

ВАХОВСКАЯ ТАТЬЯНА ВИКТОРОВНА

РЕГИОНАРНАЯ И ЛОКАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ,  
СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ, УРОВЕНЬ  
КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ И ЭНАЛАПРИЛОМ С  
АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В  
СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

14.01.05. — Кардиология

14.01.13. — Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в отделе возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Сергей Анатольевич Бойцов**

доктор медицинских наук, профессор

**Татьяна Валентиновна Балахонова**

**Официальные оппоненты:**

Заведующая кафедрой поликлинической терапии №2  
лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский  
национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава  
России (г. Москва),  
доктор медицинских наук, профессор

**Ирина Ивановна Чукаева**

Заведующая научным отделением ультразвуковых  
методов исследования и миниинвазивных методов  
лечения с использованием ультразвука ГБУ  
здравоохранения города Москвы «Научно-  
исследовательский институт скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского ДЗ города Москвы,  
доктор медицинских наук, профессор

**Елена Юрьевна Трофимова**

**Ведущая организация:**

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «16» сентября 2015г. в 14 часов 30 минут на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте: [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Киселева Наталия Васильевна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
АД – артериальное давление	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
АКШ – аортокоронарное шунтирование	ОСА – общая сонная артерия
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ОХС – общий холестерин
АСБ – атеросклеротическая бляшка	ПД – пульсовое давление
АСК – ацетилсалициловая кислота	САД – систолическое АД
АСТ – аспартатаминотрансфераза	СД – сахарный диабет
БРА – блокаторы к рецептору ангиотензина II	СПВкф – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ДАД – диастолическое АД	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора	ССР – сердечно-сосудистый риск
ИБС – ишемическая болезнь сердца	Сумм % стеноза – суммарный процент стенозирования сонных артерий, рассчитанный по уменьшению диаметра просвета сосуда
ИМ – инфаркт миокарда	ТБКА – транслюминальная балонная коронарная ангиопластика
ИМТ – индекс массы тела	ТГ – триглицериды
КПГ – конечные продукты гликирования	ТИА – транзиторная ишемическая атака
КФК – креатинфосфокиназа	ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
ЛП(а) – липопротеин(а)	ТИМ макс – максимальная толщина комплекса интима-медиа
МГ – метилглиоксаль	
МИ – мозговой инсульт	
Макс % стеноза – максимальный процент стенозирования сонных артерий, рассчитанный по уменьшению диаметра просвета сосуда	

ТИМ ср – средняя толщина  
комплекса интима-медиа  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХС-ЛПНП – холестерин  
липопротеидов низкой плотности  
ХС-ЛПВП – холестерин  
липопротеидов высокой плотности  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
цАД – центральное давление  
АС – коэффициент растяжимости  
AGE – advanced glycation endproducts  
AI – индекс аугментации отраженной  
волны, измеренный в каротидной  
артерии  
Aix – индекс аугментации  
отраженной волны, измеренный в  
аорте

Aix HR75 – индекс аугментации  
отраженной волны, измеренный в  
аорте и скорректированный с учетом  
частоты сердечных сокращений  
 $\beta$  – индекс жесткости  
Er – модуль упругости Петерсона  
LIFE – Losartan Intervention For  
Endpoint reduction in hypertension  
NYHA – New York Heart Association  
PWV $\beta$  – локальная СПВ, измеренная  
в сонной артерии  
RAGE – receptor for advanced glycation  
end products

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы.** АГ является широко распространенным ССЗ в России (40% взрослого населения), важнейшим фактором риска ССО, включая МИ и ИМ. При этом риск развития МИ у больных АГ существенно возрастает при наличии каротидного атеросклероза (рекомендации Российского Медицинского Общества по АГ 2010, Европейского Общества по изучению АГ 2013).

Имеются отдельные исследования, в которых определена взаимосвязь жесткости артериальной стенки, степени АГ и уровня в плазме крови КППГ у больных АГ в сочетании с каротидным атеросклерозом (Aronson D. 2003, McNulty M. et al. 2007). Остается недостаточно изученным вопрос о взаимосвязи показателей жесткости аорты с параметрами жесткости сонных артерий, а также о влиянии факторов риска атеросклероза и артериосклероза, в т.ч. КППГ, на жесткость артерий у больных АГ с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом.

В настоящее время доказана эффективность иАПФ в лечении больных АГ в сочетании с умеренно выраженным атеросклерозом сонных артерий, что отражено в рекомендациях Российского Медицинского Общества по АГ 2010 г. и Европейского Общества по изучению АГ 2013 г. Существуют исследования, в которых говорится о возможности БРА (лозартана) снижать риск ССО, включая МИ и смерть, у больных АГ - исследование LIFE. Однако, в доступной медицинской литературе не обнаружено данных по сравнительной оценке эффективности БРА и иАПФ у больных АГ с каротидным атеросклерозом, об изучении их влияния на показатели регионарной жесткости аорты, локальной жесткости сонных артерий, а также на прогрессирование каротидного атеросклероза у данной категории больных.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь показателей регионарной жесткости аорты с параметрами локальной жесткости сонных артерий, влияние на артериальную жесткость нарушения липидного и углеводного обменов, КППГ, а также сравнить эффективность комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном с гидрохлортиазидом, аторвастатином по влиянию на АД, параметры

артериальной жесткости и выраженность атеросклероза сонных артерий у больных АГ 1-2 степеней в сочетании с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом.

**Задачи исследования:**

1. Изучить взаимосвязь параметров локальной жесткости сонных артерий и регионарной жесткости аорты, влияние нарушения липидного и углеводного обменов, в т.ч. КПП, на артериальную жесткость.
2. Исследовать взаимосвязь между клиническими, биохимическими показателями, факторами риска ССЗ и выраженностью атеросклероза сонных артерий.
3. Провести сравнительную оценку влияния комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном с гидрохлортиазидом, аторвастатином в течение 12 мес. на изменение АД, показателей липидного, углеводного обменов, уровня КПП в плазме крови, показателей локальной жесткости сонных артерий, регионарной жесткости аорты, ультразвуковых параметров, характеризующих степень выраженности каротидного атеросклероза.
4. Изучить динамику АД, показателей липидного обмена и параметров, характеризующих степень выраженности каротидного атеросклероза, в зависимости от дозы эналаприла, лозартана и аторвастатина.

**Научная новизна.** У больных АГ 1-2 степеней в сочетании с умеренно выраженным атеросклерозом сонных артерий отсутствует взаимосвязь между регионарной жесткостью аорты и локальной жесткостью сонных артерий. Показана слабая взаимосвязь параметров регионарной жесткости (по показателю СПВкф) с возрастом, ТИМ макс, макс % стеноза сонных артерий и уровнем КПП (AGE) в плазме крови; цАД с САД, ПД и уровнем МГ в плазме крови; A<sub>ix</sub> с уровнем ОХС.

Выявлена слабая связь параметров локальной жесткости сонных артерий с возрастом, ИМТ, СД 2 типа или НТГ, курением, продолжительностью АГ, САД, уровнем ТГ, МГ в плазме крови и сумм % стеноза сонных артерий, а также

взаимосвязь между ТИМ макс и уровнем МГ, курением и сумм % стеноза сонных артерий, ИБС и макс % стеноза сонных артерий.

Показано, что комбинированная терапия эналаприлом, гидрохлортиазидом и аторвастатином и терапия лозартаном, гидрохлортиазидом и аторвастатином в равной степени влияют на снижение уровня АД и СПВкф. При этом, на фоне лечения лозартаном происходило более значимое и быстрое снижение цАД и уровня КПП в плазме крови.

Как при лечении эналаприлом в комбинации с гидрохлортиазидом, аторвастатином, так и на фоне терапии лозартаном в комбинации с гидрохлортиазидом, аторвастатином в различных дозах в течение 12 мес., отмечено отсутствие прогрессирования атеросклероза сонных артерий.

**Практическая значимость.** У больных АГ в сочетании с умеренно выраженным атеросклерозом сонных артерий уменьшение показателей регионарной жесткости аорты не свидетельствует о соответствующих изменениях локальной жесткости сонных артерий.

Лечение в течение 12 мес. комбинированной терапией антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами (эналаприл 10-30 мг/сут., лозартан 50-100 мг/сут., гидрохлортиазид 12,5 мг/сут., аторвастатин 20-40 мг/сут.) позволяет снизить АД, регионарную жесткость аорты (по показателю СПВкф), показатели липидного обмена и уровень в плазме крови КПП. Кроме того, применение вышеуказанного лечения в течение 12 мес. препятствует прогрессированию атеросклероза сонных артерий у больных АГ в сочетании с каротидным атеросклерозом.

Применение лозартана в комбинации с гидрохлортиазидом и аторвастатином у данной категории больных целесообразно с целью снижения уровня в плазме крови цАД и КПП.

**Внедрение.** Результаты внедрены в научную и практическую работу лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

**Апробация диссертации.** Результаты доложены на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России по апробации кандидатских диссертаций 25.12.2014, Протокол № 20. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи (в журналах, рекомендуемых ВАК), 6 тезисов на международных и российских конгрессах и съездах, в т. ч. один устный доклад (Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» 2012, Москва).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных АГ 1-2 степеней в сочетании с умеренно выраженным атеросклерозом сонных артерий регионарная жесткость аорты не взаимосвязана с локальной жесткостью сонных артерий. Показатели регионарной жесткости имеют слабую связь с возрастом, выраженностью каротидного атеросклероза и уровнем КПП в крови. Параметры локальной жесткости слабо коррелируют с факторами риска атеросклероза, длительностью течения АГ и выраженностью атеросклероза сонных артерий.

2. У больных АГ 1-2 степеней в сочетании с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом сумм % стеноза сонных артерий слабо взаимосвязан с фактором курения, макс % стеноза сонных артерий слабо коррелирует с ИБС.

3. Терапия лозартаном в сочетании с гидрохлортиазидом, аторвастатином в течение 12 мес. лечения более эффективна по снижению цАД в аорте и КПП в плазме крови, в отличие от комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом и аторвастатином.

4. У больных АГ 1-2 степеней в сочетании с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом на фоне терапии как эналаприлом в сочетании с аторвастатином, так и лозартаном в сочетании с аторвастатином, через 12 мес. лечения происходит снижение уровня АД, СПВкф, показателей липидного обмена крови, уровня КПП в плазме крови. На фоне лечения признаков прогрессирования каротидного атеросклероза не выявлено.



5. По изменению АД, показателей липидного обмена и выраженности атеросклероза сонных артерий подгруппы пациентов, принимавших высокие дозы антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, не отличались от подгрупп больных, находящихся на терапии низкими дозами. Это обусловлено преобладанием одного из факторов, отягощающих течение заболевания (старше возраст, серьезнее поражение сонных артерий, более высокие значения АД, СПВкф, длительный анамнез АГ, наличие больных СД), в подгруппах пациентов, которым потребовалось назначение больших доз иАПФ, БРА или статина.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 150 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который содержит 13 отечественных и 187 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 6 рисунками.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Набор больных АГ 1-2 степеней в сочетании с умеренно выраженным атеросклерозом сонных артерий и их обследование проводили на базе отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, а также Клинико-диагностического центра №4 Департамента здравоохранения г. Москвы.

В исследование включали женщин и мужчин в возрасте 50-80 лет с АГ 1-2 степеней и стенозированием сонных артерий АСБ 20-50%; с гиперлипидемией Па-Шв типа и уровнем ОХС 4,5-8,0 ммоль/л, ТГ не более 4,5 ммоль/л (на скрининговом этапе); не принимавших гиполипидемическую терапию в течение 4 нед. до начала исследования; не принимавших статины в очень высоких дозах (симвастатин > 40 мг/сут., розувастатин > 20 мг/сут., аторвастатин > 40 мг/сут.) в течение года; подписавших информированное согласие пациента на включение в исследование.

Диагноз АГ, а также стратификацию риска ССО устанавливали согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Российского медицинского

общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.).

*Критерии исключения:* АГ 3 степени, симптоматическая АГ; семейная гиперлипидемия; СД 1 типа или 2 типа тяжелого течения; хроническая сердечная недостаточность (NYHA III-IV функционального класса); печеночная недостаточность, заболевания печени в активной стадии, цирроз печени; нарушение функции почек с уровнем креатинина  $> 170$  мкмоль/л, нефротический синдром; нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз и т.д.); заболевания скелетных мышц, сопровождающиеся повышением КФК в 1,5 раза выше нормы; ОНМК, ИМ, ТИА, операции АКШ, ТБКА за 3 мес. до включения в исследование; клинически значимые патологические состояния, которые могли бы повлиять на выживаемость или комплаентность пациента в предполагаемый период исследования: тяжелые хронические заболевания, злокачественные новообразования, психические заболевания, наркомания; противопоказания к приему лозартана, эналаприла, аторвастатина; ежедневное употребление алкоголя; отказ пациента от участия в исследовании.

**Дизайн исследования.** За период 2009-2012 гг. были обследованы 155 больных АГ 1-2 степеней, из которых, в соответствии с критериями включения/исключения, в исследование включено 80 человек, из них 20 - мужчины.

Пациенты рандомизированы в две группы – по 40 человек в каждой. Рандомизацию выполняли методом конвертов. За 4 нед. до включения в исследование были отменены гиполипидемические препараты, за 1 нед. – антигипертензивная терапия. Пациентов, с ИБС или ОНМК в анамнезе, не принимающих гиполипидемическую терапию, включали в исследование сразу.

Исходно всем больным проводили стандартное обследование: опрос, общий осмотр, измерение АД, ЧСС, антропометрических показателей, определение статуса курения, наличия АГ, ИБС в т.ч. ИМ, операции реваскуляризации миокарда в анамнезе, ОНМК. Выполнено исследование биохимических показателей и липидного профиля крови, уровня КПГ в плазме крови, оценены

параметры локальной жесткости сонных артерий, регионарной жесткости аорты, цАД, ТИМ и параметров, характеризующих выраженность атеросклероза сонных артерий.

Пациентам группы I назначена терапия эналаприлом 10 мг/сут., в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут., аторвастатином 20 мг/сут. Больные группы II получили терапию лозартаном 50 мг/сут. в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут., аторвастатином 20 мг/сут. При наличии показаний больным обеих групп назначали АСК. Больные ИБС продолжили прием  $\beta$ -адреноблокаторов в пороговых терапевтических дозах.

Пациентам даны рекомендации по изменению образа жизни, рекомендован контроль АД утром и вечером с занесением показаний в дневник АД.

Через 6 нед. больных приглашали на контрольный визит с целью оценки эффективности и переносимости применяемой терапии. При недостижении целевых значений АД (140 и 90 мм рт. ст.) дозу эналаприла увеличивали до 20 мг/сут., лозартана до 100 мг/сут.

Третий визит пациенты осуществляли на 12 нед. исследования, где у них оценивали эффективность и переносимость применяемой терапии, проводили контроль биохимических показателей, липидного профиля крови. При недостижении целевых значений АД в группе I дозу эналаприла увеличивали до 30 мг/сут., в группе II дозу лозартана повышали до 100 мг/сут. или назначали антигипертензивный препарат центрального действия. При недостижении целевого уровня ХС-ЛПНП (<2,5 ммоль/л) дозу аторвастатина увеличивали до 40 мг/сут. в обеих группах.

На 26 нед. исследования оценивали эффективность и переносимость терапии, выполняли контроль биохимических показателей, липидного профиля крови, уровня КПГ в плазме крови, параметров регионарной жесткости аорты и цАД в аорте. При недостижении целевого уровня АД рекомендовано дополнительное назначение антигипертензивного препарата центрального действия, базовая терапия оставалась прежней.

Заключительный визит осуществляли на 52 нед., где оценивали переносимость и эффективность лекарственной терапии, выполняли контрольное исследование липидного профиля и биохимических показателей крови, уровня КППГ в плазме крови, оценку динамики параметров локальной жесткости сонных артерий, регионарной жесткости аорты, цАД, ТИМ и параметров, характеризующих выраженность атеросклероза сонных артерий.

**Лабораторные тесты.** Всем больным контролировали биохимический и клинический анализы крови на первом визите, через 26 и 52 нед. лечения. Определяли уровень ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, АСТ, АЛТ, КФК, глюкозы, вчСРБ и ЛПа.

Определение уровня МГ в плазме крови выполняли на первом визите, через 26 и 52 нед. лечения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Исследование КППГ (AGE, RAGE) в плазме крови проводили на первом визите и через 52 нед. терапии.

**Определение ультразвуковых параметров АСБ, ТИМ.** Пациентам обеих групп исходно и через 12 мес. лечения выполняли дуплексное УЗИ сонных артерий в В-режиме. АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более, чем на 50% по сравнению с окружающими участками или как фокальное утолщение ТИМ более, чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда.

Усредненную ТИМ измеряли в автоматическом режиме с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Выполняли измерение ТИМ задней стенки как расстояние между просветом сосуда и адвентицией (рисунок1).

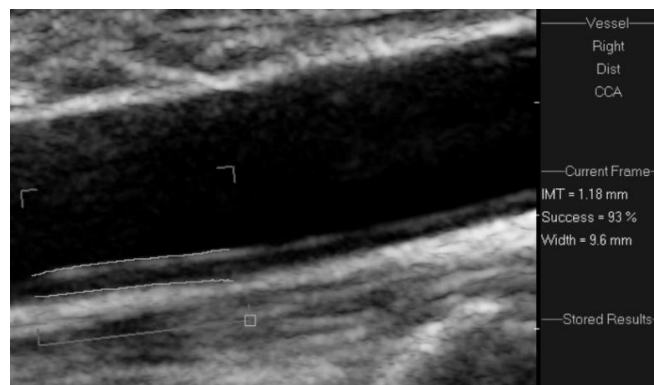


Рисунок 1 - Утолщение комплекса интима-медиа

**Определение параметров, характеризующих выраженность атеросклероза сонных артерий.** Процент стеноза рассчитывали в поперечном сечении в области максимального сужения просвета АСБ по уменьшению диаметра сосуда как долю фактического диаметра просвета сосуда от наружного диаметра сосуда (рисунок 2). Для анализа учитывали макс % стеноза, полученный при оценке всех исследуемых сегментов каротидного бассейна, и сумм % стеноза, являющийся суммой процентов всех стенозов обоих каротидных бассейнов.

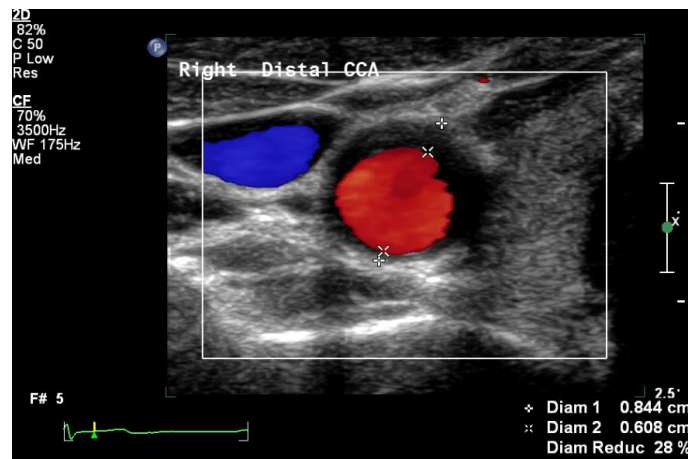


Рисунок 2 - Стенозирование просвета сосуда АСБ

**Определение параметров локальной жесткости каротидных артерий и отраженной волны на участке каротидной артерии.** Показатели локальной жесткости каротидных артерий оценивали при дуплексном сканировании с помощью метода эхо-треккинг (Aloka Prosound Alpha7, Япония). Исследование выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в Консенсусе экспертов по артериальной жесткости (2006).

В результате исследования получали автоматически рассчитанные показатели локальной жесткости сонных артерий: индекс жесткости ( $\beta$ ), коэффициент поперечной растяжимости (AC), модуль упругости Петерсона (Ep), СПВ в области локации датчика (PWV $\beta$ ).

**Определение СПВкф и отраженной волны в аорте.** Исследование СПВкф, цАД, Aix, AixHR75 в аорте проводили прибором SphygmoCor (AtCor Medical, Сидней, Австралия). Регистрацию пульсовых волн выполняли

высокоточным аппланационным тонометром. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями Консенсуса экспертов по артериальной жесткости (2006).

Для определения цАД в аорте проводили анализ пульсовой волны посредством тонометрии лучевой артерии, затем с помощью специальной передаточной функции автоматически рассчитывались параметры цАД и отраженной волны.

**Статистическая обработка результатов.** Количественные переменные описывали следующими параметрами: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\delta$ ), 25-ым и 75-ым перцентилями, медианой. Для качественных переменных использовали абсолютные и относительные частоты (%). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

При оценке соответствия показателей закону нормального распределения, наряду со статистическими критериями, были использованы медиана, коэффициенты асимметрии и эксцесса, проводился графический анализ - построение диаграмм – ствол и листья. При сравнении качественных показателей использовали методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), при сравнении количественных показателей – t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок.

При несоответствии закону нормального распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, позволяющий оценить статистическую значимость различий при сравнении двух групп, критерий Вилкоксона с целью выявления статистически значимых различий между показателями в динамике.

Для изучения гипотетического взаимного влияния показателей пользовались корреляционным анализом Спирмена – определение взаимосвязи качественных и количественных показателей и Пирсона – определение взаимного влияния между количественными показателями.

При интерпретации данных была принята следующая классификация в

зависимости от значения коэффициента корреляции: до 0,2 – очень слабая корреляция; до 0,5 – слабая корреляция; до 0,7 – средняя корреляция; до 0,9 – высокая корреляция; >0,9 – очень высокая корреляция.

Расчеты выполнены с использованием приложения Microsoft Excel и программы Statistica 10 for Windows (Stat Soft Inc., USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы по полу и возрасту, уровню САД, ДАД, ПД, степени стенозирования сонных артерий и наличию факторов ССР. Кроме того, пациенты обеих групп не отличались по уровню показателей липидного и углеводного обменов (за исключением уровней ХС-ЛПВП и AGE), ультразвуковым показателям, характеризующим выраженность каротидного атеросклероза, а также параметрам регионарной и локальной артериальной жесткости. В группе I, по сравнению с группой II, чаще встречались пациенты с НТГ, компенсированным СД 2 типа или повышением уровня глюкозы крови >5,8 ммоль/л ( $p=0,05$ ) (таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительная клиническая характеристика пациентов групп

Признак	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	P
Возраст, годы	64,4±6,9	64,9±7,4	0,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6±2,9	27,5±3,4	0,2
Курение, n(%)	8(20)	4(10)	0,2
СД2 типа/НТГ, n(%)	9(23)	3(8)	0,05
ИБС, n(%)	2(5)	2 (5)	1,0
ОНМК/ТИА, n(%)	4(10)	2(5)	0,3
Длительность АГ, лет	15,4±10,3	12,8±9,7	0,2
Степень стеноза сонных артерий, %	30,7±7,5	30,8±9,8	0,9
САД, мм рт.ст	158,6±12,0	155,7±14,7	0,3
ДАД, мм рт.ст	95,0±8,6	93,8±8,8	0,5
ПД, мм ртст	73,9±9,6	71,6±11,2	0,3
ОХС, ммоль/л	6,0±1,2	6,3±1,1	0,2
ТГ, ммоль/л	1,6±0,8	1,7±0,7	0,5

Продолжение таблицы 1

Признак	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	P
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,5±0,4	0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,0±1,1	4,3±1,2	0,2
вчСРБ, мг/дл	0,2(0,09-0,4)	0,2(0,1-0,6)	0,9
ЛПа, мг/дл	14,1(5,7-29,9)	11,6(6,2-46,6)	0,8
Глюкоза, ммоль/л	6,0±1,1	5,8±0,7	0,4
МГ, нмоль/л	215,1±74,8	190,3±73,5	0,1
AGE, нг/мл	586,4±227,2	698,5±207,1	0,02
RAGE, пк/мл	789,4±261,3	826,8±284,2	0,5

Перед включением в исследование у всех пациентов оценивали взаимосвязь параметров структурно-функциональных изменений в сонных артериях и аорте с возрастом, полом, клиническими и биохимическими показателями. Была получена слабая взаимосвязь СПВкф с возрастом и ТИМ макс, макс % стеноза сонных артерий и уровнем AGE в плазме крови; цАД с САД, ПД и уровнем МГ в плазме крови; А<sub>ix</sub> в аорте с уровнем ОХС.

Выявлена слабая взаимосвязь параметров локальной жесткости сонных артерий с возрастом, ИМТ, СД 2 типа или НТГ, курением, длительностью течения АГ, САД, уровнем ТГ, МГ в плазме крови и сумм % стеноза сонных артерий, а также слабая корреляционная связь между курением и сумм % стеноза сонных артерий ( $r=0,3$ ;  $p=0,005$ ), между частотой распространения ИБС и макс % стеноза сонных артерий ( $r=0,2$ ;  $p=0,04$ ).

#### **Оценка уровня АД, показателей липидного, углеводного обменов и конечных продуктов гликирования в плазме крови**

В ходе исследования было показано, что на фоне комбинированной терапии как иАПФ, так и БРА происходит достоверное снижение САД ( $p<0,0001$  и  $p<0,0001$ ) и ДАД ( $p<0,0001$  и  $p<0,0001$ ). Целевые значения САД и ДАД в группе I были достигнуты у 85% и 100% пациентов, в группе II – в 90% и 100% случаях, соответственно.



И в I и во II группах через 12 мес. лечения, по сравнению с исходными результатами, отмечалось достоверное снижение в крови ОХС ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ), ТГ ( $p = 0,006$  и  $p = 0,006$ ), ХС-ЛПНП ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ), ЛПА ( $p = 0,01$  и  $p = 0,01$ ), вчСРБ ( $p = 0,04$  и  $p = 0,04$ ), глюкозы ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ) и МГ ( $p = 0,003$  и  $p < 0,0001$ ).

При сравнении уровня АД и биохимических показателей между группами I и II через 12 мес. терапии достоверные различия были выявлены только по уровню КППГ в плазме крови (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение АД и биохимических показателей в группах I и II через 12 мес. лечения

Показатель	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	P
ΔСАД, мм рт.ст	30(25-40)	30(18-40)	0,6
ΔДАД, мм рт.ст	10(0-20)	10(2,5-20)	0,4
ΔПД, мм рт.ст	23(10-30)	20(13-28)	0,6
ΔОХС, ммоль/л	1,7(0,7-2,3)	1,8(1,1-2,7)	0,3
ΔТГ, ммоль/л	0,2(0,04-0,5)	0,4(0,06-0,8)	0,4
ΔХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,08(-0,2-0,04)	-0,09(-0,4-0,2)	0,8
ΔХС-ЛПНП, ммоль/л	1,6(0,7-2,1)	1,8(1,2-2,5)	0,2
ΔвчСРБ, мг/дл	0,1(-0-0,4)	0,1(0-0,5)	0,7
ΔЛПА, мг/дл	3,1(1,6-4,8)	2,3(0,8-5,4)	0,6
ΔГлюкоза, ммоль/л	0,4(0,2-0,9)	0,5(-0,1-1)	0,5
ΔМГ, нмоль/л	58(-1-99)	62(40-95)	0,03
ΔAGE, нг/мл	-14(-186-144)	115(-52-325)	0,02
ΔRAGE, пк/мл	-378(-689-(-118))	43(-269-191)	<0,001

### **Изменения ТИМ и выраженности атеросклероза сонных артерий**

При анализе динамики ТИМ и параметров АСБ сонных артерий (макс и сумм % стеноза) через 12 мес. лечения достоверных отличий от исходных значений не получено как в I группе, так и в группе II ( $p > 0,05$ ). Сравнение ультразвуковых параметров, характеризующих выраженность каротидного атеросклероза, между группами через 12 мес. терапии различий также не выявило.

### **Показатели локальной жесткости сонных артерий**

При оценке показателей локальной жесткости сонных артерий через 12 мес. лечения статистически достоверных отличий от исходных значений не было выявлено как в группе I, так и в группе II. Достоверных различий между группами сравнения через 12 мес. терапии также получено.

### **Оценка показателей регионарной жесткости аорты и отраженной волны**

При оценке регионарной жесткости аорты и отраженной волны выявлено снижение показателей как в группе I, так и в группе II, по сравнению с исходными. Тем не менее, динамика снижения этих параметров между группами была различной. На фоне приема эналаприла в сочетании с аторвастатином через 6 мес. терапии отмечено статистически достоверное снижение только СПВкф ( $p < 0,0001$ ), через 12 мес. достоверные различия были получены по СПВкф ( $p < 0,0001$ ),  $A_{ix}$  ( $p = 0,03$ ),  $A_{ixHR75}$  ( $p = 0,0008$ ), цСАД ( $p = 0,002$ ) и цДАД ( $p = 0,01$ ).

Через 6 мес. терапии лозартаном в сочетании с аторвастатином, помимо снижения СПВкф ( $p < 0,0001$ ), выявлено уменьшение цСАД ( $p < 0,0001$ ) и цДАД ( $p < 0,0001$ ). Через 12 мес. лечения было отмечено снижение СПВкф ( $p < 0,0001$ ),  $A_{ix}$  ( $p = 0,001$ ),  $A_{ixHR75}$  ( $p = 0,0003$ ), цСАД ( $p < 0,0001$ ) и цДАД ( $p = 0,0001$ ).

При сравнении динамики показателей регионарной жесткости, цАД и отраженной волны в аорте между группами через 12 мес. лечения, на фоне терапии лозартаном с аторвастатином выявлено более значимое снижение цАД, в отличие от терапии эналаприлом с аторвастатином (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнение параметров регионарной (аортальной) жесткости, цАД и отраженной волны в аорте в группах I и II через 12 мес. лечения

Параметры	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	P
ΔСПВкф, м/с	1,6(1,2-2,9)	2,1(0,8-3,5)	0,4
ΔAix, %	0(0-0)	0(0-0)	0,4
ΔAixHR75, %	0(0-0)	0(0-0)	0,6
ΔцСАД, мм рт.ст	2,5(-6,5-10)	12(4,5-17,5)	0,002
ΔцДАД, мм рт.ст	1,0(-6-7)	8,5(2,5-13)	0,002
ΔцПД, мм рт.ст	0(-4,5-6,5)	4(-2-8,5)	0,1

По проценту больных, достигнувших целевого значения СПВкф (10м/с), достоверные различия между группами отсутствовали.

**Оценка динамики АД, показателей липидного обмена и параметров, характеризующих выраженность каротидного атеросклероза, в зависимости от дозы эналаприла, лозартана, аторвастатина**

С целью анализа динамики АД, в зависимости от дозы антигипертензивного препарата, группа I была разделена на подгруппы больных, принимавших 10 мг (n=29) и 20-30 мг (n=11) эналаприла в сут., группа II – на подгруппы больных, которым было назначено 50 мг (n=22) и 100 мг (n=18) лозартана в сут. Следует отметить, что пациенты, принимавшие эналаприл в дозе 20-30 мг/сут., исходно имели более высокие значения САД –  $165 \pm 10,4$  vs.  $156 \pm 11,8$  мм рт. ст.; (p=0,01) и СПВкф –  $17,4 \pm 3,1$  vs.  $14,6 \pm 2,7$  м/с; (p=0,01), а пациенты, которым потребовалось назначение 100 мг лозартана, отличались более длительным течением АГ –  $17,2 \pm 10,8$  vs.  $9,04 \pm 6,8$  лет; (p=0,008) и старшим возрастом –  $68,3 \pm 7,3$  vs.  $62,2 \pm 6,4$  лет; (p=0,001). Несмотря на это, по проценту больных, достигнувших целевых значений АД, через 12 мес. лечения подгруппы между собой не различались как в группе I, так и в группе II.

С целью оценки динамики показателей липидного обмена в крови и параметров, характеризующих выраженность каротидного атеросклероза, в зависимости от дозы аторвастатина больные обеих групп были разделены на

подгруппы больных, получавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут. (n=14) и 40 мг/сут. (n=26). Пациенты, которым потребовалось назначение большей дозы препарата характеризовались более высоким значением сумм % стеноза сонных артерий –  $125,2 \pm 46,9$  vs.  $86,4 \pm 45,7\%$ ; ( $p=0,002$ ) в группе I, и наличием больных СД 2 типа – 3(16,7%) vs. 0(0%) пациентов; ( $p=0,02$ ) в группе II, в отличие от пациентов, находящихся на терапии аторвастатином в меньшей дозе. Однако, по проценту больных, достигнувших целевых значений ХС-ЛПНП, различий между подгруппами не было выявлено.

Принимая во внимание исследования, в которых говорится о большей эффективности высоких доз препаратов, в сравнении с низкими, по влиянию на АД, показатели липидного профиля и выраженность каротидного атеросклероза, в представленной работе такой закономерности не продемонстрировано. Это можно объяснить большей резистентностью к антигипертензивной и гиполипидемической терапии больных, которым потребовалось назначение эналаприла, лозартана и аторвастатина в более высоких дозах, а также недостаточным объемом выборки.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных артериальной гипертонией 1-2 степеней в сочетании с атеросклерозом сонных артерий отсутствует взаимосвязь между показателями регионарной жесткости аорты и локальной жесткости сонных артерий.
2. Выявлена слабая связь показателей регионарной жесткости аорты (по показателю каротидно-феморальная скорость пульсовой волны) с возрастом, выраженностью каротидного атеросклероза, уровнем конечных продуктов гликирования, а также слабая взаимосвязь параметров локальной жесткости сонных артерий с факторами риска атеросклероза, длительностью течения артериальной гипертонии и выраженностью каротидного атеросклероза.
3. Выявлена слабая взаимосвязь между суммарным процентом стенозирования сонных артерий и фактором курения, максимальным процентом стенозирования сонных артерий и ишемической болезнью сердца.

4. Пациенты, находящиеся на терапии лозартаном в сочетании с гидрохлортиазидом и аторвастатином, через 12 мес. лечения имели более низкий уровень центрального давления и конечных продуктов гликирования в плазме крови, а также отличались более быстрым снижением каротидно-феморальной скорости пульсовой волны, в отличие от больных, принимавших эналаприл в комбинации с гидрохлортиазидом и аторвастатином.

5. Подгруппы пациентов, которым потребовалось назначение больших доз эналаприла (20-30 мг/сут.) и лозартана (100 мг/сут.), характеризовались более высоким значением каротидно-феморальной скорости пульсовой волны, систолического артериального давления, длительным течением артериальной гипертонии или старшим возрастом, в связи с чем были более резистентными к гипотензивной терапии, в отличие от подгруппы больных, принимавших меньшую дозу эналаприла (10 мг/сут.) и лозартана (50 мг/сут.). По проценту пациентов, достигнувших целевых значений артериального давления, через 12 мес. лечения подгруппы между собой не различались.

6. Среди больных, находящихся на терапии как иАПФ, так и БРА, подгруппы пациентов, принимавших большую дозу аторвастатина (40 мг/сут.), были более резистентными к гиполипидемической терапии в связи с наличием больных диабетом или более высоким значением максимального процента стенозирования сонных артерий, в отличие от подгрупп больных, принимавших меньшую дозу аторвастатина (20 мг/сут.). По проценту больных, достигнувших целевого значения холестерина липопротеидов низкой плотности через 12 мес. лечения, различий между подгруппами не выявлено.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным АГ в сочетании с каротидным атеросклерозом, являющимся в большинстве своем группой высокого риска ССЗ, важно оценивать не только уровень АД, показатели липидного профиля, но и параметры регионарной жесткости аорты, центрального давления, а также уровень МГ крови.

2. У больных АГ в сочетании с умеренно выраженным атеросклерозом сонных артерий терапия эналаприлом или лозартаном в сочетании с гидрохлортиазидом,

аторвастатином рекомендована с целью снижения уровня АД, СПВкф и замедления прогрессирования каротидного атеросклероза.

## **СПИСОК РАБОТ НАУЧНЫХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ваховская Т.В., Лукьянов М.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А. Сравнительная оценка эффективности лозартана и эналаприла у больных артериальной гипертонией с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом. XVIII Российский национальный конгресс "Человек и Лекарство". Сборник материалов конгресса 2011 г., стр. 34-35.
2. Vakhovskaya T.V., Balakhonova T.V., Loukyanov M.M., Pogorelova O.A., Boytsov S.A. Parameters of local and systemic arterial stiffness in patients with arterial hypertension and moderately marked carotid atherosclerosis with and without diabetes. Abstract , Artery, Paris, 2011, p.198.
3. Ваховская Т.В., Ширяева Ю.К., Лукьянов М.М., Титов В.Н., Балахонова Т.В., Бойцов С.А. Влияние комбинированной терапии лозартаном и аторвастатином, эналаприлом и аторвастатином на уровень артериального давления, скорость распространения пульсовой волны и концентрации в крови метилглиоксаля у больных АГ с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом. XIX Российский национальный конгресс "Человек и Лекарство". Сборник материалов конгресса 2012 г., стр. 55.
4. Ваховская Т.В., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Параметры локальной и региональной жесткости артерий у больных артериальной гипертонией на фоне умеренно выраженного каротидного атеросклероза. VII Национальный конгресс терапевтов, 2012 г., Сборник материалов конгресса, стр. 220.
5. Vakhovskaya T.V, Shiryaeva Yu.K., Loukianov M.M., Titov V.N., Balakhonova T.V., Boytsov S.A. Effect of losartan and atorvastatin, of enalapril and atorvastatin combination therapy on blood pressure, pulse wave velocity and methylglyoxal blood

level in hypertensives. 22<sup>nd</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, London 2012. PP. 28.423.

6. Л.Р. Токлуева, Т.В. Балахонова, В.С.Шишкина, Т.В. Ваховская, Е.Ю. Страздень, М.А. Шария, М.М. Лукьянов, М.С. Рудас, Н.В. Радюхина, Э.М. Тарарак, С.А. Бойцов. Сравнительная характеристика результатов инструментальных методов исследования и гистохимического анализа каротидной атеросклеротической бляшки у асимптомных больных с выраженным атеросклерозом. Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2013, №6, стр. 70-76.

7. T. Vakhovskaya, T. Balakhonova, A. Rogoza, M. Loukianov, O. Pogorelova, M. Tripoten, S. Boytsov. Regional and local arterial stiffness in hypertensive patients with moderate carotid atherosclerosis. 23<sup>rd</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention. Milan 2013. PP.421

8. Ваховская Т.В., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М., Титов В.Н., Масенко В.П., Бойцов С.А. Особенности жесткости артерий и уровня конечных продуктов гликирования в крови больных с артериальной гипертонией в сочетании с каротидным атеросклерозом. Клиническая медицина 2013г. №5. стр. 4-8.

9. Т.В. Ваховская, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова, Т.В. Балахонова, М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов. Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии 2014 г., Том 11, №4, стр. 48-52.