ПЕНЗЕНСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Мельникова Людмила Владимировна

Саратов – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Центральная, внутрисердечная, периферическая гемодинамика и структурно-функциональные особенности сосудов у больных артериальной гипертензией 1-2 степени 11

1.2. Выбор ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени на современном этапе 23

1.3. Влияние генетических факторов на патофизиологические механизмы развития артериальной гипертензии и особенности ответа на применение антигипертензивной терапии 30

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика исследованных больных 32

2.2. Протокол клинического исследования 35

2.3. Обоснование используемых методов исследования 39

2.4. Статистическая обработка данных 45

ГЛАВА 3. Состояние центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональные особенности общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями артериального давления при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

3.1. Клинико-гемодинамические особенности пациентов с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении фозиноприлом в течение 24 недель 46

3.2. Состояние центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональные особенности крупных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении фозиноприлом в течение 24 недель 50

3.3. Состояние центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональные особенности крупных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении эналаприлом в 58

течение 24 недель

ГЛАВА 4. Клинико-гемодинамические особенности больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени и эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при ремоделировании общих сонных артерий

4.1. Структурно-гемодинамические признаки выделения типов ремоделирования общих сонных артерий 61

4.2. Клинико-демографические особенности типов ремоделирования общих сонных артерий, выделенных в зависимости от диаметра артерий, толщины комплекса интима-медиа и индекса замедления пристеночного кровотока 71

4.3. Эффективность монотерапии ингибитором АПФ фозиноприлом у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени в зависимости от типа ремоделирования общих сонных артерий 75

ГЛАВА 5. Клинико-генетические детерминанты структурно-функциональных изменений общих сонных артерий у больных эссенциальной артериальной гипертензией

5.1. Влияние генетических факторов на клинико-гемодинамические параметры и структурно-функциональные особенности общих сонных артерий 83

5.2. Распределение аллельных вариантов полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии в зависимости от типов ремоделирования общих сонных артерий 87

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 92

ВЫВОДЫ 102

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 105

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) – одна из ведущих 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% [13]. Своевременно назначенная лекарственная терапия предупреждает прогрессирование заболевания [73], однако полиэтиологичность и полипатогенетичность ЭАГ затрудняет прогнозирование эффективной коррекции АД [19]. 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 [6]. Генетический фактор является одним из основных в развитии ЭАГ [79, 80, 115]. Остаются недостаточно изученными взаимосвязи полиморфизма генов, влияющих на работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с изменениями органов - мишеней, в частности сосудистой стенкой 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 [92], причем морфологический вариант ремоделирования сосудов аналогичен таковому при ЭАГ [123]. Снижение упруго-эластических свойств сосудов в настоящее время рассматривается как один из «плацдармов» развития ЭАГ и одна из главных мишеней антигипертензивной терапии [12]. Эффективный контроль уровня АД остаётся ключевым фактором снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [26]. Согласно исследованиям Л.В. Мельниковой, Л.Ф. Бартоша, 2011, установлено, что монотерапия ингибиторов АПФ оказывает влияние на структурно-функциональные особенности сосудов 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. Выше 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 (ССР) 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 ангиотензинуII, эндотелинаI и эндотелиальной синтазы оксида азота.

Научная новизна

Установлено, что больные ЭАГ 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском, достигающие целевых показателей АД при монотерапии ингибиторами АПФ, 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 АПФ 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 ОСА 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 АПФ у больных с 1 и 2 типами ремоделирования ОСА по сравнению с 3 типом ремоделирования при эссенциальной артериальной гипертензии 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском.

Показано, что при 1 и 2 типах ремоделирования, отличающихся расширением диаметра ОСА более или равном 0,58 см, преобладают генотипы *Thr/Met* полиморфизма *Thr174Met* и *Met/Thr* полиморфизма *Met235Thr* гена ангиотензиногена, ассоциирующиеся с гиперактивностью РААС.

Установлено, что у больных артериальной гипертензией с диаметром ОСА менее 0,58 см преимущественно определяются мутантные аллели *Asn* полиморфизма *Lys198Asn*, обусловливающие высокий уровень эндотелина1.

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 индекса замедления пристеночного кровотока 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 эссенциальной артериальной гипертензией.

Внедрение результатов

Основные положения, результаты и выводы проведенной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Городская поликлиника», ГБУЗ «Пензенская ОКБ им. Н.Н. Бурденко», применяются в учебном процессе на кафедрах терапии, общей врачебной практики, гастроэнтерологии и эндокринологии, 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 эссенциальной артериальной гипертензией 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 типе ремоделирования, характеризующемся диаметром ОСА≥0,58 см и ИЗПК≤0,83, можно прогнозировать эффективное применение ингибиторов АПФ.

3. Полиморфизмы генов ангиотензиногена (*Met235Thr* и *Thr174Met*) и эндотелина1 (*Lys198Asn*) взаимосвязаны со структурно-функциональными особенностями общих сонных артерий: наличие аллели *Thr* полиморфизма *Met235Thr* ассоциируется с увеличением диаметра общих сонных и плечевых артерий, снижением индекса замедления пристеночного кровотока. У пациентов с 1 и 2 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, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 120 листах компьютерной верстки, иллюстрирована 14 рисунками, 33 таблицами. Библиографический список содержит 140 источников, из них 58 иностранных авторов. 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 статьи – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

ГЛАВА 1

1.1. Центральная, внутрисердечная, периферическая гемодинамика и структурно - функциональные особенности сосудов у больных артериальной гипертензией 1-2 степени

Артериальная гипертензия является одним из широко распространенных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которая служит причиной частого обращения в амбулаторно-поликлиническое звено, скорой медицинской помощи, и приводит к осложнениям, требующим госпитализации. Особенно важна диагностика этих состояний с поражением сосудистого русла на раннем, доклиническом этапе. Своевременный количественный и качественный анализ функционального состояния органов-мишеней – важный фактор прогноза течения АГ, безопасности и эффективности лечебных мероприятий [6].

1.1.1. Центральная, внутрисердечная и периферическая гемодинамика

В физиологических условиях оптимальный уровень АД поддерживается в основном минутным объёмом кровообращения (МОК) и сопротивлением, оказываемым кровотоку на уровне мельчайших артерий и артериол. К гемодинамическим факторам, формирующим гидродинамическое АД, относятся: ударный объём, который характеризует насосную функцию левого желудочка; объём циркулирующей крови (ОЦК); общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и сопротивление резистивных сосудов (артериол и терминальных артерий с прекапиллярными сфинктерами); эластическое сопротивление стенок аорты и её крупных ветвей и вязкость крови. ГБ является болезнью регуляции, т.е. следствием несогласованной работы различных звеньев сложной системы, удерживающей АД на нормальном уровне. В соответствии с законами гидравлики уровень АД прямо пропорционален величине сердечного выброса и сопротивления при прохождении крови через прекапиллярные артериолы. Величина сердечного выброса определяется частотой сердечных сокращений (ЧСС) и ударным объёмом.

АД=минутный объём сердца× периферическое сопротивление.

Минутный объём сердца=ударный объём сердца×ЧСС

Ударный объём сердца зависит от преднагрузки (левожелудочковый остаточный объём), постнагрузки (напряжение стенок ЛЖ периферическое сопротивление) и сократимости (кривая Франка-Старлинга).

Регуляция ОПСС и сердечного выброса происходит в следующих анатомических областях: артериолах, посткапиллярных венулах, сердце, почках. На МОК (или сердечный индекс – СИ) оказывает влияние две группы факторов. Первая - автономная нервная система, влияющая на насосную активность сердца, изменяет его хроно- и инотропную функцию, осуществляет гомеометрическую регуляцию, стимуляция симпатической нервной системы через β_1-адренорецепторы приводит к учащению ЧСС, стимуляция парасимпатической нервной системы через M_2-холинорецепторы - урежает пульс. Ударный объём определяется силой сокращения миокарда и давлением наполнения левого желудочка. Вторая группа, представленная нейрональными, гуморальными и почечными факторами, направлена на гетерометрическую регуляцию, оказывая влияние опосредованно через «первичные» изменения на уровне сосудистой системы, тонуса артериальных и/или венозных сосудов. При этом изменениям ОЦК и ёмкости венозного отдела сосудистой системы (внутрисосудистому объёму жидкости), непосредственно венозному возврату крови к сердцу, принадлежит решающее значение [16]. Среднее гемодинамическое АД на входе в артериолы составляет 85-90 мм рт.ст.

Повышение ОПСС при АГ является важной особенностью гемодинамических изменений, при этом значимость влияния нервных факторов на величину просвета сосудов уменьшается по мере его сужения, а значимость гуморальных механизмов - возрастает.

Среди гуморальных выделяют: 1) механизмы немедленного контроля АД (секунды); 2) среднесрочные механизмы регуляции (минуты, часы); 3) длительно действующие механизмы (дни, недели).

Механизмы немедленного контроля АД осуществляются за счёт барорецепторного рефлекса, почечного эндокринного плазменного контура и симпатико-адреналовой системы, основная функция которых состоит в предотвращении чрезмерного снижения АД.

Среднесрочные механизмы регуляции АД представлены ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), антидиуретическим гормоном (АДГ) и капиллярной фильтрацией. К длительно действующим механизмам относятся объёмно-почечный,

являющийся основным, и действие антидиуретического гормона. Данная система условно может быть разделена два контура: прессорный и депрессорный. К основным элементам прессорного контура относятся тканевые ренин-ангиотензин-альдостероновые системы, которые находятся в сосудах и сердце, почечная РААС, а также вазоконстрикторные вещества собственно эндотелия – эндотелины 1, 2 и 3, стимулирующие выработку в стенке сосудов коллагена и приводящие к ремоделированию и развитию труднообратимых морфологических изменений. Это является морфологической основой АГ. В депрессорном контуре системы регуляции АД можно выделить системы сосудистой стенки, натрий-уретических пептидов, мозгового слоя почек и ЦНС. Основным элементом сосудистой депрессорной системы является мощный вазодилататор оксид азота, выделяющийся при активации эндотелиальной NO-синтазы в присутствии ацетилхолина, аденозинтрифосфата, брадикинина, при механической деформации стенки сосуда (напряжении сдвига) и гипоксии. К депрессорной системе сосудистой стенке относят натрий-уретический пептид С и адреномодулин. Натрий-уретические пептиды вырабатываются в стенке предсердий (два подтипа) и головном мозге (три подтипа). Депрессорная система ЦНС представлена имидазолиновыми, допаминергическими, серотониновыми и α_2-адренорецепторами, а также мозговыми натрий-уретическими пептидами [5].

ОПСС кровотоку складывается из сопротивлений, оказываемых кровотоку артериальными сосудами в различных бассейнах (региональное сопротивление кровотоку может иметь разнонаправленный характер в различных областях). По закону Пуазейля для ламинарного потока: сопротивление обратно пропорционально радиусу сосуда:

$$\text{ОПСС} = (8 \times \text{длина} \times \text{вязкость})/(\text{давление} \times \pi \times \text{радиус}^4)$$

Системное сосудистое сопротивление в среднем составляет 1100 дин×с×см$^{-5}$ (диапазон 700-1600).

Сосудистый тонус обусловлен взаимодействием гладкой мускулатуры и локальных вазоактивных веществ [3]. У здоровых людей колебания сопротивления определяются изменением тонуса мелких артериальных сосудов. Различают центральный и периферический (базальный) тонус сосудов. Центральный зависит от влияния нейрогенных механизмов, осуществляющихся преимущественно за счёт медиаторов симпатической нервной системы (СНС), воздействующих на адренергические рецепторы гладкомышечных

клеток: стимуляция α-адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию, β-адренорецепторов – вазодилатацию. При раздражении ряда симпатических волокон выделяется ацетилхолин, который вызывает вазодилатацию. Базальный тонус сосудов поддерживается за счёт автоматии гладкомышечных клеток, то есть является миогенным. Этот процесс зависит от метаболизма, скорости кровотока и внутрисосудистого давления, которое оказывает влияние на механическое растяжение сосудистой стенки. На периферический тонус влияют многочисленные факторы «местного» действия: ангиотензин, простагландины, брадикинин и др. Чаще при АГ нарушения между СИ и ОПСС определяются стадией и длительностью заболевания, хотя пол, масса тела, возраст также сказываются на показателях гемодинамики. По мере прогрессирования заболевания, увеличения значения АД и длительности АГ величина ОПСС возрастает, а СИ снижается [6, 18, 83]. Однако при ГБ, даже в пределах одной стадии, у лиц с одинаковыми значениями АД отмечаются значительные колебания основных параметров гемодинамики. Длительное повышение АД может быть при следующих типах центральной гемодинамики (ЦГД): - Гиперкинетический тип характеризуется повышением СИ при отсутствии адекватного снижения ОПСС; - Гипокинетический тип - повышением ОПСС при отсутствии адекватного снижения СИ; - Эукинетический тип - одновременным увеличением ОПСС и СИ.

При развитии заболевания тип гемодинамики может изменяться. Как правило, по мере прогрессирования ГБ отмечается постепенный переход от гиперкинетического к эу- и гипокинетическому вариантам [18]. Однако механизмы, обуславливающие эти изменения, изучены недостаточно.

1.1.2. Особенности структурно-функционального ремоделирования общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени

Все артериальные сосуды [2] разделены на крупные с диаметром просвета более 600 мкм, артерии среднего калибра с диаметром 300 - 600 мкм, мелкие артерии с диаметром 150 - 300 мкм и артериолы - менее 150 мкм.

Сосудистая стенка имеет трехслойное строение (рисунок 1): внутренний (интима), средний (медиа) и наружний слой (адвентиция). Сосуды разных типов различаются по толщине, тканевому составу и функциональным особенностям. Сонные артерии относятся к

артериям мышечно-эластического типа, которые занимают промежуточное положение между сосудами мышечного и эластического типов. Наличие большого количества эластических элементов (волокон, мембран) способствует растяжению этих сосудов в период систолы и возвращению в исходное положение во время диастолы. Относительно большое количество гладкомышечных клеток в стенках артерий обеспечивает дополнительную нагнетательную силу и регулирует приток крови к органам [68]. Интима состоит из эндотелия, субэндотелиального слоя, образованного соединительной тканью и эластическими волокнами, и внутренней эластической мембраны, которая может редуцироваться до отдельных волокон.

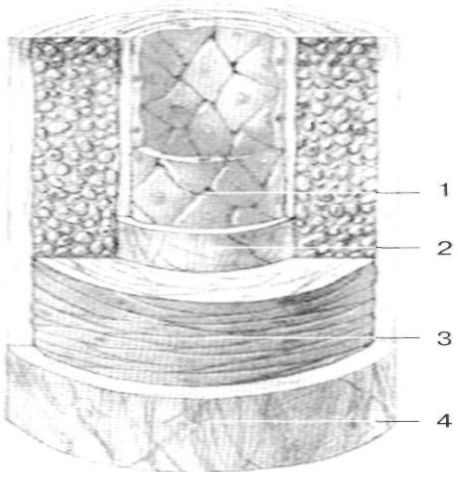


Рисунок 1. Строение стенки артерии (по Hole's Human Anatomy and Physiology, 1996, Higher education group, http:// lls.stcc.mass.edu, с изменениями).

1 - эндотелий интимы; 2 - соединительная ткань (эластические и коллагеновые волокна); 3- медиа; 4-адвентиция.

Наиболее функционально значимый элемент интимы – эндотелий, который представляет собой однослойный плоский эпителий, клетки которого (эндотелиоциты) имеют полигональную форму, обычно удлиненную по ходу сосуда, и связаны друг с другом плотными и щелевыми соединениями. Эндотелий представляет собой непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км, или «занимающий площадь футбольного поля, весом примерно 1,0-1,8 кг (сопоставимо с весом, например, печени) и эта тонкая полупроницаемая мембрана, отделяющая кровоток от глубинных структур сосуда, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных

веществ, являясь, таким образом, гигантским паракринным органом, распределенным по всей территории человеческого организма» [14].

Эндотелиальные клетки выполняют ряд важных регуляторных функций: транспортную; гемостатическую; вазомоторную, регулируя сосудистый тонус выделением сосудосуживающих (эндотелинов) и сосудорасширяющих (простациклина, эндотелиального релаксирующего фактора - оксида азота) веществ; участие в обмене вазоактивных веществ, таких как ангиотензин, норадреналин, брадикинин; рецепторную и сосудообразовательную.

Средняя оболочка (медиа) состоит из циркулярно расположенных гладкомышечных клеток и сети коллагеновых, ретикулярных и эластических волокон, основного вещества, отдельных фибробластоподобные клеток. Основная функция медиального слоя – поддержание базального тонуса и участие в регуляторных тонических реакциях.

Адвентиция образована наружной эластической мембраной и рыхлой волокнистой тканью, в которой находятся нервы и сосуды, питающие собственную стенку сосудов диаметром более 1 мм. Безмиелиновые нервные волокна имеют вазомоторные окончания на гладкомышечных клетках средней оболочки, образующие сплетение в адвентиции, миелиновые чувствительные волокна проникают до интимы. Большая часть кровеносных сосудов иннервируются волокнами симпатической нервной системы. При активации α-адренорецепторов сосудистой стенки возникают сосудосуживающие эффекты, при стимуляции β_2-адренорецепторов реализуется расширение сосудов.

Эластические волокна внутренней оболочки (интимы) образуют относительно густую сеть, легко растягиваются и создают эластическое напряжение, противодействующее кровяному давлению, расширяющему сосуд.

Коллагеновые волокна средней и наружной (адвентициальной) оболочек образуют сеть, оказывающую растяжению сосуда гораздо большее сопротивление, чем эластические волокна, так как располагаются относительно свободно и иногда в стенке образуют складки. Поэтому они противодействуют давлению, только когда сосуд растягивается до определенной степени.

Веретенообразные гладкомышечные клетки электрически соединены друг с другом и механически связаны с эластическими и коллагеновыми волокнами. Главная функция гладкомышечных клеток состоит в создании активного напряжения сосудистой стенки

(сосудистого тонуса) и в изменении величины просвета сосудов в соответствии с физиологическими потребностями. Ремоделирование сосудов проявляется адаптивной модификацией морфологии и функции сосудов, является неизменным атрибутом АГ. Эти изменения, с одной стороны, являются осложнением, с другой – фактором прогрессирования заболевания. Смысл ремоделирования заключается в изменении структуры и геометрии органа в ответ на долговременное воздействие патологических факторов [131]. С точки зрения патофизиологии ремоделирование означает обретение биологической структурой новой функции [92, 100]. Процесс ремоделирования сосудов при АГ протекает в две стадии: первая стадия - функциональные изменения, связанная с вазоконстрикторными реакциями сосудов в ответ на трасмуральное давление и нейрогуморальную стимуляцию, и вторая - морфологическая стадия, характеризующаяся структурным утолщением медиального слоя и уменьшением просвета сосудов.

Стадия функциональных изменений сосудов при АГ начинается обычно как адаптивный процесс, проявляющийся вазоконстрикторной реакцией в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. Повышение гемодинамической нагрузки в «континууме ремоделирования сосудов» приводит к дезадаптации и нарушению структуры сосудов, что в последующем вызывает изменение функций (проводящей и/или демпфирующей), что последовательно ведет к расстройству кровообращения органов. Ремоделирование сосудов, являясь патогенетическим компонентом регуляции сосудистого тонуса и гомеостаза, в условиях хронического повышения системного АД становится предиктором прогрессирования заболевания и ведет к осложненному течению АГ [22]. Процесс сосудистого ремоделирования захватывает все три слоя, основная роль отводится медиальному [109, 123]. Патогенетической основой гипертонии являются изменения резистивных сосудов артериального русла (диаметр артерий составляет менее 300 мкм, артериол - 100 мкм), ответственных за формирование симпатической доминанты и изменение суточного ритма АД [19, 20]. Прижизненное исследование этих сосудов у людей с АГ затруднено по этическим соображениям. При проведении исследования биопсийного материала подкожной жировой клетчатки ягодицы [6] у пациентов с длительной АГ отмечалось утолщение стенки сосуда за счет гипертрофии мышечной оболочки и уменьшение внутреннего диаметра. Многообразие

патофизиологических механизмов в развитии АГ предполагает участие сосудов как мышечного, так и эластического типов [3].

При ремоделировании крупных артерий при АГ преобразования затрагивают эндотелий, субэндотелиальный слой и медию, что приводит к снижению эластичности сосудистой стенки [125]. При повышенном АД в артериях мышечно-эластического типа происходит увеличение диаметра, в отличие от артерий мышечного типа. Увеличение внутрипросветного диаметра ОСА при АГ в свою очередь предотвращает снижение объемного притока крови к головному мозгу и является закономерным [31, 68]. Повышенная нагрузка САД приводит к структурно-функциональным изменениям ОСА, заключающимся в расширении диаметра просвета и снижении упругоэластических свойств сосудистой стенки [36]. Ремоделирование крупных сосудов у больных с АГ характеризуется увеличением жесткости сосудистой стенки аорты и ее расширением [119, 120]. Увеличение жесткости аорты является основной причиной повышения САД и пульсового АД у пожилых людей [117], что в последующем приводит к истончению, фрагментации наружной эластической мембраны сосуда и может заканчиваться ее разрывом [118, 135]. При АГ изменение соединительной ткани происходит в несколько этапов и связано со статическим утомлением на фоне её циклического растяжения в процессе сердечного цикла [116, 119]. В норме при сокращении сердца аорта и другие артерии эластического типа растягиваются на 10 % [85, 87, 102]. Если сравнивать эластические волокна артериальной стенки с каучуком, который имеет примерно такие же физические характеристики, разрыв каучуковой нити произойдет примерно через 109 циклов растяжений [88, 111]. При частоте сокращений сердца 60–70 в 1 мин это произойдет к 25–30 годам. При длительной АГ в стенке артерии наблюдается дезорганизация волокнистых структур эластина с наличием участков слизеподобной дегенерации или медианекрозов. Такие нарушения стенки сосуда могут служить причиной расслоения аорты и даже ее разрыва [98,108].

Эластин является наиболее инертным веществом в организме человека, которое практически не подвергается метаболизму. Однако биомеханические нагрузки, которым подвергаются эластиновые волокна при повышенном АД, способны приводить к структурному поражению, как и при рассмотрении модели с каучуком.

По Mulvany M.J. et al., 1999, различают несколько типов ремоделирования сосудов: при концентрическом ремоделировании - просвет сосуда уменьшается; при эксцентрическом - просвет увеличивается. В зависимости от снижения, отсутствия изменений или увеличения клеточных компонентов выделяют [82] следующие типы ремоделирования: - *эутрофическое внутреннее ремоделирование* - характеризуется уменьшением наружного диаметра и просвета сосуда, с отсутствием изменений толщины медиального слоя, при этом отмечается увеличение отношения толщины медиального слоя к просвету сосуда без повышения жесткости сосудистой стенки, встречающийся в резистивных артериях при мягком течении гипертонической болезни; - *эутрофическое наружное ремоделирование* - характеризуется увеличением просвета резистивных артерий без изменения площади поперечного сечения сосуда при гипотензивной терапии у больных с ЭАГ; - *гипертрофическое внутреннее ремоделирование* характеризуется увеличением отношения медиа/просвет сосуда за счет утолщения медиального слоя; этот тип выявлен у больных с симптоматическими гипертензиями; - *гипотрофическое наружное ремоделирование*, которое характеризуется увеличением просвета сосуда с уменьшением площади его поперечного сечения (на фоне гипотензивной терапии данный вид выявлен у спонтанногипертензивных крыс).

Не все формы ремоделирования являются отображением патологического процесса. Структурные и количественные изменения показывают долгий процесс адаптации сосудистой системы к изменениям сердечного выброса. Результат хронической перегрузки давлением участков артериальных сосудов проявляется значительными изменениями геометрии и архитектоники сосудов. Наиболее значимые патофизиологические изменения происходят в мелких сосудах.

Вязкость крови, длина и калибр сосуда согласно закону Пуайзеля являются детерминантами артериального сопротивления, при этом длина сосуда и вязкость крови - относительно постоянные величины. В результате изменений тонуса или вследствие длительного процесса ремоделирования размер сосуда может изменяться.

Свойства стенки сосуда зависят от *растяжимости,* прямо пропорциональной давлению и радиусу и обратно пропорциональной толщине стенки, и *напряжения сдвига* - комплекса сил, действующих на сосудистую стенку в результате тока крови. Изменения радиуса и толщины стенки поддерживают эти величины в относительно постоянном

состоянии [103, 112]. Концентрическое сосудистое ремоделирование развивается при снижении тока крови или повышенном внутрисосудистом давлении. Эсцентрическое ремоделирование - при повышении тока крови [139]. Гистологические характеристики эксцентрического ремоделирования - истончение стенки сосуда, снижение гладкомышечного компонента медиального слоя, уменьшение экстрацеллюлярного матрикса, снижение внутреннего диаметра и отношения толщины стенки сосуда [101]. При этом варианте ремоделирования сосудов отмечаются дегенеративные изменения медиального слоя с повышением уровня коллагена, фиброэластическое утолщение интимы, фрагментацию эластической мембраны с вторичным фиброзом и кальцинозом медиа и изменения экстрацеллюлярного матрикса. При АГ чаще выявляются структурные изменения сосуда, преимущественно по гипертрофическому типу [137]. Увеличение массы кровеносного сосуда происходит за счет утолщения его мышечного слоя (медиа) и/или субэндотелиальных слоев интимы вследствие увеличения количества гладкомышечных клеток, гиперплазии в сосудах крупного и среднего калибра, или клеточной массы, гипертрофии в резистивных сосудах. А также может быть сочетание этих процессов [35, 92]. Поражение сосудов при АГ включает дисфункцию эндотелия [32], утолщение ТИМ крупных артерий, прежде всего сонных, и в последствии развитие и прогрессирование атеросклероза. Увеличение ТИМ – процесс, связанный с активацией, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, перестройкой клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. При этом эластические свойства артерий снижаются, повышается их жесткость, ригидность. Отношение толщины стенки к просвету сосуда увеличивается, происходит сужение сосуда, ведущее к развитию гемодинамически значимых препятствий кровотоку. Основная функция эндотелия – поддержание равновесия противоположных процессов: вазодилатации и вазоконстрикции, антитромботические и тромботические реакции, антиоксидантные и прооксидантные процессы, ингибирование и стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток, регуляция сосудистой проницаемости, адгезия лейкоцитов, тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий. Активация симпатической нервной системы и РААС приводит к нарушению эндотелиальной функции и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений [5]. Сочетание диффузной дилатации артерий гипертрофии больших

проводящих артерий и жесткости артериальной стенки характеризуется как артериосклероз [119].

В работах B. Folkow впервые показана роль структурных изменений сосудистой стенки, преимущественно артериол и капилляров, в повышении периферического сопротивления при АГ, причиной которых является ремоделирование [86, 96, 97].

J.D. Ollerenshaw et al., A.M. Heagerty (1988) используя искусственно созданную коарктацию аорты, доказал значимость механического воздействия гипертензии на стенку сосуда [122]. Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) в ОСА является одним из независимых факторов риска развития транзиторных ишемических атак и инсульта [99]. Подтверждена компенсаторная роль утолщения ТИМ для обеспечения адекватности кровотока и зависимости толщины просвета сонной артерии [106]. Обнаружено, что увеличение ТИМ ОСА до 1,2 мм ведет к пропорциональному увеличению просвета сосуда, дальнейший рост индекса (>1,3 мм) - к обратному процессу, концентрическому сужению просвета артерии.

В ходе исследования ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) при дуплексном сканировании сонных артерий выявлено нормальное значение ТИМ у 1% обследованных, в 17% случаев - утолщение ТИМ, в 82% – наличие атеросклеротических бляшек.

Изменение структуры сосудистой стенки по гипертрофическому типу может приводить к развитию атеросклероза с последующим исходом в ИБС и/или ишемический инсульт (атеротромботическй тип). Истончение стенки сосуда в результате изменения структуры базальной мембраны и коллагенового матрикса ведет к появлению микроаневризм и может служить причиной развития геморрагического инсульта [2, 68]. Однако имеются работы, демонстрирующие связь между типом ишемического инсульта, его локализацией, размером очага ишемического повреждения и индексом интима-медиа [44, 96, 97]. Ультразвуковые признаки утолщения стенки артерий (определяемые с помощью УЗИ сонных артерий в В-режиме) вошли в Европейские и Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ как одна из характеристик поражения органов-мишеней.

В соответствии с национальными рекомендациями по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией 2010 г. [45] за пороговую величину ТИМ у мужчин и

женщин до 40 лет принимали 0,7 мм; для мужчин 40-50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм; для женщин 40-60 лет – 0,8 м, старше 60 лет – 0,9 мм. Критерием бляшки является локальное утолщение участка артерии более чем на 50% по сравнению с окружающими участками или утолщение участка артерии более чем 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда.

При АГ установлена взаимосвязь риска развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений с увеличением толщины комплекса интима-медиа ОСА. По данным Роттердамского исследования [4], утолщение ТИМ уже в диапазоне нормальных значений (0,75-0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза. Тесная взаимосвязь утолщения стенки сонной артерии и риска развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений ассоциируется с высокой частотой встречаемости повышенных значений ТИМ у бессимптомных пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. У больных ГБ, как правило, закономерным является гипертрофия артериальных сосудов, которая выражается в дилатации артерий эластического типа и утолщении стенки артерий эластического и мышечного типа, причем по мере увеличения степени тяжести АГ наблюдается прогрессирование артериальной гипертрофии [17]. На гипертрофию артериальной стенки может влиять ряд факторов, среди которых основная роль принадлежит локальным гемодинамическим условиям, в частности балансу биомеханических сил, оказывающих влияние на артериальную стенку, а также гуморальным факторам, стимулирующим процессы клеточного роста и гипертрофии [54]. При наличии метаболического синдрома (МС) шансы иметь поражение сосудов в 2 раза выше, чем у больных без метаболических нарушений: изменения в сосудах выявляются уже при АГ 1 степени и проявляются увеличением величины ТИМ ОСА [78].

Прогностически неблагоприятными маркерами ремоделирования ОСА у больных АГ являются сочетание увеличения внутреннего диаметра артерий с утолщением ТИМ и возрастанием соотношения стенка/просвет, сопровождающимися значительным повышением жесткости сосудистой стенки и развитием концентрической гипертрофии левого желудочка [8]. Установлено, что повышение жесткости и увеличение скорости пульсовой волны регистрируется на ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний [47].

На эластические свойства артерий нагрузка давлением за сутки, в дневные и ночные часы оказывает негативное влияние [30]. У лиц старше 50 лет механизмом формирования АГ считается снижение упруго-эластических свойств сосудов, главным образом крупных, которые должны рассматриваться как один из «плацдармов» развития АГ и одна из главных мишеней антигипертензивной терапии [12]. Ремоделирование крупных и средних артерий при АГ замыкает порочный круг морфофункциональных изменений, способствует стабилизации повышенного давления. Благодаря современным методам диагностики раннее выявление признаков ремоделирования: увеличение диаметра сосудов, толщины комплекса интима – медиа, снижение эластичности, увеличение жёсткости сосудистой стенки и скорости пульсовой волны - может являться показанием для лекарственного воздействия, цель которого - предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений [69, 70].

1.2. Выбор ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним риском на современном этапе.

Чаще всего дебют АГ наступает в среднем возрасте. К этой категории пациентов относятся лица трудоспособного возраста (мужчины в возрасте 18-59 лет, женщины в возрасте 18-54 лет), имеющие ряд особенностей: они длительное время проводят на работе, часто оказываются в стрессовых ситуациях (хронический стресс), у них имеется недостаток свободного времени, они недооценивают неблагоприятный прогноз при АГ, имеют множественные факторы риска, не хотят признавать себя больными, у них отсутствует мотивация к продолжительному медикаментозному лечению, они хотят получить быстрый эффект без изменения качества жизни и модификации образа жизни. АГ в этом возрасте является преимущественно систоло-диастолической, высокорениновой, сочетается с избыточной массой тела и ожирением, повышением частоты сердечных сокращений [76]. Часто АГ у таких пациентов течёт бессимптомно и

выявляется случайно при обращении в лечебные учреждения по другим причинам или при проведении профилактических осмотров. Исходя из этого современные ангигипертензивные препараты должны быть длительного действия, метаболически нейтральными, с минимальным количеством побочных эффектов, доказанной клинической эффективностью, обладающими органопротективным действием, улучшающими качество и продолжительность жизни. На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются: наличие у больного факторов риска, поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния, поражение почек, метаболический синдром, сахарный диабет; сопутствующие заболевания, [Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), 2013; Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010; Рекомендации Европейского общества по АГ, 2013].

Ингибиторы АПФ утвердились в качестве эффективного средства лечения АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также профилактики дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда и диабетической нефропатии [34]. В многоцентровых исследованиях было подтверждено снижение частоты инфаркта миокарда, тяжелой ХСН, эпизодов нестабильной стенокардии и повышение выживаемости на фоне приема ингибиторов АПФ [15]. В основе фармакологического действия ингибиторов АПФ лежит их способность тормозить активность АПФ и тем самым оказывать существенное влияние на функционирование РААС и калликреин-кининовой систем. Они подавляют образование ангиотензинаII и ослабляют основные эффекты стимуляции РААС. Снижая активность кининазыII, ингибиторы АПФ способствуют накоплению в тканях и крови брадикинина и других кининов, т.е. потенцируют действие калликреин-кининовой системы. Прямо или косвенно воздействуя на гиперфункцию РААС и калликреин-кининовой системы, иАПФ влияют на активность симпатико-адреналовой системы, тонус блуждающего нерва, секрецию альдостерона, аргинин-вазопрессина и других биологически активных

веществ. В результате уменьшается вазоконстрикторное, антинатрий-уретическое влияние, усиливаются вазодилатация, натрийурез, активируется калликреин-кининовая система, простагландины E_2 и J_2, оксид азота [11, 66].

Механизм действия: ингибиторы АПФ конкурентным способом блокируют переход ангиотензина I (AI) в ангиотензин II (AII) [90], снижают деградацию брадикинина, мощного прямого вазодилататора, который способствует освобождению из эндотелиальных клеток двух других дилататоров – эндотелий–продуцируемого релаксирующего фактора (оксида азота – NO) и простагландинов. Предполагаемое антиатеросклеротическое действие иАПФ может быть связано как с подавлением синтеза AII, так и с активизацией системы NO и простагландинов через систему брадикинина [91]. Ингибиторы АПФ также уменьшают симпатическую активность, что позволяет рассматривать их как непрямые антиадренергические вещества, и снижают уровень альдостерона, предотвращая задержку соли и воды. Таким образом, под влиянием ингибиторов АПФ происходит снижение продукции AII и секреции альдостерона, увеличивается AI, брадикинин и ренин. Важным свойством ингибиторов АПФ является восстановление функций эндотелия, играющего ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, обеспечивая тонкую регуляцию просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока, кровяного давления, метаболических потребностей участка ткани. В норме эндотелий вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, оказывает антипролиферативное действие, направленное на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования.

При хронической гиперактивации РААС возникает дисфункция эндотелия, которая проявляется повышенной экспрессией АПФ на поверхности эндотелиальных клеток, усиленным образованием ангиотензина II и избыточным разрушением брадикинина. В результате нарушается синтез оксида азота, обладающего вазопротективным действием. Положительное влияние брадикинина может проявляться через образование эндотелиального фактора

гиперполяризации, который является еще одной вазорелаксирующей субстанцией, обладающей вазопротекторным эффектом.

Ингибиторы АПФ тормозят рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов стенки артерий, ограничивают миграцию нейтрофилов и макрофагов в субэндотелиальное пространство. В результате при длительном лечении препаратами данной группы уменьшается толщина интимы и медии артерий с одновременным увеличением их просвета. При монотерапии иАПФ удается добиться эффекта примерно в 50% случаев и более, что вполне сравнимо с другими антигипертензивными препаратами. Ингибиторы АПФ у пациентов с АГ имеют ряд дополнительных положительных свойств: они метаболически нейтральны, не изменяют липидный профиль, не оказывают действие на уровень мочевой кислоты и глюкозы, уменьшают инсулинорезистентность. Недавно проведенный мета–анализ 22 крупнейших рандомизированных клинических исследований с более чем 160 тыс. участников показал, что ассоциация развития сахарного диабета является самой низкой для блокаторов ангиотензиновых рецепторов и иАПФ, антагонистов кальция и далее плацебо [94]. При назначении этого класса препаратов сохраняется хорошее качество жизни: нормальная сексуальная активность, реакция на физическую нагрузку. Ингибиторы АПФ продлевают жизнь и уменьшают количество госпитализаций у больных с любой степенью выраженности сердечной недостаточности, асимптомной дисфункцией левого желудочка и с низкой фракцией выброса левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, прямые тканевые эффекты иАПФ могут быть причиной снижения частоты развития коронарных событий. У больных с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний с сохранной функцией левого желудочка, как правило, нет заметного повышения системного уровня гормонов РААС, но встречается активация локальных систем в ответ на атеросклеротическое поражение сосудистой стенки [94]. Было показано, что препараты этой группы улучшают эластические характеристики крупных артерий; преодолевают сосудистое ремоделирование, восстанавливают нормальное соотношения – толщина сосудистой стенки/просвет сосуда,

нормализуют нарушенную эндотелиальную функцию [91]. В исследовании HOPE было продемонстрировано, что применение иАПФ рамиприла больным с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, АГ, СД, поражение периферических артерий и др.) снижает частоту смертельных исходов, инфаркта миокарда и мозгового инсульта на 20–31% по сравнению с плацебо. В ходе исследования EUROPA (12 218 больных с подтвержденным диагнозом ИБС без клинических признаков сердечной недостаточности были рандомизированы в группу периндоприла и группу плацебо; средняя длительность лечения составила 4,2 года) были также продемонстрированы благоприятные эффекты иАПФ в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений [25, 26, 27].

1. Согласно данным, полученным в мета-анализе van Vark L. et al. (г.Роттердам, Нидерланды) и опубликованным недавно в European Heart Journal, применение ингибиторов АПФ у больных АГ связано с 10-процентным снижением риска четырехлетней смертности от всех причин по сравнению с оптимальной антигипертензивной терапией без использования иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [134].

Решение о начале антигипертензивной терапии зависит от исходного уровня АД и общего сердечно-сосудистого риска [57]. Наиболее целесообразным является раннее снижение АД до появления поражения органов-мишеней или их необратимых изменений [Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г.)]. В клинических рекомендациях 2010 г. и 2013г. отмечено, что монотерапия на старте лечения может быть выбрана только для пациентов с низким или средним риском.

Несмотря на большое количество лекарственных средств, постоянно пополняющих арсенал кардиологов, препараты из группы ингибиторов АПФ по-прежнему успешно применяются при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при АГ. Фозиноприл является представителем класса ингибиторов АПФ 3–й генерации, особенностью которого является наличие в химической формуле фосфинильной кислоты. К преимуществам фозиноприла относится [9] сбалансированный двойной путь выведения из организма – почечная экскреция с

мочой и печеночная деградация активных метаболитов с последующим их удалением через желудочно-кишечный тракт, что позволяет их применять при почечной или печеночной недостаточности и не требует дополнительной коррекции дозы [55, 136]. Фозиноприлат – активный метаболит препарата, обладает высокой липофильностью, что способствует высокой тканевой активности и влиянию на тканевые ренин-ангиотензиновые системы [21]. При применении фозиноприла отмечается низкая частота побочных эффектов, в частности, кашля. Учитывая сбалансированный двойной путь выведения из организма и низкую частоту развития побочных эффектов, фозиноприл широко назначается в амбулаторной практике [50, 75]. Наряду с изучением эффективности фозиноприла в целом ряде международных исследований в России были организованы две крупномасштабные программы у больных с АГ: ФЛАГ (фозиноприл в лечении АГ) [28] - положительный эффект от лечения отмечался у 88,8% и ФАГОТ – в ходе лечения было достигнуто значительное снижение АД - 68% больных. Была продемонстрирована высокая эффективность фозиноприла и хорошая переносимость [26, 28].

Эналаприл – «эталонный препарат», имеющий наибольшую доказательную базу (исследования CONSENSUS, ABCD, SOLVD-PREVENTION, NETWORK, SOLVD, DETAIL,SCHRIER, ESTACIO, CHAN, CAMELOT), высоко эффективный при лечении АГ, ХСН и дисфункции ЛЖ, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда [10], содержит карбоксильную группу, липофильное пролекарство средней продолжительности действия, активные метаболиты которого выводятся преимущественно через почки.

Выбор ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента определялся следующими положениями:

2. Механизм действия ингибиторов АПФ, предусматривающий их влияние на разные звенья патогенеза АГ, основан на конкурентном связывании активного каталитического фрагмента этого фермента и блокаде перехода ангиотензина I (AI) в биологически активный пептид ангиотензин II (AII) [90], накоплении брадикинина, мощного прямого вазодилататора, который

способствует освобождению из эндотелиальных клеток эндотелий–продуцируемого релаксирующего фактора (оксида азота – NO) и простагландинов. Ингибиторы АПФ также уменьшают симпатическую активность, что позволяет рассматривать их как непрямые антиадренергические вещества, и снижают уровень альдостерона, предотвращая задержку соли и воды. Таким образом, под влиянием ингибиторов АПФ происходит снижение продукции AII и секреции альдостерона, увеличение AI, брадикинина и ренина.

3. Высокая клиническая эффективность, органопротекторные свойства ингибиторов АПФ фозиноприла и эналаприла доказаны в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях.

4. Фозиноприл и эналаприл включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

5. Выбранные препараты относятся к липофильным пролекарствам: эналаприл – к подклассу IIA (активные метаболиты выводятся преимущественно через почки); фозиноприл – к подклассу IIB, который имеет сбалансированный двойной путь выведения (почечная экскреция с мочой и печеночная деградация активных метаболитов с последующим удалением их с желчью через желудочно-кишечный тракт.

6. По химической структуре эналаприл содержит карбоксильную, фозиноприл – фосфинильную группу. Эналаприл – препарат средней продолжительности действия, принимается 2 раза в день, связь с белками плазмы 50%. Фозиноприл – представитель 3–й генерации, длительного действия, принимается 1 раз/сут., связь с белками плазмы 95%, при его назначении отмечается низкая частота побочных эффектов, в частности, кашля.

7. Фозикард (Actavis) и Энап (KRKA) относятся к генерическим препаратам со средней стоимостью с доказанной терапевтической биоэквивалентностью оригинальным препаратам Моноприлу (BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.L.) и Ренитеку (MSD).

1.3. Влияние генетических факторов на патофизиологические механизмы развития артериальной гипертензии и особенности ответана применение антигипертензивной терапии

Отягощенная наследственность – один из неуправляемых факторов риска развития АГ [33]. Структурно-функциональные изменения сосудов, с одной стороны, являются результатом системного повышения АД, с другой, служат причиной стабилизации и закрепления заболевания. Согласно данным P. Korner с соавт., 1987, гипертрофия гладкомышечных волокон сосудов предшествует развитию АГ и обусловлена генетическими особенностями самих гладких мышц [107]. Повышение АД у больных сахарным диабетом чаще наблюдается при наличии семейной предрасположенности к АГ [7, 42]. Полиморфизм гена, кодирующего ангиотензиноген, *Met235Thr* связан с заменой метионина на треонин в 235 кодоне и ассоциируется с АГ [46, 105, 127]. Наличие в генотипе одного или двух Т аллелей приводит к существенному повышению ангиотензина II. У адыгов отмечена ассоциация другого полиморфизма (*Thr174Met)* гена *AGT* с риском развития ЭАГ.

Эндотелин1 – мощный сосудосуживающий пептид, является стимулятором гипертрофии миокарда и сосудистой стенки. Генотип *Lys198Asn* характеризуется заменой аминокислот лизина (*Lys*) на аспарагин (*Asn*) в положении 198 полипептидной цепи. Для носителей аллеля *Asn* характерен более высокий уровень эндотелина1 [41], а генотип *LysLys* ассоциирован с наименьшим его содержанием в плазме [53].

В качестве маркеров дисфункции эндотелия считается перспективным изучение полиморфизма генов ферментов NO-синтазы *(NOS),* посредством которых синтезируется оксид азота. Оксид азота образуется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO -синтетаз путем окисления терминального атома азота гуанидина. Среди генов, кодирующих NO -синтазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген *NOS3* [79]. Мутации эндотелиальной синтазы оксида азота влияют на

способность к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию их роста и передачу нервных импульсов, снижение агрегации тромбоцитов [29]. В исследовании Сильверстовой Г.А. и соавт. была отмечена взаимосвязь ТТ варианта гена *NOS* с ремоделированием миокарда, ГЛЖ и увеличением размеров левого предсердия [53].

У пациентов с неблагоприятным генотипом *DD* гена *ACE* по сравнению с носителями генотипов *II* и *ID* наблюдаются большие размеры левого предсердия. В группе пациентов с АГ несколько чаще встречается неблагоприятный вариант *DD* гена *ACE*, а в группе контроля — статистически значимо чаще благоприятный вариант *GG* гена *NOS*.В группах больных с эффективной терапией иАПФ преобладали генотипы *ID* и *DD* гена *ACE* [72]. У мужчин русской национальности, проживающих в Центральном регионе России, не обнаружены статистически значимые различия по распространенности мутантных аллелей в группах пациентов и здорового контроля по мутациям гена *AGTR*, гена *AGT235* и *AGT174* [65]. Рецепторы к АТII2-го типа представлены во всех тканях, в особенности в эндотелии сосудов [104]. Зависимость эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина II от полиморфизма *AT2R1* (*A1166C*) изучали на примере кандесартана в исследовании S. Denus, 2008 [89]. У пациентов с ГБ полиморфизм *A1166C* гена *AT2R1* наличие патологического аллеля *C* оказывает влияние на эффективность антигипертензивной терапии олмесартаном [72].

Таким образом, мультифакторная природа АГ обусловлена генетическим полиморфизмом РААС, гомоцистеиновой и кинин-брадикининовой систем [56].

До сих пор не удалось обнаружить гены ЭАГ, связанные с ярко выраженным и значительным гипертензивным эффектом, результаты многочисленных исследований по изучению ассоциации АГ с полиморфными вариантами соответсвующих генов-кандидатов представляют большой интерес. В настоящее время необходимо внедрение в клиническую медицину популяционного генетического анализа, дающего возможность выяснения вовлеченности различных генетических поломок в развитие того или иного варианта ЭАГ, позволяющих определить механизмы повышения АД, и назначения своевременной патогенетически-обоснованной медикаментозной терапии.

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена за период с 2012г. по 2016г. на кафедре терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. Обследование и лечение больных осуществлялось в поликлинике № 1 ГБУЗ «Городская поликлиника», ультразвуковые исследования проводились на клинической базе кафедры ультразвуковой диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», генетические исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) – в центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Пензенском институте усовершенствовании врачей (протокол № 94 от 20.11.2013). Все пациенты были информированы о целях и дизайне исследования и подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

2.1. Характеристика исследованных больных

В диссертационной работе обобщены результаты обследования и лечения 168 больных (103 женщины, 65 мужчин) в возрасте от 35 до 58 лет (средний возраст 45,4±6,5) эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени – гипертонической болезнью (ГБ) I стадии (по классификации ВНОК) с низким и средним сердечно-сосудистым риском. Динамическое наблюдение составило – 24 недели.

Диагноз эссенциальной артериальной гипертензии (ГБ) верифицировался с использованием клинико-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного и инструментального обследования среди больных с нелеченной артериальной гипертензией. Давность АГ с момента установления диагноза и по анамнестическим данным составляет от 1 года до 11 лет, в среднем 7,5±2,1лет. Стадия ГБ идентифицировалась в соответствии с клиническими рекомендациями РМОАГ 2013 г. При первичном осмотре анализировались данные амбулаторной карты, электрокардиографии, офтальмоскопии, ультразвукового исследования почек, надпочечников, щитовидной железы, офисное измерение АД, анализ жалоб, клинического

состояния пациента, оценивались факторы риска развития артериальной гипертензии, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

Встречаемость факторов риска у пациентов, включенных в исследование

Факторы риска	Количество человек, n/%
Модифицируемые	
Нерациональное питание, *n*/%	54/32
Дислипопротеидемия,*n*/%	40/24
Абдоминальное ожирение, *n*/%	47/28
Глюкоза плазмы натощак 5,9-6,9 ммоль/л (102-25 мг/дл), *n*/%	10/6
Метаболический синдром, *n*/%	45/27
Курение, *n*/%	24/14
Низкая физическая активность, *n*/%	28/17
Частые стрессы, *n*/%	99/59
Немодифицируемые	
Возраст (мужчины >55 лет, женщины>65 лет), *n*/%	7/4
Семейный анамнез ранних ССЗ , *n*/%	91/54
Всего, n/%	168/100

Примечание - % вычислялся от общего количества пациентов.

В наблюдаемой группе пациентов с АГ 1-2 степени выявлено 14% курящих. Низкая физическая активность или гиподинамия, приводящая к повышению массы тела, ожирению и способствующая повышению АД, отмечалась у 17% пациентов. Частые стрессовые ситуации отметили 59% . Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых осложнений у близких родственников (у мужчин <55 лет, у женщин<65 лет) зарегистрирован у 54% пациентов. Мужчины старше 55 лет составили 4%, женщины старше 65 лет в исследование не включались. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений приведена в таблице 2. В основном, пациенты, включенные в исследование, относились к группе среднего сердечно-сосудистого риска и составили 78%.

Таблица 2

Распределение пациентов по стратификации сердечно-сосудистого риска

Риск	Количество пациентов	%
Всего пациентов	168	100
Низкий	37	22
Средний	131	78

Артериальная гипертензия у пациентов сопровождалась следующими жалобами (таблица 3).

Таблица 3

Частота встречаемости жалоб у пациентов артериальной гипертензией 1-2 степени

	АГ 1 степени	АГ 2 степени	Всего
Количество чел., n%	47/28	121/72	168
Головные боли: незначительные выраженные, n%	 8/5 1/0,6	 73/43 7/4	 81/48 8/5
Сердечные боли, n%	3/2	24/14	27/16
Головокружение , n%	4/2,4	11/6,5	15/9
Одышка, n%	4/2,4	11/6,5	15/9
Слабость, n%	4/2,4	9/5,4	13/8
Носовые кровотечения, n%	1/0,6	13/8	13/8
Похолодание конечностей, n%	1/0,6	2/1	3/2
Шум в голове, n%	1/0,6	2/1	3/2
Сердцебиение кратковременные, n%	5/3	17/10	22/13
Мушки в глазах, n%	2/1	3/2	5/3
Заложенность носа, n%	-	1/0,6	1/0,6
Плохой сон, n%	7/4,2	25/15	32/19
Общий дискомфорт, n%	3/2	2/1	5/3
Отсутствие жалоб, n%	25/15	13/8	39/23

Примечание - % вычислялся от общего количества пациентов.

При анализе в группе наблюдения с АГ 1-2 степени с низким и средним ССР выявлено бессимптомное течение заболевания у четверти пациентов, у 19% отмечалось нарушение сна, лишь у трети регистрировалась выраженная клиническая симптоматика (выраженные головные боли, боли в области сердца, сердцебиения, одышка). При 1 степени в 2 раза чаще встречалось бессимптомное течение заболевания. Поэтому необходим контроль АД всем пациентам, обращающимся за медицинской помощью, для раннего выявления заболевания, коррекции факторов риска на доклиническом уровне и своевременного назначения лекарственной терапии для предупреждения осложнений.

При проведении пациентам СМАД зарегистрированы следующие типы суточного профиля АД (таблица 4): дипперы - 36, нондипперы - 34, овердипперы – 24 и найпикеры -6%. При анализе СМАД у пациентов с АГ 1-2 степени присутствовали все типы суточного профиля АД.

Таблица 4

Характеристика пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени в зависимости от суточного профиля АД

Критерии	Типы			
	Диппер	Нондиппер	Овердиппер	Найтпикер
Количество чел., n%	61/36	57/34	40/24	10/6
Средний возраст, годы (M±SD)	43,6±7,6	46,5±8,4*	48,7±8,1*	53,3±2,1*
Давность, годы (M±SD):	2,3±2,2	4,5±2,8*	6,4±2,1*	4,7±2,8*
Пол: n% -мужчин -женщин	 22/13 39/23	 18/11 39/23	 27/16 13/8	 3/2 7/4
Степень АГ, n% 1 2	 19/11 39/23	 18/11 39/23	 9/5 32/19	 1/1 11/7
Избыточная масса тела, индекс Кетле >25 кг/м^2, n%	15/9	13/8	10/6	9/5
Наличие жалоб	37/22	40/24	38/22	10/6

Примечание - % вычислялся от общего количества пациентов

* $p<0,05$ при сравнении с дипперами.

Нарушение суточного ритма АД (нондипперы, овердиперы и найтпикеры) достоверно чаще встречалось у пациентов более старшего возраста и с длительным стажем заболевания по сравнению с пациентами, имеющими нормальный профиль суточного АД – дипперами.

У дипперов и нондипперов чаще встречалось бессимптомное течение заболевания, все найтпикеры предъявляли жалобы на нарушение сна.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, в целом соответствует распределению факторов риска, соотношению типов суточного профиля АД, предъявляемых жалоб у больных АГ в общей популяции.

2.2. Протокол клинического исследования

С учетом цели и задач диссертации был составлен протокол клинического исследования и определены методологические подходы.

Выполненное исследование носило открытый, рандомизированный, проспективный характер и состояло из этапов, включающих скрининг, рандомизацию 2:1, период наблюдения и лечения - 24 недели.

Критериями включения в исследование являлись: Больные артериальной гипертензией 1-2 степени с низким и средним ССР (ГБ I стадии) в возрасте от 35 до 58 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследованиях.

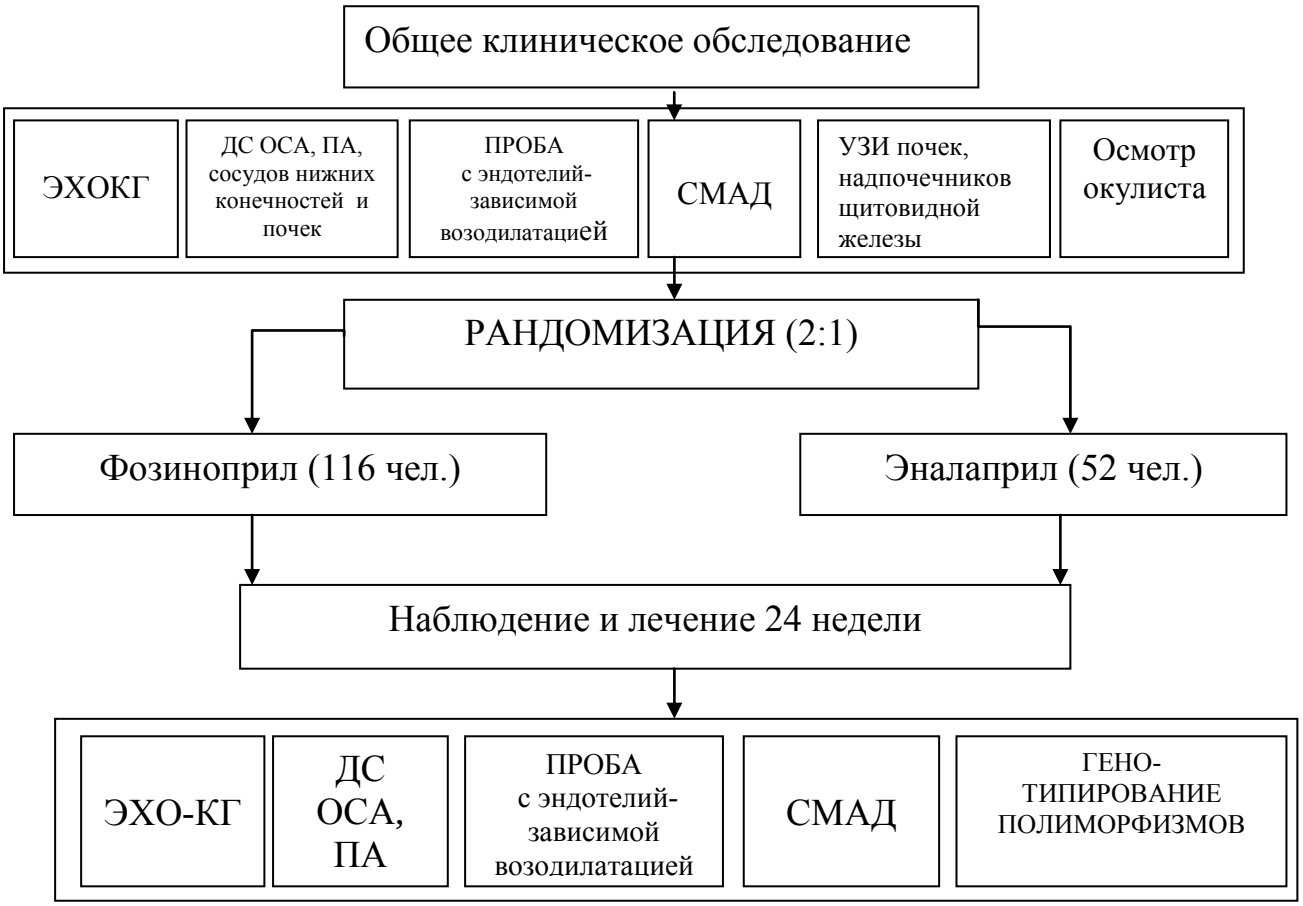
Критерии исключения: Вторичная артериальная гипертензия; Нарушение ритма сердца; Сахарный диабет 1 и 2 типов; АГ «белого халата»; Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ (беременность, гиперкалиемия, двухсторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отёк); Ассоциированные клинические состояния; Патологическая извитость ОСА. Женщинам проводился «тест на беременность», рекомендовалась контрацепция на все время проведения исследования, что было указано в информированном согласии пациента.

Критерием эффективности антигипертензивной терапии считалось достижение целевых показателей АД: «офисного» АД (<140/90 мм. рт. ст.); среднесуточного АД (<125/80 мм. рт. ст.), среднедневного АД (<135/85 мм. рт. ст.), средненочного АД (<120/70 мм. рт. ст.) по данным СМАД.

Критериями безопасности (переносимости) антигипертензивной терапии являлись: ортостатическая гипотония – снижение АД > 25% после однократного приема лекарств; побочное действие препаратов; идиосинкразия. *Исследование было направлено* на оценку эффективности лечения больных артериальной гипертензией ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента с изучением параметров гемодинамики и определения структурно-функциональных особенностей сердца и сосудов. Этапы обследования и наблюдения пациентов представлены на рисунке 2. Приверженность к лечению оценивалась с помощью теста Мориски-Грина.

После скринингового обследования с учетом критериев включения и исключения было отобрано 223 пациента. На этапе лечения были иключены из исследования 29 человек: 17 - потребовалась комбинированная терапия; 3 – самовольно прекратили лечение; 9 человек предъявляли жалобы на першение в горле и сухой кашель, что потребовало смены группы антигипертензивного лекарственного препарата. В исследование включено 194 пациента.

Исходя из фармакокинетических и фармакодинамических характеристик используемых больными антигипертензивных препаратов, назначался период «вымывания» (отмена препаратов) на 3-5 суток.



Примечание - СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ЭХО-КГ – эхокардиография; УЗИ ОСА, ПА – ультразвуковое исследование общих сонных артерий, плечевых артерий.

Рисунок 2. Дизайн исследования

Затем проводилась рандомизация на 2 группы методом случайных чисел (2:1): 1 группа (129 человек) и 2 группа (65 человек). По клинико-демографическим показателям группы были сопоставимы (таблица 4). Через 8 недель наблюдения 26 пациентам потребовалась комбинированная терапия (7 пациентам назначен дополнительно амлодипин 5 мг/сут, 19 – гидрохлортиазид 12,5 мг/сут.), в связи с неэффективностью монотерапии они были исключены из исследования. Всего закончили наблюдение 168 человек: 116 пациентов принимали фозиноприл (Фозикард, Актавис, Исландия), 52 – эналаприл (Энап, KRKA, Словения).

Таблица 4

Исходные клинико-демографические показатели выделенных групп пациентов с артериальной гипертензией (M±SD)

Показатели	1 группа (фозиноприл)	2 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
Антропометрические показатели		
Масса тела, кг (M±SD)	82,2±21,8	83,8±18,3
Рост, см (M±SD)	169±11,6	167±12,3
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
Офисное АД		
САД, мм. рт. ст.	160,4±17,3	161,6±15,1
ДАД, мм. рт. ст.	103,7±4,2	104,8±3,6
Характеристика АД по СМАД		
Среднее САД, мм. рт. ст.	151,4±13,2	154,7±16,2
Среднее ДАД, мм. рт. ст.	87,3±14,7	90,8±5,3
Среднее дневное САД, мм. рт. ст.	144,7±12,6	147,5±9,3
Среднее дневное ДАД, мм. рт. ст.	92,4±6,3	94,6±12,4
Среднее ночное САД, мм. рт. ст.	130,5±17,2	132,3±14,6
Среднее ночное ДАД мм. рт. ст.	77,4±14,3	81,1±13,6

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

При лечении выделенных групп пациентов использовалась монотерапия ингибиторами АПФ. В 1 группе назначался фозиноприл от 10 до 40 мг/сут., начальная дозировка 10 мг 1 раз в сутки, средняя доза 21,9±7,8 мг/сут. Во 2 группе – эналаприл от 10 до 40 мг/сут., начальная дозировка 5 мг 2 раз в сутки, средняя доза 30,3±5,2 мг/сут. Еженедельно в течение первого месяца производился контроль путем измерения офисного артериального давления (АД) и оценки объективного и субъективного статуса пациента. При неэффективности дозы она увеличивалась по 5 мг/сут. до достижения максимального

значения 40 мг/сут. при хорошей переносимости. Если в результате подбора дозы лекарственного препарата целевые показатели АД не были достигнуты, но дальнейшее снижение артериального давления сопровождалось негативными субъективными ощущениями больного (головокружение, слабость), назначалась предшествующая дозировка.

2.3. Обоснование используемых методов исследования

В качестве методов исследования применялись: клинические, устанавливалось наличие факторов сердечно-сосудистого риска, проводилось физикальное исследование с целью выявления органных поражений, исключения вторичного характера АГ, определение антропометрических данных, АД и ЧСС; ЭКГ, суточное мониторирование АД, комплексное ультразвуковое исследование сердечно-сосудистой системы (эхокардиография; дуплексное сканирование сонных и плечевых артерий), лабораторные методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего холестерина, креатинина, глюкозы для выявления принадлежности пациентов к критериям включения и исключения и определение полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии). При первичном осмотре анализировались данные амбулаторной карты или истории болезни, электрокардиографии, офтальмоскопии, ультразвукового исследования почек, надпочечников, щитовидной железы.

Методом выбора для исследования сердца и структурно-функциональных особенностей сосудов у больных АГ было избрано комплексное ультразвуковое исследование сердечно-сосудистой системы ультразвуковым сканером Vivid 7 Dimension. Преимуществами данного метода являются неинвазивность, возможность проведения исследования в динамике, его безвредность для врача и пациента, хорошая переносимость и высокая точность диагностики. Перед проведением исследования в течение 15 минут пациент находился в положении лежа, производилось измерение АД перед началом и после завершения ультразвукового исследования, в расчет принималось среднее систолическое, диастолическое и пульсовое давление по двум измерениям.

Эхография сердца, общих сонных и плечевых артерий производилась последовательно за один раз. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) в М- и В-режимах с использованием

стандартных эхокардиографических позиций согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE). При эхокардиографии измерялись: конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу и толщина задней стенки левого желудочка в диастолу. Рассчитывались показатели, характеризующие систолическую функцию левого желудочка: фракция выброса левого желудочка (ФВ), ударный объем (по методу L.Teicholtz). С целью определения состояния центральной гемодинамики рассчитывались следующие показатели: минутный объем крови (МОК):

МОК = УО × ЧСС, где ЧСС – частота сердечных сокращений;

общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) по формуле Франка:

ОПСС = (АДср × 80) / МОК, где АДср – среднее артериальное давление по формуле Хиккема: АДср = (САД + 2×ДАД) / 3;

удельное периферическое сопротивление (УПС): УПС = ОПСС / ППТ,

где ППТ – площадь поверхности тела по D. Dubois;

сердечный индекс (СИ): СИ = МОК / ППТ.

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась по корригированной кубической формуле ASE [DevereuxR.B. etal., 1999]; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофия ЛЖ констатировалась при ИММЛЖ >115 г/м^2 у мужчин и > 95 г/м^2 у женщин (Клинические рекомендации РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертонии, 2013).

Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывался показатель относительной толщины стенок (ОТС). По соотношению толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его радиуса (РЛЖ), а также с учетом величины ИММЛЖ, согласно классификации A.Canau и соавт. (1992), выделялись следующие типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ): нормальная геометрия ЛЖ (при ТЗСЛЖ/РЛЖ<42 и нормальном ИММЛЖ), концентрическое ремоделирование ЛЖ (при ТЗСЛЖ/РЛЖ>42 и нормальном ИММЛЖ), пациенты с гипертрофией левого желудочка в исследование не включались.

С помощью доплеровской ЭХО-КГ оценивали диастолическую функцию ЛЖ, исследуя характеристики трансмитрального потока: измеряли скорость раннего наполнения -

Ve, скорость позднего наполнения - Va, скорость кровотока в систолу левого предсердия – А (см), интеграл линейной скорости кровотока раннего диастолического наполнения – Е (см), расчитывали индексы Ve/Va и Е/А. Постоянно волновая доплеровская ЭХО-КГ применялась для определения времени изоволюмической релаксации ЛЖ. Нормальные величины указанных индексов составляют: Ve/Va - 0,9-1,5, Е/А - 1,0-2,0, время изоволюмической релаксации ЛЖ - 0,07-0,13 с. При нарушениях диастолической функции: трансмитральном кровотоке типа А (кровоток с преобладанием предсердной систолы) значения индексов Ve/Va и Е/А снижались, а время изоволюмической релаксации ЛЖ удлинялось.

Для определения состояния ОСА проводилось дуплексное сканирование, оценивались диаметр просвета артерии и толщина комплекса интима-медиа на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. В М-режиме с синхронной записью ЭКГ измерялся просвет ОСА в систолу и диастолу. Для сравнения между группами использовалось среднее значение, которое равнялось половине суммы систолического и диастолического диаметров.

Для оценки эластичности общих сонных артерий рассчитывались коэффициент диаметрального расширения (*DC*) и индекс жесткости (β) по формулам:

Коэффициент диаметрального расширения (distensibility coefficient, *DC*)

$DC = 2\times\Delta D/\Delta P/D$ [10^{-3}/кПа] [Reneman R.S. et al., 1986], где D – диаметр артерии;

ΔD – изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла;

ΔP – пульсовое артериальное давление.

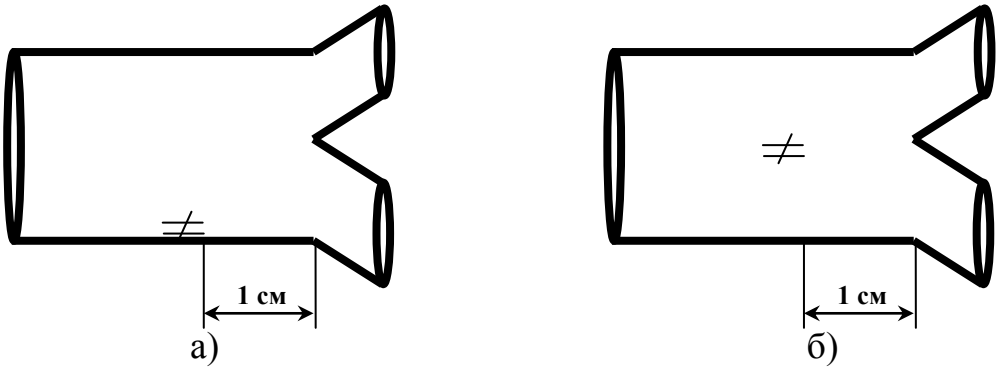
Индекс жесткости (stiffness index β): $\beta = \log$ (САД/ДАД)/($\Delta D/D$) [KawasakiT. Et al., 1987],

где D – диаметр артерии; ΔD – изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла;

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Для изучения внутрисосудистого кровотока в ОСА проводилось допплерографическое исследование в импульсно-волновом режиме по стандартной методике: контрольный объем импульсно-волнового допплеровского режима располагался на 1 см проксимальнее бифуркации и был равен 2/3 диаметра исследуемого сосуда. Проводился анализ пиковой систолической скорости кровотока (*Vps*), конечной диастолической скорости (*Vd*), усредненной по времени максимальнаой (*TAMX*) и усредненной по времени средней скорости (*TAMN*), индекса резистентности (*RI*) и пульсаторного индекса (*PI*).

Рассчитывался индекс замедления пристеночного кровотока (ИЗПК)- соотношение скоростей пристеночного и центрального кровотока *Vст/Vц* по авторской методике Мельниковой Л.В. и Бартоша Л.Ф.[патент на изобретение № 2350273 от 2009 г. Бюл. № 9] (рисунок 3).



Рисинок 3. Расположение контрольного объема импульсно-волнового допплеровского режима в общей сонной артерии при определении скоростей пристеночного (а) и центрального (б) слоев внутрисосудистого кровотока.

При ультразвуковом исследовании общей сонной артерии в продольном ее сечении на 1 см проксимальнее бифуркации с помощью импульсно-волнового допплеровского сканирования контрольным объемом 1 мм определялась сначала пиковая систолическая скорость пристеночного кровотока у задней стенки (*Vст*), а затем пиковая систолическая скорость центрального слоя (*Vц*).

Вазорегулирующая функция эндотелия изучалась с помощью эндотелий-зависимой дилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) согласно методике, предложенной Celermajer D.S., et al. (1992). В продольном сечении выше локтевого сгиба сканировалась правая ПА на протяжении 35 см, достигалась наилучшая визуализация границы раздела «адвентиция-медиа» передней и задней стенок, фиксировались анатомические ориентиры (вены или связки) для регистрации одного и того же сегмента в ходе всего исследования. Полученное изображение ПА автоматически синхронизировалось с зубцом *R* на электрокардиограмме, все измерения диаметра (*D*) производились в конце диастолы. Диаметр ПА измеряли по наружной границе медии на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров (мышц, фасций). Манжету сфигмоманометра накладывали на плечо проксимальнее места сканирования ПА, затем производилась артериальная окклюзия с помощью нагнетания

воздуха в манжету. Через 5 мин. проводили декомпрессию манжеты, что кратковременно повышало кровоток в ПА (состояние реактивной гиперемии). Оценивали диаметр ПА, пиковую систолическую скорость кровотока (*Vps*) и усредненную максимальную скорость (*TAMX*) кровотока в ней исходно (после 10-минутного отдыха пациента) и через каждые 60 сек. после декомпрессии манжеты до восстановления исходного диаметра. Время восстановления исходного просвета (ВВП) фиксировалось.

ЭЗВД ПА (эндотелий-зависимую вазодилатацию) вычисляли по формуле:

ЭЗВД = {(*D*реак. гип. – *D*исх)/*D*исх} • 100%,

где *D* реакт. гип. – максимальный диметр ПА через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты, *D*исх – исходный диаметр ПА.

Для исключения воздействия на результат пробы структурно-функциональных изменений плечевой артерии проводили пробу эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) с сублингвальным приемом нитроглицерина. Рассчитывался процент дилатации плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) аппаратом BPLab МнСДП-2 (Петр Телегин, Нижний Новгород) по общепринятой методике в режиме: в дневное время – каждые 15 мин., ночью – каждые 30 мин. Оценивались показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного систолического артериального давления и диастолического артериального давления, индекс времени гипертензии, вариабельность АД, степень ночного снижения АД, величину утреннего подъема АД. В работе использовались: показатель суточного ритма – степень ночного снижения АД (СНС) и показатель нагрузки давлением – индекс времени (ИВ). При анализе данных СМАД в исходном состоянии выявлены следующие типы суточного профиля АД: диппер (10%<СНСАД<20%); нондиппер (0<СНСАД<10%); овердиппер (20%<СНСАД) и найтпикер (СНСАД<0), максимально допустимым значением индекса времени считали ИВ=30.

С целью диагностики атеросклеротического поражения аорты и артерий нижних конечностей были выполнены УЗИ соответствующих сосудов.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось генотипирование однонуклеотидного полиморфизма (SNP, англ. Single nucleotide polymorphism) следующих генов: *EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C786T), AGT (Met235Thr), AGT (Thr174Met), AGTR1*

(A1166C). В настоящем исследовании у 64 пациентов, принимающих фозиноприл, изучался полиморфизм данных генов.

EDN1 (*Lys198Asn*) – ген, кодирующий синтез эндотелина1, вещества, подавляющего активный транспорт натрия и калия.

NOS3 (*C786T*) – ген фермента, отвечающего за синтез оксида азота, участвующего в расслаблении гладкой мускулатуры сосудов, регуляции их роста и передачи нервных импульсов, снижении агрегации тромбоцитов, имеет значение в прогнозировании риска сердечно-сосудистых заболеваний.

AGT– ген, кодирующий белок ангиотензиноген, который выполняет роль физиологического регулятора АД и водно-солевого обмена.

AGTR1 (A1166C) – ген, кодирующий белок- рецептор к ангиотензину II 1-го типа. Выявление мутации *A1166C* (регуляторная область гена) ведет к изменению характера регуляции экспрессии гена и может нарушать регуляцию сосудистого тонуса, пролиферацию элементов сосудистой стенки и способствовать окклюзии сосуда.

Оценка полиморфизма генов в геноме человека проводили методом ПЦР в режиме реального времени.

Выделение ДНК проводили из 1 мл цельной крови, взятой с 0,05 М раствора ЭДТА с помощью реагента «ДНК-Экспрес-Кровь» («НПО Литех», Россия). Кровь центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту 5 минут при комнатной температуре. Удаляли плазму, не захватив при этом лейкоциты. Пробирку выдерживали при -20° С до полного замораживания форменных элементов. Далее полностью размораживали содержимое пробирки при комнатной температуре. Затем вносили в пробирку равный объем реактива «ДНК-Экспрес-Кровь» и термостатировали при 99° 20 минут. Пробы центрифугировали со скоростью 10 000 оборотов в минуту в течение 1 минуты. Полученный супернатант использовали в качестве исследуемого образца ДНК.

Амплификация. Для выявления полиморфизмов в геном человека методом ПЦР применяли наборы «SPN–Экспресс» (НПО Литех», Россия) с использованием аллель-специфичных праймеров. Объем реакционной смеси составил 25 мкл. Амплификацию проводили на приборе ДТ-Lite («ДНК-Технология», Россия) по следующей программе:

денатурация при 93°С 1 минуту, далее 35 циклов в следующем температурно-временном режиме – плавление при 93°С 10 сек, отжиг при 64°С 15 сек, элонгация и считывание при 72°С 20 сек. Детекцию проводили по каналу Fam. Результат считается положительным, если значение Ct образца < 27, и отрицательным, если Ct образца > 30.

Результаты анализа позволяли дать три типа заключеий: 1) гомозигота по аллели 1; 2) гетерзигота; 3) гомозигота по аллели 2.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли 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 для независимых групп - критерий Манна-Уитни, для зависимых групп - Вилкоксона. Метод Пирсона использовался для выявления взаимосвязи между показателями с нормальным распределением, коэффициент ранговой корреляции Спирмена - между показателями с распределением отличным от нормального. При сравнении групп по качественному признаку проводилась проверка гипотез с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность($\chi 2$ testofindependence, PearsonChi-square). Для поиска закономерностей группирования признаков применялся кластерный анализ. Для определения дифференциально-диагностических критериев принадлежности пациентов к той или иной группе был проведен статистический ROC-анализ по независимым показателям [39]. Результатом стали пороговые значения рассматриваемых интервальных переменных-предикторов (независимых факторов), с заданным уровнем чувствительности и специфичности теста. Результаты считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Использованные информационные средства

В работе были использованы отечественные и международные научные компьютерные базы данных и информационные ресурсы PubMed, Medline, Wiley Online Library, eLIBRARY.ru, Disser Cat, Центральной научно-медицинской библиотеки Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, материалы Российских и Международных конференций и съездов.

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ, ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ, ВНУТРИСОСУДИСТОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ С ДОСТИГНУТЫМИ И НЕДОСТИГНУТЫМИ ЦЕЛЕВЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Эссенциальная артериальная гипертензия является полифакторным заболеванием, к развитию которого приводит совокупность многочисленных предрасполагающих и провоцирующих моментов. Суммарное воздействие различных факторов риска способствует увеличению в крови уровня белка ангиотензинаII (АТII) [5, 63], который повышает общее периферическое сосудистое сопротивление и объем циркулирующей крови за счет сосудосуживающего эффекта и задержки натрия и воды в организме. Результатом становится увеличение АД, как систолического, так и диастолического. Патогенетическим лечением в этом случае является применение ингибиторов АПФ, которые вступая в соединение с ангиотензин-превращающим ферментом, блокируют переход AI в AII, уменьшают уровень AII в крови и тканях, что приводит к снижению АД и улучшению кровоснабжения в организме. Учитывая механизм воздействия на данное звено РААС, можно предположить, что эффективность препарата, ингибирующего ангиотензин-превращающий фермент, взаимосвязана с количеством ангиотензина-2 в организме больного и, следовательно, с параметрами центральной, внутрисердечной и внутрисосудистой гемодинамики. Для проверки этой гипотезы проведено исследование данных параметров у больных АГ 1-2 степени при лечении фозиноприлом и эналаприлом в течение 24 недель.

3.1. Клинико-гемодинамические особенности пациентов с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении фозиноприлом в течение 24 недель

Основными факторами, определяющими уровень системного артериального давления, являются общее периферическое сосудистое сопротивление и сердечный выброс или минутный объём кровотока. В зависимости от механизма повышения АД выделяют различные формы артериальной гипертензии: обусловленные увеличением ОПСС или СВ,

повышением обеих величин или нарушением нормального соотношения между ними. При артериальной гипертензии изучены и описаны различные типы центральной гемодинамики [18], которые могут изменяться в зависимости от лечения, стадии и степени заболевания. В начальной стадии благодаря компенсаторным механизмам организма увеличивается МОК или СВ, ОПСС не снижается и остается на прежнем уровне (гиперкинетический тип), происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При прогрессировании заболевания все большее значение приобретает повышение ОПСС, а сердечный выброс остается нормальным (эукинетический тип). В дальнейшем происходит резкое увеличение ОПСС на фоне уменьшения сердечного выброса (гипокинетический тип). По мере прогрессирования заболевания истощаются компенсаторные резервы кининовой системы почек, нарушается электролитный баланс, повышается выработка альдостерона, усиливается активность РААС. В доступной литературе не было найдено информации о взаимосвязи параметров центральной гемодинамики у конкретного пациента и эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Эффективность антигипертензивной терапии в настоящем исследовании оценивалась при помощи «офисного» измерения АД и суточного мониторирования артериального давления (СМАД): критерием эффективности лечения считалось достижение целевых показателей АД: «офисного» АД (<140/90 мм рт. ст.); среднесуточного АД (<125/80 мм рт. ст.), среднедневного АД (<135/85 мм рт. ст.), средненочного АД (<120/70 мм рт. ст.) по данным СМАД.

Включенные в исследование пациенты были поделены на две группы. Если к 24 неделе лечения АД соответствовало всем критериям эффективности, приведенных выше, то пациент относился к первой группе с достигнутыми целевыми показателями АД. Если же какой-то из параметров эффетивности не выполнялся, то пациента относили ко второй группе с недостигнутыми целевыми показателями АД.

Пациентам назначался ингибитор АПФ фозиноприл (Фозикард, Актавис, Исландия) в дозе 10-40 мг/сут. Еженедельно в течение первого месяца контролировалось офисное артериальное давление, и оценивался объективный и субъективный статус пациента, СМАД проводилось через 4 и 24 недели наблюдения. Если в результате подбора дозы фозиноприла целевые показатели АД не были достигнуты, и дальнейшее снижение АД сопровождалось

негативными субъективными ощущениями больного (головокружение, слабость), назначалась предшествующая дозировка препарата. В случае необходимости присоединения дополнительных групп гипотензивных препаратов пациент исключался из исследования.

В результате: первую группу составили 74 человека (средняя доза фозиноприла 17,1±6,9 мг/сутки), вторую — 42 человека (средняя доза 25,2±6,4 мг/сутки). По исходным клинико-демографическим характеристикам группы между собой не различались (таблица 5).

По данным индивидуального анализа доза фозиноприла 10 мг/сутки оказалась эффективной в 14 случаях, 15 мг/сутки – у 22 пациентов, 20 мг/сутки – у 32 больных, 6 пациентам потребовалось увеличение дозы до 25 мг/сутки.

Среди пациентов с недостигнутым уровнем целевого АД в 23 случаях применялась доза фозиноприла 20 мг/сутки, в 15 случаях – 30 мг/сутки, двое больных принимали по 35 мг/сутки и двое - по 40 мг/сутки.

Таблица 5.

Исходные клинико-демографические показатели
у пациентов с достигнутыми и недостигнутыми показателями АД
на фоне терапии фозиноприлом в течение 24 недель (M±SD)

Показатели	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД
Количество пациентов (всего), n	74	42
в т. ч. мужчины, n/%	29/39	23/54
женщины, n/%	45/61	19/46
Возраст, годы (M±SD)	48,2±6,4	49,8±7,1
Длительность АГ	7,5±2,6	7,6±2,4
Антропометрические показатели		
Масса тела, кг (M±SD)	82,2±21,8	83,8±18,3
Рост, см (M±SD)	169±11	167±12
Объем талии, см (M±SD)	87,4±17,9	98,7±10,5
Индекс массы тела, кг/м^2 (M±SD)	28,2±5,5	29,9±5,1
Офисное АД		
САД, мм. рт. ст.	160,4±18,3	162,6±16,1
ДАД, мм. рт. ст.	103,7±4,2	104,8±3,4

Примечание: при сравнении двух групп различия недостоверны, p≥0,05.

Динамика АД у пациентов эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени за 24 недели терапии фозиноприлом приведена в таблице 6. В первой группе в результате

лечения были достигнуты целевые показатели АД (p=0,0001), во второй группе целевые показатели не были достигнуты, хотя АД значимо снизилось: САД с 162,6±16,1 до 147,2±10,8 (p=0,0001); ДАД с 104,8±3,4 до 95,4±11,1 мм рт.ст. (p=0,0001); средне-суточное САД с 156,7±16,2 до 124,7±5,6 мм рт.ст. (p=0,0001), средне-суточное ДАД с 90,8±5,3 до 88,2±4,7 мм рт.ст. (p=0,0197); средне-дневное САД с 148,5±9,3 до 137,9±5,8 мм рт.ст. (p=0,0001); средне-дневное ДАД с 95,6±12,4 до 89,6±7,6 (p=0,0102); средне-ночное САД с 132,3±14,6 до 122,6±4,3 мм рт.ст. (p=0,0001); средне-ночное ДАД с 82,1±13,6 до 78,3±6,2 (p=0,1033).

Таблица 6

Динамика АД у пациентов эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени за 24 недели при лечении фозиноприлом (M±SD)

Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)			Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)			p между исходными значениями
	До Лечения	После лечения	p	До Лечения	После лечения	p	
Офисное АД							
САД, мм. рт. ст.	160,4±18,3	126,5±8,0	0,0001	162,6±16,1	147,2±10,8	0,0001	0,5175
ДАД, мм. рт. ст.	103,7±4,2	75,2±8,1	0,0001	104,8±3,4	95,4±11,1	0,0001	0,1502
Характеристика АД по СМАД							
Средне-суточное САД, мм. рт. ст.	151,4±13,2	121,2±3,7	0,0001	156,7±16,2	124,7±5,6	0,0001	0,0584
Средне-суточное ДАД, мм. рт. ст.	87,3±14,7	77,3±2,9	0,0001	90,8±5,3	88,2±4,7	0,0197	0,1398
Средне дневное САД, мм. рт. ст.	144,7±12,6	132,4±4,7	0,0001	148,5±9,3	137,9±5,8	0,0001	0,0905
Средне дневное ДАД, мм. рт. ст.	92,4±6,3	78,4±2,4	0,0001	95,6±12,4	89,6±7,6	0,0102	0,0678
Средне ночное САД, мм. рт. ст.	130,5±17,2	112,8±7,9	0.0001	132,3±14,6	122,6±4,3	0,0001	0,5690
Средне ночное ДАД мм. рт. ст.	77,4±14,3	68,1±3,7	0,0001	82,1±13,6	78,3±6,2	0,1033	0,0861

Примечание: ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, СМАД - суточное мониторирование артериального давления.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ Министерства здравоохранения Российской Федерации 2013 года при плохой переносимости снижения АД рекомендуется его снижение в несколько этапов, на первом этапе АД снижается на 10-15% от исходного уровня за 2-4 недели с последующим возможным перерывом для адаптации

пациента, что позволяет избежать эпизодов гипотонии, с которыми связано увеличение риска развития ИМ и инсульта.

3.2. Состояние центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональные особенности крупных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении фозиноприлом в течение 24 недель

Исходные параметры центральной гемодинамики у пациентов с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями артериального давления в нашем исследовании приведены в таблице 7.

Таблица 7

Исходные параметры центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени при лечении фозиноприлом в течение 24 недель (M±SD)

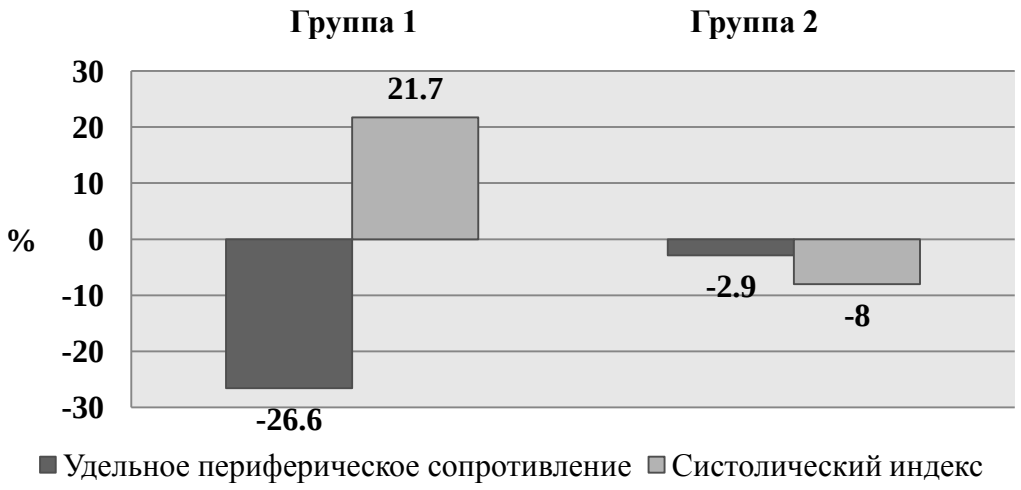
Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД до лечения (n=74)	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД до лечения (n=42)	p
УПС,дин/см/с$^{-5}$/ м^2	1106,6±100,7	832,1±152,8	0,0001
СИ,л/мин/м^2	2,3±0,6	2,5±0,6	0,0872
ЧСС, уд/мин	71,5±14,0	68,8±13,8	0,3178
УО ЛЖ, мл	63,2±10,7	78,8±14,5	0,0001
САД,мм. рт. ст.	160,4±18,3	162,6±16,1	0,5175
ДАД,мм. рт. ст.	103,7±4,2	104,8±3,4	0,1502
МОС, мл	4,6±1,4	5,4±1,2	0,0024
ОПСС, дин/см/с$^{-5}$	2090,3±247,3	1767,3±122,5	0,0001

Примечание: ДАД - диастолическое артериальное давление, МОС - минутный объем сердца, ОПСС - общее периферическое сопротивление, САД - систолическое артериальное давление, СИ - систолический индекс, УО ЛЖ - ударный объем левого желудочка, УПС - удельное периферическое сопротивление, ЧСС - частота сердечных сокращений.

Первая группа с достигнутыми целевыми показателями АД исходно характеризовалась более высоким уровнем периферического сосудистого сопротивления (УПС 1106,6±100,7дин/см/с$^{-5}$/ м^2, ОПСС 2090,3±247,3 дин/см/с$^{-5}$) и меньшим сердечным

выбросом (УО 63,2±10,7 мл, МОС 4,6±1,4 мл) по сравнению со второй группой с недостигнутыми целевые показатели АД (УПС 832,1±152,8 дин/см/с$^{-5}$/ м^2 (p<0,0001), ОПСС 1767,3±122,5 дин/см/с$^{-5}$ (p<0,0001), УО 78,8±14,5 мл (p<0,0001), МОС 5,4±1,2 мл (p=0,0024)). В результате применения фозиноприла в первой группе (эффективного лечения) артериальное давление снизилось до целевых значений: САД - от 160,4±18,3 до 126,5±8,0 мм. рт. ст., ДАД - от 103,7±4,2 до 75,2±8,1 мм. рт. ст. (p<0,0001). Во второй группе не были достигнуты целевые показатели АД, хотя САД значимо снизилось с 162,6±16,1 до 147,2±10,8 мм рт. ст., а ДАД - с 104,8±3,4 до 95,4±11,1 мм. рт. ст. (p<0,0001), то есть в данном случае монотерапия ингибиторами АПФ оказывала положительное влияние на изменение АД, но антигипертензивный эффект недостаточный – продолжалось воздействие нагрузки давлением на сердце и сосудистую стенку.

В первой группе на фоне лечения фозиноприлом в течение 24 недель (рисунок 4) удельное периферическое сопротивление уменьшилось на 26% с 1106,6±100,7 до 811,7±120,4 дин/см/с$^{-5}$ (p<0,0001), систолический индекс возрос на 21,7% с 2,3±0,6 до 2,8 ±0,8 л/мин/м^2 (p<0,0001).



Примечание: Группа 1 – с достигнутыми целевыми показателями АД;
Группа 2 – с недостигнутыми целевыми показателями АД

Рисунок 4. Динамика удельного периферического сопротивления и систолического индекса за 24 недели при лечении фозиноприлом.

Во второй группе с недостигнутыми целевыми показателями АД удельное периферическое сопротивление и систолический индекс достоверно не изменились, чем можно объяснить сохраняющейся повышенной гипертензивной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему. Известно, что у пациентов с повышенным артериальным давлением без сердечной недостаточности ингибиторов АПФ практически не влияют на МОС и УО [62]. В нашем исследовании у больных первой группы достоверно увеличился СИ и МОС, что вероятнее всего объяснялось повышением ЧСС.

Таким образом, выявлено существенное различие исходных показателей центральной гемодинамики у больных с достигнутыми и недостигнутыми показателями АД. Наилучший эффект фозиноприла наблюдался у пациентов с более высоким периферическим сопротивлением сосудов и меньшим сердечным выбросом.

Ремоделирование миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии является важнейшим элементом в развитии сердечно-сосудистого континуума [1, 90]. Известно, что на ранних этапах гипертрофия стенки сердца, является компенсаторным механизмом, способствует увеличению жёсткости, снижению релаксационных свойств и развитию диастолической дисфункции левого желудочка [48, 49]. Ингибиторы АПФ эффективны в плане уменьшения выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка [67]. Однако, не достаточно данных о выраженности эффекта ингибиторов АПФ у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от исходных показателей внутрисердечной гемодинамики.

В настоящем исследовании исходные параметры внутрисердечной гемодинамики у наблюдаемых пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени и достигнутыми целевыми показателями АД отличались от таковых с недостаточным эффектом терапии (таблица 8). В первой группе с достигнутыми целевыми показателями АД процессы ремоделирования сердца были более выражеными, регистрировались достоверно более высокие показатели $КДР_1$=4,9±0,4 см (p=0,0057); $КДО_1$=106,0±20,3 мл (p=0,1262); $МЖП_1$=1,0±0,1 см (p=0,0001); $ЗСЛЖ_1$=1,0±0,1 см (p=0,0001) и $ИММЛЖ_1$=97,0±7,4 г/м^2 (p=0,0001), по сравнению со второй группой $КДР_2$=4,7±0,3см, $КДО_2$=116,0±26,9 мл, $МЖП_2$=0,9±0,1 см, $ЗСЛЖ_2$=0,9±0,1 см и $ИММЛЖ_2$=85,7±9,7 г/м^2.

Таблица 8

Исходные параметры структурно-функциональных особенностей сердца у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени при лечении фозиноприлом в течение 24 недель (M±SD)

Параметр	Группа$_1$ с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)	Группа$_2$ с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)	P
КДР, см	4,9±0,4	4,7±0,3	0,0057
КДО, мл	106,0±20,3	116,0±26,9	0,1262
МЖП, см	1,0±0,1	0,9±0,1	0,0001
ЗСЛЖ, см	1,0±0,1	0,9±0,1	0,0001
ИММЛЖ, г/м^2	97,0±7,4	85,7±9,7	0,0001
ФВ, %	60,0±5,8	62,0±6,6	0,0924
ОТС ЛЖ, ед	0,46±0,11	0,37±0,09	0,0001

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объём, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщинастенки, ФВ – фракция выброса.

Типы ремоделирования левого желудочка определялись на основании величины показателей ИММ ЛЖ и ОТС в соответствии с рекомендациями A. Canau и соавт. (1992): нормальный геометрический вариант левого желудочка (отсутствие ГЛЖ, ОТС < 0,45) регистрировался у 27% больных; концентрическое ремоделирование ЛЖ (отсутствие ГЛЖ, ОТС ≥ 0,45) – у 73 %. По наличию концентрического ремоделирования левого желудочка группы с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД достоверно не различались.

При оценке внутрисердечной гемодинамики у пациентов изучалась диастолическая функция левого желудочка (таблица 9). Для оценки диастолических свойств определялось время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), время замедления раннего наполнения

(DT, мс), отношение пиков скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (E/A). Согласно четвертого пересмотра национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН 2013г выделялось три типа нарушений наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией (IVRT≥100 мс, DT>200 мс, E/A<0,8); псевдонормальный (IVRT в пределах 60-100 мс, DT 160-200 мс, E/A 0,8-1,5) и рестриктивный (IVRT≤60 мс, DT<160 мс, E/A>2), которые соответствовали незначительной, умеренной и тяжелой степени диастолической дисфункции.

В настоящем исследовании исходно в первой группе с достигнутыми целевыми показателями АД нарушение диастолической функции с замедленной релаксацией встречалось достоверно чаще по сравнению группой, где целевые показатели не достигнуты. Псевдонормальный и рестриктивный типы нарушения диастолической функции у наблюдаемых пациентов не встречались.

Таблица 9

Исходное состояние диастолической функции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией при лечении фозиноприлом в течение 24 недель

Характеристика диастолы ЛЖ	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)	P
Нормальная функция, n/%	13/18	31/74	0,0001
ДДЛЖ, с замедленной релаксацией, n/ %	61/82	11/26	0,0001

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка.

На основании полученных данных выявлено:

у больных с достигнутыми целевыми показателями АД исходно наблюдалось более выраженное поражение сердца и изменение внутрисердечной гемодинамики, такие как повышение удельного периферического сопротивления, снижение ударного объема, увеличение относительной толщины стенки левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка с замедленной релаксацией левого желудочка.

В последнее десятилетие активно продолжается изучение действия ингибиторов АПФ на эластические свойства сосудов [34, 37, 51, 83]. Ремоделирование сосудов является морфологической основой АГ. Исследование внутрисосудистой гемодинамики у

конкретного пациента имеет значение для определения эффективного препарата, поскольку гипотензивные средства снижают артериальное давление преимущественно путем уменьшения периферического сосудистого сопротивления или снижения сердечного выброса, обусловленного структурно-функциональными свойствами артериальной стенки. Вместе с тем, особенности эффективного воздействия ингибиторов АПФ на процессы ремоделирования сосудистой системы и внутрисосудистый кровоток в настоящее время изучены недостаточно.

Исходные показатели процессов ремоделирования ОСА различались в наблюдаемых группах пациентов в зависимости от достижения целевых показателей АД при монотерапии ингибитором АПФ фозиноприлом (таблица 10).

Таблица 10

Исходные показатели внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональных особенностей общих сонных артериийу пациентов при лечении фозиноприлом в течение 24 недель (M±SD)

Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)	P
ТИМ, см	0,073±0,028	0,068±0,015	0,2860
Диаметр ОСА, см	0,61±0,05	0,62±0,06	0,3381
ОТС	0,27±0,05	0,20±0,03	0,0001
DC, кПа/10^3	33,5±11,7	40,7±18,4	0,0113
β, усл. ед	5,4±2,1	4,6±1,1	0,0236
Vps, см/с	94,2±32,3	107,2±21,8	0,0219
Vd, см/с	27,3±8,2	28,4±7,7	0,4794
TAMX, см/с	47,6±17,2	50,3±10,7	0,3594
TAMN, см/с	28,3±9,1	30,4±6,4	0,1893
Vcm,см/с	80,1±25,30	90,9±16,7	0,0148
Vц, см/с	101,1±29,7	103,9±21,5	0,5930
ИЗПК	0,79±0,07	0,88±0,05	0,0001
RI	0,71±0,03	0,73±0,06	0,0183
PI	1,4±0,1	1,6±0,4	0,0001

Примечание: ИЗПК - индекс замедления пристеночного кровотока, ОСА - общие сонные артерии, ТИМ - толщина комплекса интима-медиа, *DC*– коэффициент диаметрального расширения, *PI* - пульсаторный индекс, *RI* - индекс резистентности, *TAMN* - усредненная по времени средняя скорость кровотока, *TAMX* - усредненная по времени максимальная скорость кровотока, *Vd* - конечная диастолическая скорость, *Vps* - пиковая систолическая скорость кровотока,*Vcm* – скоростьпристеночного кровотока, *Vц* - скорость центрального кровотока, *β* - индекс жёсткости.

Диаметр ОСА и толщина комплекса интима-медиа между группами не различались ($p \geq 0,05$). Относительная толщина стенки в первой группе была достоверно выше по сравнению со второй: $ОТС_1$=0,27±0,05; $ОТС_2$=0,27±0,05 (p=0,0001). Коэффициент диаметрального расширения в группе с достигнутыми целевыми показателями АД был меньше, а индекс жесткость достоверно выше, чем у пациентов с недостаточным гипотензивным действием ингибиторов АПФ: DC_1=33,5±11,7 кПа/10^3; DC_2=40,7±18,4 кПа/10^3 (p=0,0113); β_1=5,4±2,1 усл. ед.; β_2= 4,6±1,1 усл. ед. (p=0,0236).

При изучении скоростных показателей в первой группе пиковая систолическая скорость кровотока, пристеночная скорость кровотока, индекс замедления пристеночного кровотока, индекс резистентности и пульсаторный индекс достоверно меньше по сравнению со второй группой:

Vps_1=94,2±32,3 см/с; Vps_2=107,2±21,8 см/с (p=0,0219);

Vcm_1=80,1±25,3 см/с, $Vст_2$=90,9±16,7 см/с (p=0,0148);

$ИЗПК_1$=0,79±0,07; $ИЗПК_2$=0,88±0,05 (p=0,0001);

RI_1=0,71±0,03; RI_2=0,73±0,06 (p=0,0183);

PI_1=1,4±0,1; PI_2=1,6±0,4 (p=0,0001)

Таким образом, исходное состояние ОСА в сравниваемых группах достоверно различалось по структурно-функциональным свойствам сосудистой стенки: в первой группе с достигнутыми целевыми цифрами АД коэффициент диаметрального расширения ОСА был достоверно ниже, а индекс жесткости, диаметр ОСА, ТИМ, ОТС достоверно выше по сравнению со второй группой. Скоростные показатели, такие как скорость пристеночного кровотока, индекс замедления пристеночного кровотока, пульсаторный индекс и индекс резистентности были ниже в первой группе, т.е. структурно-функциональные изменения ОСА у данных пациентов характеризовались худшей эластичностью, повышенной жесткостью сосудистой стенки и сниженными характеристиками сосудистого кровотока.

При АГ подвергаются ремоделированию и артерии мышечного типа (таблица 11).

Исходно в сравниваемых группах изменения сосудов наиболее выражены в первой группе с достигнутыми целевыми цифрами АД: толщина ТИМ и диаметр плечевой артерии - достоверно выше по сравнению со второй группой. При анализе состояния плечевых

артерий у пациентов на фоне терапии фозиноприлом выявлено, что сосудистое ремоделирование артерий мышечного типа исходно наиболее выражено в группе с достигнутыми целевыми показателями АД.

Таблица 11

Исходные параметры ремоделирования плечевых артерий у пациентов при терапии фозиноприлом в течение 24 недель (M±SD)

Параметр	Группа 1 с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)	Группа 2 с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)	p
ТИМ, см	0,044±0,009	0,037±0,008	0,0001
Диаметр ПА, см	0,41±0,08	0,35±0,06	0,0001
Vps, см/с	70,0±14,5	82,8±16,9	0,0001
TAMX, см/с	16,3±9,2	15,9±7,8	0,8128
ОТС ПА, см	0,21±0,04	0,21±0,03	1,000

Примечание: ОТС - относительная толщина стенки, ПА - плечевые артерии, ТИМ - толщина комплекса интима-медиа, *TAMX* - усредненная по времени максимальная скорость кровотока, *Vps* - пиковая систолическая скорость кровотока.

Эндотелиальная дисфункция неизменно сопровождает АГ. Исследование функции эндотелия проводилось с помощью поток-зависимой вазодилятации на плечевой артерии на фоне теста с реактивной гиперемией по методике, предложенной D.S. Celermajer и соавт. (1992), представлено в таблице 12.

Таблица 12

Распределение пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от функции эндотелия за 24 недели терапии фозиноприлом (M±SD)

Состояние эндотелия	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)			Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)			p между исходными значениями
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения		
Нормальная функция, n/%	13/18	50/68	0,0001	21/50	27/64	0,2295	0,0003
Дисфункция, n/%	61/82	24/32	0,0001	16/37	15/36	0,9242	0,0001
Парадоксальная реакция, n/%	0	0	0	5/13	0	0,0003	0,0017

Дисфункция эндотелия встречалась у 82% пациентов с достигнутыми целевыми показателями АД. 50% пациентов с нормальной функцией эндотелия находилось во второй группе с недостигнутыми целевыми показателями АД, парадоксальная реакция сосудистой стенки на пробу с реактивной гиперемией встречалась только у пациентов данной группы. Выявлены различия в исходном состоянии плечевых артерий и эндотелиальной функции сосудов в группах пациентов с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД: в первой группе регистрировались более выраженные изменения сосудистой стенки с наличием эндотелиальной дисфункции, а на фоне лечения отмечался значимый регресс этих нарушений.

Таким образом, на основании проведенного исследования у больных с ЭАГ 1-2 степени при лечении ингибитором АПФ фозиноприлом можно сделать вывод, что пациенты с достигнутыми целевыми показателями АД имели отличия от больных с недостаточным эффектом, заключающиеся преимущественно в структурно-функциональных особенностях сердечно-сосудистой системы. Ингибиторы АПФ были более эффективны у больных с утолщением стенки ОСА и ТИМ, и более низким ИЗПК.

3.3. Состояние центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональные особенности крупных артерий у больных артериальной гипертензией 1-2 степени с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении эналаприлом в течение 24 недель

Эналаприл – один из препаратов, имеющий наибольшую доказательную базу (исследования CONSENSUS, ABCD, SOLVD-PREVENTION, NETWORK, SOLVD, DETAIL,SCHRIER, ESTACIO, CHAN, ANBP-2,CAMELOT), который используют в исследованиях, как эталонный препарат, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, по химической структуре содержит карбоксильную группу, препарат средней продолжительности действия, относится к подклассу IIA, при применении которого активные метаболиты выводятся преимущественно через почки.

В исследование включено 52 пациента ЭАГ (18 мужчин, 34 женщины, средний возраст 49,9±8,2 лет (от 35 до 58 лет), средняя продолжительность АГ составила 6,8±2,7 лет (от 4 до 11 лет), среднее САД=162,4±16,5 мм рт. ст. (от 135 до 175 мм рт. ст.), среднее

ДАД=104,3 ±4,2 мм рт. ст. (от 90 до 109 мм рт. ст.), которым назначался ингибитор АПФ эналаприл (энап, KRKA, Словения). Были выделены 2 группы пациентов: первую группу составили 33 человека (63%) с эффективной терапией эналаприлом (средняя доза 20,3±5,6 мг/сут), вторую — 19 человек (37%) (средняя доза 33,2±4,7 мг/сут), у которых не было достигнуто целевых показателей АД.

Исходно в группах с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД были выявлены достоверные различия по УПС, ЗСЛЖ, ОТС ОСА, ТИМ ПА, диаметру ПА, наличию эндотелиальной дисфункции. Более выраженные изменения отмечались в группе эффективного лечения (таблицы 13, 14, 15).

Таблица 13

Исходные параметры центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени при лечении эналаприлом в течение 24 недель (M±SD)

Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=33)	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=19)	p
УПС, дин/см/с$^{-5}$/ м^2	1109,7±100,7	834,6±152,9*	0,0001
СИ,л/мин/м^2	2,4±0,7	2,5±0,8	0,6398
ЧСС, уд/мин	73,6±11,2	67,5±12,9	0,0797
САД,мм. рт. ст.	162,4±16,5	160,7±15,2	0,7145
ДАД,мм. рт. ст.	103,2±5,7	104,3±4,2	0,4669

Примечание: * -p<0,05 при сравнении с показателями первой группы до лечения;
ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление,СИ – систолический индекс, УПС – удельное периферическое сопротивление.

Первая группа также, как и при приеме фозиноприла исходно характеризовалась более высоким уровнем периферического сосудистого сопротивления (УПС 1109,7±100,7 дин/см/с$^{-5}$/ м^2) по сравнению со второй (УПС 834,6±152,9 дин/см/с$^{-5}$/ м^2 (p<0,0001), СИ между группами достоверно не различался.

Исходные параметры внутрисердечной гемодинамики: - КДР, толщина МЖП и ФВ между группами достоверно не различались; - толщина задней стенки левого желудочка и ИММЛЖ в первой группе были достоверно больше (ТЗЛЖ=1,0±0,1 см - в первой группе, 0,9±0,1 см - во второй группе (p=0,0001); ИММЛЖ=98,0±6,8см - в первой группе, 85,6±8,6±0,1 см - во второй группе (p=0,0001)), выявлено увеличение относительной толщины стенки левого желудочка (0,47±0,15 – в первой группе, 0,36±0,07 - во второй группе (p=0,0042)). Различались ОТС ОСА (0,28±0,03 ед.- в первой группе,

0,21±0,06 ед.- во второй (p=0,00001)); ТИМ ПА и диаметр ПА так же исходно более выражены в группе эффективного лечения (0,045±0,008 и 0,038±0,006 см соответственно (p=0,0017) и 0,40±0,06 и 0,36±0,05 (p=0,0177)).

Таблица 14

Исходные параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени при лечении эналаприлом в течение 24 недель (M±SD)

Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=33)	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=19)	P
КДР, см	4,8±0,3	4,7±0,4	0,3112
МЖП, см	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0
ЗСЛЖ, см	1,0±0,1	0,9±0,1*	0,0001
ФВ, %	61,0±5,9	63,0±4,3	0,2026
ИММЛЖ, г/м^2	98,0±6,8	85,6±8,6	0,0001
ОТС ЛЖ, ед	0,47±0,15	0,36±0,07	0,0042

Примечание: * -p<0,05 при сравнении с показателями первой группы до лечения;
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса.

Таблица 15

Исходные параметры внутрисосудистой гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени при лечении эналаприлом в течение 24 недель (M±SD)

Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=33)	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=19)	P
ОТС ОСА, ед.	0,28±0,03	0,21±0,06	0,00001
DC, кПа/10^3	33,9±9,8	39,5±6,7	0,0319
β, усл. ед	5,5±2,3	4,7±1,3	0,0113
ИЗПК ОСА	0,78±0,08	0,86±0,07*	0,0007
ТИМ ПА, см	0,045±0,008	0,038±0,006*	0,0017
Диаметр ПА, см	0,40±0,06	0,36±0,05*	0,0177
ОТС ПА	0,20±0,05	0,20±0,03	1,0

Примечание: * -p<0,05 при сравнении с показателями первой группы до лечения;
ИЗПК – индекс замедления пристеночного кровотока; ОСА – общие сонные артерии; ОТС – относительная толщина стенки; ПА - плечевые артерии; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; *DC* - коэффициент диаметрального расширения; β – индекс жесткости.

Анализ исходных параметров, характеризующих центральную, внутрисердечную и внутрисосудистую гемодинамику у больных АГ 1-2 ст. с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении эналаприлом, показал аналогичные изменения по сравнению с группой при терапии фозиноприлом (p>0,05 при сравнении показателей между группами пациентов).

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Ремоделирование сосудов подразумевает комплекс изменений формы, структуры, биохимических и функциональных свойств сосудистой стенки под влиянием различных факторов. При артериальной гипертензии структурно-функциональные изменения сосудов, с одной стороны, являются результатом системного повышения артериального давления, с другой, служат причиной стабилизации и закрепления заболевания [3].

Изучение структурно-функциональных особенностей общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией на фоне лечения фозиноприлом позволило определить, что характер воздействия препарата на упруго-эластические свойства сосудистой стенки и толщину комплекса интима-медиа зависит от исходного типа ремоделирования общих сонных артерий [37, 38]. Вместе с тем, четких критериев принадлежности пациентов к тому или иному типу в указанном исследовании выделено не было.

Согласно нашим данным, приведенным в предыдущей главе, пациенты с достигнутыми целевыми показателями артериального давления на фоне лечения фозиноприлом имели в исходе более низкие цифры индекса замедления пристеночного кровотока и большую жесткость сосудистой стенки по сравнению с группой неэффективного лечения.

Это послужило основой для проведения следующего этапа нашего исследования, посвященного установлению сосудистых предикторов эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

4.1.Структурно-гемодинамические признаки выделения типов ремоделирования общих сонных артерий

Для выделения групп пациентов с АГ, различающихся по структурно-функциональным особенностям ОСА, применялся метод кластерного анализа [39], задачей которого являлось выделение по импирическим данным резко различающихся групп (кластеров), которые схожи между собой внутри каждой из групп. Анализ проводился на основании 3 переменных: диаметра сонных артерий, толщины комплекса интима-медиа и

индекса замедления пристеночного кровотока. В результате были получены 3 кластера, достоверно различающихся между собой по данным параметрам (таблица 16).

Таблица 16

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	0,76 ± 0,01	0,89 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,0001	0,0001	0,0001

Примечание: ИЗПК – индекс замедления пристеночного кровотока, ТИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Для определения дифференциально-диагностических критериев принадлежности пациентов к тому или иному типу ремоделирования ОСА в клинической практике был проведен статистический ROC-анализ по трем независимым показателям «диаметр ОСА», «ТИМ ОСА» и «ИЗПК». Результатом стали пороговые значения рассматриваемых интервальных переменных-предикторов (независимых факторов), с заданным уровнем чувствительности и специфичности теста. Было проанализировано их соотношение для выбора значения, дающего наиболее точный результат. На полученных графиках, чем ближе ROC-кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность, чувствительность и специфичность; чем меньше изгиб и ближе расположенность к диагональной прямой, тем менее эффективна модель.

Корреляционный анализ связей между 1 и 2 типами и независимыми факторами «диаметр ОСА», «ТИМ ОСА» и «ИЗПК» выявил сильную прямую достоверную корреляционную связь (R = 0,855, p = 0,000) только между кластером (типом ремоделирования ОСА) и индексом замедления пристеночного кровотока (ИЗПК), связь с двумя другими независимыми факторами – не достоверная (слабая прямая связь с диаметром сонных артерий – R = 0,149, p = 0,268 и слабая обратная связь с толщиной комплекса интима-медиа – R = -0,078, p = 0,562). Сравнение 1 и 2 кластеров пациентов по рассматриваемым факторам также выявило достоверное различие между группами пациентов только по ИЗПК (p=0,000), по показателям диаметра и толщины комплекса

интима-медиа ОСА достоверной разницы отмечено не было (p=0,265 и p=0,561 соответственно). В связи с этим ROC-анализ для 1 и 2 кластеров пациентов проводился только для одного независимого фактора – индекса замедления пристеночного кровотока. На рисунке 5 изображены кривые распределения данного параметра и ROC-кривая для 1 и 2 типов ремоделирования ОСА до лечения. Кривые распределения пациентов по параметру «ИЗПК» имеют небольшую область пересечения, хотя значения рассматриваемого показателя среди пациентов 2 кластера выше, чем у больных 1 кластера. Поэтому было определено пороговое значение, выше которого располагаются значения параметра «ИЗПК», характерные только для пациентов 2 типа ремоделирования. Полученная ROC-кривая проходит верхний левый угол, что позволяет построить качественный классификатор по уровню параметра «ИЗПК» со 100% чувствительностью и специфичностью.

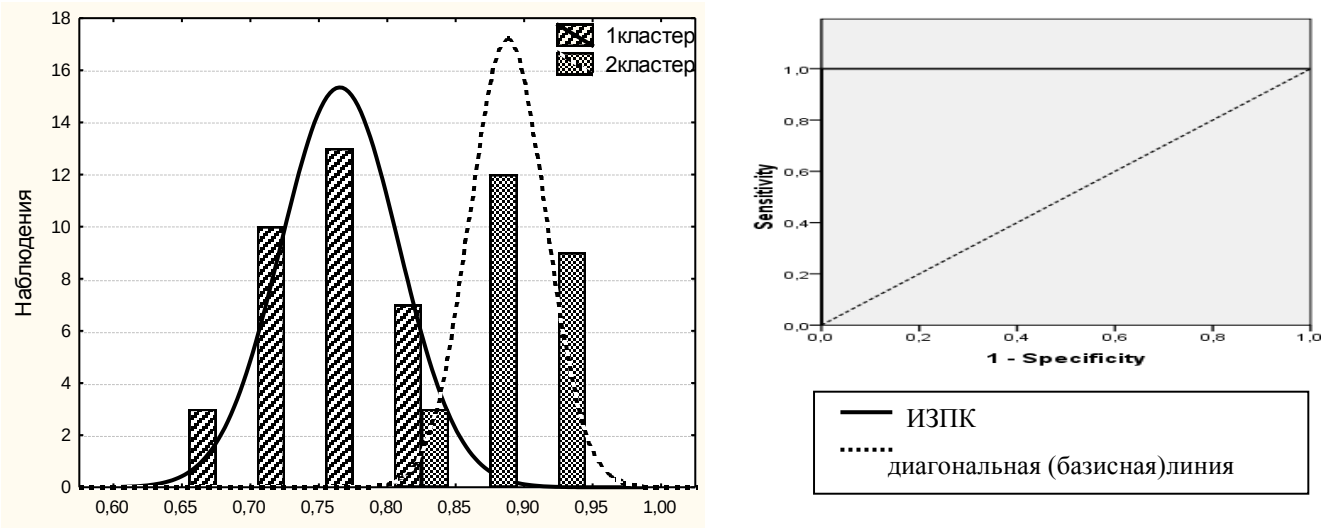


Рисунок 5. Графики распределения и ROC-кривая параметра «ИЗПК» для 1 и 2 типов ремоделирования ОСА

Как видно из таблицы 17 площадь под кривой для переменной «ИЗПК» равна 1,000, что высокозначимо отличается от 0,5 (p=0,000) и свидетельствует о высокоточной классификации на основании данной переменной. Пороговым значением параметра «ИЗПК» признано 0,8336 с чувствительностью испецифичностью теста – 100%.

Таблица 17

Площадь под ROC-кривой для параметра «ИЗПК» для 1 и 2 типов ремоделирования ОСА

			95% доверительный интервал	
Площадь	Станд. ошибка*	p**	нижняя граница	верхняя граница
1,000	0,000	0,000	0,000	1,000

*– Непараметрические тесты

** – Нулевая гипотеза: истинная площадь под кривой = 0.5

Корреляционный анализ связей между 1 и 3 типами ремоделирования сосудов и независимыми факторами «диаметр ОСА», «ТИМ» и «ИЗПК» выявил сильную прямую достоверную корреляционную связь (R = 0,865, p = 0,000) междукластером (типом ремоделирования) и индексом замедления пристеночного кровотока (ИЗПК), умеренную обратную достоверную связь с диаметром сонных артерий (R=-0,624, p=0,000) и слабую обратную достоверную связь с интима-медиа (R=-0,297, p=0,013). Сравнение 1 и 3 кластеров пациентов по рассматриваемым факторам также выявило достоверное различие между группами пациентов по всем рассматриваемым признакам (p = 0,000 для показателей «диаметр ОСА» и «ИЗПК» соответственно и p=0,015 – для «ТИМ»).

Данные ROC-анализадля 1 и 3 кластеров для переменной «ИЗПК» до лечения представлены на рисунке 6.

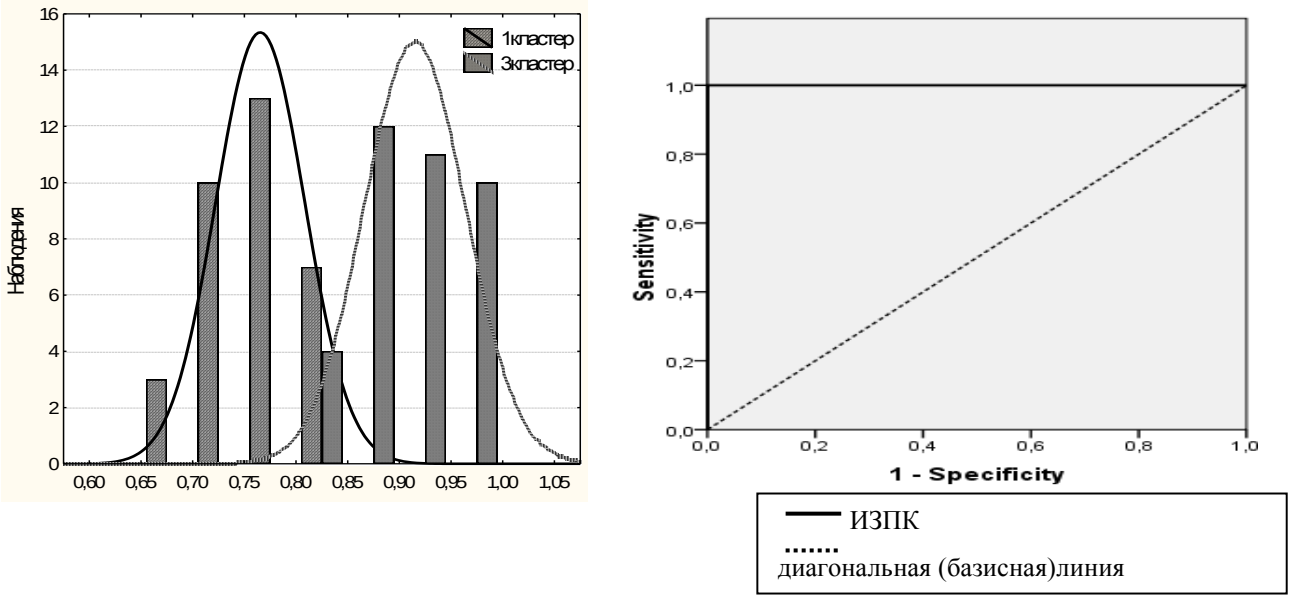


Рисунок 6. Графики распределения и ROC-кривая параметра «ИЗПК» для 1 и 3 типов ремоделирования ОСА

Кривые распределения пациентов по параметру «ИЗПК», аналогично пациентам 1 и 2 кластеров, имеют небольшую область пересечения, но среди пациентов 3 кластера значения данного параметра выше. Полученная ROC-кривая также проходит через верхний левый угол, имеет идеальную форму, что позволяет построить качественный точный классификатор по уровню параметра «ИЗПК» с высокой чувствительностью и специфичностью.

Как видно из таблицы 18 площадь под кривой для переменной «ИЗПК» равна 1,000, что значимо отличается от 0,5 (p=0,000) и свидетельствует о высокоточной классификации на основании данной переменной. Случай максимальной чувствительности и специфичности теста (max(Sensitivity+Specificity)=2,000) и баланс чувствительности и специфичности (min|Sensitivity-Specificity|=0,000) совпадают, пороговым значением параметра «ИЗПК» следует признать 0,8270 с чувствительностью и специфичностью теста – 100%.

Таблица 18

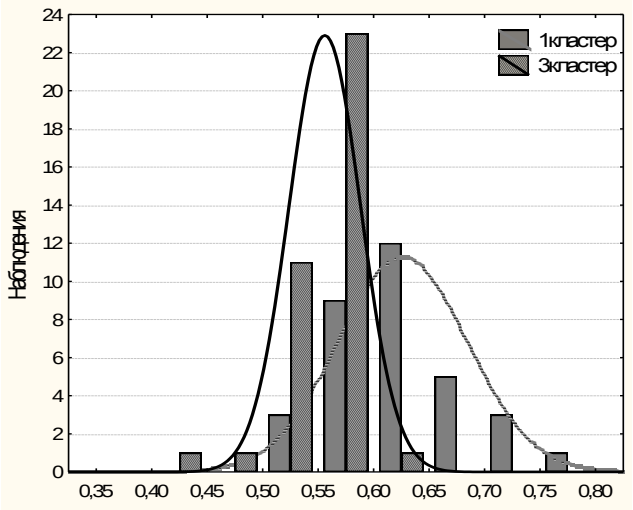
Площадь под ROC-кривой для параметра «ИЗПК» для 1 и 3 типов ремоделирования ОСА

			95% доверительный интервал	
Площадь	Станд. ошибка*	p**	нижняя граница	верхняя граница
1,000	0,000	0,000	0,000	1,000

*– Непараметрические тесты

** – Нулевая гипотеза: истинная площадь под кривой = 0.5

Проведение ROC-анализадля переменной «диаметр ОСА»1 и 3 типов ремоделирования ОСА до лечения (рисунок 7): кривая распределения пациентов по параметру «диаметр ОСА» среди пациентов 1 кластера практически полностью включена в распределение пациентов 3 кластера. Определено пороговое значение, выше которого располагаются значения данного параметра характерные для пациентов только 3 типа ремоделирования.



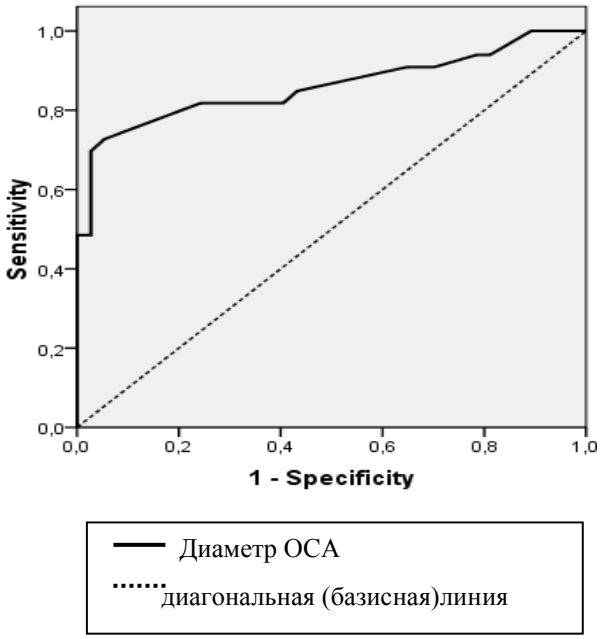


Рисунок 7. Графики распределения и ROC-кривая параметра «диаметр ОСА» 1 и 3 типов ремоделирования ОСА

Полученная ROC-кривая не проходит через верхний левый угол, но находится достаточно близко к идеальной форме, что позволило построить качественный классификатор диагноза по уровню параметра «диаметр ОСА» с высокой чувствительностью и специфичностью.

Как видно из таблицы 19 площадь под кривой для переменной «диаметр ОСА» равна 0,860, что значимо отличается от 0,5 (p=0,000) и свидетельствует о достаточно точной классификации на основании данной переменной.

Таблица 19

Площадь под ROC-кривой для параметра «диаметр ОСА» 1 и 3 типов ремоделирования ОСА

			95% доверительный интервал	
Площадь	Станд. ошибка*	p**	нижняя граница	верхняя граница
0,860	0,048	0,000	0,765	0,955

*– Непараметрические тесты

** – Нулевая гипотеза: истинная площадь под кривой = 0.5

В случае максимальной чувствительности и специфичности теста (max(Sensitivity+Specificity)=1,673) пороговым значением параметра «диаметр ОСА» является 0,5850 с чувствительностью теста 72,7% и специфичностью 94,6%. Если исходить

из баланса чувствительности и специфичности (min|Sensitivity-Specificity|=0,061), то пороговым значением параметра «диаметр ОСА» следует признать 0,5775 с чувствительностью 81,8% и специфичностью теста – 75,7%. В данном случае, будем исходить из наибольшей специфичности, поэтому пороговым значением показателя «диаметр ОСА» будет 0,5850, причем не более 5,4% пациентов 3 типа будут классифицированы как больные 1 типа.

Проведение ROC-анализадля переменной «ТИМ» 1 и 3 типовремоделирования ОСА до лечения (рисунок 8): кривая распределения пациентов по параметру «ТИМ» в 3 кластере полностью включена в распределение пациентов 1 кластера, хотя у больных 1 кластера данный показатель выше. Определено пороговое значение, выше которого располагаются значения параметра «ТИМ», характерные только для 1 типа ремоделирования.

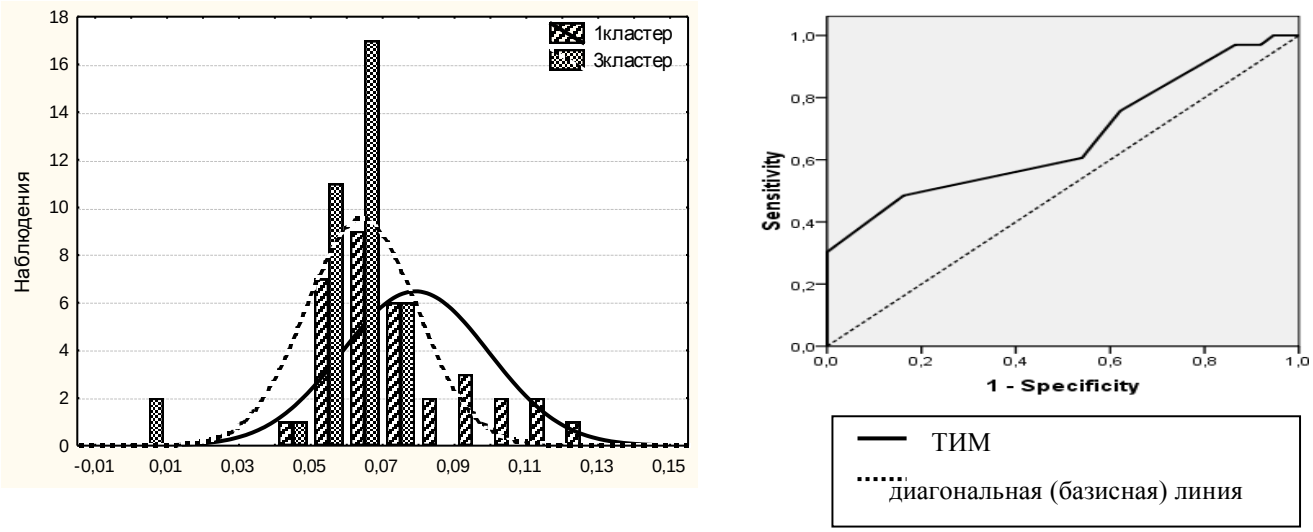


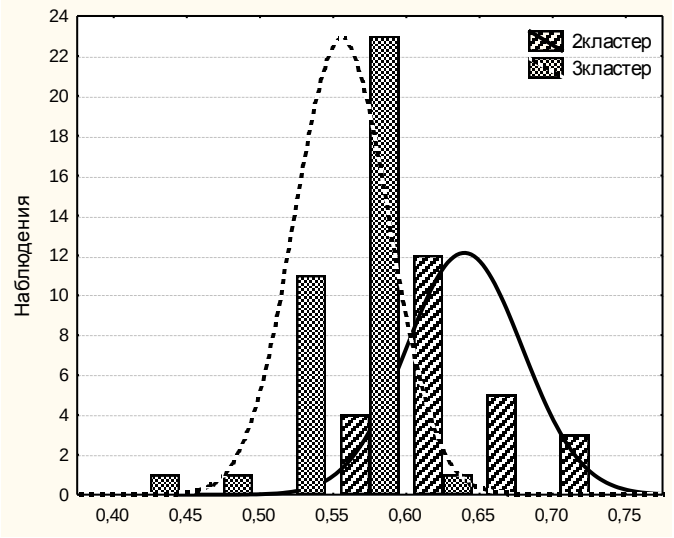
Рисунок 8. Графики распределения и ROC-кривая параметра «ТИМ» для 1 и 3 типов ремоделирования ОСА

Полученная ROC-кривая не проходит через верхний левый угол, далека от идеальной формы, что не позволяет построить качественный точный классификатор с высокой чувствительностью и специфичностью.

Исходя из выше представленных значений были определены уровни чувствительности и специфичности для совокупности тестов: если у пациента уровень «ИЗПК» будет не более 0,8270, а значение показателя «диаметр ОСА» составит не менее 0,5850, то у этого пациента 1 тип ремоделирования ОСА с чувствительностью совокупности тестов 72,7% и специфичностью – 94,6%.

Корреляционный анализ связей между 2 и 3 кластерами и независимымифакторами «диаметр ОСА», «ТИМ» и «ИЗПК» выявил сильную обратную достоверную корреляционную связь (R = -0,823, p = 0,000) между кластером (типом ремоделирования) и диаметром сонных артерий, слабую прямую достоверную связь с индексом замедления пристеночного кровотока (R=0,274, p=0,032) и слабую обратную достоверную связь с ТИМ (R=-0,256, p=0,047). Сравнение 2 и 3 типов ремоделирования по рассматриваемым факторам выявило достоверное различие между группами пациентов по показателям «диаметр ОСА» и «ИЗПК» (p=0,000 и p=0,034 соответственно), по уровню параметра «ТИМ» достоверной разницы отмечено не было (p=0,052). В связи с этим, ROC-анализ был проведен для параметров «диаметр ОСА» и «ИЗПК».

Проведение ROC-анализа для переменной «диаметр ОСА» для 2 и 3 типовремоделирования сосудов до лечения (рисунок 9).



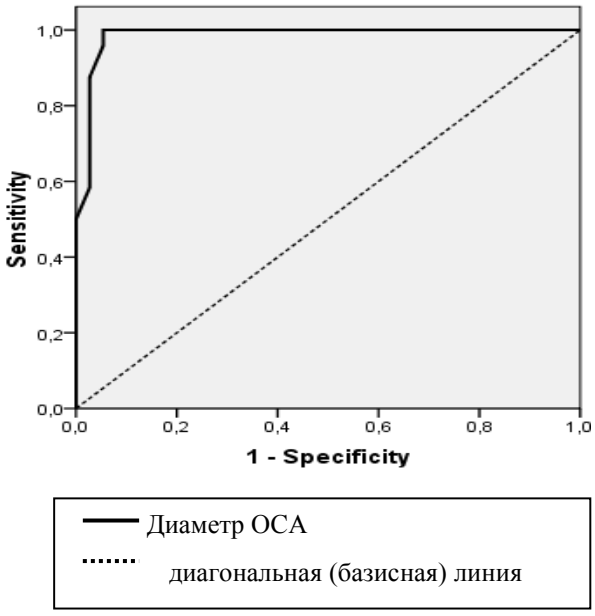


Рисунок 9. Графики распределения и ROC-кривая параметра «диаметр ОСА» для 2 и 3 типов ремоделирования ОСА

Кривые распределения пациентов по параметру «диаметр ОСА» имеют некоторую область пересечения, но среди пациентов с 2 типом ремоделирования значения данного параметра выше. Определено пороговое значение, выше которого располагаются значения параметра «диаметр ОСА», характерные только для пациентов со 2 типом ремоделирования. Полученная ROC-кривая не проходит через верхний левый угол, но

находится очень близко к идеальной форме, что позволяет построить качественный классификатор по уровню параметра «диаметр ОСА» с высокой чувствительностью и специфичностью.

Как видно из таблицы 20 площадь под кривой для переменной «диаметр ОСА» равна 0,985, что значимо отличается от 0,5 (p=0,000) и свидетельствует о высокоточной классификации на основании данной переменной. Вслучае максимальной чувствительности и специфичности теста (max(Sensitivity+Specificity)=1,946) пороговым значением параметра «диаметр ОСА» является 0,5825 с чувствительностью теста 100,0% и специфичностью 94,6%.

Таблица 20

Площадь под ROC-кривой для параметра «диаметр ОСА» для 2 и 3 типов ремоделирования ОСА

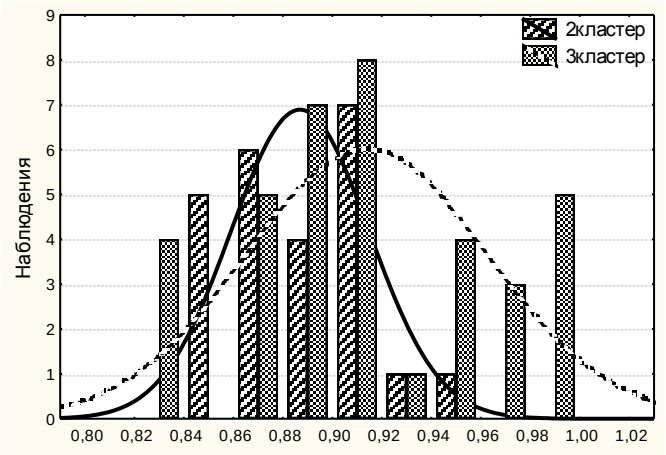
			95% доверительный интервал	
Площадь	Станд. ошибка*	p**	нижняя граница	верхняя граница
0,985	0,013	0,000	0,000	1,000

*– Непараметрические тесты

** – Нулевая гипотеза: истинная площадь под кривой = 0.5

Если исходить из баланса чувствительности и специфичности (min|Sensitivity-Specificity|=0,012), то пороговым значением параметра «диаметр ОСА» следует признать 0,5875 с чувствительностью 95,8% и специфичностью теста – 94,6%. В данном случае, при одинаковом уровне специфичности выберем случай наибольшей чувствительности. Тогда пороговым значением показателя «диаметр ОСА» будет 0,5825 с чувствительностью теста 100,0% испецифичностью – 94,6%, т.е. не более 5,4% пациентов 3 кластера будут классифицированы как больные 2 кластера.

Проведение ROC-анализа для переменной «ИЗПК» для 2 и 3 типов ремоделирования ОСА до лечения (рисунок 10).



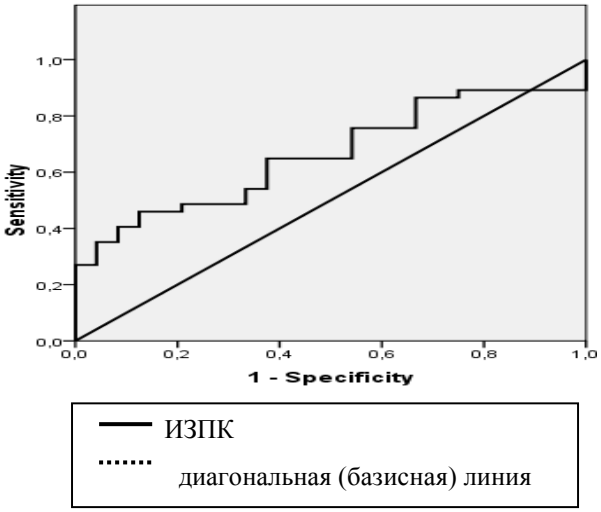


Рисунок 10. Графики распределенияи ROC-кривая параметра «ИЗПК» для 2 и 3 типов ремоделирования ОСА

Кривая распределения пациентов по параметру «ИЗПК» среди пациентов 2 кластера практически полностью включена в распределение пациентов 3 кластера, кривые распределения пациентов по данному параметру практически совпадают. Полученная ROC-кривая не проходит через верхний левый угол, находится далеко от идеальной формы, что не позволяет построить качественный классификатор диагноза по уровню параметра «ИЗПК» с высокой чувствительностью и специфичностью.

Таким образом, проведенный ROC-анализ позволил определить пороговые значения показателей диаметра ОСА и индекса замедления пристеночного кровотока для классификации пациентов с 1, 2 и 3 типами ремоделирования ОСА (рисунок 11).

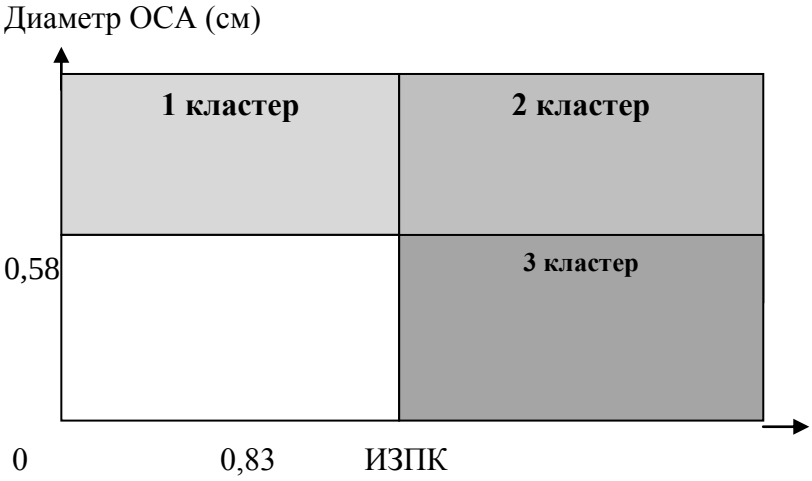


Рисунок 11. Критерии выделения пациентов с разными типами ремоделирования ОСА в зависимости от индекса замедления кровотока и диаметра общих сонных артерий

При значении индекса замедления пристеночного кровотока более 0,83 пациенты относятся ко 2 типу ремоделирования ОСА, ниже или равно 0,83 – к 1 типу с чувствительностью и специфичностью теста – 100%.

В случае, если у пациента уровень «ИЗПК» будет не более (ниже или равно) 0,83, а значение показателя «диаметр ОСА» составит не менее (больше или равно) 0,58 см, то у пациента 1 тип ремоделирования ОСА. Напротив, если значение индекса замедления пристеночного кровотока выше 0,83, а диаметр общей сонной артерии ниже 0,58 см, то у больного 3 тип с чувствительностью совокупности тестов 72,7% и специфичностью – 94,6%.

При значении диаметра общей сонной артерии более 0,58 см у пациента 2 тип ремоделирования, при значении менее 0,58 см – 3 тип с чувствительностью теста 100,0% и специфичностью – 94,6%.

На основании выше приведенных данных в клинической практике можно ориентироваться на следующие критерии выделения типов ремоделирования ОСА в зависимости от структурно-функциональных особенностей у пациентов эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени:

1 тип: ИЗПК ≤0,83, диаметр ОСА≥0,58 см;

2 тип: ИЗПК >0,83, диаметр ОСА>0,58 см;

3 тип: ИЗПК >0,83, диаметр ОСА<0,58 см.

4.2. Клинико-демографические особенности типов ремоделирования общих сонных артерий, выделенных в зависимости от диаметра артерий, толщины комплекса интима-медиа и индекса замедления пристеночного кровотока

На основании выделенных критериев, характеризующих типы ремоделирования общих сонных артерий по диаметру ОСА, ТИМ и ИЗПК исследуемые пациенты были разделены на 3 группы:

1 тип– 41 пациент (13 мужчин, 20 женщин, средний возраст 47,7±8,1 лет),

2 тип– 31 пациент (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст 47,1±8,9 лет) и

3 тип– 44 пациента (9 мужчин, 28 женщин, средний возраст 46,4±9,5 лет). Выделенные группы не имели различий по возрасту и полу (p>0,05).

1 тип ремоделирования ОСА характеризовался наибольшей ТИМ (0,079±0,004 см) и наименьшим индексом замедления пристеночного кровотока (0,76 ± 0,01).

2 тип ремоделирования ОСА занимал промежуточное положение по ТИМ (0,073 ±0,003 см) и индексу замедления пристеночного кровотока (0,89 ± 0,01), диаметр ОСА был наибольшим (0,64 ± 0,01 см).

3 тип ремоделирования ОСА составляли пациенты с наименьшими диаметром ОСА (0,56±0,01 см) и ТИМ (0,064±0,003 см), и наибольшим индексом замедления пристеночного кровотока (0,91±0,01).

Среди всех пациентов, включенных в исследование, преобладали лица с избыточной массой тела (рисунок 12): 81,8% – в первом, 73,9% – во втором и 70,3% – в третьем (Fisher exact p, two-tailed, $p_{1-2} = 0,522$, $p_{1-3} = 0,282$ и $p_{2-3} = 1,000$), достоверного различия между кластерами по данному показателю не выявлено (χ2 testofindependence, PearsonChi-square, p = 0,527). Таким образом, можно утверждать, что отнесение пациентов к определенному кластеру не зависит от ИМТ пациента.

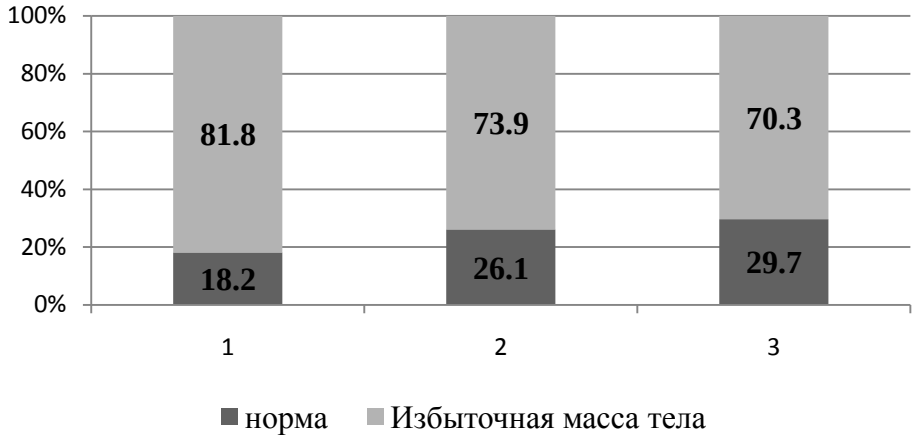


Рисунок 12. Распределение пациентов с разными типами ремоделирования общих сонных артерий (%) по индексу массы тела (ИМТ)

По объему талии больные распределились следующим образом: 96,8±14,1 см; 98,0±13,0 см; 88,5±11,1 см (p_{1-2}= 0,7128; p_{1-3}=0,0033; p_{2-3}=0,0011), при первом и втором типах ремоделирования ОСА объем талии достоверно больше по сравнению с третьем.

Все пациенты были разделены по росту: ниже 165 см – низкий, 165-175см – средний, свыше 175см – высокий. Как видно из таблицы 21, при первом типе примерно одинаково

встречались пациенты как низкого (35,2%) и среднего (37,5%), так и высокого роста (33,3%); при втором типе ремоделирования половину составили больные с высоким ростом – 53,3%, при третьем типе - преобладали лица с низким и средним ростом - 46,2% и 46,8% соответственно. Сравнение 1, 2 и 3 типов ремоделирования ОСА по росту выявило достоверное различие по данному показателю (χ2 testofindependence, PearsonChi-square, p = 0,007). Таким образом, можно утверждать, что отнесение пациентов к определенному типу ремоделирования имеет некоторую зависимость от роста пациента.

Таблица 21

Распределение пациентов по росту в зависимости от типа ремоделирования ОСА

Рост	Типы ремоделирования ОСА			Достоверность различий между типами ремоделирования ОСА		
	1тип	2 тип	3 тип	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{2-3}
Низкий рост, n/%	9/35,2	0/18,6	25/46,2	0,1206	0,0135*	0,3027
Средний рост, n/%	12/37,5	5/15,7	15/46,8	0,0416*	0,0051*	0,3858
Высокий рост, n/%	10/33,3	16/53,3	4/13,4	0,0886	0,0002*	0,0294*

Примечание: * – Fisher exact p, two-tailed (p < 0,05).

При измерении офисного САД и ДАД цифры давления при 1, 2 и 3 типах ремоделирования составляли (таблица 22): 152,8 и 93,00; 154 и 102,28; 143,71 и 88,21 мм рт.ст. соответственно (p < 0,05; за исключением ДАД (p_{2-3}=0,048)).

Таблица 22

Исходные значения показателей АД у пациентов с разными типами ремоделирования ОСА

Показатели АД, мм.рт.ст.		1 тип	2 тип	3 тип	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
Офисное	САД	152,80±5,49	154,00±11,59	143,71±5,79	0,8836	0,2475	0,2535
	ДАД	93,00±2,81	102,28±7,53	88,21±2,32	0,2831	0,0480*	0,2787
Среднесуточное	САД	140,30±4,84	136,29±4,18	132,36±3,10	0,6256	0,3909	0,1688
	ДАД	90,00±3,17	82,43±3,90	82,50±2,42	0,1432	0,9702	0,0651
Среднедневное	САД	145,20±4,69	141,00±4,28	136,43±3,60	0,4068	0,4334	0,1207
	ДАД	94,20±3,29	88,43±2,93	86,36±2,97	0,1304	0,6277	0,0741
Средненочное	САД	135,90±6,04	121,29±4,24	122,29±2,76	0,0877	0,7371	0,0841
	ДАД	85,40±4,19	71,43±4,39	73,64±2,19	0,0510	0,2631	0,0207*

Примечание: * – Mann-Whitney U Test (p < 0,05).

При анализе суточного мониторирования артериального давления: более высокие цифры САД и ДАД зарегистрированы в 1 кластере – среднедневное 145,20 и 94,20 мм рт.ст. и средненочное 135,90 и 85,40 мм рт.ст., наименьшие в 3 кластере - 136,43 и 86,36 мм рт.ст.;

122,29 и 73,64 м рт.ст.; 2 кластер занимал промежуточное положение – 141,00 и 88,43 мм рт.ст.; 121,29 и 71,43 мм рт.ст. соответственно (при этом различия АД при разных типах ремоделирования ОСА не достоверны ($p < 0,05$), за исключением средненочного ДАД (p_{1-3}=0,0207).

Параметры сосудистого ремоделирования различались в зависимости от принадлежности к определенному типу изменений сосудов (таблица 23).

Таблица 23

Параметры сосудистого ремоделирования при разных типах изменений ОСА

Параметр	1тип (n = 41)	2 тип (n = 31)	3тип (n = 44)	Достоверность различий		
				p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
ОСА: - ТИМ ОСА, см - Диаметр ОСА, см	 0,079±0,004 0,63 ± 0,01	 0,073 ±0,003 0,64 ± 0,01	 0,064 ±0,003 0,56 ± 0,01	 0,0001* 0,0001*	 0,0001* 0,0001*	 0,0001* 0,0001*
ПА: - Диаметр ПА, см - ТИМ ПА, см - ДС, %	 0,378±0,072 0,042±0,009 7,1±6,6	 0,395±0,055 0,038±0,007 7,0±4,2	 0,335±0,041 0,035±0,007 10,0±4,9	 0,2775 0,0442* 0,9414	 0,0010* 0,0001* 0,0233*	 0,0001* 0,0717 0,0072*

Примечание: * -Fisher exact p, two-tailed ($p < 0,05$); ДС - % диаметрального расширения плечевой артерии, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; ТИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий; ТИМ ПА – толщина комплекса интима-медиа плечевых артерий.

Первый и второй типы достоверно различались между собой по толщине комплекса интима-медиа общих сонных и плечевых артерий, наибольшие значения отмечались в 1 кластере (ТИМ ОСА=0,079 см, ТИМ ПА=0,042 см), остальные параметры между 1 и 2 типами были схожи, у них присутствовали признаки эндотелиальной дисфункции – диаметральное расширение ПА составляло 7%.

Третий тип отличался по всем определяемым показателям от первых двух, причем значения были достоверно более низкие (ТИМ ОСА=0,064 см; Диаметр ОСА=0,56 см; Диаметр ПА=0,335 см; ТИМ ПА=0,035 см; диаметральное расширения плечевой артерии приближалось к норме и составляло 10%).

Таким образом, пациенты с выделенными типами ремоделирования сосудов у больных АГ не отличались между собой по возрасту, полу, индексу массы тела (большую

часть составляли пациенты с повышенной массой тела). При первом и третьем типах преобладали больные с низким и средним, при втором типе – пациенты с высоким ростом.

У пациентов с 1 типом ремоделирования ОСА наблюдались более выраженные сосудов: ТИМ ОСА и ПА - 0,079 и 0,042 см соответственно, наличием эндотелиальной дисфункции (% диаметрального расширения ПА составлял 7,1).

Пациенты со 2 типом занимали промежуточное положение по следующим параметрам: ТИМ ОСА и ПА - 0,073 и 0,038 см соответственно; состояние эндотелиальной функция (диаметральное расширения ПА составляло 7%) аналогично данным 1типа.

При 3 типе регистрировались менее выраженные структурные изменения (наименьшая ТИМ ОСА и ПА - 0,064 и 0,035 см соответственно, малый диаметр ПА (0,335 см), диаметральное расширение ПА на границе нормы - в среднем около 10%.

4.3. Эффективность монотерапии ингибитором АПФ фозиноприлом у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени в зависимости от типа ремоделирования общих сонных артерий

В настоящем исследовании проводился мониторинг эффективности ингибитора АПФ фозиноприла у пациентов с выделенными типами ремоделирования ОСА.

Критерием эффективности антигипертензивной терапии считалось достижение целевых показателей АД: «офисного» АД (<140/90 мм рт. ст.); среднесуточного АД (<125/80 мм рт. ст.); среднедневного АД (<135/85 мм рт. ст.); средненочного АД (<120/70 мм рт. ст.) по данным СМАД.

При оценке изменений АД было установлено, что влияние фозиноприла на сердечно-сосудистое ремоделирование отличалось в зависимости от принадлежности к тому или иному выделенному кластеру.

При анализе показателей АД внутри кластеров обращает внимание, что «офисное АД» на всех визитах всегда было выше показателей САД и ДАД посравнению с суточным мониторированием, это не противоречит общепринятым данным [80] ведь при офисном измерении АД присутствует множество факторов, в том числе «эффект белого халата», которые повышают активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. При этом возникают сложности в интерпретации полученных объективных

данныхпо достижению целевых показателей АД на фоне лечения, так как одни показатели находятся в пределах целевых значений, другие очень близки или несколько превышают их.

Динамика средних значений показателей АД представлена в таблице 24. Исходно средние показатели давления при всех типах ремоделирования ОСА превышали целевые значения АД.

При 1 типе ремоделирования ко второму визиту показатели АД достоверно снизились, но были выше целевых, к третьему визиту они достигли целевых значений, кроме «офисного АД», которое находилось к ним очень близко и составляло 142,50 мм рт.ст.

При 2 типе ремоделирования ко второму визиту показатели АД были несколько выше, а «офисное АД» достигло целевых значений. К третьему визиту АД, кроме среднесуточного, находилось в пределах нормальных цифр. При 3 типе ремоделирования ко второму визиту «офисное и среднедневное АД» стало целевым, а среднесуточное и средненочное превышали нормальные показатели, к третьему визиту результаты практически не изменились.

Таким образом, при мониторинге «офисного» АД и показателей суточного мониторирования, в зависимости от визита у пациентов были получены неоднозначные результаты. В связи с этим для более углубленного изучения антигипертензивной терапии применялась оценка эффективности в баллах, что позволило объективизировать и суммировать эти критерии в единую математическую систему.

Разработаны две шкалы:

I Шкала для распределения пациентов по уровню давления «офисного», среднесуточного, среднедневного и средненочного (чем больше количество баллов, тем большее количество пациентов имеют целевое АД. Среднее количество баллов рассчитывается как отношение суммы баллов, полученных при анализе показателей «офисного», среднесуточного, среднедневного и средненочного давления к 4):

Таблица 24

Динамика АД при лечении фозиноприлом в течение 24 недель

Показатели АД, мм.рт.ст.	1 кластер (n=41)			2 кластер(n=31)			3 кластер(n=44)		
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
«Офисное» АД									
систолическое	152,80±5,49	144,44±5,98**	142,50±5,82**	154,00±11,59	130,00±4,08**	131,00±5,57**	143,71±5,79	129,17±3,75**	137,50±37,50
диастолическое	93,00±2,81	88,89±3,20**	86,25±2,80**	102,28±7,53	82,50±3,23**	79,00±6,40**	88,21±2,32	85,00±5,77**	80,00±10,0**
Среднесуточное									
систолическое	140,30±4,84	130,90±4,31**	122,38±3,08**	136,29±4,18	131,25±4,13**	128,40±4,88**	132,36±3,10	130,00±4,04*	129,00±14,00
диастолическое	90,00±3,17	83,50±3,21**	79,63±3,04**	82,43±3,90	81,00±1,41	81,00±2,81	82,50±2,42	80,00±2,76**	77,00±9,00**
Среднедневное									
систолическое	145,20±4,69	134,10±4,24**	126,00±2,71**	141,00±4,28	136,50±5,52**	133,60±6,10**	136,43±3,60	132,80±4,65**	132,50±12,50*
диастолическое	94,20±3,29	86,50±3,25**	81,75±2,87**	88,43±2,93	83,75±1,44**	80,80±3,46**	86,36±2,97	82,80±2,96**	79,00±8,00**
Средненочное									
систолическое	135,90±6,04	122,20±5,09**	115,13±5,14**	121,29±4,24	118,00±4,78**	112,20±4,03**	122,29±2,76	123,40±2,94	117,50±14,50*
диастолическое	85,40±4,19	75,50±3,79**	71,13±4,32**	71,43±4,39	73,00±5,48	65,20±4,78**	73,64±2,19	73,80±4,32	70,50±10,50

Примечание: * – Fisher exact p, two-tailed (p =0,05-0,01), по сравнению с 1 визитом;

**– Fisher exact p, two-tailed (p =0,009-0,001), по сравнению с 1 визитом.

3 балла – САД и ДАД у больного равно целевым показателям: для офисногоСАД<140 и ДАД< 90; для среднесуточного САД <125 и ДАД< 80; для среднедневного САД< 135 и ДАД< 85; для средненочного САД< 120 и ДАД<70 мм рт. ст.;

2 балла – давление находится в «границах» целевых показателей (САД или ДАД очень близко или равно целевому показателю): для офисного а) САД ≤ 140 и ДАД ≥ 90 и < 100 или б) САД ≥ 140 и < 150 и ДАД ≤ 90; для среднесуточного а) САД ≤ 125 и ДАД ≥ 80 и < 90 или б) САД≥ 125 и < 135 и ДАД≤ 80; для среднедневного а) САД≤ 135 и ДАД ≥ 85 и < 95 или б) САД ≥ 135 и < 145 и ДАД ≤ 85; для средненочного а) САД ≤ 120 и ДАД ≥ 70 и < 80 или б) САД ≥ 120 и < 130 и ДАД≤ 70 мм рт. ст.;

1 балл– незначительное превышение целевых показателей: для офисного САД > 140 и ≤ 150 и/или ДАД > 90 и ≤ 100; для среднесуточного САД > 125 и ≤ 135 и/или ДАД > 80 и ≤ 90; для среднедневного САД > 135 и ≤ 145 и/или ДАД > 85 и ≤ 95; для средненочного САД > 120 и ≤ 130 и/или ДАД > 70 и ≤ 80 мм рт. ст.;

0 Баллов – значительное превышение целевых показателей: для офисного САД > 150 и/или ДАД > 100; для среднесуточного САД > 135 и/или ДАД > 90; для среднедневного САД > 145 и/или ДАД > 95; для средненочного САД > 130 и/или ДАД > 80мм рт. ст.

II шкала для оценки эффективности применяемой терапии (чем больше балл, тем эффективнее терапия; среднее количество баллов рассчитывается как отношение суммы баллов, полученных при анализе снижения АД и достижения целевых показателей «офисного», среднесуточного, среднедневного и средненочного давления, к 4):

3 балла – в результате терапии произошло снижение САД и ДАД, новые показатели давления достигли целевых значений: для офисного АД < 140/90 мм рт. ст.; среднесуточного АД < 125/80 мм рт. ст., среднедневного АД < 135/85 мм рт. ст., средненочного АД < 120/70 мм рт. ст.;

2 балла – в результате терапии произошло снижение САД и ДАД, но новыепоказатели давления превышают целевые;

1 балл – терапия не дала результатов (не было отмечено изменений показателей давления): отклонение от показателей давления до лечения и после лечение не более 5 мм рт. ст.;

0 Баллов – произошло повышение САД или ДАД (показатели на предыдущем визите были меньше, а после лечения произошло их повышение).

Результаты по I шкале представлены в таблице 25, по II шкале - в таблице 26.

При 1 типе ремоделирования ОСА по всем показателям давления наблюдался рост среднего значения бальных оценок как после 2 (через 4 недели), так и после 3 визита (через 24 недели), к 3 визиту все средние значения баллов выросли в 1,5-3 раза по сравнению с 1 визитом.

При 2 типе ремоделирования ОСА нельзя однозначно говорить о повышении или понижении бальных показателей давления: среднее значение показателей среднесуточного давления на протяжении от 1 (исход) к 3 визиту (через 24 недели) снижалось, с другой стороны, среднее значение «офисного» давления, равно как и среднедневного, сначала выросли ко 2 визиту (через 4 недели), но к 3 визиту (через 24 недели) несколько снизились; среднее значение показателей средненочного давления, напротив, ко 2 визиту снизилось, а к 3 визиту – возросло; к 3 визиту все бальные показатели давления, кроме среднесуточного, выросли по сравнению с 1 визитом в 1-2,5 раза, среднесуточное, напротив, стало ниже в 1,4 раза.

При 3 типе ремоделирования ОСА средние балльные значения всех показателей давления, кроме средненочного, ко 2 визиту выросли, а к 3 визиту, наоборот, снизились; средненочного давления – ко 2 визиту, напротив, снизились, а к 3 визиту – несколько выросли; к 3 визиту балльные оценки всех видов давления остались практически на том же уровне по сравнению с показателями в 1 визит.

Таблица 25

Оценка показателей давления в зависимости от типа ремоделирования ОСА при применении фозиноприла в течение 24 недель

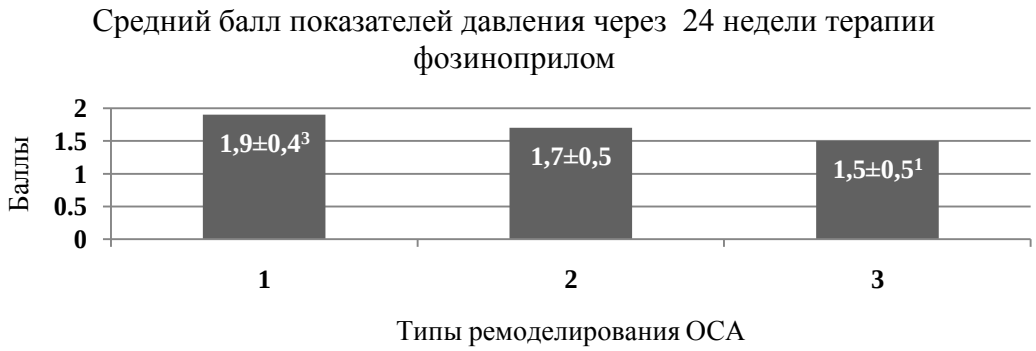
Баллы	1 тип			2 тип			3 тип		
	Визит 1 (исход)	Визит 2 (4 нед.)	Визит 3 (24 нед.)	Визит 1 (исход)	Визит 2 (4 нед.)	Визит 3 (24 нед.)	Визит 1 (исход)	Визит 2 (4 нед.)	Визит 3 (24 нед.)
«Офисное» АД	1,10±0,41	1,44±0,44	1,50±0,42	0,86±0,14	2,50±0,29	2,20±0,49	1,50±0,29	2,33±0,33	1,50±1,50
Средне суточное	0,50±0,34	1,10±0,38	2,00±0,38	0,86±0,46	0,75±0,48	0,60±0,40	1,29±0,37	1,80±0,58	1,50±1,50
Средне дневное	0,70±0,37	1,60±0,40	2,25±0,37	1,00±0,53	2,00±0,41	1,60±0,51	1,57±0,37	2,00±0,55	1,50±1,50
Средне ночное	0,60±0,31	1,10±0,46	1,88±0,44	2,14±0,46	1,75±0,63	2,40±0,60	1,43±0,36	1,20±0,58	1,50±1,50
Среднее значение	0,73±0,36	1,31±0,42	1,9±0,40	1,21±0,43	1,75±0,45	1,7±0,5	1,45±0,34	1,83±0,51	1,5±0,5

Таблица 26

Оценка эффективности проводимой терапии в зависимости от типа ремоделирования ОСАпри применении фозиноприла в течение 24 недель

Баллы	1 тип	2 тип	3 тип
«Офисное» АД	2,9±0,32	2,50±0,4	1,1±0,5
Среднесуточное	2,5±0,27	2,5±0,4	0,9±0,5
Среднедневное	2,9±0,25	2,3±0,24	1,2±1,0
Средненочное	2,35±0,16	2,4±0,51	1,3±1,0
Среднее значение	2,7±0,25	2,4±0,39	1,1±0,75

Средний балл показателей давления на 3 визите представлен на рисунке 13.



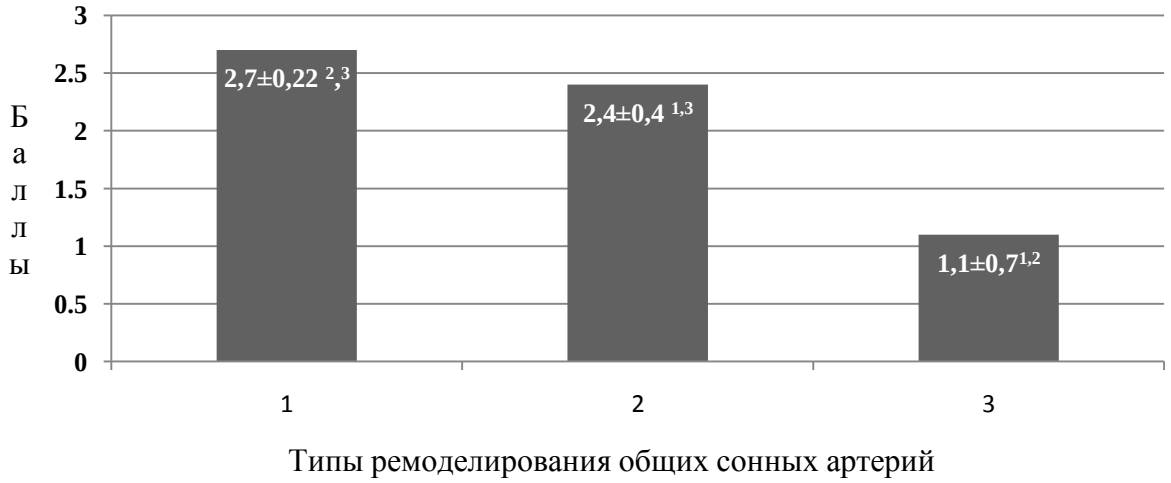
Примечание: p=0,0001 между 1 и 3 типами ремоделирования.

Рисунок 13. Средний балл показателей давления на 3 визите в зависимости от типа ремоделирования ОСА

При 1 типе ремоделированияотмечается улучшение всех показателей давления, в связи с чем, можно говорить о наибольшей эффективности проводимой терапии. При 2 и 3 типах не было отмечено значительных изменений показателей давления, что говорит о малой эффективности лечения данных пациентов.

Из таблицы 28 видно, что средняя оценка эффективности терапии к 3 визиту по сравнению с 1 визитом при 1 типе составила: 2,9±0,32 балла для «офисного» АД, 2,5±0,27 балла – для среднесуточного, 2,9±0,25 балла – для среднедневного и 2,35±0,16 балла – для средненочного давления; при 2 типе средняя оценка эффективности для «офисного» АД – 2,50±0,4 балла, для среднесуточного – 2,5±0,4 балла, средненочного – 2,4±0,51 балла, для среднедневного – 2,3±0,24; при 3 типе средняя оценка эффективности для «офисного» АД – 1,1±0,5 балла, для среднесуточного – 0,9±0,5, для среднедневного – 1,2±1,0 балла и для средненочного – 1,3±1,0 балла.

Общая средняя эффективность проводимой терапии к 3 визиту представлена на рисунке 14. Таким образом, анализ бальных оценок эффективности проводимой терапии позволяет сделать вывод, что наиболее эффективной терапия была среди пациентов с 1 типом ремоделирования ОСА, менее эффективной – терапия среди больных со 2 типом, при 3 типе - исходные цифры АД и структурные характеристики наиболее близки к норме и динамика АД была незначительной.



Примечание: p=0,0001 между 1, 2 и 3 типами ремоделирования.

Рисунок 14. Средняя эффективность терапии фозиноприлом в баллах на 3 визите в зависимости от типа ремоделирования ОСА

Пациенты с 1 типом ремоделирования ОСА характеризовались более выраженными структурно-функциональными изменения сердечно-сосудистой системы (в том числе и общих сонных артерий) среди всех наблюдаемых пациентов эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени, у них регистрировались наибольшая толщина комплекса интима–медиа общих сонных и плечевых артерий - 0,079 и 0,042 см соответственно (хотя значения соответствовали нормальным согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2013), наибольший индекс массы миокарда левого желудочка (118,7 г/м^2), наименьший коэффициент растяжимости (36,5 кПа/10^3) и индекс замедления пристеночного кровотока (≤0,83), эндотелиальная дисфункция (диаметральное расширение ПА - 7%), а значит худшая эластичность и повышенная жесткость сосудистой стенки и сниженные характеристики сосудистого кровотока. Ухудшение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки отмечалось при замедлении скорости прстеночного кровотока [37]. Пациенты данной группы имели более длительный стаж артериальной гипертензии (5,8±5,7 лет). Именно у них отмечался наилучший эффект применения ингибитора АПФ фозиноприла, что можно объяснить механизмом действия и наличием изменений, характерных для большей активности РААС, на которые оказывает воздействие данная группа антигипертензивных препаратов.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРЕНЗИЕЙ

Артериальная гипертензия – полигенное, многофакторное заболевание. Многочисленные исследования доказывают определяющую роль генотипа индивидуума в формировании АГ и возможное влияние полиморфизма генов, кодирующих прессорные механизмы регуляции АД, на эффективность и переносимость антигипертензивной терапии [7, 42, 43, 71, 88]. В настоящее время в литературе отсутствуют данные о взаимосвязи генетических особенностей, состояния центральной, внутрисердечной, внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональных особенностей общих сонных артерий и эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

5.1. Влияние генетических факторов на клинико-гемодинамические параметры и структурно-функциональные особенности общих сонных артерий

По данным P. Korner, G. Jenning, M. Esler, 1987, гипертрофия гладкомышечных волокон сосудов предшествует развитию артериальной гипертензии и обусловлена генетическими особенностями самих гладких мышц.

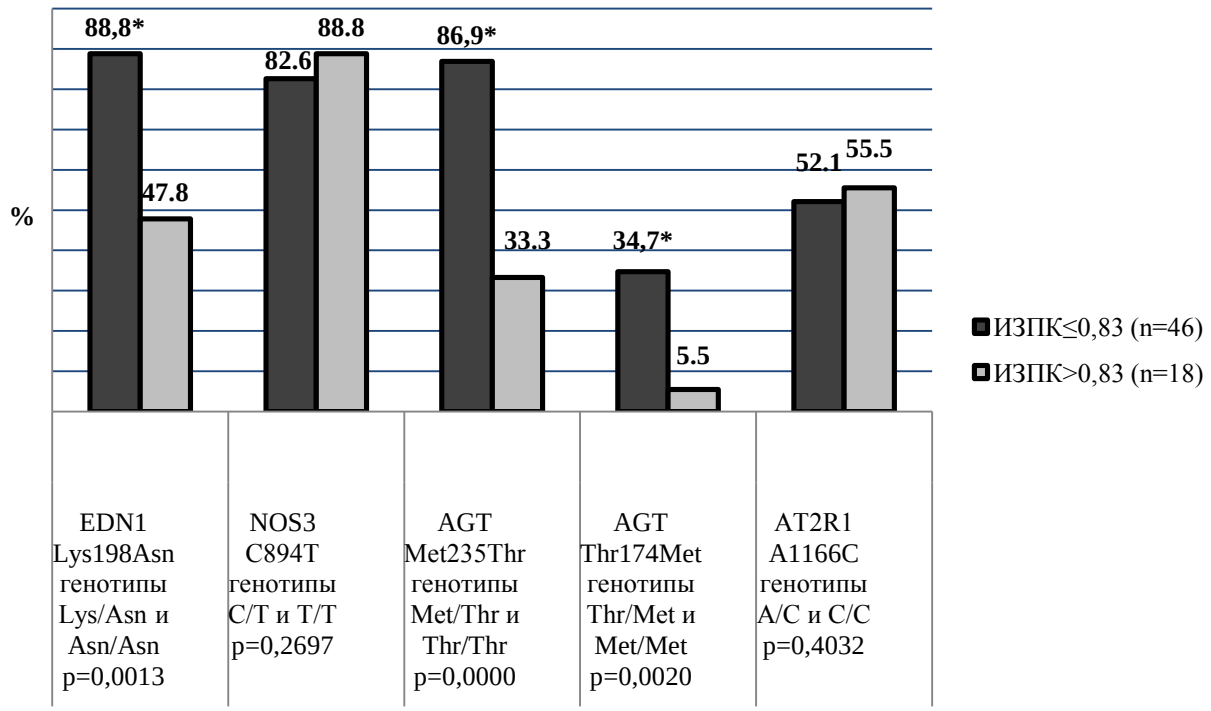
J.T. Shepherd, Z.S. Katusic (1991) отмечали, что дефект генов, кодирующих продукцию и интенсивность деградации эндотелий-релаксирующих факторов, может способствовать формированию эндотелиальной дисфункции, а накопление в эндотелии констрикторных факторов - пролиферативному эффекту в отношении внутренней и средней оболочек сосудов, нарушению структуры барорецепторов и повышению сосудистого тонуса.

Наибольшую актуальность приобретает выявление генетических полиморфизмов в генах ключевых факторов регуляции сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [121].

Для изучения влияния генетических факторов на клинико-гемодинамические параметры и структурно-функциональные особенности общих сонных артерий была

набрана однородная группа пациентов на монотерапии фозиноприлом, проанализированы их исходные данные.

Одним из описанных в главе 4 параметров, характеризующих структурно-функциональные особенности ремоделирования ОСА, являлся индекс замедления пристеночного кровотока. ИЗПК>0,83 считался нормальным показателем, ИЗПК≤0,83 – патологическим. Распределение генотипов при полиморфизме генов в зависимости от выделенного порогового значения показателя индекса замедления пристеночного кровотока представлены на рисунке 14.



Примечание: * - p<0,05

Рисунок 14. Распределение генотипов при полиморфизме генов в зависимости от порогового значения ИЗПК

В зависимости от значения индекса замедления пристеночного кровотока выявлены различия в носительстве аллели *Asn* полиморфизма *Lys198Asn* гена *EDN1*, кодирующего синтез эндотелина1: при ИЗПК ≤0,83 преобладали генотипы *Lys/Asn* и *Asn /Asn* и составляли 88,8%, при ИЗПК >0,83 их количество регистрировалось в 1,9 раз меньше.

Полиморфизм *Met235Thr* и *Thr174Met* гена ангиотензиногена чаще регистрировался при ИЗПК≤0,83: генотипы *Met/Thr* и *Thr/Thr* при полиморфизме *Met235Thr* составили 86,9%, генотипы *Thr/Met* и *Met/Met* при полиморфизме *Thr174Me* – 34,7%, при ИЗПК>0,83 частота генотипов *Met/Thr*и *Thr/Thr* при *Met235Thr* встречалась в 2,6 раз реже, а генотипы *Thr/Met* и *Met/Met* полиморфизма *Thr174Met* не регистрировались.

Параметры сердечно-сосудистого ремоделирования и эндотелиальная функция в зависимости от полиморфизма генов представлены в таблицах 27 и 28.

Таблица 27

Параметры сердечно-сосудистого ремоделирования и эндотелиальная функция в зависимости от полиморфизма генов эндотелина 1 и эндотелиальной синтазы оксида азота

Показатели	EDN1 количество пациентов (n/%)			NOS3 количество пациентов (n/%)		
	Генотип Lys/ Lys (26/41)	Генотипы Lys/Asn и Asn /Asn (38/59)	p	ГенотипС/С (10/16)	Генотипы С/Т и Т/Т (54/84)	P
УПС, дин/см/с$^{-5}$/м^2	987,4±106,6	1005,2±143,5	нд	1029,9±95,7	992,0±134,0	Нд
СИ, л/мин/м^2	2,5±0,6	2,7±0,7	нд	2,4±0,7	2,6±0,6	Нд
DC, кПа/10^3	40,3±14,7	40,2±17,1	нд	36,0±7,6	41,1±5,8	0,0090
β, усл. ед	4,5±1,3	4,9±1,0	нд	5,6±1,1	4,5±1,6	0,0209
Диаметр ОСА, см	0,58±0,07	0,59±0,04	нд	0,57±0,04	0,59±0,06	Нд
ТИМ ОСА, см	0,072±0,018	0,070±0,008	нд	0,073±0,014	0,070±0,013	Нд
ИЗПК	0,85±0,03	0,87±0,007	0,0877	0,85±0,07	0,86±0,06	Нд
ИММЛЖ	97,0±5,2	97,3±4,6	нд	98,0±3,6	97,3±5,1	Нд
ТИМ ПА, см	0,036±0,004	0,039±0,008	0,0259	0,038±0,008	0,037±0,006	Нд
Диаметр ПА, см	0,39±0,09	0,36±0,05	0,0462	0,34±0,03	0,37±0,03	0,0025
Диаметральное расширение ПА, %	10,6±1,3	5,8±1,5	0,0001	9,1±0,8	6,4±1,1	0,0001

Примечание: диаметр ОСА – диаметр общих сонных артерий, ИЗПК – индекс замедления пристеночного кровотока, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общие сонные артерии, ПА – плечевые артерии, СИ - систолический индекс, УПС – удельное периферическое сопротивление, *DC* – коэффициент диаметрального расширения, *β*– индекс жесткости.

Таблица 28

Параметры сердечно-сосудистого ремоделирования и эндотелиальная функция в зависимости от полиморфизма генов ангиотензиногена и рецептора к ангиотензинуII 1-го типа

Параметры	Полиморфизм Met235Thr гена AGT количество пациентов (n/%)			ПолиморфизмThr174Metгена AGT количество пациентов (n/%)			ПолиморфизмA1166C гена AT2R1 количество пациентов (n/%)		
	Генотип Met/Met (18/28)	ГенотипыMet/Thrи Thr/Thr(46/72)	p	Генотип Thr/Thr48/75%	Генотипы Thr/Met иMet/Met 16/25%	P	Генотип A/A (30/47)	ГенотипыA/C и C/C (34/53)	p
УПС, дин/см/с$^{-5}$/ м^2	1022,1±159,3	988,5±157,0	нд	963,3±446,2	965,5±328,9	нд	901,4±152,9	1083,1±179,4	0,0001
СИ, л/мин/м^2	2,5±0,6	2,6±0,7	нд	2,3±0,6	2,7±0,7	0,0305	2,7±0,6	2,5±0,7	нд
DC, кПа/10^3	35,0±12,3	42,3±16,9	0,0505	32,4±7.8	42,9±17.2	0,0014	40,9±15,2	39,7±17,0	нд
β, усл. ед	5,1±1,2	4,5±1,9	нд	5,2±1,5	4,6±1,9	нд	4,4±1,3	4,9±1,0	0,0438
Диаметр ОСА, см	0,57±0,02	0,61±0,06	0,0038	0,64±0,10	0,65±0,06	нд	0,59±0,05	0,57±0,06	нд
КИМ ОСА, см	0,071±0,01	0,071±0,014	нд	0,07±0,02	0,07±0,01	нд	0,073±0,018	0,070±0,0007	нд
ИЗПК	0,90±0,06	0,84±0,05	0,0001	0,87±0,06	0,84±0,04	0,0263	0,86±0,06	0,86±0,06	нд
ИММЛЖ	103,4±6,4	105,6±5,2	нд	98,4±6,1	99,6±3,4	нд	97,9,4±7,1	99,4±6,2	нд
КИМ ПА, см	0,036±0,005	0,038±0,007	нд	0,039±0,006	0,037±0,007	нд	0,038±0,007	0,036±0,006	нд
Диаметр ПА, см	0,35±0,05	0,40±0,08	0,0088	0,39±0,06	0,37±0,07	нд	0,38±0,09	0,36±0,05	нд
Диаметральное расширение ПА, %	9,0±1,1	7,7±2,3	0,0255	9,7±6,1	5,4±6,5	0,0193	9,6±1,6	7,7±1,7	0,0001

Примечание: Диаметр ОСА – диаметр общих сонных артерий, ИЗПК – индекс замедления пристеночного кровотока, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общие сонные артерии, ПА – плечевые артерии, СИ - систолический индекс, УПС – удельное периферическое сопротивление, *DC* – коэффициент диаметрального расширения, *β*– индекс жесткости.

При наличии генотипов *Lys/Asn* и *Asn /Asn* полиморфизма *Lys198Asn* гена *EDN1* регистрировались достоверные различия при определении параметров ремоделирования артерий мышечного типа: ТИМ ПА 0,039±0,008 см, что значимо больше, чем при генотипе *Lys/ Lys* (ТИМ=0,036±0,004 см); диаметр ПА составил 0,36±0,05 см и процент диаметрального расширения при пробе с эндотелий-зависимой вазодилатацией 5,8±1,5 % - это достоверно меньше по сравнению с группой пациентов с нормальным генотипом *Lys/ Lys*, при котором диаметр ПА=0,39±0,09 см (p=0,0462), процент диаметрального расширения - 10,6±1,3 (p=0,00001).

При полиморфизме *Met235Thr* и *Thr174Met* гена ангиотензиногена обнаружена ассоциация со снижением индекса замедления пристеночного кровотока. Таким образом, однонуклеидные полиморфизмы *Met235Thr*, *Thr174Met*и *A1166C* являются полиморфными маркерами, ассоциированными с развитием ремоделирования ОСА при АГ.

5.2. Распределение аллельных вариантов полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии в зависимости от типов ремоделирования общих сонных артерий

В главе 4 на основе кластерного анализа были выделены три типа ремоделирования общих сонных артерий, наблюдаемым пациентам проводилось генотипирование SNP полиморфизма основных генов, влияющих на строение и функционирование сердечно-сосудистой системы: *EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C786T), AGT (Met235Thr), AGT (Thr174Met), AGTR1 (A1166C).*

Данные по распределению пациентов в зависимости от полиморфизмов гена ангиотензиногена, полученных в нашем исследовании, представлены в таблицах 29 и 30, проанализированы аллельные варианты мутаций *Met235Thr* и *Thr174Met* в зависимости от типа ремоделирования общих сонных артерий. У пациентов с первым типом ремоделирования ОСА при полиморфизме *Met235Thr* (табл. 30) преобладал генотип *Met/Thr* (71,4%), генотип *Thr/Thr* - не регистрировался, *Met/Met* составил 28,6%. При втором типе ремоделирования достоверно преобладал генотип *Met/Thr* - 80%, *Thr/Thr* - 10%, *Met/Met* - 10%. При третьем типе *Met/Thr* - 53,3,*Thr/Thr* - 6,7 , *Met/Met* - 40% соответственно.

Таблица 29

Распределение пациентов АГ в зависимости от *Met235Thr* полиморфизма гена ангиотензиногена при разных типахремоделирования ОСА

Типы ремоделирования ОСА	Тип 1 (n=14)		Тип 2 (n=20)		Тип 3 (n=30)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Аллель Met	18	64,3	20	50,0	40	66,7
Аллель Thr	10	35,7	20	50,0	20	33,3
Генотип Met/Met	4	28,6	2	10,0[3]	12	40,0[2]
Генотип Met /Thr	10	71,4	16	80,0[3]	16	53,3[2]
Генотип Thr /Thr	0	0	2	10,0	2	6,7

Примечание: [1]-p<0,05 по сравнению с типом 1; [2] p<0,05 по сравнению с типом 2;[3]- p<0,05 по сравнению с типом 3.

Генотип *Met/Thr* являлся преобладающим при всех типах ремоделирования, при втором типе – отмечалось наибольшее носительство аллели *Thr* полиморфизма *Met235Thr* и составило 90%. Нормальный генотип *Met/Met* наиболее представлен при 3 типе ремоделирования - 40%.

При изучении полиморфизма гена *AGT (Thr174Met*) выявлено (таблица 30):

Таблица 30

Распределение пациентов АГ в зависимости от *Thr174Met*-полиморфизма гена ангиотензиногена при разных типах ремоделирования ОСА

Типы ремоделирования ОСА	Тип 1 (n=14)		Тип 2 (n=20)		Тип 3 (n=30)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Аллель Thr	18	64,3	36	90	52	86,6
Аллель Met	10	35,7	4	10	8	13,4
Генотип Thr /Thr	4	28,6[2,3]	16	80,0[1]	22	73,3[1]
Генотип Thr/Met	10	71,4[2,3]	4	20,0[1]	8	26,7[1]
Генотип Met / Met	0	0	0	0	0	0

Примечание: [1]-p<0,05 по сравнению с типом 1; [2] p<0,05 по сравнению с типом 2;[3]- p<0,05 по сравнению с типом 3.

генотип *Thr/Met* наиболее часто регистрировался при первом типе ремоделирования ОСА и составлял 71,4%, при втором и третьем типах – 20,0 и 26,7%. Генотип *Met/Met* у

наблюдаемых пациентов не встречался. Нормальный генотип *Thr/Thr* преобладал при втором и третьем типах ремоделирования ОСА составил 80 и 73,3% случаев.

Эндотелин 1 – мощный сосудосуживающий пептид, стимулятор гипертрофии миокарда и сосудистой стенки, в норме его содержание в крови незначительно. Распределение пациентов АГ в настоящем исследовании в зависимости от полиморфизма *Lys198Asn* при разных типах ремоделирования ОСА представлено в таблице 31.

Таблица 31

Распределение пациентов АГ в зависимости от *Lys198Asn*-полиморфизма гена эндотелина-1 при разных типах ремоделирования ОСА

Типы ремоделирования ОСА	Тип 1 (n=14)		Тип 2 (n=20)		Тип 3 (n=30)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Аллель Lys	20	71,4	30	75,0	34	56,6
Аллель Asn	8	28,6	10	25,0	26	43,4
Генотип Lys/Lys	6	42,8	10	50,0	10	33,3
Генотип Lys/Asn	8	57,2	10	50,0	14	46,6
Генотип Asn/Asn	0	0	0	0	6	20,1[1,2]

Примечание: [1]-p<0,05 по сравнению с типом 1; [2] p<0,05 по сравнению с типом 2;[3]- p<0,05 по сравнению с типом 3.

Полиморфизм *Lys198Asn* характеризуется заменой аминокислот лизина (*Lys*) на аспарагин (*Asn*) в положении 198 полипептидной цепи. Для носителей аллеля Asn характерен более высокий уровень эндотелина-1. При изучении полиморфизма гена *EDN1 (Lys198Asn*) у пациентов с разными типами ремоделирования ОСА зарегистрировано наибольшее количество аллели *Asn* (43,4%) при 3 типе ремоделирования.

Полиморфизм *C894T* (*Glu298Asp*) гена *NOS3* эндотелиальной синтазы оксида азота представлен в таблице 32. Генотип *C894T* (*Glu298Asp*) - один из полиморфизмов экзона 7, характеризующего заменой гуанина тимидином в 894 позиции гена *NOS3*, что приводит к замене глутамина аспарагином в 298 позиции самого фермента.

Таблица 32

Распределение пациентов АГ в зависимости от *C894T*-полиморфизма гена *NOS3*при разных типах ремоделирования ОСА

	Тип 1 (n=14)		Тип 2 (n=20)		Тип 3 (n=30)	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Аллель С	12	42,8	18	45,0	30	50,0
Аллель Т	16	57,2	22	55,0	30	50,0
Генотип С/С	2	14,2	2	10,0	6	20,0
Генотип С/Т	8	57,1	14	70,0	18	60,0
Генотип Т/Т	4	28,7	4	20,0	6	20,0

Примечание: [1]-p<0,05 по сравнению с типом 1; [2] p<0,05 по сравнению с типом 2;[3]- p<0,05 по сравнению с типом 3.

В нашем наблюдении примерно у половины пациентов при всех типах ремоделирования ОСА регистрировалось наличие аллели *T*. Генотип *C/T* составил 57,1; 70,0; 60,0 %, генотип *T/T* - 28,7; 20,0 и 20,0 % при 1, 2 и 3 типах соответственно.

Ген *AGTR1* кодирует белок – рецептор к ангиотензинуII 1-го типа. При замене основания *A* на *C* нарушается регуляция трансляции гена с помощью микроРНКmiR155 (которая негативно регулирует экспрессию гена, но связываться может только с мРНК, синтезируемой с аллеля *A*) и белка синтезируется больше. Это является причиной ассоциации аллеля *C* с артериальной гипертензией (сужение резистентных артериол, повышение периферического сосудистого сопротивления, повышение артериального давления).

Полиморфизм гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа A166C (таблица 33) представлен генотипом *A/C* в 14,2; 30,0; 60% случаях при 1,2 и 3 типах соответственно, генотип *C/C* встречался только при первом и втором типах ремоделирования – в 28,6 % и в 20,0% случаях, при третьем типе - не регистрировался.

Таблица 33

Распределение пациентов АГ в зависимости от *A166C* полиморфизма гена *AGTR1* при разных типах ремоделирования ОСА

	Тип 1 (n=14)		Тип 2 (n=20)		Тип 3 (n=30)	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Аллель А	18	64,3	26	65	42	70
Аллель С	10	35,7	14	35	18	30
Генотип А/А	8	57,2	10	50,0	12	40
Генотип А/С	2	14,2[3]	6	30,0[3]	18	60[1,2]
Генотип С/С	4	28,6[3]	4	20,0[3]	0	0[1,2]

Примечание: [1]-p<0,05 по сравнению с типом 1; [2] p<0,05 по сравнению с типом 2;[3]- p<0,05 по сравнению с типом 3.

Таким образом, при анализе полиморфизма генов: *EDN1* (*Lys198Asn*), *NOS3* (*C894T*), *AGT* (*Met235Thr*), *AGT* (*Thr174Met*), *AGTR1* (*A1166C*) у пациентов ЭАГ 1-2 степени с разными типами ремоделирования ОСА выявлено, что наличие аллели *Thr* полиморфизма *Met235Th* ассоциируется с увеличением диаметра ОСА и ПА, снижением индекса замедления пристеночного кровотока.

При ИЗПК ≤ 0,83 выявлено преобладание генотипов *Met/Thr* и *Thr /Thr* (86,9%) полиморфизма *Met235Thr* и генотипов *Thr/Met* и *Met/Met* (34,7%) полиморфизма *Thr174Met* гена ангиотензиногена. При ИЗПК>0,83 преобладали генотипы *Lys/Asn* и *Asn/Asn* (88,8%) полиморфизма *Lys198Asn* гена *EDN1*.

У больных с артериальной гипертензией 1-2 ст. с диаметром ОСА менее 0,58 см преимущественно определяются мутантные аллели *Asn* полиморфизма *Lys198Asn*, обуславливающие высокий уровень эндотелина 1.

Структурно-функциональные особенности общих сонных артерий генетически детерминированы с полиморфизмами *Met235Thr* и *Thr174Met* гена ангиотензиногена и полиморфизмом *Lys198Asn* гена эндотелина-1:

- Первый тип ремоделирования ОСА - с генотипом *Thr/Met* при полиморфизме *Thr174Met* гена *AGT*;
- Второй тип–с генотипом *Met/Thr* при полиморфизме *Met235Thr* гена *AGT*;
- Третий тип–с генотипом *Asn/Asn* при полиморфизме *Lys198Asn* гена *EDN*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия – важная медико-социальная проблема. Достижение целевого уровня АД является основой эффективного лечения пациентов с данной патологией.

В соответствии с международными и отечественными рекомендациями выбор монотерапии предпочтителен при небольшом повышении АД с низким и средним сердечно-сосудистым риском, при этом ингибитор АПФ может быть назначен в качестве первого лекарственного препарата [Рекомендации Европейского общества по АГ, 2013, РМОАГ, 2013, ВНОК. Диагностика и лечение АГ. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010]. Лишь треть пациентов в амбулаторной практике получает адекватную антигипертензивную терапию, позволяющую достичь и поддерживать целевые значения АД [77]. Механизмы регуляции и повышения АД, состояние сосудистой стенки как субстрата для лечебного воздействия по-прежнему являются предметом интенсивного изучения. Ранняя диагностика и своевременно назначенная патогенетически обоснованная лекарственная терапия предупреждает прогрессирование сосудистого ремоделирования и возникновение осложнений АГ. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента являются одними из наиболее назначаемых антигипертензивных лекарственных препаратов. Частота эффективной монотерапии иАПФ варьирует от 6 до 93, в среднем 61% [данные MEDLINE (период с 1966 по август 2007 года) и Кокрановского центрального реестра контролированных исследований]. Известно, что влияние монотерапиии данной группы антигипертензивных лекарственных препаратов на структурно-функциональные особенности сосудов существенно различаются в зависимости от типа ремоделирования ОСА [37]. Мультифакторнальная природа обусловлена различными генетическими полиморфизмами генов – кандидатов АГ. Остаются неизвестными взаимосвязи между клинико-гемодинамическими и генетическими факторами. Недостаточно изучены взаимосвязи патогенетических механизмов, лежащих в основе ремоделирования сердечно-

сосудистой системы при АГ с механизмами, формирующими антигипертензивный ответ при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, отсутствуют четкие критерии (предикторы) эффективности ингибиторов АПФ, что явилось предпосылкой к выполнению данной диссертации.

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.

В исследование включено 168 больных ЭАГ 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском (ГБ I стадии), 65 мужчин и 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 на 2 группы (2:1): 1 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 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.

При первичном осмотре анализировались данные амбулаторной карты или истории болезни, электрокардиографии, офтальмоскопии, ультразвукового исследования почек, надпочечников, щитовидной железы, нижних конечностей и сосудов почек. Офисное измерение АД, анализ жалоб, клинического состояния пациента, коррекция антигипертензивной терапии проводились с периодичностью 1 раз в неделю в течение месяца, затем каждые 4 недели до 24 недель. Комплекс инструментальных и лабораторных исследований проводился исходно и через 24 недели. Методами исследования были избраны широко применяемые и доступные практическому врачу клинические: физикальное исследование, определение антропометрических данных, АД и ЧСС; ЭКГ; СМАД; комплексное ультразвуковое исследование сердечно-сосудистой системы (эхокардиография; триплексное сканирование сонных и плечевых артерий); лабораторные методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего холестерина, креатинина, глюкозы); определялись полиморфизмы генов-кандидатов АГ.

Результаты исследования собирались и хранились в виде компьютерной базы данных. Статистическая обработка полученных результатов, представление их в виде графиков и диаграмм осуществлялось с помощью программ Statistica 10.0

В результате исследования выявлены существенные различия исходных показателей центральной, внутрисердечной и внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональных особенностей ОСА у пациентов с достигнутыми и недостигнутыми показателями АД. Группа с достигнутыми целевыми показателями АД исходно характеризовалась более высоким уровнем периферического сосудистого сопротивления (УПС 1106,6±100,7дин/см/с$^{-5}$/ м^{2}) и меньшим сердечным выбросом (УО 63,2±10,7 мл), относительной толщиной стенки общих сонных артерий более 0,28 ед., коэффициентом диаметрального расширения ОСА менее 33,5 кПА/10^{3}, индексом жесткости ОСА более 5,5 усл. ед. и замедлением индекса пристеночного кровотока в общих сонных артериях менее 0,79 усл. ед. по сравнению с группой, где целевые показатели АД недостигнуты (УПС 832,1±152,8 дин/см/с$^{-5}$/ м^{2} ($p<0,0001$), УО 78,8±14,5 мл

(p<0,0001), коэффициент диаметрального расширения 40,7±18,4 кПа/10^3 (p=0,0113); индекс жесткости ОСА 4,6±1,1 усл. ед. (p=0,0236); ИЗПК 0,88±0,05усл. ед.(p<0,0001)).

Снижение гипертензивной нагрузки оказывает благоприятное воздействие на состояние сосудистой стенки: так в первой группе эффективного лечения с достигнутыми целевыми показателями АД коэффициент диаметрального расширения ОСА возрос на 44,4% с 33,5±11,7 до 48,4±29,0 кПа/10^3 (p=0,0001); индекс жесткости имел тенденцию к снижению.

Наилучший эффект фозиноприла наблюдался у пациентов с более высоким периферическим сопротивлением сосудов. Это согласуется с механизмом действия препарата и наблюдениями других авторов [50]. У больных с недостигнутыми целевыми показателями АД изначально наблюдали более низкое периферическое сосудистое сопротивление и высокий сердечный выброс по сравнению с первой группой. Это свидетельствует о преобладании гипердинамического типа центральной гемодинамики среди данного контингента больных. На фоне проведенного лечения в первой группе происходили ожидаемые изменения: снижение периферической системной резистентности (постнагрузки) и повышение сердечного выброса [40]. Во второй группе, напротив, УО и МОК уменьшались, что можно объяснить венодилатацией и, таким образом, снижением преднагрузки [62].

Изменения показателей центральной гемодинамики сопровождались вариабельностью внутрисосудистого кровотока и структурно-функциональных свойств общих сонных артерий. В первой группе через 24 недели лечения фозиноприлом наблюдалось снижение жесткости сосудистой стенки и увеличение скоростных характеристик кровотока в ОСА. Положительное действие ингибиторов АПФ на эластические свойства сосудов в настоящее время доказано в ряде исследований [37]. Препараты этой группы улучшают эластические характеристики крупных артерий; восстановливают нормальное соотношение – толщина сосудистой стенки/просвет сосуда [90], т.е. преодолевают сосудистое ремоделирование и нормализуют нарушенную

функцию эндотелия [40, 130]. Во второй группе после проведенной терапии произошло снижение эластических свойств сосудистой стенки, а скоростные параметры уменьшились. Известно, что уменьшение сердечного выброса и снижение кровотока в каротидном синусе воспринимается механорецепторами аорты и ОСА, рефлекторно повышается тонус симпатической иннервации и увеличивается выделение адреналина из мозгового слоя надпочечников [83]. Именно этим, на наш взгляд, и объяснялась недостаточная эффективность проводимой монотерапии. Сохраняющийся повышенный уровень АД способствовал ухудшению структурно-гемодинамических особенностей крупных сосудов: за 24 недели произошло снижение эластических свойств сосудистой стенки и достоверно увеличилась толщина комплекса интима-медиа по сравнению с исходными величинами, хотя и оставалась в пределах нормативных значений (менее 0,9 мм согласно Клиническим рекомендациям РМОАГ по диагностике и лечению артериальной гипертонии, 2013г.)

У пациентов с АГ 1-2 степени при монотерапии фозиноприлом в течение 24 недель улучшение внутрисердечной гемодинамики отмечалось лишь при достижении целевых показателей артериального давления [38]. В рекомендациях по количественной оценке структуры и функций сердца 2006г. указывалось, что изменение размера и геометрии левого желудочка при артериальной гипертензии обусловлено гемодинамическими изменениями, связанными с повышенным давлением. При изучении структурно-функциональных особенностей сердца исходно выявлено увеличение относительной толщины стенки левого желудочка в подгруппах с достигнутыми целевыми показателями АД, где она составила 0,46±0,11 ед. при лечении фозиноприлом и 0,47±0,15 ед. при лечении эналаприлом.

При терапии эналаприлом первая группа также, как и при приеме фозиноприла, характеризовалась более высоким уровнем периферического сосудистого сопротивления (УПС 1106,6±100,7дин/см/с$^{-5}$/ м^{2}) по сравнению со второй (УПС 834,6±152,9дин/см/с$^{-5}$/ м^{2} ($p<0,0001$), СИ между группами достоверно не различался. Исходно различались ОТС ОСА (0,28±0,03 ед. в

первой группе, 0,21±0,06 ед. во второй (p=0,0001)), ТИМ ПА и диаметр ПА так же исходно более выражены в группе эффективного лечения: 0,045±0,008 и 0,038±0,006 см соответственно (p=0,0017) и 0,40±0,06 и 0,36±0,05 (p=0,0177). ОТС ОСА, ТИМ ПА достоверно уменьшились в первой группе, во второй достоверно не изменились. Коэффициент диаметрального расширения увеличился в группе эффективного лечения, индекс жесткости имел тенденцию к уменьшению, во второй группе коэффициент диаметрального расширения достоверно не изменился, индекс жесткости возрос в связи с сохраняющейся гипертензивной нагрузкой на сосудистую стенку. Индекс замедления пристеночного кровотока достоверно увеличился в первой группе и уменьшился во второй. Анализ параметров, характеризующих центральную, внутрисердечную и внутрисосудистую гемодинамику у больных АГ 1-2 ст. с достигнутыми и недостигнутыми целевыми показателями АД при лечении эналаприлом показал аналогичные изменения терапии фозиноприлом.

Пациенты с достигнутыми целевыми показателями АД характеризовались большей активностью РААС по сравнению с группой, где антигипертензивный эффект был недостаточный. Субстратом для ингибиторов АПФ является ангиотензин-превращающий фермент, блокада которого подавляет образование ангиотензина II и ослабляет основные эффекты стимуляции РААС.

Методом кластерного анализа на основании 3 переменных (диаметра сонных артерий, толщины комплекса интима-медиа и индекса замедления пристеночного кровотока) у пациентов эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени выделены три типа ремоделирования ОСА, которые не отличались между собой по возрасту, полу, индексу массы тела, большая часть пациентов имела повышенную массу тела. При первом и третьем типах преобладали лица с низким и средним, при втором типе – с высоким ростом.

Для определения дифференциально-диагностических критериев типов ремоделирования ОСА в зависимости от структурно-функциональных особенностей при эссенциальной артериальной гипертензии 1-2 степени с

низким и средним сердечно-сосудистым риском был проведен статистический ROC-анализ по трем независимым показателям «диаметр ОСА», «толщина комплекса интима-медиа ОСА» и «индекс замедления пристеночного кровотока - ИЗПК», результатом стали пороговые значения рассматриваемых интервальных переменных-предикторов (независимых факторов):

1 тип: ИЗПК ≤0,83, диаметр ОСА≥0,58 см

2 тип: ИЗПК >0,83, диаметр ОСА>0,58 см

3 тип: ИЗПК >0,83, диаметр ОСА<0,58 см

Пациенты с 1 типом ремоделирования общих сонных артерий характеризовались более выраженными структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (у них регистрировались наибольшая ТИМ ОСА и ПА - 0,079 и 0,042 см соответственно (хотя значения соответствовали нормальным согласно Клиническим рекомендациям РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертонии, 2013), наименьший коэффициент диаметрального расширения (36,5 кПа/10^3) и индекс замедления пристеночного кровотока (≤0,83), эндотелиальная дисфункция (диаметральное расширение ПА - 7%), а значит худшей эластичностью и повышенной жесткостью сосудистой стенки и сниженными характеристиками сосудистого кровотока. Пациенты данной группы имели более длительный стаж АГ (5,8±5,7 лет). У них отмечался наилучший эффект применения ингибитора АПФ фозиноприла, что можно объяснить механизмом действия и наличием изменений, характерных для большей активности РААС, на которые оказывает воздействие данная группа препаратов.

Для более углубленного изучения антигипертензивной терапии разработаны две шкалы балльных оценок эффективности, что позволило объективизировать и суммировать эти критерии в единую математическую систему.

I шкала для распределения по уровню давления позволила с помощью набранных у конкретного пациента баллов оценить степень повышения АД по отношению к целевым показателям АД не только по «офисному» измерению

АД, но и с учетом показателей суточного мониторирования артериального давления (среднесуточного, среднедневного и средненочногоАД). Чем большее количество баллов у пациента, тем ближе АД к целевым показателям. В зависимости от близости к целевым значениям всех перечисленных показателей АД (для офисного АД < 140/90 мм рт. ст.; среднесуточного АД < 125/80 мм рт. ст., среднедневного АД < 135/85 мм рт. ст., средненочного АД < 120/70 мм рт. ст.) пациенту присваивалось от 0 до 3 баллов. По данной шкале оценивалось АД у наблюдаемых пациентов на 1 (исходно), 2 (через 4 недели) и 3 (через 24 недели) визитах. Затем рассчитывался сердний балл, по которому сравнивался уровень повышения АД при разных типах ремоделирования ОСА

По II шкале производилась оценка эффективности применяемой терапии, чем больше баллов набирал пациент, тем эффективнее проводимая терапия. В зависимости от результата лечения и достижения целевых значений: для офисного АД < 140/90 мм рт. ст.; среднесуточного АД < 125/80 мм рт. ст., среднедневного АД < 135/85 мм рт. ст., средненочного АД < 120/70 мм рт. ст. присваивалось от 0 до 3 баллов; рассчитывался средний балл эффективности, по которому сравнивались пациенты с разными типами ремоделирования ОСА.

При использовании I и II шкалы доказано, что ингибиторы АПФ более эффективны у пациентов с 1 типом ремоделирования общих сонных атерий (эффективность терапии 2,9±0,5 баллов), менее эффективны при 2 типе (эффективность терапии 2,3±0,6 баллов) и недостаточно эффективны при 3 типе ремоделирования общих сонных артерий (эффективность терапии 1,1±0,7 баллов). Шкалы балльных оценок эффективности позволяют объективизировать и персонализировать результат лечения, и использовать их для мониторинга результатов длительного наблюдения за больными ЭАГ.

Эссенциальная артериальная гипертензия – мультифакторное заболевание, в основе которого лежит генетический полигенный структурный дефект, обуславливающий высокую активность прессорных механизмов длительного действия. Наибольшую актуальность приобретает выявление генетических полиморфизмов в генах ключевых факторов регуляции сердечно-

сосудистой системы, ассоциированных с функционированием РААС [140]. В настоящем исследовании изучалось влияние полиморфизмов генов: *EDN1 (Lys198Asn), NOS3 (C786T), AGT (Met235Thr), AGT (Thr174Met), AGTR1 (A1166C)* на ремоделирование сосудов. Выявлено, что структурно-функциональные особенности общих сонных артерий при эссенциальной артериальной гипертензии генетически детерминированы с полиморфизмами *Met235Thr* и *Thr174Met* гена ангиотензиногена и полиморфизмом *Lys198Asn* гена эндотелина-1: Первый тип ремоделирования ОСА - с генотипом *Thr/Met* при полиморфизме *Thr174Met* гена *AGT*; Второй тип–с генотипом *Met/Thr* при полиморфизме *Met235Thr* гена *AGT*; Третий тип–с генотипом *Asn/Asn* при полиморфизме *Lys198Asn* гена *EDN1*. У пациентов с 1 и 2 типами ремоделирования преобладал генотип Met/Thr полиморфизма *Met235Thr* и генотип *Thr/Met* полиморфизма *Thr174Met* гена ангиотензиногена.

По данным литературы мутации гена ангиотензиногена *Met235Thr* (при наличии одного или двух *T* аллелей *AGT(235)* приводят к существенному повышению ангиотензина II, что ассоциируется с артериальной гипертензией [105, 127, 133]. В работах Калакуток З.Н. за период 2000-2002 гг. отмечена ассоциация полиморфизма гена *AGT* (*Thr174Met*) с риском развития эссенциальной артериальной гипертензией преимущественно у адыгов [46]. У лиц, склонных к артериальной гипертензии, выявляются полиморфизмы генов, приводящие к повышению сосудистого тонуса [24]. В настоящем исследовании проводился анализ полиморфизма генов у пациентов с АГ. Выявлено, что наличие аллели *Thr* полиморфизма *Met235Thr* ассоциируется с увеличением диаметра ОСА и ПА, снижением ИЗПК.

При индексе замедления пристеночного кровотока менее или равно 0,83 выявлено преобладание генотипов *Met/Thr* и *Thr/Thr* полиморфизма *Met235Thr* и генотипов *Thr/Met* и *Met/Met* полиморфизма *Thr174Met* гена ангиотензиногена. При ИЗПК более 0,83 преобладали генотипы *Lys/Asn* и *Asn/Asn* полиморфизма *Lys198Asn* гена *EDN1*. У больных артериальной гипертензией менее 0,58 см преимущественно определяются мутантные

аллели *Asn полиморфизма Lys198Asn*, обуславливающие высокий уровень эндотелина 1.

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 ЭАГ 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском с толщиной комплекса интима-медиа ОСА более 0,076 см., толщиной комплекса интима-медиа плечевых артерий более 0,044 см., индексом жесткости ОСА более 5,5 усл. ед., замедлением индекса пристеночного кровотока в ОСА менее 0,79 усл. ед. сопровождается достижением целевых показателей АД и улучшением эндотелиальной функции сосудистой стенки.

3. В зависимости от структурно-функциональных особенностей у больных ЭАГ 1-2 степени с низким и средним сердечно-сосудистым риском выделяются три типа ремоделирования ОСА: 1 тип – индекс замедления пристеночного кровотока менее или равен 0,83, диаметр ОСА более или равен 0,58 см; 2 тип – индекс замедления пристеночного кровотока более 0,83, диаметр ОСА более или равен 0,58 см; 3 тип – индекс замедления пристеночного кровотока более 0,83, диаметр ОСА 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 ЭАГ. Ингибиторы АПФ более эффективны у пациентов с 1 типом ремоделирования ОСА

(эффективность терапии 2,9±0,5 баллов), менее эффективны при 2 типе (эффективность 2,3±0,6 баллов) и недостаточно эффективны при 3 типе (эффективность терапии 1,1±0,7 баллов).

5. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных ЭАГ 1-2 степени при низком и среднем сердечно-сосудистом риске при 1 и 2 типах ремоделирования ОСА 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 ОСА. При первом типе ремоделирования ОСА 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 гипертензии 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 ОСА более или равном 0,58 см, индексом замедления пристеночного кровотока менее или равном 0,83. При втором типе диаметр ОСА более или равен 0,58 см, ИЗПК более 0,83, при третьем типе – диаметр ОСА менее 0,58 см, ИЗПК 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВ – индекс времени
ИЗПК – индекс замедления пристеночного кровотока
ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МОК – минутный объем крови
НЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка
ОПСС – общее периферическое сопротивление
ОТС – относительная толщина стенок
ОСА – общая сонная артерия
ПА – плечевая артерия
ПАД – пульсовое артериальное давление
ППТ – площадь поверхности тела
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС – Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СИ – сердечный индекс
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СНС – степень ночного снижения артериального давления
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССР – сердечно-сосудистый риск

ТИМ	–	толщина комплекса интима-медиа
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
УО	–	ударный объем
УПС	–	удельное периферическое сопротивление
ФВ	–	фракция выброса
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЭАГ	–	эссенциальная артериальная гипертензия
ЭЗВД	–	эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭНЗВД	–	эндотелий-независимая вазодилатация
ЭХОКГ	–	эхокардиография
AGT	–	ген ангиотензиногена
AGTR1	–	ген рецептора к ангиотензину II 1-го типа
EDN1	–	ген эндотелина 1
DC	–	коэффициент растяжимости общей сонной артерии
NOS3	–	ген синтазы оксида азота
PI	–	пульсаторный индекс
RI	–	индекс резистентности
TAMN	–	усредненная по времени средняя скорость кровотока
TAMX	–	усредненная по времени максимальная скорость кровотока
Vcm	–	скорость пристеночного кровотока в общей сонной артерии
Vц	–	скорость центрального кровотока в общей сонной артерии
Vd	–	максимальная конечная диастолическая скорость кровотока
Vps	–	пиковая систолическая скорость кровотока
β	–	индекс жесткости общей сонной артерии

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.М. Сербул и др. // Сердечная недостаточность. 2008. Т. 45. № 1. С. 16–22.

2. Анатомия человека / М. М. Курепина с соавт. - М.: Владос, 2003 384 С.

3. Артериальная гипертензия / под ред. Вальтера Зидека, пер с нем. под ред. Д. А. Аничкова: -М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 16-48, 124-125 С.

4. Артериальная гипертензия 2000: монография /Б. И. Шулутко - СПб.: Ренкор, 2001. С.382.

5. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

6. Артериальная гипертония: пособие для врачей общей практики / М. Г. Глезер, И. В. Киселева, М. В. Новикова, Т. В. Шокина . - 2-е изд. переработанное и дополненное - М.: ООО "Медиком", 2014. – С. 160

7. Балаболкин, М. И. Полиморфизм гена АСЕ и его взаимосвязь с эффективностью медикаментозной терапии ингибиторами АПФ у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией / М. И. Балаболкин, В. В. Носиков и др. // Сахарный диабет №2, 2002. С. 6-8

8. Бартош, Л. Ф. Состояние стенки артерий эластического типа у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка / Л. Ф. Бартош, Л. В. Мельникова // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 296–299.

9. Барышникова, Г.А. Роль фозиноприла в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Г. А. Барышникова // Медицинский совет. - 2015. - №12- С 28-33.

10. Барышникова, Г.А. Сердечно-сосудистые заболевания и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: фокус на эналаприл /Г. А. Барышникова// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007. № 6. С. 69-74.

11. Бова, А. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Бова, Е. Л. Трисветова// Медицинская панорама. № 8, октябрь 2003.

12. Бойцов, С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии / С. А. Бойцов// Болезни сердца и сосудов, 2006. № 3. С. 35-40.

13. Бойцов, С.А. Исследование ЭССЕ РФ (обследованная выборка, состоящая из 15 571 человека в возрасте 25 – 64 лет из 10 субъектов РФ) / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14.

14. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журнал №3, 2001.

15. Гендлин, Г. Е. Выбор ингибитора АПФ с точки зрения доказательной медицины. / Г. Е. Гендлин, О. А. Миллер, А. В. Мелехов // Российский кардиологический журнал, 2012. № 4. С.87-92.

16. Гипертоническая болезнь. Том 1 - Кардиология для врачей общей практики: практическое пособие для врачей / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто - Санкт-Петербург, Издательство СПбГМУ. 2001, С 25-49.

17. Медицинская физиология: учебник (перевод с английского языка) / А. Г. Гайтон, Д. Э. Холл - М.: Логосфера, 2008. - 1273 с.

18. Гипертоническая болезнь / М. С. Кушаковский – М.: Медицина. – 1995. – С. 216

19. Гогин, Е.Е. Задачи оптимизации базисной (патогенетической) и симптоматической терапии артериальной гипертензии. / Е. Е. Гогин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; С. 3: 4–10.

20. Голиков, А. П. Гипертонические кризы / А. П. Голиков // Неотложные состояния в клинике внутренних болезней.— К.: Здоровье, 1985.— С. 143—157.

21. Гороховская, Г. Н. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы как основа выбора терапии больного с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью / Г. Н. Гороховская, Р. И. Шабуров, В. Л. Юн// Медицинский совет, 2013. № 3. С. 3-6.

22. Григоричева, Е. А. Гипертрофия левого желудочка и утолщение стенки общей сонной артерии у мужчин в возрасте 40-54 лет с артериальной гипертензией I степени / Е. А. Григоричева, А. В. Сорокин, О. В. Коровина, Д. Л. Пестова// Кардиология. 2008. № 3. С. 39–43.

23. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г.) / Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал, 2012; 4 (96), приложение 2

24. Зарубина, Е. Г. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с нарушением режима труда и отдыха / Е. Г. Зарубина, Е. В. Асеева // Фундаментальные исследования № 11, 013, С. 51-53.

25. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800 с.

26. Карпов, Ю. А. Снижение риска осложнений у больных артериальной гипертензией: преимущества комбинированной гипотензтвной терапии периндоприлом и амлодипином. / Ю. А. Карпов, А. Т. Шубина // Артериальная гипертензия. 2011. Т.17, № 4. С. 372 – 378.

27. Карпов, Ю. А. Практическое значение результатов исследования EUROPA – роль ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении ИБС. /Ю. А. Карпов // Справочник поликлинического врача, 2004, № 2. С 5-9.

28. Карпов, Ю. А. от имени исследователей программы ФЛАГ. ФЛАГ – программа достижимости целевых уровней артериального давления при лечении, 2002.

29. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832с.

30. Клиническое значение эластических свойств сосудов и артериального давления в различных сосудистых бассейнах у больных артериальной гипертонией: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / И. В. Милягина - Смоленск – 2008, 43 с.

31. Лебедев, П. А. Комплексная оценка эластических свойств и реактивности интракраниальных и периферических артерий у пациентов с гипертонической болезнью /П. А. Лебедев, Л. Н. Максимова //Con Med 2006; приложение 1, Неврология. С. 11-15.

32. Лебедев, П. А. Вазодилататорная функция интракраниальных и периферических артерий и когнитивные нарушения у пациентов с гипертонической болезнью / П. А. Лебедев, Л. Н. Максимова, М. Ю. Александров // Казанский медицинский журнал. 2007. № 1. С. 26–31.

33. Люсов, В. А. Основные факторы патогенеза артериальной гипертензии у больных с наследственной отягощенностью / В. А. Люсов, Е. М. Евсиков, Э. И. Николаева, Ю. М. Машукова, Н. А. Смирнов, Л. С. Богданова, Р. А. Шарипов // Российский кардиологический журнал. – 2007 - № 1, С.6 – 15.

34. Мартынов, А. И. Артериальная гипертензия: значение индивидуального подбора препаратов и место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении / А. И.Мартынов // Фарматека. 2009. № 15. С. 83–87.

35. Медведев, И. Н. Роль ренин-ангиотензиновой системы в развитии артериальной гипертонии / И. Н. Медведев, Т. А. Кумова, О. В. Гамолина // Российский кардиологический журнал, 2009. № 4. С. 82-84.

36. Мельникова, Л.В. Структурно-функциональные особенности общих сонных артерий у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от величины систолического артериального давления / Л. В. Мельникова //Артериальная гипертензия. - 2009 -Том 15, № 5, С. 551-554.

37. Мельникова, Л. В. 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.

38. Мельникова, Л. В. 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 – Том 12, № 3, С. 30-33.

39. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных

работников / сост.: А. Г. Кочетов, О. В. Лянг., В. П.Масенко, И. В.Жиров, С. Н. Наконечников, С. Н.Терещенко – М.: РКНПК, 2012. – 42 С.

40. Механизм действия и эффекты ингибиторов АПФ: руководство по кардиологии: учебное пособие в 3-т/ под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова – Конференция Кировской ГМА - 2009. Т-3 – 512с.: ил.

41. Минушкина, Л. О. Гены ангиотензин-превращающего фермента, NO -синтетазы и эндотелина-I и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии / Л. О. Минушкина // Кардиология. 2005. № 1. С. 41-44.

42. Моисеев, В.С. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте. / В. С. Моисеев и др.: //Тер. архив.1997, № 9.

43. Морозова, Т.Е.Возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) у больных артериальной гипертензией /Т. Е Морозова, Т. Б. Андрущишина, С. В. Гонтаренко // Системные гипертензии. 2014; Т.11:, № 3, С. 33-38.

44. Гипертоническая болезнь и атеросклероз: монография / А. Л. Мясников - М.: Медицина, 1965. 615 с.

45. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласовательный документ): Рекомендации /В. С. Аракелян, О. Л. Барбараш, Е. В. Болотова и др. – Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Всероссийское научное общество кардиологов - М, - 2010. – 41. Пер. арт.- 78С.

46. Нгуен, Тхи Чанг. Исследование ассоциации Т 174М и М235Т гена ангиотензиногена с ИБС в ростовской популяции / Т. Ч. Нгуен, Т. П. Шкурат // Эпидемиология. - 2010.- Т 11. - С.114-121.

47. Недогода, С. В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии / С. В. Недогода С.В. // Фарматека, 2010. № 8. С. 18 – 26.

48. Олейников, В. Э. Клиническое исследование артериальной ригидности. Часть II. Ремоделирование сосудов при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме.

Возможности медикаментозной коррекции / В. Э. Олейников, И. Б. Матросова // Кардиология. 2009. № 12. С. 51–57.

49. Олейников, В. Э. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки / В. Э. Олейников, И. Б. Матросова, Н. В. Борисочева // Кардиология. 2009. № 1. С. 59–64.

50. Ослопов, В. Н. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента последнего поколения фозиноприл при лечении / В. Н. Ослопов, Ю. В. Ослопова, М. А. Макаров // Практическая медицина, 2013.

51. Остроумова, О. Д. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, И. И. Копченов, Т. Ф. Гусева, О. В. Бондарец // Системные гипертензии.-2015.- Т.12. № 2. С. 83-88.

52. Патент на изобретение № 2350273 от 2009 г. Бюл. № 9

53. Пахомя, Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев, А. В. Шаханов //Земский врач, № 3-4 (24), 2014.

54. Поливода, С. Н. Методические подходы к обследованию больных и клинической интерпретации данных при оценке эластических свойств артериальных сосудов на современном этапе / С. Н. Поливода, А. А. Черепок, Р. А. Сычев // Український кардіологічний журнал. 2003. № 2. С. 109–117.

55. Постников, С. Л. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента фозиноприла в лечении больных артериальной гипертензией / С. Л. Постников // Русский медицинский журнал, 2006. Т. 14, № 10, С. 783-785.

56. Пузырев, В. П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) / В. П. Пузырев // Клиническая медицина. 2003. № 1. С. 12-18.

57. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Compedium / Е. Н. Чазов, Ю. А. Карпов - 2-е изд.- М.: "Литерра": 2015.-С 784.

58. Рекомендации Европейского общества по АГ, 2013г.

59. Рекомендации по количественной оценке структуры и функций сердца 2006 . Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу № 3(95) 2012, С. 1-28.

60. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.

61. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ). Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии, 2013г.

62. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т./ под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; Т.2; 512 с.

63. Самородская, И. В.Обзор рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией: доказательства и экспертные мнения / И. В. Самородская, С. А. Бойцов // Системные гипертензии, 2015. Т.12. № 2. С.83 – 88.

64. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство / Д. С. Саркисов - М.: Медицина. 1997. 445 с.

65. Сильвестрова, Г. А. Полиморфные маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO- синтазы в диагностике артериальной гипертензии у мужчин Центрального региона России / Г. А. Сильвестрова, А. А. Голубева, Т. В. Поода, Э. В. Генерозов, А. Л. Сыркин. // Артериальная гипертензия № 5, 2008, С. 40-45.

66. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В. И. Метелица– 3е изд. переработанное и дополненное - М.: Медиц. и информац. Агенство. 2005. 1528 с.

67. Стуров, Н. В. Применение фозиноприла при хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база /Н. В. Стуров // Трудный пациент №10, 2006г.

68. Ультразвуковая ангиология: методическое пособие / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк - Второе издание. Издательство: Реальное время Москва 2003 г., С 9-11.

69. Флоря, В. Г. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы / В. Г. Флоря, Ю. Н. Беленков // Кардиология. 1996. № 12. С. 72–78.

70. Флоря, В. Г. Ремоделирование периферических сосудов сопровождает становление хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической

болезнью сердца / В. Г. Флоря, С. И. Попович, С. И. Костин и др. // Кардиология. 1998. № 4. С. 14–19.

71. Цветкова, О. А. Место фозиноприла в лечении сердечно-сосудистой патологии / О. А. Цветкова // Русский медицинский журнал. Кардиология. 2008. Т. 16. № 3. С. 1-4.

72. Целуйко, В.И. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью / В. И. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе, Н. Е. Мищук, З. С. Вшакидзе // Украинский кардиологический журнал № 4. - 2013, С. 21-26.

73. Чазов, Е. И.Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практических врачей / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков - М.: "Литерра": 2005, С 972.

74. Чазова, И. Е. Артериальная гипертония от Мясникова до наших дней / И. Е. Чазова// Consilium medicum. 2014; 16 (12): 5-9.

75. Чазова, И. Е. Российское многоцентровое исследование ФАГОТ (фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в амбулаторном лечении больных артериальной гипертонией осложненного течения). Con Med 2004;1 (6).

76. Чукаева, И.И.Три возраста гипертонии. Руководство для врачей амбулаторно-поликлинического звена / И. И. Чукаева, О. А. Кисляк // Вестник РГМУ 2012. № 2 С.14.

77. Шальнова, С. А. Артериальная гипертония глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, О. В. Вихрева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; 6(5)

78. Шарипова, Г. Х. Особенности поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии с наличием и отсутствием метаболического синдрома / Г. Х. Шарипова, М. А. Саидова, В. Б. Мычка, Т. В. Балахонова, И. Е. Чазова // Терапевтический журнал, 2009, №5, 67-73. 31с.

79. Шевченко, О. В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О. В. Шевченко, А. А. Свистунов; В. Б. Бородулин; А. В. Рута, Е. Н. Бычков // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Том 7, № 1,

80. Шляхто, Е. В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия Том 8. N 3. 2002.С. 107-114.

81. Шляхто, Е. В. Артериальная гипертензия / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Н. Э. Звартау // Кардиология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2015.

82. Шляхто, Е. В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии / Е. Н. Шляхто, О. М. Моисеева // Артериальная гипертензия Том 8. N 2. 2002. С.45 – 49.

83. Штрыголь, С. Ю. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечной недостаточности / С. Ю. Штрыголь// Провизор 2005; 17:37-41.

84. Шхвацабая, И. К. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы / И. К. Шхвацабая, Е. Н. Константинов, И. А. Гундаров.// Кардиология. - 1981 - № 3. - С. 10-14.

85. Benetos, A. Alteration in the carotid artery wall properties with ageing and high blood pressure level /A. Benetos, S. Laurent, P. Boutouyrie, M. Safar // J. Hypertension. – 1991. – Vol. 9 (Suppl. 6). – P. 112-113.

86. Boudier, S. H. Arteriolar and capillary remodelling in hypertension. / S. H. Boudier // Drugs. – 1999. – Vol. 59. – P. 37-40. 17.

87. Boutouyrie, P. Opposing effect of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives / P. Boutouyrie, S. Laurent , A. Benetos et al. // J. Hypertension. – 1992. – Vol. 10 (Suppl. 6). – P. 87-91.

88. Caldwell S. M. Dynamic fatigue life of rubber / Caldwell S.M., Merrill R.A., Sloman C.M., Yost F.L. // Industrial and Engineering Chemistry. – 1940. – Vol. 12. – P. 19-23.

89. DeDenus, S.Effectsof AGTR1 A1166C genepolymorphisminpatientswithheartfailure treated with candesartan /S. DeDenus, M. Zakrzewski-Jakubiak, M. P.Dubé etal. // Ann. Pharmacother.– 2008.–Vol. 42 (7).– P. 925–932

90. De Simone, G.Echocardiographic left ventricular mass and electrolite intare predict arterial hypertension / G. De Simone, R.B. Devereux, M. J.Poman et al. // Ann Intern Med 1991; 114: 202-9.

91. Dzau, V The relevance of tissue angiotensin– converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data / V. Dzau, K. Bernstein, D. Celermaier, et al. // Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl L): 1–20.

92. Dzau, V.J. Vascular remodeling: mechanisms and implications / V.J.Dzau, G.H.Gibbons // J Cardiovasc Pharmacol. – 1993. – Vol. 21 (suppl. I). – S1-S5. 5

93. Eccleston-Joyner C.A. Arterial hypertrophy in the fatal and neonatal spontaneously hypertensive rats. / Eccleston-Joyner C.A., Gray S.D. // Hypertension 1988; 12: 513-8.

94. Elliot, W. J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a net work meta–analysis. / W. J. Elliot, P.M. Meyer // Lancet 2007; 369: 201–207.

95. Folkow, B. Physiological aspects of primary and secondary hypertension / B.Folkow // Physiol Rev. 1982. Vol. 62. P. 347–504.

96. Folkow, B. Structural factors in primary and secondary hypertension / B. Folkow // Hypertension. 1990. Vol. 16. P. 89–101.

97. Folkow, B. The «structural factor» in hypertension with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels / B. Folkow // Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press, Ltd. – 1990. – P. 565-581.

98. Glagov, S. Microarchitecture and composition of arterial walls: relationships to location, diameter and distribution of medial stress/ S.Glagov, R.Vito, D.P.Giddens, C.K. Zarins // J. Hypertension. – 1992. – Vol. 10. – P. 101-104.

99. Goldstein, L. B. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart Association. / L. B. Goldstein, R. Adams, K. Becker et al. // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 280.

100. Gibbons , H. H. The emerging concept of vascular remodeling / H. H. Gibbons, Dzau V.J. // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1431-1438.

101. Intengan, H. D. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants / H. D.Intengan, E. L. Schiffrin // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 312-318.

102. Isnard, R. N. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study / R.N. Isnard, B.M. Pannier, S. Laurent et al.// J. Amer. Coll. Cardiology. – 1989. – Vol. 13. – P. 399-405.

103. Iton, H. Vascular stress response and endothelial vasoactive factors for vascular remodeling / H. Iton, N.Kazuwa // Diabetes Res Clin Pract. – 1999. – Vol. 45 (2-3). – P. 83-88.

104. Jin, J.J. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension / J.J. Jin, J. Nakura, Z.Wu // Hypertens. Res. 2003. Vol. 26, № 7. P. 547-552.

105. Kanat, O. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat et al.// Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. - 2005. - # 13. - P. 153-156.

106. Kazmierski, R. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria / R.Kazmierski, C. Watala, M. Lukasik, W. Kozubski // J Neuroimaging. – 2004. – Vol. 14. – P. 258-264.

107. Korner, P. The cardiovascular amplifiers in human primary hypertension and their role in a strategy for detecting the ubderlying causes / P. Korner, G. Jenning, M. Esler // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1987. Vol. 65. P. 1730–1738.

108. Larson, E.W.Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases / E.W.Larson, W. P. Edwards // Amer. J. Cardiology. – 1984. – Vol. 53. – P. 849-855

109. Lee, R. M. Primary versus secondary structuralchanges of the blood vesssels in hypertension /R.M.Lee, J.S. Smeda // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1985. Vol. 63. P. 392–401.

110. Lifton, R.P. Molecular mechanisms of human hypertension /R.P.Lifton, A.G.Gharavi, D.S. Geller// Cell. 2001. Vol. 104, № 4. P. 545-556.

111. Lindley P.B. Engineering design with natural rubber: malayan rubber fund board /Lindley P.B. // The Natural Rubber Producer's Research Association Technical Bulletin. – 4th ed. – 1974. – Vol. 8. – P. 17-19

112. Mayet, J. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension / J.Mayet, A. Hughes // Heart. – 2003. – Vol. 89 (9). – P. 1104-1109.

113. Mo, R. Prehypertensive changes in cardiac structure and function in offsprings of hypertensive families / R. Mo, JE.Nordrehaug, P. Omvlik et al. // Blood pressure 1995; 4: 16-22.

114. Mulvany, M.J. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? / M.J. Mulvany // Cardiovascular Research. – 1999. – Vol. 41. – P. 9-13.

115. Naber, C.K. Genetics of human arterial hypertension / C.K. Naber, W. Siffer // Minerva. Med. 2004. Vol. 5, № 5. P. 347-356.

116. McDonald's blood flow in arteries/ W.W. Nichols, M.F. O'Rourke– 4th ed. – London: Arnold, 1998.;

117. O'Rourke, M.F. Arterial function in health and disease / M.F. O'Rourke // Edinburg: Churchill Livingstone, Inc, 1982.

118. O'Rourke , M.F. Age-related changes of elastic lamellae in the human thoracic aorta / M.F. O'Rourke, A.P. Avolio, P.D. Lauren, J. Yong// J. Amer. Coll. Cardiology. – 1987. – Vol. 9. – P. 53.

119. O'Rourke , M. F. Mechanical principles in arterial disease / M. F. O'Rourke // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 2-9.

120. O'Rourke, M.F. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function /M.F. O'Rourke, R.P. Kelly // J. Hypertension. – 1993. – Vol. 11. – P. 327-337.

121. O'Shaughnessy K.M. Genetic of essential hypertension /O'Shaughnessy K.M. // Brit. S. Clin. Pharmacol. - 2001. - № 1.-P. 5 – 11.

122. Ollerenshaw, J.D. The effects of coarctation hypertension upon vascular inositol phospholipids hydrolysis in Wistar rats /J.D. Ollerenshaw, A.M. Heagerty, P.W. West, J.D. Swales // J Hypertension. – 1988. – Vol. 6. – P. 733-738.

123. Owens, G.K. Evaluation of medial hypertrophy in resistance vessels of spontaneusly hipertensive rats / G.K. Owens, S.M. Schwartz, M. McCanna // Hypertension. 1988. Vol. 11. P. 198–207.

124. Rizzoni, D. Vascular hypertrophy and remodellingin secondary hypertension / D.Rizzoni, E. Porteri, M.Castellaho et al. // Hypertension 1996; 28: 785-90.

125. Safa,r M.E. Structural changes of large arteries in sustained essential hypertension /M.E. Safar, A.C. Simon, J.A. Levenson // Hypertension. 1984. Vol. 6 (3). P. 117–121.

126. Schiffrin, E. L. Morphology of resistance arteries and comparison of effects of vasoconstrictors in mild essential hypertensive patients / E. L. Schiffrin, L. Y. Deng, P. Larochelle // Clin. Invest. Med. 1993. Vol. 16. P. 177–186.

127. Sethi, A. A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease/ A. A. Sethiet al.// Hypertension. - 2003. - № 6. - P. 102-111.

128. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomased, double–blind, placebo–controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362; 782–788.

129. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin–converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high–risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.

130. The Task Force on ACE–inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE–inhibitors in cardiovascular disease. Eur Heart J 2004

131. Touboul, P. J. Mannheim intima-media thickness Consensus / P.J.Touboul, M.G.Hennerici, S. Meairs et al. // 13th European Stroke Conference, Mannheim Germany. – Cerebrovasc Dis. – 2004. – Vol. 18 (4). – P. 346-349.

132. Poch, E. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms / E. Poch et al. // Hypertension, 2001. 38(5): p. 1204-9.

133. Zafarmand, M. H. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC cohort study / M.H. Zafarmand et al. // Hypertens Res, 2008. 31(7): p. 1299-305.

134. Van Vark, L. Angiotensinconverting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension:A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensinaldosterone system inhibitors involving 158 998 patients/ L.Van Vark, M.Bertrand, K. Akkerhuis et al.// Eur Heart J 2012; DOI:10.1093/eurheartj/ehs075

135. Virmani , R. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis / R.Virmani, A.P. Avolio., W.J. Mergner et al. // Amer. J. Pathology. – 1991. – Vol. 139. – P. 1119-1129.

136. Wagstaff, A.J. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in essential hypertension. Fosinopril / A.J. Wagstaff, R. Davies, D.McTavish. // Drugs, 1996; 51(5): 777–791

137. Walsh, K. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture / K.Walsh, C.Smith R., H.S. Kim // Circ Res. – 2000. – Vol. 87(3). – P. 184-188

138. Walsh, K. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture / K.Walsh, R.C.Smith, H.S. Kim // Circ Res. – 2000. – Vol. 87(3). – P. 184-188

139. Ward, M.R. Arterial remodelling. Mechanism and implications / M.R.Ward, G.Pasterkamp, A.C. Yeung, C. Borst // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1186-1191.

140. http://www.dissercat.com/content/polimorfizm-genov-renin-angiotenzin-aldosterinovoi-sistemy-gena-no-sintazy-i-gena-metilentet#ixzz33STPZChq