На правах рукописи

Гречишкина Ольга Александровна

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов – 2017

Работа выполнена в Пензенском институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Мельникова Людмила Владимировна**

Официальные оппоненты:

Олейников Валентин Эливич – доктор медицинских наук, профессор**;** ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, медицинский институт; кафедра терапии; заведующий кафедрой

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России; медицинский факультет; кафедра факультетской терапии; заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 24 » мая 2017 г. в « 15 » часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России или на сайте организации http://science/sgmu.ru

Автореферат разослан « 25 » марта 2017 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) – одна из основных проблем современной кардиологии. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность ЭАГ в нашей стране составляет 44%, при этом 73% – осведомлены о наличии у них заболевания, 50% – принимают антигипертензивную терапию, эффективный контроль артериального давления (АД) достигнут лишь в 23% [Бойцов С.А. и соавт., 2014]. Своевременно назначенная лекарственная терапия предупреждает прогрессирование заболевания [Чазова И.Е., 2014], однако полиэтиологичность и полипатогенетичность ЭАГ затрудняет прогнозирование эффективной коррекции АД [Гогин Е.Е., 2009]. Всё больший интерес исследователей привлекает состояние сосудистой стенки как субстрата для терапевтического воздействия в профилактике сосудистых катастроф [Европейские рекомендации по проблеме артериальной гипертензии, 2013]. Качественный и количественный анализ функционального состояния органов-мишеней важен в прогнозе ЭАГ, эффективности и безопасности лечебных мероприятий [Глезер М.Г. и соавт., 2014]. Генетический фактор является одним из основных в развитии ЭАГ [Шляхто Е.В. и соавт., 2015; Шевченко О.В.и соавт., 2011]. Остаются недостаточно изученными взаимосвязи полиморфизма генов, влияющих на работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с изменениями органов-мишеней, в частности сосудистой стенки общих сонных артерий (ОСА). Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) являются наиболее часто назначаемым в клинической практике и изученным в многочисленных рандомизированных исследованиях (PROGRESS, 2001; ALLHAT, 2002; EUROPA, 2003; и др.) антигипертензивным классом лекарственных препаратов. Необходима индивидуализация терапии ЭАГ с учетом патогенетических механизмов воздействия на РААС. В связи с этим изучение кардиоваскулярных предикторов эффективности ингибиторов АПФ является актуальной задачей современной кардиологии.

Степень разработанности темы исследования

Согласно учению А.Л. Мясникова [1965] сосудистые изменения являются вторичными по отношению к факту повышения АД. Однако в ряде исследований

выявлено, что структурные изменения сердца и сосудов у экспериментальных животных с генетической артериальной гипертензией могут опережать клиническое проявление болезни [Eccleston-Joyner C.A., Gray S.D., 1988], причем морфологический вариант ремоделирования сосудов аналогичен таковому при ЭАГ [Rizzoni D. et al., 1996]. Снижение упруго-эластических свойств сосудов в настоящее время рассматривается как один из «плацдармов» развития ЭАГ и одна из главных мишеней антигипертензивной терапии [Бойцов С.А., 2006]. Эффективный контроль уровня АД остаётся ключевым фактором снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [Карпов Ю.А., Шубина А.Т., 2011; LavesC.M., 2008]. Согласно исследованиям Л.В. Мельниковой, Л.Ф. Бартоша [2011] влияние монотерапии ингибиторов АПФ на структурно-функциональные особенности сосудов существенно различается в зависимости от типа ремоделирования ОСА: при концентрическом типе применение фозиноприла способствовало уменьшению толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) и улучшению эластических свойств сосудистой стенки по сравнению с эксцентрическим ремоделированием. Все изложенное послужило предпосылкой к выполнению данной диссертационной работы.

Цель

Исследовать структурно-функциональные особенности сердца и сосудов у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском для персонализации выбора терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента путем выделения кардиоваскулярных предикторов эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Изучить исходные структурно-функциональные параметры сердца и особенности центральной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени (гипертонической болезнью I стадии) с низким и средним сердечно-сосудистым риском при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями артериального давления.

2. Провести сравнительный анализ исходных параметров ремоделирования общих сонных и плечевых артерий, внутрисосудистой гемодинамики у больных

гипертонической болезнью I стадии с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями артериального давления при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

3. Разработать критерии выделения типов ремоделирования общих сонных артерий у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском.

4. Исследовать эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с различными типами ремоделирования общих сонных артерий.

5. Изучить взаимосвязь параметров сосудистого ремоделирования и полиморфизмов генов ангиотензиногена, рецептора к ангиотензину II, эндотелина 1 и эндотелиальной синтазы оксида азота.

Научная новизна

Установлено, что больные эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском, достигающие целевых показателей артериального давления при монотерапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, имеют достоверные отличия центральной, внутрисосудистой гемодинамики, структурно-функциональных параметров сердца, общих сонных и плечевых артерий от лиц, не достигших целевых показателей АД, а именно: более высокие показатели общего периферического сосудистого сопротивления, толщины комплекса интима–медиа общих сонных и плечевых артерий и относительной толщины стенки левого желудочка.

Для персонализации терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента патофизиологически обосновано выделение трех типов ремоделирования общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском в зависимости от диаметра общих сонных артерий и величины индекса замедления пристеночного кровотока (ИЗПК), который определяется отношением скоростей пристеночного и центрального кровотока в общих сонных артериях при ультразвуковой допплерографии.

Впервые установлена более высокая эффективность гипотензивной терапии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных с 1-м и 2-м типами ремоделирования общих сонных артерий по сравнению с 3-м типом

ремоделированияпри эссенциальной артериальной гипертензии 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском.

Показано, что при 1-м и 2-м типах ремоделирования, отличающихся расширением диаметра общих сонных артерий более или равном 0,58 см, преобладают генотипы *Thr/Met* полиморфизма *Thr174Met* и *Met/Thr* полиморфизма *Met235Thr* гена ангиотензиногена, ассоциирующиеся с гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Установлено, что у больных артериальной гипертензией с диаметром общих сонных артерий менее 0,58 см преимущественно определяются мутантные аллели *Asn* полиморфизма *Lys198Asn*, обусловливающие высокий уровень эндотелина 1.

Теоретическая и практическая значимость

Выделены кардиоваскулярные предикторы эффективности ингибиторов АПФ у больных ЭАГ 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском: утолщение комплекса интима–медиа общих сонных и плечевых артерий, а также снижение ИЗПК в общих сонных артериях, увеличение относительной толщины стенки левого желудочка и наличие диастолической дисфункции левого желудочка, повышение удельного периферического сопротивления с уменьшением ударного объема левого желудочка.

Разработаны критерии выделения трех типов ремоделирования общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени, на основании которых может прогнозироваться эффективность назначаемой антигипертензивной терапии.

Разработана и клинически апробирована система оценки эффективности гипотензивной терапии для длительного мониторинга и анализа результатов наблюдения, позволяющая своевременно корректировать назначаемое лечение у больных ЭАГ.

Внедрение результатов

Основные положения, результаты и выводы проведенной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Городская поликлиника», ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», применяются в учебном процессе на кафедрах терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии, ультразвуковой диагностики ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования выполнена с учетом результатов аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы. Для достижения поставленной цели в работе применялись клиническое, инструментальное, лабораторное и генетическое исследования. Предложено выделение трех типов ремоделирования ОСА и система контроля и мониторинга антигипертензивной терапии с помощью шкал балльной оценки в зависимости от близости к целевым показателям АД. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы положения, выносимые на защиту, и выводы. Достоверность данных подтверждена с помощью методов статистической обработки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных ЭАГ 1-2 степени (гипертонической болезнью I стадии) с низким и средним сердечно-сосудистым риском, имеющих индекс жесткости общих сонных артерий более 5,5 усл. ед., относительную толщину стенки левого желудочка у мужчин более 0,46, у женщин более 0,43, диастолическую дисфункцию левого желудочка с замедленной релаксацией, удельное периферическое сопротивление более 1106,6 дин/см/с$^{-5}$/м^{2}, ударный объем левого желудочка менее 63,2 мл, при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента чаще наблюдается достижение целевых показателей артериального давления

2. Эффективность гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента при артериальной гипертензии 1-2 степени зависит от типа ремоделирования общих сонных артерий: при 1-м типе ремоделирования, характеризующемся диаметром ОСА $\geq$ 0,58 см и ИЗПК $\leq$ 0,83, можно прогнозировать эффективное применение ингибиторов АПФ.

3. Полиморфизмы генов ангиотензиногена (*Met235Thr* и *Thr174Met*) и эндотелина 1 (*Lys198Asn*) взаимосвязаны со структурно-функциональными особенностями общих сонных артерий: наличие аллели *Thr* полиморфизма *Met235Thr* ассоциируется с увеличением диаметра общих сонных и плечевых артерий, снижением ИЗПК. У пациентов с 1-м и 2-м типами ремоделирования преобладает генотип *Met/Thr* полиморфизма *Met235Thr* и генотип *Thr/Met*

полиморфизма *Thr174Met* гена ангиотензиногена. При третьем типе – генотип *Asn/Asn* полиморфизма *Lys198Asn* гена *EDN1*.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования, выводов и положений, выносимых на защиту, основывается на достаточном по объему репрезентативном материале, использовании современных методов исследования и корректном применении методов статистической обработки. Комиссия, сформированная в соответствии с приказом ректора ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России № 53-Р от 19 мая 2016 г., подтверждает подлинность первичных материалов, а также личный вклад автора.

Апробация работы

Результаты проведенного диссертационного исследования доложены на V Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2015); XVII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 2014); III Межрегиональной научной конференции (Пенза, 2011); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2009); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014; Санкт-Петербург, 2013; Москва, 2009), II Международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2009).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 120 листах компьютерного набора, иллюстрирована 14 рисунками, 33 таблицами. Библиографический список содержит 140 источников, из них 58 иностранных. Работа выполнена в соответствии с планом работы ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России (номер гос. регистрации 01200957101 от 01.01.2009).

Степень личного вклада автора в результаты исследования

Автором проведено клиническое обследование, анализ историй болезни и наблюдение за пациентами, включенными в исследование, на амбулаторном этапе. Автор лично проводила суточное мониторирование АД, подбор медикаментозной

терапии, принимала участие в организации дополнительного обследования больных, выполняла статистическую обработку полученных результатов.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование являлось проспективным, открытым, рандомизированным, проводилось на базе кафедры ультразвуковой диагностики Пензенского института усовершенствования врачей в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», в поликлинике № 1 ГБУЗ «Городская поликлиника», генетические исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

В исследование включено 168 больных ЭАГ 1-2 степени (гипертонической болезнью I стадии) с низким и средним сердечно-сосудистым риском из них 65 мужчин, 103 женщины в возрасте от 35 до 58 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: вторичная артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет 1 и 2 типов, артериальная гипертензия «белого халата», ассоциированные клинические состояния, извитость ОСА, противопоказания к ингибиторам АПФ (в том числе наличие или планирование беременности). Женщинам проводился тест на беременность, рекомендовалась контрацепция на все время проведения исследования, что было указано в информированном согласии пациента. Назначался период отмены препаратов на 3–5 суток, затем – скрининговое обследование с учетом критериев включения и исключения, рандомизация (2:1) на две группы: 1-я группа (116 человек) принимала фозиноприл (Фозикард, «Актавис», Исландия) в дозе 10–40 мг 1 раз/сут. (начальная дозировка 10 мг 1 раз/сут., средняя доза 21,9 ± 7,8 мг/сут.) и 2-я группа (52 человека) – эналаприл (Энап, «KRKA», Словения) в дозе 5–20 мг 2 раза/сут. (начальная дозировка 5 мг 2 раза/сут., средняя

доза 30,3 ± 5,2 мг/сут.). По клинико-демографическим показателям группы были сопоставимы.

Критериями безопасности терапии являлись: ортостатическая гипотония, побочное действие препаратов, идиосинкразия. Критерием эффективности считалось достижение целевых показателей АД (табл. 1)

Таблица 1

Целевые показатели артериального давления

Артериальное давление	Целевые показатели, мм рт. ст.
«Офисное» САД и ДАД	< 140 и 90
Показатели суточного мониторирования артериального давления	
Среднесуточное САД и ДАД	< 125 и 80
Среднедневное САД и ДАД	< 135 и 85
Средненочное САД и ДАД	< 120 и 70

Исходные клинико-демографические показатели пациентов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика исходных клинико-демографических показателей выделенных групп пациентов с артериальной гипертензией (M ± SD)

Показатели	1-я группа (фозиноприл)	2-я группа (эналаприл)
Количество пациентов (всего), n	116	52
в т. ч. мужчины, n/%	52/45	18/35
женщины, n/%	64/55	34/65
Возраст, годы (M ± SD)	48,4 ± 8,6	49,9 ± 8,2
Объем талии, см (M ± SD)	87,4 ± 17,9	91,7 ± 10,5
Индекс массы тела, кг/м^2 (M ± SD)	28,2 ± 5,5	29,7 ± 5,1
Артериальная гипертензия 1 ст., n/%	36/31	18/35
Артериальная гипертензия 2 ст., n/%	80/69	34/65
Офисное АД		
САД/ДАД, мм. рт. ст.	160,4 ± 17,3/103,7 ± 4,2	161,6 ± 15,1/104,8 ± 3,6
Показатели суточного мониторирования АД		
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	151,4 ± 13,2/87,3 ± 14,7	154,7 ± 16,2/90,8 ± 5,3
Среднее дневное САД/ДАД, мм рт. ст.	144,7 ± 12,6/92,4 ± 6,3	147,5 ± 9,3/94,6 ± 12,4
Среднее ночное САД/ДАД, мм рт. ст.	130,5 ± 17,2/77,4 ± 14,3	132,3 ± 14,6/81,1 ± 13,6

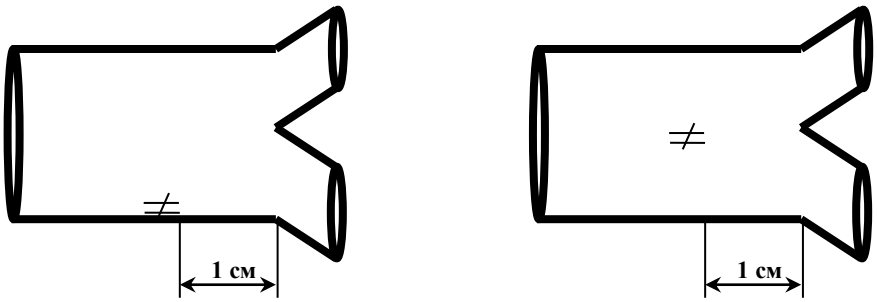
Примечание: $p \geq 0,05$ при сравнении двух групп.

При первичном осмотре анализировались данные амбулаторной карты или истории болезни, электрокардиографии, офтальмоскопии, ультразвукового исследования почек и надпочечников. Офисное измерение АД, анализ жалоб, клинического состояния пациента, коррекция антигипертензивной терапии проводились с периодичностью один раз в неделю в течение месяца, затем каждые 4 недели до 24 недель. Комплекс инструментальных и лабораторных исследований

проводился исходно и через 24 недели. Инструментально-лабораторное исследование включало:

1. Допплерэхокардиографическое исследование – с использованием стандартных эхокардиографических позиций согласно рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Измерялись объемы и размеры полостей, толщина стенок, оценивалась систолическая и диастолическая функции левого желудочка, рассчитывались индекс массы миокарда левого желудочка, ударный и минутный объемы, удельное периферическое сопротивление.

2. Ультразвуковое исследование общих сонных артерий с определением диаметра просвета, ТИМ, скоростных и спектральных показателей кровотока. Рассчитывались коэффициент диаметрального расширения (*DC*) и индекс жесткости (β). Определялся ИЗПК – соотношение скоростей пристеночного и центрального кровотока по авторской методике Л.В. Мельниковой и Л.Ф. Бартоша [патент на изобретение № 2350273 от 2009 г. Бюл. № 9] (рис. 1).



а) б)

Рис. 1. Расположение контрольного объема импульсно-волнового допплеровского режима в ОСА при определении скоростей пристеночного (а) и центрального (б) слоев внутрисосудистого кровотока

3. Ультразвуковое исследование плечевых артерий с измерением диаметра просвета, ТИМ, скоростных и спектральных показателей кровотока и артерий нижних конечностей. Вазорегулирующая функция эндотелия изучалась с помощью эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии согласно методике D.S. Celermajer [1992].

4. Суточное мониторирование АД проводилось прибором BPLab МнСДП-2 по стандартной методике [Пшеницин А.И., Мазур Н.А., 2007] для определения уровня АД, результатов медикаментозной терапии.

5. Лабораторные методы исследования: общие анализы крови и мочи, определение уровня общего холестерина, глюкозы, креатинина сыворотки крови с целью исключения вторичной артериальной гипертензии и определения факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

6. Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма генов, отвечающих за структуру и функционирование сердечно-сосудистой системы, проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Исследовали полиморфизмы: *Lys198Asn* гена *EDN1,* кодирующего синтез эндотелина 1; *C786T* гена *NOS3* – фермента, отвечающего за синтез оксида азота; *Met235Thr* гена *AGT* и *Thr174Me*t гена *AGT,* кодирующих белок ангиотензиноген; *A1166C* гена *AGTR1,* кодирующего белок – рецептор к ангиотензину II 1-го типа.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определялся характер распределения методом Колмогорова–Смирнова, с помощью дисперсионного анализа сравнивались количественные переменные в группах, при нормальном распределении признака для двух групп применялся критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна–Уитни и Вилкоксона. Для выявления взаимосвязи между показателями использовался метод Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении групп по качественному признаку проводилась проверка гипотез с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для поиска закономерностей группирования признаков применялся кластерный анализ. Для определения критериев принадлежности пациентов к той или иной группе был проведен статистический ROC-анализ по независимым показателям. Результаты считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Состояние центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональных особенностей сердца, общих сонных и плечевых артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями артериального давления при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

Все пациенты, закончившие исследование, были разделены на подгруппы – с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД согласно критериям эффективности антигипертензивной терапии (достижение целевых показателей АД «офисного» и среднесуточного, среднедневного и средненочного по данным суточного мониторирования АД). В группе пациентов, принимающих фозиноприл, целевых показателей АД достигли 74 человека (64%), не достигли – 42 человека (36%). Из группы терапии эналаприлом достигли целевых показателей 33 пациента (63%), не достигли – 19 человек (37%). Подгруппа с достигнутыми целевыми показателями АД характеризовалась достоверным улучшением состояния сосудов на фоне лечения, что проявлялось нормализацией эндотелиальной функции.

В подгруппах с достигнутыми целевыми показателями АД удельное периферическое сопротивление было достоверно выше по сравнению с группой, где не было достигнуто целевых показателей, и составило 1106,6 дин/см/с$^{-5}$/м^{2} при терапии фозиноприлом и 1109,7 дин/см/с$^{-5}$/м^{2} при применении эналаприла. У больных при лечении фозиноприлом ударный объем левого желудочка с достигнутыми целевыми показателями АД составил 63,2 ± 10,7 мл, а с недостигнутыми целевыми показателями – 78,8 ± 14,5 мл (p=0,0001). При изучении структурно-функциональных особенностей сердца выявлено увеличение относительной толщины стенки левого желудочка в подгруппах с достигнутыми целевыми показателями АД (рис. 2), где она составила 0,46 ± 0,11 ед. при лечении фозиноприлом и 0,47 ± 0,15 ед. при лечении эналаприлом, а у пациентов с недостигнутыми целевыми показателями данный показатель равнялся 0,37 ± 0,09 ед. (p = 0,0001) и 0,36 ± 0,07 ед. (p = 0,0042) соответственно.

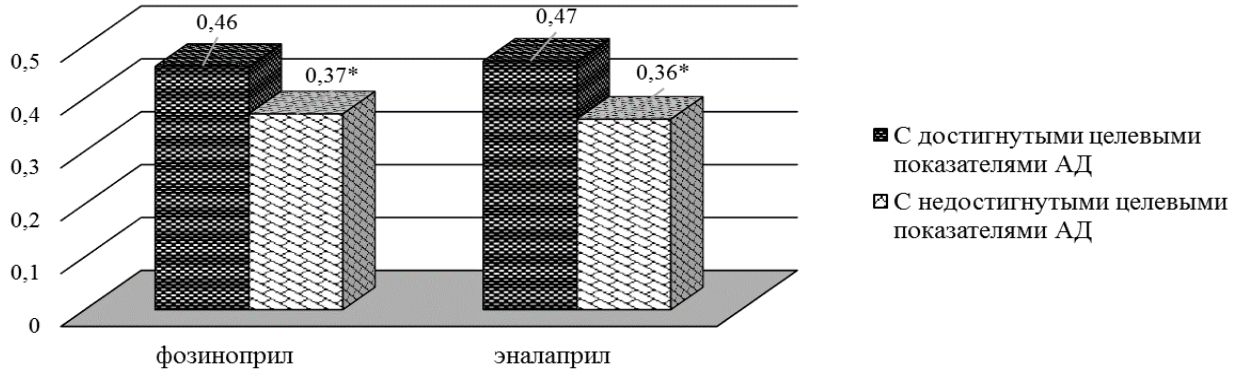


Рис. 2. Относительная толщина стенки левого желудочка до начала лечения (* – p < 0,05 при сравнении групп)

Исследование диастолической функции левого желудочка показало преобладание в подгруппах с достигнутыми целевыми показателями АД диастолической дисфункции с замедленной релаксацией, которая встречалась при лечении фозиноприлом в 61 случае (82%), эналаприлом – в 28 случаях (85%). В подгруппах с недостигнутыми целевыми показателями АД диастолическая дисфункция левого желудочка с замедленной релаксацией была обнаружена у 11 человек (26%, p = 0,0001) при лечении фозиноприлом и у 4 человек (21%, p = 0,0001) при лечении эналаприлом. У остальных пациентов диастолической дисфункции (в том числе псевдонормального и рестриктивного типов) выявлено не было.

В группе терапии фозиноприлом пациенты с достигнутыми целевыми показателями АД имели ТИМ в ОСА 0,075 ± 0,038 см., в плечевых артериях – 0,044 ± 0,009 см., а с недостигнутыми – в ОСА 0,065 ± 0,015 см (p = 0,0201), в плечевых артериях 0,037 ± 0,008 см (p = 0,0001). При лечении эналаприлом в подгруппе с достигнутыми показателями ТИМ ОСА составила 0,075 ± 0,012 см, плечевых артерий – 0,045 ± 0,008 см, в подгруппе с недостигнутыми показателями данные показатели были равны 0,064 ± 0,021 см (p = 0,0196) и 0,038 ± 0,006 см (p = 0,0017) соответственно. Исходный индекс жесткости (β) в группе эффективного лечения при терапии фозиноприлом составил 5,4 ± 2,1 усл. ед.; при лечении эналаприлом – 5,5 ± 2,3 усл. ед., что достоверно выше по сравнению с группой с недостигнутыми целевыми показателями АД, где β равнялся 4,6 ± 1,1 усл. ед. (p = 0,0236) и 4,7 ± 1,3 усл. ед. (p = 0,0113) соответственно.

При изучении внутрисосудистой гемодинамики выявлены достоверные различия при определении ИЗПК в ОСА. В группе с достигнутыми целевыми показателями отмечалось исходное снижение ИЗПК до 0,79 ± 0,07 в группе лечения фозиноприлом и до 0,78 ± 0,08 – в группе терапии эналаприлом, по сравнению с подгруппой, где целевые показатели давления недостигнуты, и ИЗПК составлял 0,88 ± 0,05 (p = 0,0001) в первой группе и 0,86 ± 0,07 (p = 0,0007) во второй.

Анализ исходных параметров центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональных особенностей сердца, общих сонных и плечевых артерий не выявил достоверных различий между группами фозиноприла и эналаприла как в подгруппах с достигнутыми целевыми показателями АД, так и в подгруппах с недостигнутыми показателями.

Клинико-гемодинамические особенности больных ЭАГ 1-2 степени и эффективность ингибиторов АПФ при ремоделировании общих сонных артерий. Для выделения групп пациентов с ЭАГ, различающихся по структурно-функциональным особенностям ОСА, применялся метод кластерного анализа на основании трех переменных: диаметра ОСА, ТИМ и ИЗПК (табл. 3).

Таблица 3

Основные характеристики кластеров (M±SD)

Параметр	Кластер			Достоверность различий между кластерами		
	1 (n = 41)	2 (n = 31)	3 (n = 44)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
Диаметр ОСА, см	0,63 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,56 ± 0,01	0,0001	0,0001	0,0001
ТИМ ОСА, см	0,079 ± 0,004	0,073 ± 0,003	0,064 ± 0,003	0,0001	0,0001	0,0001
ИЗПК, усл. ед.	0,76 ± 0,01	0,89 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,0001	0,0001	0,0001

Для определения дифференциально-диагностических критериев принадлежности пациентов к тому или иному типу ремоделирования ОСА проводился статистический ROC-анализ, результатом стали пороговые значения переменных-предикторов с заданным уровнем чувствительности и специфичности.

На рис. 3 изображены кривые распределения ИЗПК и ROC-кривая для 1-го и 2-го типов ремоделирования ОСА. Пороговым значением параметра «ИЗПК» признано значение 0,8336 с чувствительностью и специфичностью теста 100%. В результате ROC-анализа для 1-го и 3-го кластеров для переменной «ИЗПК» определено его пороговое значение - 0,8270 с чувствительностью и специфичностью теста 100%.

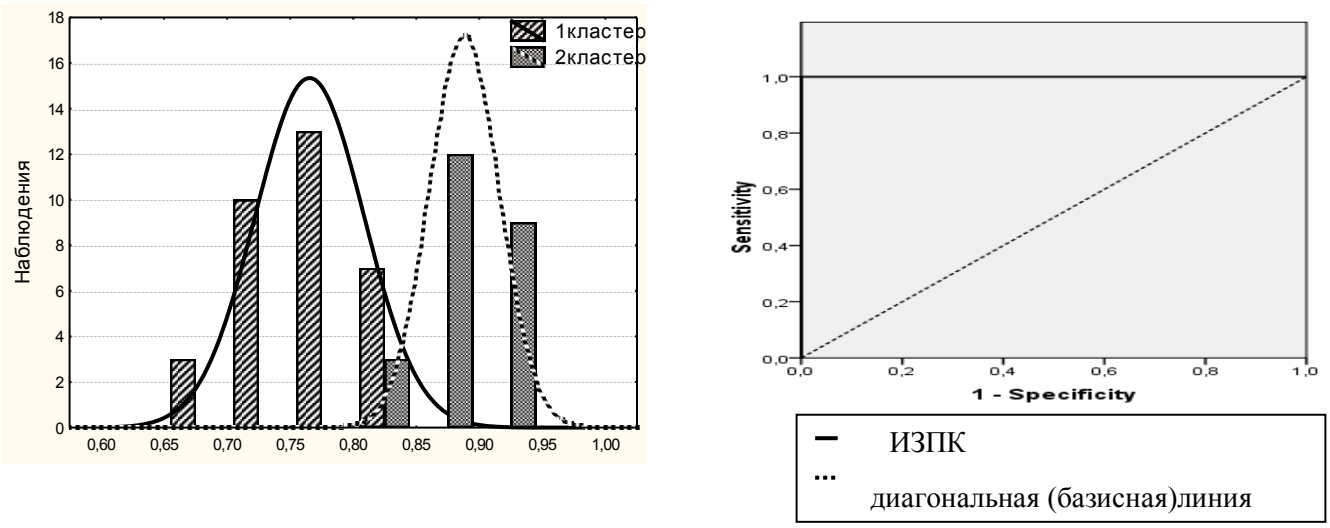


Рис. 3. Графики распределения и ROC-кривая параметра «ИЗПК» для 1-го и 2-го типов ремоделирования ОСА

При проведении ROC-анализа для переменной «диаметр ОСА» для 2-го и 3-го типов ремоделирования сосудов (рис. 4) определено его пороговое значение – 0,5825 с чувствительностью теста 100,0% и специфичностью 94,6%.

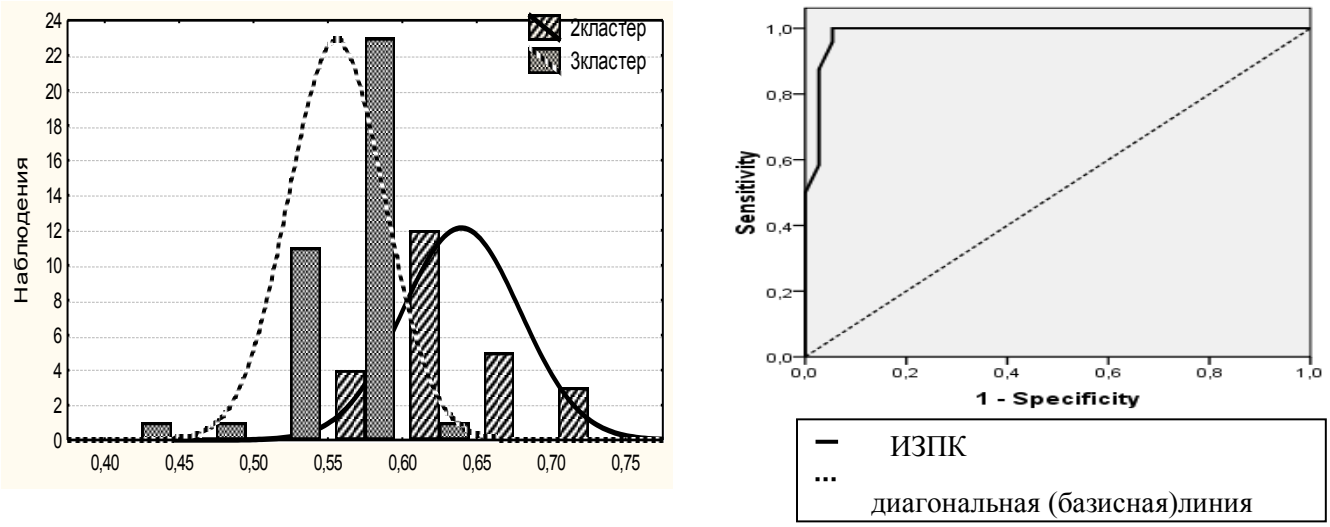


Рис. 4. Графики распределения и ROC-кривая параметра «диаметр ОСА» для 2-го и 3-го типов ремоделирования ОСА

При проведении ROC-анализа для переменной «диаметр ОСА» 1-го и 3-го типов ремоделирования ОСА определено его пороговое значение 0,5850 с чувствительностью теста 72,7% и специфичностью 94,6%. При проведении ROC-анализа для переменной «диаметр ОСА» 2-го и 3-го типов ремоделирования ОСА определено пороговое значение показателя «диаметр ОСА» 0,5825 с чувствительностью теста 100,0% и специфичностью 94,6%.

Таким образом, проведенный ROC-анализ позволил определить пороговые значения показателей диаметра ОСА и ИЗПК для классификации пациентов с 1, 2 и 3-м типами ремоделирования ОСА: первый тип характеризуется ИЗПК меньшим или равным 0,83, диаметром ОСА большим или равным 0,58 см; для второго типа ремоделирования ИЗПК более 0,83, диаметр ОСА более 0,58 см; третий тип ОСА определяется при ИЗПК более 0,83, диаметре ОСА менее 0,58 см.

Для более углубленного изучения антигипертензивной терапии разработаны две шкалы балльных оценок эффективности, что позволило объективизировать и суммировать эти критерии в единую математическую систему и использовать их для длительного мониторинга терапии и наблюдения за больными ЭАГ. I шкала для распределения пациентов по уровню давления «офисного», среднесуточного, среднедневного и средненочного (по суточному мониторированию АД) приведена

в табл. 4. В зависимости от близости к целевым значениям всех перечисленных показателей АД пациенту присваивалось от 0 до 3 баллов. Среднее количество баллов рассчитывалось как отношение суммы баллов к 4. Средний балл через 24 недели терапии фозиноприлом составил: при 1 типе ремоделирования ОСА – 1,9 ± 0,4, при 2 типе – 1,7 ± 0,5, при 3 типе – 1,5 ± 0,5 баллов (p_{1-3} = 0,0001).

Таблица 4

Распределение пациентов по уровню давления (шкала I) и оценке эффективности терапии (шкала II)

Баллы	«Офисное» АД, мм рт.ст.	Показатели суточного мониторирования артериального давления		
		Среднесуточное АД, мм рт. ст.	Среднедневное АД, мм рт. ст.	Средненочное АД, мм рт. ст.
I шкала				
0	САД > 150 и/или ДАД > 100	САД > 135 и/или ДАД > 90	САД > 145 и/или ДАД > 95	САД > 130 и/или ДАД > 80 мм рт. ст.
1	САД > 140 и ≤ 150 и/или ДАД> 90 и ≤ 100	САД> 125 и ≤ 135 и/или ДАД> 80 и ≤ 90	САД> 135 и ≤ 145 и/или ДАД> 85 и ≤ 95	САД> 120 и ≤ 130 и/или ДАД> 70 и ≤ 80
2	а) САД ≤ 140 ДАД ≥ 90 и < 100 или б) САД ≥ 140 и < 150 ДАД ≤ 90	а) САД≤ 125 ДАД ≥ 80 и < 90 или б) САД ≥125 и <135 ДАД ≤ 80	а) САД≤ 135 ДАД ≥ 85 и < 95 или б) САД ≥ 135 и < 145 ДАД ≤ 85	а) САД ≤ 120 ДАД ≥ 70 и < 80 или б) САД ≥ 120 и < 130 ДАД ≤ 70
3	САД < 140, ДАД < 90	САД < 125, ДАД<80	САД < 135, ДАД<85	САД< 120, ДАД<70
II шкала				
0	Повышение исходного АД	Повышение исходного АД	Повышение исходного АД	Повышение исходного АД
1	Снижение АД не более 5 мм рт. ст. от исходного	Снижение АД не более 5 мм рт. ст. от исходного	Снижение АД не более 5 мм рт. ст. от исходного	Снижение АД не более 5 мм рт. ст. от исходного
2	Снижение АД более 5 мм рт. ст. от исходного	Снижение АД более 5 мм рт. ст. от исходного	Снижение АД более 5 мм рт. ст. от исходного	Снижение АД более 5 мм рт. ст. от исходного
3	САД < 140 ДАД < 90	САД < 125 ДАД < 80	САД < 135 ДАД < 85	САД < 120 ДАД < 70

По II шкале (табл. 4) производилась оценка эффективности терапии: чем больше баллов набирал пациент, тем эффективнее проводимая терапия. В зависимости от достижения целевых значений присваивалось от 0 до 3 баллов, рассчитывался средний балл эффективности. Доказано, что ингибиторы АПФ более эффективны у пациентов с 1-м типом ремоделирования ОСА (эффективность терапии 2,7 ± 0,2 балла), менее эффективны при 2-м типе (эффективность 2,4 ± 0,4 балла) и недостаточно эффективны при 3-м типе (эффективность 1,1 ± 0,7 балла, p = 0,0001 при сравнении всех подгрупп между собой).

Клинико-генетические детерминанты структурно-функциональных изменений общих сонных артерий у больных эссенциальной артериальной гипертензии. При изучении полиморфизма *Met235Thr* гена *AGT* у больных с различными типами ремоделирования ОСА выявлено, что преобладающим являлся генотип Met/Thr, в 80% случаев он встречался при втором типе ремоделирования (табл. 5).

Таблица 5

Встречаемость генотипов полиморфизма *Met235Thr* гена ангиотензиногена в зависимости от типа ремоделирования ОСА

Параметр	Тип 1 (n = 14)		Тип 2 (n = 20)		Тип 3 (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генотип Met/Met	4	29	2	10 [3]	12	40 [2]
Генотип Met /Thr	0	71	16	80 [3]	16	53 [2]
Генотип Thr /Thr	0	0	2	10 [1]	2	7

Примечание: [1,2,3]– $p < 0,05$ между 1, 2 и 3-м типами ремоделирования ОСА.

При анализе встречаемости генотипов полиморфизма *Thr174Met* гена *AGT* при различных типах ремоделирования ОСА (табл. 6) установлена более частая встречаемость генотипа *Thr/Met* (71%) при первом типе, генотип *Thr/Thr* преобладал при втором и третьем типах ремоделирования (80 и 73% соответственно).

Таблица 6

Встречаемостьгенотипов полиморфизма *Thr174Met* гена ангиотензиногена в зависимости от типа ремоделирования ОСА

Параметр	Тип 1 (n = 14)		Тип 2 (n = 20)		Тип 3 (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генотип Thr/Thr	4	29 [2,3]	16	80 [1]	22	73 [1]
Генотип Thr/Met	10	71 [2,3]	4	20 [1]	8	27 [1]
Генотип Met/Met	0	0	0	0	0	0

Примечание: [1,2,3]– $p < 0,05$ между 1, 2 и 3-м типами ремоделирования ОСА.

При изучении взаимосвязи генотипов полиморфизма *Lys198Asn* гена эндотелина 1 и типов ремоделирования ОСА отмечено, что генотип *Asn/Asn* встречается только при 3 типе ремоделирования ОСА (табл. 7).

Таблица 7

Встречаемость генотипов полиморфизма *Lys198Asn* эндотелина1 в зависимости от типа ремоделирования ОСА

Параметр	Тип 1 (n=14)		Тип 2 (n=20)		Тип 3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генотип Lys/Lys	6	43	10	50	10	33
Генотип Lys/Asn	8	57	10	50	14	47
Генотип Asn/Asn	0	0	0	0	6	20,1 [1,2]

Примечание: [1,2,3]– $p < 0,05$ между 1, 2 и 3 типами ремоделирования ОСА.

Взаимосвязи между генотипами гена синтазы оксида азота, гена блокаторов рецептора ангиотензина II и типами ремоделирования ОСА не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. При гипертонической болезни I стадии артериальной гипертензии 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента эффективны и обладают органопротективным действием с улучшением эндотелиальной функции у пациентов, имеющих следующие предикторы: удельное периферическое сопротивление сосудов более 1106,6 дин/см/с$^{-5}$/м^{2}, ударный объем левого желудочка менее 63,2 мл, относительная толщина стенки левого желудочка более 0,46 и наличие диастолической дисфункции левого желудочка с замедленной релаксацией.
2. Назначение монотерапии у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском с толщиной комплекса интима–медиа общих сонных артерий более 0,076 см, толщиной комплекса интима–медиа плечевых артерий более 0,044 см, индексом жесткости общих сонных артерий более 5,5 условных единиц, замедлением индекса пристеночного кровотока в общих сонных артериях менее 0,79 условных единиц сопровождается достижением целевых показателей артериального давления и улучшением эндотелиальной функции сосудистой стенки.
3. В зависимости от структурно-функциональных особенностей у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском выделяются три типа ремоделирования общих сонных артерий: 1-й тип – индекс замедления пристеночного кровотока менее или равен 0,83, диаметр общих сонных артерий более или равен 0,58 см; 2-й тип – индекс замедления пристеночного кровотока более 0,83, диаметр общих сонных артерий более или равен 0,58 см; 3-й тип – индекс замедления пристеночного кровотока более 0,83, диаметр общих сонных артерий менее 0,58 см.
4. Применение при антигипертензивной терапии шкал оценки эффективности в баллах, основанных на анализе «офисного», среднесуточного, среднедневного и средненочного артериального давления, позволяет объективизировать и персонализировать результат лечения и использовать их для мониторинга результатов длительного наблюдения за больными эссенциальной артериальной

гипертензией. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента более эффективны у пациентов с 1-м типом ремоделирования общих сонных артерий (эффективность терапии 2,9 ± 0,5 балла), менее эффективны при 2-м типе (эффективность 2,3 ± 0,6 балла) и недостаточно эффективны при 3-м типе (эффективность терапии 1,1 ± 0,7 балла).

5. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени при низком и среднем сердечно-сосудистом риске при 1-м и 2-м типах ремоделирования общих сонных артерий обусловлена преобладанием генотипов *235T* и *174M* гена ангиотензиногена, детерминирующих повышенный уровень экспрессии ангиотензиногена и определяющих структурно-функциональные изменения, характеризующиеся утолщением стенки сосудов, снижением индекса замедления пристеночного кровотока и увеличением диаметра общих сонных артерий. При первом типе ремоделирования общих сонных артерий чаще встречается генотип *Thr/Met* полиморфизма *Thr174Met* гена ангиотензиногена (71,4%). У пациентов со вторым типом – генотип *Met/Thr* полиморфизма *Met235Thr* гена ангиотензиногена (80%). Третий тип ремоделирования ассоциируется с генотипом *Asn/Asn* полиморфизма *Lys198Asn* гена эндотелина 1 (20,1%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед назначением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента больным эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском необходимо предварительно проводить анализ внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональных особенностей сердца, общих сонных и плечевых артерий для выявления кардиоваскулярных предикторов эффективности.

2. Назначению гипотензивной терапии при эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском должно предшествовать определение типа ремоделирования общих сонных артерий. К первому типу ремоделирования относят изменения, характеризующиеся диаметром общих сонных артерий более или равном 0,58 см, индексом замедления пристеночного кровотока менее или равном 0,83. При втором типе диаметр общих сонных артерий более или равен 0,58 см, индекс замедления пристеночного кровотока более 0,83, при третьем типе – диаметр общих сонных артерий менее

0,58 см, индекс замедления пристеночного кровотока более 0,83. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента необходимо назначать больным, имеющим первый или второй тип ремоделирования общих сонных артерий.

3. Для контроля эффективности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента целесообразно использовать шкалу оценки эффективности, при которой производится оценка динамики артериального давления в баллах для «офисных» измерений, среднесуточного, среднедневного и средненочного артериального давления по данным суточного мониторирования с последующим расчетом среднего значения. При значении среднего балла эффективности терапии от 2 до 3 терапия эффективна, от 1 до 2 включительно – недостаточно эффективна, 1 и менее – неэффективна. Предложенные шкалы можно использовать для мониторинга эффективности антигипертензивной терапии при длительном наблюдении за больными.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гиперхолестеринемия, эндотелиальная дисфункция и данные суточного мониторирования артериального давления при артериальной гипертензии 1–2 степени / О.А. Гречишкина, Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – С. 30.

2. Влияние систолического артериального давления на параметры ремоделирования общих сонных артерий / Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова, О.А. Гречишкина, Л.Ф. Бартош // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 78–79.

3. Структурные особенности стенки общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка / Е.В. Осипова, Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина // Актуальные проблемы медицинской науки и образования: материалы II Межрегион. науч. конф. – Пенза, 2009. – С. 193–194.

4. Индекс времени систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени в зависимости от эндотелиальной функции / О.А. Гречишкина, Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова // Кардиология: реалии и перспективы: материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. – М., 2009. – С. 99–100.

5. Влияние нагрузки повышенным артериальным давлением на жесткость артерий эластического типа / О.А. Гречишкина, Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова // Профилактическая кардиология – 2010: материалы Всерос. науч. образоват. форума. – М., 2010. – С. 46–47.

6. **Значение скоростных параметров кровотока в общих сонных артериях для прогнозирования степени риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией /Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина, Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 3. – С. 85–87.**

7. Изменение структурных свойств артериальной стенки и миокарда левого желудочка под влиянием нагрузки систолическим давлением при эссенциальной гипертонии / О.А. Гречишкина, Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9 (6). – С. 82.

8. **Снижение скорости пристеночного кровотока в общих сонных артериях как предиктор атеросклероза у больных с эссенциальной артериальной гипертензией / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 2 (14). – С. 69–75.**

9. Ремоделирование плечевых артерий при гипертонической болезни в зависимости от индекса времени систолического артериального давления / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина // Профилактическая кардиология – 2011: материалы Всерос. науч.-образоват. форума. – М., 2011. – С. 67.

10. Влияние ингибитора АПФ фозиноприла на структурно-функциональные особенности общих сонных артерий/ Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина, Е.В. Осипова // Человек и лекарство: сб. материалов XVIII Рос. нац. конгресса. – М., 2011. – С. 212.

11. Состояние внутрисосудистого кровотока в общих сонных артериях при лечении фозиноприлом у больных с артериальной гипертензией / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина // Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертонии: материалы VII Всерос. научн.-практ. конф. – Тюмень, 2011. – С. 38–39.

12. Влияние ингибиторов АПФ на структурно-функциональные особенности сосудистой стенки / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 1 (33). – С. 239.

13. Риск сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии в зависимости от ремоделирования общих сонных артерий / Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова, О.А. Гречишкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10 (4). – С. 17.

14. Ранние допплерографические признаки атеросклероза у больных артериальной гипертензией / Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова, О.А. Гречишкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10 (4). – С. 17.

15. Утренняя динамика артериального давления и состояние сосудистой стенки сонных артерий при артериальной гипертензии 1–2 степени / О.А. Гречишкина, Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова // Актуальные проблемы медицинской науки и образования: материалы III Межрегион. науч.-практ. конф. – Пенза, 2011. – С. 84–85.

16. Особенности изменения кардиогемодинамики при лечении ингибитором АПФ больных с артериальной гипертензией 1-2 степени в зависимости от типа ремоделирования общих сонных артерий / О.А. Гречишкина, Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош //Материалы кардиологического конгресса. – СП., 2013.

17. **Ремоделирование общих сонных артерий при артериальной гипертензии 1-2 степени в зависимости от типа центральной гемодинамики / О.А. Гречишкина, Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош // Практическая медицина. – 2013. – № 3 (71). – С. 97– 100.**

18. Взаимосвязь эффективности фозиноприла со структурно-функциональными особенностями общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией. / О.А. Гречишкина, Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: материалы XVII научн.-практ.конф. с междунар. участием ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. – Пенза, 2014. – С. 49–50.

19. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от состояния центральной гемодинамики / О.А. Гречишкина, Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош // Материалы кардиологического конгресса. – Казань, 2014.

20. **Зависимость эффективности фозиноприла от исходного состояния структуры общих сонных артерий, внутрисосудистого кровотока и центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина // Системные гипертензии. – 2015. – Т 12, № 3. – С. 30–33.**

21. Клинико-генетические детерминанты структурно-функциональных изменений общих сонных артерий у больных эссенциальной гипертонией. / О.А. Гречишкина, Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош //Актуальные проблемы медицинской науки и образования: сб. статей V междунар. науч. конф. – Пенза, 2015. – С. 201–203.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИЗПК – индекс замедления пристеночного кровотока

ОСА – общие сонные артерии

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

ТИМ – толщина комплекса интима–медиа

ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия

AGT – ген ангиотензиногена

Asn – аспарагин

DC – коэффициент диаметрального расширения

EDN1 – ген эндотелина 1

Lys – лизин

Met – метионин

Thr – треонин

β – индекс жесткости

Гречишкина Ольга Александровна

Кардиоваскулярные предикторы эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подписано в печать 23.03.2017 . Объем – 1 печ. л.

Тираж 100. Заказ №

Отпечатано в типографии «Копировальный центр» по адресу:

Г. Пенза, ул. Кураева, 1А.

…….