6, 63].

Аторвастатин обладает внушительной доказательной базой, которая подтверждает его способность в средних терапевтических дозах обеспечивать достижение целевых значений ХС-ЛПНП, замедлять процессы атерогенеза и уменьшать размеры уже существующих атеросклеротических бляшек [80, 174].

Согласно дизайну исследования, у 25 больных с доказанной ИБС, получавших аторвастатин в максимальной дозе 80 мг/сут, проводили анализ влияния на показатели липидного обмена, а также оценку вазопротективных эффектов. 24-недельная терапия сопровождалась достоверным снижением О-ХС на 27 %, ХС-ЛПНП – на 37 % и ТГ – на 25 %. Ежемесячный контроль уровня печеночных трансаминаз не выявил значимых изменений данных показателей, у отдельных пациентов они имели умеренный транзиторный характер, коррекции дозы или отмены препарата не требовалось. Выраженный положительный эффект нормализации липидных параметров на фоне статинотерапии на отдаленный прогноз подтверждают данные мета-анализа, включавшего 90056 пациентов в 14 рандомизированных исследованиях. Выявлено, что регресс ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности на 12 и 19 % соответственно, риска развития ОИМ на 26 %, потребности в проведении чрескожного коронарного вмешательства на 24 % [29]. В настоящем исследовании регресс величины ХС-ЛПНП на фоне интенсивной терапии аторвастатином через 6 месяцев составил 1,4 ммоль/л. По данным УЗИ сонных артерий достоверные изменения претерпевала и величина ТКИМ – от 1,01 ± 0,15 до 0,9 ± 0,12 мм, через 6 месяцев лечения выявлено снижение на 10 % ($p < 0,05$).

Многогранные плейотропные эффекты статинов, включающие сложный комплекс взаимосвязей, обусловлены в том числе их выраженной противовоспалительной активностью, способностью уменьшать явления оксидативного стресса и увеличивать синтез NO и ангиогенез [4, 5, 82]. В настоящем исследовании снижение выраженности процессов системного воспаления подтверждает регресс СРБ на 54,3 % ($p < 0,02$). Параллельно наблюдали улучшение функции эндотелия по данным пробы с ПЗВД. В литературе опубликованы данные о положительном влиянии высокой дозы аторвастатина на потокозависимую вазодилатацию в течение первых 24 ч [38].

Вазопротективные эффекты аторвастатина заключались в уменьшении СРПВ по артериям эластического типа на 10,5 % ($p < 0,05$), мышечного типа – на 9,8 % ($p < 0,02$), по данным объемной сфигмографии. Важным результатом лечения явилась достоверная положительная динамика показателей суточного мониторирования ригидности, характеризующих жесткость аорты. Выявлен регресс аортальной СРПВ на 3,5 % и центрального Aix, корригированного по ЧСС на 42,9 %, а также увеличение RWTT на 5,3 % ($p < 0,05$).

Таким образом, интенсивная терапия аторвастатином не только корригирует липидный обмен и уменьшает процессы системного воспаления при атеросклерозе, но хорошо переносится больными. Позитивное влияние на отдаленный прогноз отчасти подтверждается положительными сосудистыми эффектами терапии, о чем свидетельствует регресс СРПВ в аорте – независимого предиктора ССО и смертности [141].

Согласно данным мировой статистики, АГ является основным фактором риска ССО и лидирует по уровню распространенности среди других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты исследования INTERHEART показали, что гипертоническая болезнь является одним из важнейших предикторов развития ОИМ [200]. Частое сочетание АГ с ИБС значимо повышает сердечно-сосудистый риск. Центральным звеном в патогенезе этих заболеваний является активация РААС. Повышение активности ее звеньев служит причиной развития АГ, впоследствии АТ-II приводит к вазоконстрикции, развитию ЭД, атеросклероза, поражению почек, ремоделированию сосудов и сердца, замыкая порочный круг.

Группой препаратов, способных блокировать активность РААС на разных уровнях, являются БРА. В настоящем исследовании изучались антигипертензивное действие и влияние на сосудистую ригидность одного из наиболее ярких представителей класса – олмесартана медоксомила у больных АГ в сочетании с ИБС. Наряду с кандесартаном и валсартаном, олмесартан обладает выраженной аффинностью к AT_1-рецепторам, что обусловливает его высокую активность по нивелированию эффектов АТ-II [164].

В соответствии с дизайном в программу лечения было включено 20 человек с верифицированной ИБС в сочетании с АГ 1–2 степени, 18 больных получали олмесартан в дозе 40 мг и 2 пациента – 20 мг/сут.

Установлено, что у лиц от 40 до 60 лет увеличение САД на 20 мм рт.ст. сопряжено с двукратным повышением риска ССО [42, 43]. Через 24 недели выявлено достоверное снижение офисных значений САД на 14,8 мм рт.ст. (15 %), ДАД – на 6,4 мм рт.ст. (11 %). Динамика САД, ДАД и ЧСС, по данным СМАД, составила 10,3; 7,4 и 8,1 % соответственно, помимо этого выявлено улучшение суточного профиля АД – исчезли «найт-пикеры», на 15 % уменьшилось количество «нон-дипперов». К окончанию исследования целевые значения АД были достигнуты у 90 % больных, что соответствует литературным данным по лечению АГ 1–2 степени [11, 17, 201].

Наряду с периферическими значениями АД через 6 месяцев выявлено достоверное снижение показателей давления в аорте: $САД_{ао}$ – на 9,8 мм рт.ст. ($p < 0,01$), $ДАД_{ао}$ – на 7,1 мм рт.ст. ($p < 0,01$), $ПАД_{ао}$ – на 3,3 мм рт.ст. Вазопротективные свойства олмесартана подтверждает полученная динамика снижения СРПВ в центральных и периферических артериях. Выявлено уменьшение PWV_{ao} на 1 м/с (10,3 %, $p < 0,01$), по данным СМАД, и суточной ригидности, а также аналогичного параметра, по данным объемной сфигмографии, на 1,8 м/с (19,4 %, $p = 0,01$).

О регрессе жесткости аорты свидетельствует уменьшение отраженной волны, что подтверждалось значимым уменьшением аортального индекса аугментации и увеличением параметра RWTT в магистральных артериях.

Локальная СРПВ в сонной артерии, по данным эхотрекинга, продемонстрировала регресс к окончанию лечения на 1,6 м/с (16,2 %, $p < 0,01$).

Об улучшении структурно-функциональных свойств периферического русла свидетельствует достоверная динамика СРПВ с 15,5 ± 2,3 до 13,7 ± 2,3 м/с в артериях преимущественно эластического типа, по данным объемной сфигмографии.

Из литературных источников известно, что положительное влияние БРА на сосудистое ремоделирование обусловлено не только гипотензивной активностью [162, 179, 201]. Индекс CAVI, отражающий истинную жесткость независимо от цифр АД, достоверно уменьшился на 7,1 %. По данным эхотрекинга, на фоне лечения олмесартаном отмечено выраженное влияние на свойства сонных артерий – податливость увеличивалась на 14,3 % ($p < 0,02$), достоверно снижались индексы α, β – на 19,4 и 19,9 % соответственно.

Маркером развития атеросклероза в крупных сосудах и предиктором кардиоваскулярных катастроф является величина ТКИМ [15]. Регресс ТКИМ на фоне лечения оказывает благоприятное влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий [14]. Антиатеросклеротическое действие сартанов подтверждено в ряде исследований [158, 177]. Терапия олмесартаном в течение 24-х недель, по данным настоящего исследования, привела к снижению ТКИМ на 4,8 % ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что возраст и наличие кардиоваскулярной патологии приводят к ремоделированию артериального русла, степень которого в полной мере определяется характером ССЗ. Совместное использование в настоящей работе ряда методик, предназначенных для изучения локальной и региональной ригидности, позволило раскрыть новые грани повреждающего влияния высокого АД, гиперлипидемии и атеросклероза на сосудистую стенку. Комплексный подход способствовал получению интегральной оценки вазопротективного действия аторвастатина и олмесартана. Выявлены дополнительные весомые доказательства целесообразности включения оценки вазопротективного действия в протокол по изучению новых лекарственных средств для кардиологической практики. Эхотрекинг, как относительно новый метод оценки локальной жесткости, продемонстрировавший свою диагностическую ценность для выявления ремоделирования сонных артерий, также может быть использован для мониторирования состояния сосудов на фоне лечения у больных с АГ и ИБС.

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 АГ 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 достоверным уменьшением СРБ на 46,7 %.

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 достижением целевых значений артериального давления и оказывала положительное влияние 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 может быть рекомендована как для выявления 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов, А. В. Концевая, А. Д. Деев, А. В. Капустина, М. Б. Худяков, Е. В. Шляхто, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – С. 6–11.
2. Арабидзе, Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Г. Г. Арабидзе // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2013. – № 1. – С. 4–19.
3. Аронов, Д. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 48–55.
4. Аронов, Д. М. Статины – основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС / Д. М. Аронов // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 1–7.
5. Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 4. – 76 с.
6. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА / В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов и др. // Кардиология. – 2008. – № 11. – Р. 4–13.
7. Афанасьев, Ю. И. Гистология: учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский. – М. : Медицина, 2001. – 743 с.
8. Бойцов, С. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с позиций профилактики сердечно-сосудистых осложнений и патогенеза / Бойцов С. А. // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 367–371.
9. Бойцов, С. А. Сердце как орган-мишень при артериальной гипертонии / С. А. Бойцов // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. – М. : Медиа Медика, 2005. – С. 201–216.

10. Бойцов, С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии / С. А. Бойцов // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 315 – 319.
11. Влияние терапии олмесартаном на показатели центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией / В. И. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе, Н. Е. Мищук, Т. Ф. Бережная, Н. М. Белоус, В. М. Ходин // Серце і судини. – 2013. – № 2. – С. 69–75.
12. Гемодинамические эффекты взаимодействия прямой и отраженной пульсовых волн / В. Д. Кревчик, В. Э. Олейников, И. Б. Матросова, Л. И. Гусаковская, Н. В. Сергацкая // Медицинская физика. – 2012. – № 2. – С. 91–96.
13. Гурфинкель, Ю. И. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю. И. Гурфинкель // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 2. – С. 9–16.
14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4(9). – Р. 5–52.
15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. IV пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). – Приложение 3.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
17. Дубенко, О. Е. Олмесартан в лечении больных ишемическим инсультом / О. Е. Дубенко, И. И. Подушка // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 3 (49). – С. 42-48.

18. Ефимов, А. А. Морфологический анализ возрастных изменений артериальной стенки / А. А. Ефимов // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2011. – № 3. – С. 28–33.
19. Затейщиков, Д. А. Новые цели лечения больного из группы риска сосудистых осложнений атеросклероза / Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2009. – № 10. – С. 10–14.
20. Илюхин, О. В. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки / О. В. Илюхин, Ю. М. Лопатин // Вестник ВолГМУ. – 2006. – № 1 (17). – С. 3–8.
21. Каминный, А. И. Роль секреторой фосфолипазы А2 в развитие атеросклероза / А. И. Каминный, Т. О. Павлунина, Ю. А. Шувалов // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2012. – № 4. – С. 62–65
22. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. – М., 2003. – С. 2–14.
23. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
24. Кобалава, Ж. Д. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Р. Е. Ахметов // Артериальная гипертензия. 2010. – Т. 16, № 2. – С. 126-133.
25. Кобалава, Ж. Д. Высокое систолическое давление – акцент на эластические свойства артерий / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, М. А. Маркова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 6. - С. 10-16.
26. Котовская, Ю. В. Преждевременное старение сосудистого русла: роль артериальной ригидности и возможности медикаментозной терапии с

использованием периндоприла А / Ю. В. Котовская, Е. А. Троицкая, Ж. Д. Кобалава // Consilium Medicum. – 2013. – Vol. 10. – С. 101-107.

27. Кочкина, М. С. Измерение жёсткости артерий и её клиническое значение / М. С. Кочкина, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63–71.
28. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология аторвастатина / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, А. В. Семенов // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 16. – С. 1178–1182.
29. Куранов, А. А. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Куранов, М. С. Балеев, Н. Н. Митрофанова, В. Л. Мельников // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (6). – С. 1234–1238.
30. Кухарчук, В. В. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз / В. В. Кухарчук // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. – М. : Медиа Медика, 2005. – С. 289–299.
31. Кухарчук, В. В. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней / В. В. Кухарчук, Э. М. Тарарак // Кардиологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 12–20.
32. Лебедев, П. А. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / П. А. Лебедев. – Самара : ОФОРТ, 2010. – 192 с.
33. Лелюк, В. Г. Основы клинической интерпретации данных ультразвуковых ангиологических исследований : учеб. метод. пособие / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М., 2005. – 38 с.
34. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – 2-е изд., доп. и перер. – М., 2003. – 336 с.
35. Лопатин, Ю. М. Оценка параметров центрального аортального давления у больных ишемической болезнью сердца с различной степенью поражения коронарных артерий / Ю. М. Лопатин, Т. Х. Темирсултанова,

В. В. Иваненко и др. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – Т. 11, № 1 (63). – С. 1–7.

36. Лопатин, Ю. М. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии / Ю. М. Лопатин, О. В. Илюхин, М. В. Илюхина и др. // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5 (4). – С. 130–131.
37. Макаров, В. А. Физиология человека / В. А. Макаров. – М. : Геотар- Мед., 2001. – 106 с.
38. Марков, Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х. М. Марков // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 86–91.
39. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 г. : стат. справочник / Минздрав России. – М., 2013. – 59 с.
40. Милягин, В. А Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертонией / В. А. Милягин, Д. Е. Филичкин, К. В. Шпынев и др. // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 15 (1). – С. 78–85.
41. Милягин, В. А. Современные методы определения жесткости сосудов / В. А. Милягин, В. Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 134–143.
42. Милягина, И. В. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – новый предиктор сердечно-сосудистого риска / И. В. Милягина, В. А. Милягин, Ю. М. Поздняков и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – С. 22–26.
43. Моисеева, Н. М. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab / Н. М. Моисеева, Ю. А. Пономарев, М. В. Сергеева, А. Н. Рогоза // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 1 (13). – С. 1–5.

44. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика / под ред. Р. Г. Оганова. – 2011. – № 6. – Приложение 2.

45. Недогода, С. В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С. В. Недогода, Т. А. Чаляби // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 1, № 4.

46. Никитин, Ю. П. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Ю. П. Никитин, И. В. Лапицкая // Кардиология. – 2005. – № 11. – С. 113–120.

47. Олейников, В. Э. Роль определения аортального давления и ригидности аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Э. Олейников, И. Б. Матросова, Л. И. Гусаковская, Н. В. Сергацкая // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (4). – С. 91–95.

48. Орлова, Я. А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 65–69.

49. Остроумова, О. Д. Олмесартан: вазопротективные эффекты и снижение рисков сосудистых катастроф / О. Д. Остроумова, М. Л. Максимов, О. В. Дралова, А. С. Ермолаева // Медицинский совет. Неврология-Ревматология. – 2014. – № 10. – С. 12–17.

50. Павлова, О. С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией / О. С. Павлова // Медицинские новости. – 2012. – № 1. – С. 62–68.

51. Пересмотр европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1 (9). – С. 63–106.

52. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки / А. В. Сусеков, Т. А. Рожкова, М. И. Трипотень, О. А. Погорелова, Б. Д. Кулев, Т. В. Балахонова, М. Ю. Зубарева, В. П. Масенко, А. Н. Рогоза, В. В. Кухарчук // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (3). –С. 68–75.

53. Реброва, А. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение программ STATISTICA / А. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – С. 305–309.

54. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – P. 7-94.

55. Руководство по эксплуатации к прибору VaSera VS – 1000 CAVI plus. Fukuda Denshi.

56. Руководство пользователя ПО BPLab V. 3. 2. Часть 1. – М., 2010. – 149 с.

57. Рязанов, А. С. Патогенез артериальной гипертонии / А. С. Рязанов, Т. Н. Аракелянц, А. П. Юренев // Терапевтический архив. – 2003. – № 3. – С. 86–88.

58. Семенова, А. Е. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе / А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко, А. Л. Домбровский // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 3. – С. 14–24.

59. Сиренко, Ю. Н. Роль олмесартана в лечении артериальной гипертензии / Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2 (4). – С. 48–58.

60. Скорость пульсовой волны – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца / Ф. Т. Агеев, Я. А. Орлова, Э. Ю. Нуралиев, О. Н. Балдина, Т. В. Фофанова, Е. Б. Яровая // Кардиологический Вестник. – 2007. – Т. II (XIV), № 1. – С. 17–22.

61. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией : пособ. для практ. врачей / А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова,

Н. М. Чихладзе, О. А. Погорелова, Н. М. Моисеева, О. А. Сивакова. – М. : Атмосфера, 2008. – 72 с.

62. Сусеков, А. В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике / А. В. Сусеков // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73, №4. – С. 76–80.
63. Сусеков, А. В. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемиейи др. / А. В. Сусеков // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 790–794.
64. Трипотень, М. И. Сравнительная оценка ультразвуковых методов определения жестокости общих сонных артерий (М-режим и Echo-Tracking-метод) / М. И. Трипотень, Т. В. Балахонова, А. Н. Рогоза // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – Т. 6. – С. 50–56.
65. Чазов, Е. И. Атеросклероз: факты, гипотезы, спекуляции. В поисках истины. / Е. И. Чазов // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1064–1072.
66. Шальнова, С. А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (2). – С. 73–80.
67. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 7–12.
68. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №. 10 (6). – С. 5–10.
69. Adji, A. Arterial stiffness, its assessment,prognostic value, and implications for treatment / A. Adji, M. F. O'Rourke, M. Namasivayam // American Journal of Hypertension. – 2011. – Vol. 24, № 1 (Jan 2011). – P. 5–17.

70. Agata, J. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotesinconverting enzyme / J. Agata, N. Ura, Y. Shinshi et al. // Hypertens. Res. – 2006. – Vol. 29 (11). – P. 865–874.

71. Aicber, A. Essential role of endotelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells / A. Aicber, C. Heescben, -Ribm C. Mildner et al. // Nat. Med. – 2003. – № 9. – C. 1370–1376.

72. Alberto, U. Invited Review: Aging and the cardiovascular system / U. Alberto, Ferrari Alberto Radaelli and Marco Centola // J Appl Physiol. – 2003. – № 95. – P. 2591–2597.

73. Amar, J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study / J. Amar, J. B. Ruidavets, B. Chamontin et al. // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 381–387.

74. Andon, N. Relationship between of markers of inflammation and brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese men / N. Andon, J. Minami, T. Ishimitsu, M. Ohrui, H. Matsuoka / Int. Heart J. – 2006, May. – № 3. – P. 409–420.

75. Arndt, J. O. The diameter of intact carotid artery in man and its change with pulse pressure. / J. O. Arndt, J. Klauske, F. Mersch // Pfugers Arch. – 1968. – Vol. 301. – P. 230–240.

76. Arnett, D. K. Variability in ultrasonic measurements of arterial stiffness in the Atherosclerosis Risk in Communities study / D. K. Arnett, L. E. Chambless, H. Kim et al. // Ultrasound Med. Biol. – 1999. – Vol. 25 (2). – P. 175–180.

77. Arterial Changes With Aging and Hypertension / Benetos et a1. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2014. – P. 90–97.

78. Asmar, R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications / R. Asmar. – Paris. Elsevier, 1999. – 167 p.

79. Asmar, R. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement / R., Asmar A. Benetos, J. Topouchian et al. // Validation and clinical application studies. Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 485–490.

80. Athyros, V. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart desease prevention. The GREACE study / V. Athyros, A. Papageorgiou, B. Mercouris // Current Medical Research and Opinion. – 2002. – Vol. 18, № 4. – P. 220–228.

81. Baguet, J.-P. Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility / J-P Baguet, B. A. Kingwell, A. L. Dart et al. // J Human Hypertens. – 2003. – Vol. 17. – P. 407–412.

82. Baigent, C. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keecb, P. M. Kearney et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.

83. Ball, K. J. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives / K. J. Ball, P. A. Williams, K. O. Stumpe // J.Hypertens. – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. S49–S56.

84. Barrios, V. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients wih mild to moderate essential hypertension: the OLMEBEST Study / V. Barrios, A. Boccanelli, S. Edwald et al. // Clin. Drug Invest. – 2007. – Vol. 27. – P. 545–558.

85. Betteridge, D. J. Effect of rosuvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of ANDROMEDA study / D. J. Betteridge, M. Gibson // Atheroscler Suppl. – 2004. – Vol. 5. – P. 107–108.

86. Blacher, J. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / J. Blacher, J. A. Staessen, X. Girerd et al. // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1085–1089.

87. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the rennin-angiotensin system // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 951–958.

88. Bonetti, P. O. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant / P. O. Bonetti, Lerman L. O., Napoli C. et al. // Eur. Heart J. – 2003. – № 24. – P. 225–248.

89. Boutouyrie, P. Measurement of arterial stiffness / P. Boutouyrie, B. Pannier // Central aortic blood pressure / S. Laurent, J. Cockroft. – France : Elsevier, 2008. – P. 41–47.

90. Boutouyrie, P. New techniques for assessing arterial stiffness / P. Boutouyrie // Diabetes & Metabolism. – 2008. – Vol. 34. – P. 21–26.

91. Brunner, H. R. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension / H. R. Brunner, K. O. Stumpe, A. Januszewicz // Clin. Drug Invest. – 2003. – № 23. – P. 419–430.

92. Brunner, H. R. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan / H. R. Brunner // Clin. Ther. – 2004. – Vol. 26 (suppl. A). – P. A28–A32.

93. Carerj, S. C. Relationship between coronary flow velocity and vascular stiffness / S. C.Carerj, C. Zimbalatti, C. Nipote et al. // Eur J Echocardiography. – 2006. – Suppl. 1. – S 185.

94. Carerj, S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. / S. Carerj, C. Nipote, C. Zimbalatti et al. // Eur J Echocardiography. – 2006. – Suppl S. – P. 49.

95. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies / A. Paini, P. Boutouyrie, D. Calvet, A. I. Tropeano, B. Laloux, S. Laurent // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 371–376.

96. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the ARIC Study // Stroke. – 2012, January. Vol. 43(1). – P. 103–108.

97. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study / G. Heiss,

A. R. Sharret, R. Barnes, L. E. Chamb less, M. Szklo, C. Alzola // Am. J. Epidemiol. – 1991. – Vol. 134. – P. 250–256.

98. Carotid magnetic resonance imaging : A window to study atherosclerosis and identify high-risk plaques / M. Oikawa, H. Ota, N. Takaya, Z. Miller, T. S. Hatsukami, C. Yuan // Circ J. – 2009. – Vol. 73 (10), Oct. – P. 1765–1773.
99. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension / H. Beaussier, I. Masson, C. Collin, E. Bozec, B. Laloux, D. Calvet, M. Zidi, P. Boutouyrie, S. Laurent // Hypertension. – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 729–736.
100. Castellon, X. Screening for subclinical atherosclerosisby noninvasive methods in asymptomaticpatients with risk factors / X. Castellon, V. Bogdanova // Clinical Interventions in Aging. – 2013. – Vol. 8. – P. 573–580.
101. Castellon, X. Screening protocol of subclinical atherosclerosis with noninvasive imaging methods, by radio frequency (RF) echo 2D / X. Castellon, V. Bogdanova // Arch Cardiovasc Dis. – 2012. – Vol. 4 (1). – P. 49.
102. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
103. Chrysant, S. G. The antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-tomoderate hypertension / S. G. Chrysant, T. Marbury // Am J. Hypertens. – 2003. – Vol. 17. – P. 425-432.
104. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension / S. Nakayama, H. Watada, T. Mita, F. Ikeda, T. Shimizu, H. Uchino, Y. Fujitani, T. Hirose, R. Kawamori // Hypertes Res. – 2008. – № 31 (1). – С. 7–13.
105. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial / J. M. McKenney, P. H. Jones, M. A. Adamczyk et al. STELLAR Study Group. // Curr Med Res Opin. – 2003. – Vol. 80. – P. 565–581.

106. Crouse, J. R. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1 / J. R. Crouse, J. Frohlich, L. Ose, M. Mercuri, J. A. Tobert // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83 (10). – P. 1476–1477.

107. Dahlöf, B. For the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpointreduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.

108. Dart, A. M. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives / A. M. Dart, C. D. Gatzka, B. A. Kingwell et al. // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 785–790.

109. David, H. G. Strategies to Meet Lower Blood Pressure Goals With a New Standard in Angiotensin II Receptor Blockade / H. G. David, Smith // Am J Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 108–114.

110. David, H. G. Use of 24-hour ambulatory plod pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy. A comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan and irbesartan / H. G. David, Smith, R. Dubiel, M. Jones // Am J Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol. 5 (1). – P. 41–50.

111. DeLoach, S. S. Vascular stiffness: Its Measurements and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies / S. S. DeLoach, R. R. Townsend // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 184–192.

112. Devereux, R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man / R. B. Devereux, N. Reicheck // Circulation. – 1977. – № 55. – P. 613–618.

113. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients / Y. Matsui, K. Eguchi, F. Michael O'Rourke et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 716–723.

114. Echo-Tracking Technology Assessment of Carotid Artery Stiffness in Patients with Coronary Slow Flow / Song Yang, De-zhao Wang, Hong-xia Zhang, Wen He, Bu-xing Chen // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2015. – Vol. 41 (1). – P. 72–76.

115. Eckardstein, A. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? / A. Eckardstein, G. Assmann // Current Opinion in Lipidology. – 2000. – Vol. 11. – P. 627–637.

116. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial / T. Smilde, S. Wissen, H. Wollersheim, M. D. Trip, J. J. P. Kastelein, A. F. H. Stalenhoef // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 577–581.

117. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi, P. Libby, J. S. Raichlen, C. M. Ballantyne, J. Davignon, R. Erbel, J. C. Fruchart, J. C. Tardif, P. Schoenhagen, T. Crowe, V. Cain, K. Wolski, M. Goormastic, E. M. Tuzcu ASTEROID Investigators. // JAMA. – 2006, Apr 5. – Vol. 295 (13). – P. 1556–1565.

118. Endo, A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors / A. Endo // Journal of Lipid Research. – 1992. – Vol. 33. – P. 1569–1582.

119. Ferraioli, G. Arterial Stiffness Evaluation in HIV-Infected: a multicenter matched control study / G. Ferraioli, C. Tinelli, P. Maggi et al. // American Journal of Roentgenology. – 2011. – Vol. 197 (5). – P. 1258–1262.

120. Ferrario, C. M. Role of the renin-angiotensin system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C. M. Ferrario, W. B. Strawn // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 121–128.

121. Fliser, D. For the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) / D. Fliser, K. Buchholz, H. Haller // Investi Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1103–1107.

122. Glynn, R. J. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism / R. J. Glynn, E. Danielson, A. H. Fonseca et al. // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1851–1861.

123. Hansen, W. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population / W. Hansen, J. Staessen, C. Torp-Pedersen et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 664–670.

124. Harada, A. On-line non-invasive one-point measurements of pulse wave velocity / A. Harada, T. Okada, K. Niki, D. Chang, M. Sugawara // Heart Vessels. – 2002. – Vol. 17. – P. 61–68.

125. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study / S. S. Franklin, W. I. V. Gustin, N. D. Wong, M. G. Larson, M. A. Weber, W. B. Kannel, D. Levy // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 308–315.

126. Ichihara, A. Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis / A. Ichihara, N. Yamashita, T. Takemitsu et al. // American Journal of Kidney Diseases. – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 947–955.

127. Imanishi, R. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of coronary artery disease in men / R. Imanishi, S. Seto, G. Toda et al. // Hypertens Res. – 2004. – Vol. 27 (2). – P. 71–78.

128. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker / D. A. Kass, E. P. Shapiro, M. Kawaguchi, A. R. Capriotti, A. Scuteri, R. C. deGroof, E. G. Lakatta // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1464–1470.

129. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia / I. B. Wilkinson, K. Prasad, I. R. Hall, A. Thomas, H. MacCallum, D. J. Webb, M. P. Frenneaux, J. R. Cockcroft // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 39(6). – P. 1005–1011.

130. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension / K. E. Ferrier, M. H. Muhlmann, J. P. Baguet,

J. D. Cameron, G. L. Jennings, A. M. Dart, B. A. Kingwell // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1020–1025.

131. Jiang, B. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry / B. Jiang, B. Liu, K. L. McNeill, P. J. Chowienczyk // Ultrasound Med. Biol. – 2008. – Vol. 34. – P. 509 – 512.
132. Kannel, W. B. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study / W. B. Kannel, T. R. Dawler, D. L. MacGee // Circulation. – 1985. – Vol. 61. – P. 1179–82.
133. Kelly, R. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse / R. Kelly, C. Hayward, A. Avolio, M. O'Rourke // Circulation. – 1989. – № 80. – P. 1652–1659.
134. Kenichiro, K. Differential Effects in Cardiovascular Markers between High*Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial) / K. Kenichiro, I. Atsuhiro, B. Kanako et al. // Int. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 20. – Article ID 284823. – 11 p.
135. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1236–1241.
136. Laurent, S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients / S. Laurent // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 355– 362.
137. Laurent, S. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans / S. Laurent, B. Caviezel, L. Beck et al. // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 878–883.
138. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
139. Lerman, A. Endotelial function: cardiac events / A. Lerman, A. M. Zeiher // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 363–368.

140. London, G. M. Arterial structure and function in end- stage renal failure / G. M. London, S. J. Marchais, A. P. Guerin et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 1713–24.

141. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients / A. G. Kontopoulos, V. G. Athyros, A. N. Pehlivanidis, D. S. Demitriadis, A. A. Papageorgiou, H. Boudoulas // Curr Med Res Opin. – 2003. – Vol. 19. – P. 22–27.

142. Lunder, M. Associations among different functional and structural arterial wall properties and their relations to traditional cardiovascular risk factors in healthy subjects: a cross-sectional study / M. Lunder et al. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2012. – Vol. 12. - № 29. – P. 8.

143. Magda, S. L. Comparative reproducibility of the noninvasive ultrasound methods for the assessment of vascular function / S. L. Magda, A. O. Ciobanu, M. Florescu et al. // Heart Vessels. – 2013. – Vol. 28. – P. 143–150.

144. Malshi, E. Local arterial wave speed at carotid artery level is partly representative of carotid-femoral pulse wave velocity and aortic stiffness: evidence by a new echotracking technique / E. Malshi, C. Morizzo, M. Florescu et al. // Artery Research. - 2006. – Vol. 1. – P S40.

145. Mancia, G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. // J Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P 2121-2158.

146. Matchar, D. B. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension / D. B. Matchar, D. C. McCrory, L. A. Orlando et al. // Ann. Int. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 16–29.

147. Maternal carotid remodeling and increased carotid arterial stiffness in normal late-gestational pregnancy as assessed by radio-frequency ultrasound technique / Yuan et al. // BioMed Central Pregnancy and Childbirth. – 2013. – Vol. 13. – P. 122–129.

148. Matsuoka, O. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community. Longitudinal investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study / O. Matsuoka, K. Otsuka, S. Murakami et al. // Biomed Pharmacother. – 2005. – № 59 (Suppl. 1). – P. S40–44.

149. Mattace-Raso, F. U. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F. U. Mattace-Raso, T. J. van der Cammen, A. Hofman et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (5). – P. 657–663.

150. McEniery, C. M. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C. M. McEniery, Yasmin, I. R. Hall et al. // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1753–1760.

151. Meinders, J. M.. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms / J. M. Meinders, L. Kornet, P. J. Brands, A. P. Hoeks // Ultrason Imageing. – 2001. – Vol. 23. – P. 199–215.

152. Millasseau, S. C. Noninvasive assessment of the digital volume pulse / S. C. Millasseau, F. G. Guigui, R. P. Kelly et al. // Comparison with the peripheral pressure pulse. Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 952–956.

153. Mironova, O. V. Influence olmesartan and perindopril on central blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild to moderate arterial hypertension / O. V. Mironova, Y. M. Sirenko, O. L. Rekovets et al. // J. Clin. Hypertens. – 2012. – Vol. 14, suppl. 1. – P. 101.

154. Najjar, S. S. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? / S. S. Najjar, A. Scuteri, E. G. Lakatta // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, № 3 (Sept 2005). – P. 454–462.

155. Nakamura, K. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis Circ / K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura et al. // Circ. J. – 2008. – Vol. 72. № 4. – P. 598–604.

156. Nissen, S. E. For the REVERSAL Investigators. Comparison of Intensive Versus Moderate Lipid Lowering on the Progression of Coronary Atherosclerosis Measured by Intravascular Ultrasound: A Randomized

Controlled Trial (abstract) / S. E. Nissen. – Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2723. – (Late-Breaking Clinical Trials Abstracts).

157. Ono, K. Nojima for the GUNMA Dialysis and ASO Study Group. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis Patients / K. Ono, A. Tsuchida, H. Kawai et al. // Am Soc Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1591–1598.
158. Oparil, S. Role of angiotensin II reseptor blocker as monotherapy in reaching blood pressure goals / S. Oparil, T. Sylfani // Am. J. Hypertension. – 2005. – № 18. – С. 287–294.
159. O'Rourke, M. F. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective / M. F. O'Rourke, J. Hashimoto // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50. - № 1. – P. 1–13.
160. O'Rourke, M. F. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy / M. F. O'Rourke, M. E. Safar // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. - № 1. – P. 200–204.
161. Pannier, B. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients / B. Pannier, A. P. Guérin, S. J. Marchais et al. // Hypertension. – 2005. – Vol. 45 (4). – P. 592–596.
162. Pimenta, E. Impact of olmesartan on blood pressure, endothelial function, and cardiovascular outcomes / E. Pimenta, S. Oparil // Integrated Blood Press. Control. – 2010. – Vol. 3. – P. 113–123.
163. Pollac, O. J. Reduction of blood cholesterol in man / O. J. Pollac // Circulation. – 1953. – Vol. 7. – P. 702–706.
164. Puchler, K. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist / K. Puchler, P. Laeis, K. O. Stumpe // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 41–48.
165. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive population / R. Asmar, A. Rudnichi, J. Blacher, G. M. London, M. E Safar // Am J Hypertens. – 2001. – № 14. – P. 91–97.

166. Quan, A. A review of the efficacy of fixed-dose combinations olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and amlodipine besylate/benazepril in factorial design studies / A. Quan, K. Chavanu, J. Merkel // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2006. – Vol. 6. – P. 103–113.

167. Ridker, P. M. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. For PROVE IT-TIMI 22 Investigators / P. M. Ridker, C. P. Cannon et al. // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352, № 1. – P. 20–28.

168. Ridker, P. M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P. M. Ridker, M. Cushman, M. J. Stampfer et al. // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 973–979.

169. Ridker, P. M. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. Fonseca et al. // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (9670). – P. 1175–1182.

170. Rogers, W. J. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity / W. J. Rogers, Y. L. Hu, D. Coast et al. // J Am College Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1123–1129.

171. Saito, I. The use of olmesartan medoxomil as monotherapy or in combination with other antihypertensive agents in elderly hypertensive patients in Japan / I. Saito, T. Kushiro, K. Hirata et al. // J. Clin. Hypertens. – 2008. – Vol. 10. – P. 272–279.

172. Sardo, M. A. Effects of atovastin treatment on ICAM and plasma NO level in hypercholesterinemic subjects / M. A. Sardo, M. Castaldo, B. Cihgnegrani et al. // Clin Appl Tromb Hemost. – 2002. – Vol. 8. – P. 257–263.

173. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.

174. Schaefer, E. J. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial

lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects / E. J. Schaefer, J. R. McNamara, T. Tayler et al. // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, № 1. – P. 31–39.

175. Sever, P. S. For the ASCOT Investigations. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-ave-rage cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial / P. S. Sever, B. Dahlof, N. R. Poulter et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.
176. Shokawa, T. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study / T. Shokawa, M. Imazu, M. Yamamoto et al. // Circ. J. – 2005. – Vol. 69. – P. 259–264.
177. Simons, P. C. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARTerial disease) / P. C. Simons, A. Algra, M. L. Bots et al. // Circulation. – 1999. – № 100 (9). – C. 951–957.
178. Smith, D. H. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension / D. H. Smith // Drugs. – 2008. – Vol. 68. – P. 1207–1225.
179. Smith, D. H. Dose-response characteristics of olmesartan medoxomil and other angiotensin receptor antagonists / D. H. Smith // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2007. – Vol. 7. – P. 347–356.
180. Stein, E. A. Comparison of statins in hypertriglyceridemia / E. A. Stein, M. Lane, P. Laskarzewski // Am J Cardiol. – 1998, Feb 26. – Vol. 81 (4A). – P. 66B–69B
181. Strey, A. Endothelial Rho signaling is required for monocyte transendothelial migration / A. Strey, A. Janning, H. Barth, V. Gerke // FEBS Lett. – 2002. – Vol. 517. – P. 261–266.
182. Stumpe, K. O. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan

atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study / K. O. Stumpe, E. Agabiti-Rosei, T. Zielinski et al. // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2007. – № 1. – С. 97–106.

183. Sutton-Tyrrell, K. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults / K. Sutton-Tyrrell, S. S. Najjar, R. M. Boudreau et al. // Circulation. – 2005. – № 111 (25). – P. 3384-3390.
184. Taylor, A. J. ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima–medial thickness / A. J. Taylor, S. M. Kent, P. J. Flaherty et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2055–2060.
185. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (The VIOS study): rationale and baseline characteristics / R. D. Smith, H. Yokoyama, D. B. Averill et al. // Am J Cardiovasc Drugs. – 2006. – Vol. 6 (5). – P. 335–342.
186. The REACH registry Investigators. JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.
187. Tomiyama, H. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome / H. Tomiyama, Y. Koij, M. Yambe et al. // Circ J. – 2005. – Vol. 69. – P. 815–822.
188. Tozawa, M. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis / M. Tozawa et al. // Kid. Int. – 2002. – Vol. 61. – P. 717–726.
189. Tuomisto, K. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study / K. Tuomisto, P. Jousilabti, J. Sundvall et al. // Thromb Haemost. – 2006. – Vol. 95 (3). – P. 511–518.
190. Van Bortel, L. M. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking / L. M. Van Bortel,

E. J. Balkestein, J. J. van der Heijden-Spek et al. // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 1037–1044.

191. Van Mieghem, W. A multi-centre, double bind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension / W. Van Mieghem // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19 (suppl. 2). – P. S152.
192. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities / W. A. Riley, G. W. Evans, A. R. Sharrett, G. L. Burke, R.W. Barnes // Ultrasound Med Biol. – 1997. – Vol. 23. – P. 157–164.
193. Vaughan, C. J. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis / C. J. Vaughan, A. M. Gotto, C. T. Basson // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1–10.
194. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1318–1327.
195. Volpato, S. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The Women's health and aging study / S. Volpato, J. M. Guralnik, L. Ferrucci et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 20. – P. 947–953.
196. Werner, N. Circulating endotelial progenirator cells and cardiovascular outcomes / N. Werner, S. Kosiol, Schiegl et al. // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 999–1007.
197. Williams, B. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study / B. Williams, P. S. Lacy, J. K. Cruickshank et al. CAFE and ASCOT Investigators. // Circulation. – 2009. – Vol. 6, № 119 (1). – P. 53–61
198. Yamashina, A. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina,

H. Tomiyama, K. Takeda et al. // Hypertens Res. – 2002. – Vol. 25. – P. 359–364.

199. Yasmin, M. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness / M. Yasmin, J. Broun // Q J Med. – 1999. – Vol. 92. - № 10. – P. 595–600.

200. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

201. Yusuf, S. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. For the ONTARGET investigators. / S. Yusuf, K. K. Teo, J. Pogue et al. // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.