

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Пензенский государственный университет»

На правах рукописи

ХРОМОВА Ангелина Анатольевна

**СИНДРОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ
ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ОЦЕНКОЙ ВАЗОПРОТЕКТИВНОГО
ЭФФЕКТА АТОРВАСТАТИНА**

14.01.05 – Кардиология

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Валентин Эливич Олейников

Саратов – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Раннее сосудистое старение и медикаментозные возможности его коррекции	
1.1. Патофизиологические механизмы развития сосудистого старения.....	10
1.2. Синдром раннего сосудистого старения	13
1.3. Методы диагностики синдрома раннего сосудистого старения.....	17
1.4. Влияние терапии статинами на состояние артериального русла.....	20
Глава 2. Материал и методы исследования.....	
2.1. Дизайн исследования, характеристика здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца.....	26
2.2. Методы исследования.....	32
2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.....	40
Глава 3. Анализ факторов риска и состояния артериального русла у больных с ишемической болезнью сердца моложе 50 лет с синдромом раннего сосудистого старения	
3.1. Изучение факторов риска у здоровых и больных с ишемической болезнью сердца.....	42
3.2. Сравнение характеристик состояния артериального русла у здоровых и больных ишемической болезнью сердца	47
3.3. Связь между факторами риска и параметрами артериальной ригидности у больных ибс моложе 50 лет.....	57
Глава 4. Характеристика состояния артериального русла и оценка факторов риска у больных ишемической болезнью сердца старше 50 лет	
4.1. Изучение факторов риска у здоровых и больных ишемической болезнью сердца.....	64
4.2. Сравнение характеристик состояния артериального русла у здоровых и больных ишемической болезнью сердца	68
4.3. Корреляционные связи факторов риска и параметров артериальной ригидности у больных ишемической болезнью сердца	76
Глава 5. Влияние терапии аторвастатином на клинико-лабораторные показатели и артериальную ригидность у больных с инфарктом миокарда	
	83

5.1. Сравнительный анализ результатов 48-недельной терапии разными дозами аторвастатина	83
5.2. Динамика параметров локальной и региональной артериальной ригидности у пациентов группы «ОЭТ»	96
5.3. Динамика параметров локальной и региональной артериальной ригидности у пациентов группы «ВЭТ».....	102
Заключение	111
Выводы.....	127
Практические рекомендации	129
Перспективы дальнейшей разработки темы	130
Список сокращений и условных обозначений.....	131
Библиографический список	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Основное место в структуре инвалидизации и смертности населения развитых стран занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) [36]. Все чаще в зоне высокого риска оказываются лица молодого и среднего возраста [37]. Как было установлено, у некоторых субъектов ремоделирование артерий происходит достаточно рано, что и было описано как синдром раннего сосудистого старения (СРСС). Ускоренное старение сосудистой стенки позволило рассматривать «сосудистый возраст» как важный предиктор индивидуального риска кардиоваскулярной патологии, включая ИБС [13, 35]. Согласно концепции СРСС состояние артериального русла программируется в пренатальном периоде, а воздействие факторов риска (ФР) усугубляет процесс сосудистого старения [16].

Активно ведется поиск методов неинвазивной диагностики степени атеросклеротического поражения коронарного русла, однако предложенные для этих целей индикаторы изучались в разновозрастных группах [15]. Между тем отличия патофизиологических механизмов естественного и преждевременного старения ограничивают возможность экстраполяции полученных результатов на лиц моложе 50 лет. В связи с чем значительный интерес представляет изучение и внедрение биомаркеров, имеющих высокую прогностическую ценность в определении атеросклероза коронарных артерий у лиц молодого возраста [21, 77].

Исключительная роль статинов во вторичной профилактике после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) явно ассоциирована с достижением целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [27, 75]. Между тем также известно, что положительное действие аторвастатина обусловлено не только липидснижающими свойствами, но и рядом плеiotропных эффектов, а также стабилизацией атеросклеротических бляшек [1]. Однако взаимосвязь вазопротективного

действия аторвастатина с липидобусловленным и плеiotропными эффектами изучена недостаточно. Заслуживают внимания механизмы влияния высокоэффективной терапии статином на структурно-функциональные свойства артериальной стенки, что расширит представления об их клиническом значении у больных с СРСС.

Цель исследования: комплексная оценка состояния артериального русла при синдроме раннего сосудистого старения, осложнившимся ИБС, с анализом корригирующего влияния гиполипидемической терапии.

Задачи исследования:

1. Выявить важнейшие и факультативные ФР развития синдрома раннего сосудистого старения у больных ИБС.

2. Сравнить информативность показателей локальной и региональной сосудистой ригидности для оценки степени поражения коронарного русла у лиц моложе и старше 50 лет.

3. Изучить корреляцию ФР с характеристиками артериального русла у пациентов ИБС разного возраста, а также выявить параметры, обладающие высокой прогностической ценностью для диагностики ИБС.

4. Изучить динамику параметров локальной и региональной артериальной ригидности у больных, перенесших ИМпСТ, в зависимости от достижения / не достижения оптимальных значений ХС ЛПНП.

5. Оценить влияние эффективной липидснижающей терапии на качество жизни, клиническое состояние и отдаленный прогноз течения заболевания у пациентов, перенесших ИМпСТ.

Научная новизна. Впервые установлено, что поражение коронарного русла при СРСС ассоциировано с наличием большого количества ФР, среди которых обязательными являются гиперлипидемия и/или артериальная гипертензия (АГ), факультативными – абдоминальное ожирение и табакокурение.

Впервые у лиц с СРСС выявлены умеренные позитивные корреляции параметров липидного профиля со скоростными показателями и структурно-

функциональными параметрами ригидности и отрицательные – с показателями, отражающими эластичность артериальной стенки.

Впервые показано, что при СРСС увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в различных артериальных бассейнах и индексов жесткости характеризует степень поражение коронарного русла.

Установлено, что при СРСС толщина комплекса интима-медиа, DC, индекс жесткости β , R/L-PWV, L-/CAVI-1 с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют диагностировать коронарный атеросклероз.

Впервые отмечено, что параметры ригидности общих сонных артерий (ОСА), определяемые технологией радиочастотного анализа (RF), раскрывают дополнительные возможности для диагностики коронарного атеросклероза.

Впервые показаны существенные различия вазопротекции между высокоэффективной и относительно эффективной терапией аторвастатином у больных, перенесших ИМпСТ.

Теоретическая и практическая значимость. Выявлен мультипликативный эффект установленных ФР на артериальное русло, приводящий в молодом возрасте к СРСС.

Показано, что ряд биомаркеров обладает высокой прогностической ценностью в диагностике коронарного атеросклероза у пациентов ИБС молодого возраста, тогда как у лиц старше 50 лет они имеют меньшую специфичность, что обусловлено возрастными изменениями сосудистой стенки.

Установлено, что достижение рекомендованных значений ХС ЛПНП значительно чаще отмечалось на фоне приема высоких доз аторвастатина – 60,5 % против 37,8 % в группе средне-дозовой терапии.

Получены результаты, свидетельствующие о преимущественном влиянии высокоэффективной терапии аторвастатином на клиническое состояние пациентов и прогноз в постинфарктном периоде.

Снижение ХС ЛПНП до целевого уровня сопровождается нефро- и вазопротективным эффектом.

Методология и методы исследования. Исследование проводили на базе ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко» на кафедре терапии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Работа включала два этапа. Первый этап состоял в изучении СРСС у пациентов с доказанной ИБС. В рамках второго этапа у пациентов с ИМпСТ в течение 48 недель изучали клиническую ценность высокоэффективной гиполипидемической терапии аторвастатином по сравнению с больными, не достигшими целевого уровня ХС ЛПНП. Всем включенным в исследование лицам определяли лабораторные показатели, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), оценивали сосудистую ригидность методами объёмной сфигмографии, аппланационной тонометрии, ультразвуковое исследование (УЗИ) ОСА с применением технологии RF, а так же изучали ФЭ с использованием потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией. Так же оценивали клинический статус и качество жизни с помощью опросников – аналогово-визуальной шкалы (АВШ), Сиэтлского вопросника, Миннесотского вопросника, шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), теста с 6-и минутной ходьбой. COMPLAINTность пациентов оценивали по шкале Мориски–Грина

Положения, выносимые на защиту:

1. Раннее сосудистое старение у лиц моложе 50 лет ассоциировано с длительным негативным комплексным воздействием факторов риска на архитектуру артериальной стенки, приводящим к диффузному атеросклерозу и ИБС.
2. Своевременная диагностика поражения коронарного русла у лиц моложе 50 лет возможна неинвазивными инструментальными методами, отражающими по биомаркерам состояние сосудистой стенки и степень тяжести атеросклероза коронарных артерий.
3. Высокоэффективная терапия аторвастатином у пациентов, перенесших ИМпСТ, оказывает позитивное влияние на структурно-

функциональные свойства артерий и обуславливает более благоприятный прогноз течения постинфарктного периода.

Степень достоверности представленных данных. Достоверность результатов настоящего диссертационного исследования подтверждается достаточной базой данных (257 человек), репрезентативной выборкой обследованных по основным антропометрическим и клиническим параметрам; сопоставимостью и однородностью обследованных групп; качественным и количественным анализом исходных данных и полученных результатов с использованием различных статистических методов в соответствии с распределением параметров и поставленными задачами. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными и опубликованными исследованиями.

Автор самостоятельно проводил набор и обследование пациентов ИБС и здоровых лиц (клинический осмотр, сбор жалоб и анамнеза, анализ историй болезни и заключений лабораторно-инструментальных обследований, выполнял инструментальные исследования, изучил современную научную литературу по теме диссертационной работы, провел статистическую обработку полученных данных, оформил результаты исследования, включая написание текста настоящей диссертации.

Апробация результатов диссертационного исследования. По теме диссертационного исследования напечатано 30 работ, из них 5 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Результаты и материалы диссертационной работы доложены на конгрессах и научно-практических конференциях: VII Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2015» (Москва 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; Москва 2018), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015), Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2017, 2018), EuroPrevent Congress (Lisbon, 2015; Malaga, 2017), European Meeting on Hypertension and

Cardiovascular Protection (Milan, 2015, 2017), Acute Cardiovascular Care 2018 (Milan, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты настоящего диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко» кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии и ГБУЗ «Клиническая больница № 6 имени Г. А. Захарьина» кардиологического отделения № 3, а также используются в образовательном процессе кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет».

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа соответствует инициативному плану кафедры терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» «Комплексные методы изучения биомеханики и электрофизиологии сердечно-сосудистой системы».

Структура и объем диссертации. Диссертация включает следующие части: введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, дальнейшие перспективы разработки темы и библиографический список (201 источников: 37 – отечественных, 164 – иностранных). Работа изложена на 159 страницах, иллюстрирована 38 рисунками и 20 таблицами.

ГЛАВА 1. РАННЕЕ СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

1.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

В настоящее время в Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 53,5 % [26, 36]. Установлено, что в развитых странах ССЗ атеросклеротического генеза остаются основной причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в ближайшее десятилетие они угрожают стать основной причиной летальности в развивающихся странах [37].

Известно, что атеросклеротические изменения становятся клинически значимыми с возрастом, но действительно ли это заболевание только пожилых людей? Первые признаки атеросклероза могут присутствовать уже у детей [188]. Тем не менее прогрессирование заболеваний отмечается в 50–60 лет [193].

Артериальное русло обладает проводящей и буферной функциями [184]. От сопротивления сосудистой стенки и диаметра артерии зависит транспортная функция. Проводящая функция нарушается из-за спазма или окклюзии сосуда. С помощью буферной функции происходит превращение потока крови в ламинарный кровоток. Данная функция нарушается в результате изменения растяжимости артериальной стенки [57].

Однако биомеханика артериальной системы – процесс комплексный, отдельный участок сосудистого русла обладает собственной степенью податливости и растяжимости. Эластическая способность артерий уменьшается от центральных сосудов к периферии. Таким образом, дистальные артерии у здоровых лиц жестче проксимальных, в результате чего происходит увеличение давления в сердечно-сосудистой системе от сердца к периферии. Эти особенности обусловлены молекулярной, клеточной и гистологической

структурой артериальной стенки [112]. Поэтому у артерий каждого типа разная структурно-функциональная эволюция в процессе старения и, следовательно, различная степень значимости в развитии ССЗ [87].

Функциональные, механические и структурные свойства сосудистой стенки постепенно ухудшаются с возрастом [107]. Сосудистое старение характеризуется эндотелиальной дисфункцией (ЭД), расширением просвета сосуда, утолщением комплекса интима-медиа (ТКИМ) и нарастанием жесткости артериальной стенки, т.е. изменениями, связанными с доклиническим атеросклерозом и представляющими собой «тканевые маркеры» сердечно-сосудистого риска [135].

При нормальном процессе старения повышение артериальной ригидности обусловлено увеличением коллагена в стенке сосуда и снижением содержания эластина, а также нарушением эндотелий-опосредованной вазодилатации [107, 174]. При этом происходит дилатация преимущественно восходящего отдела аорты без расширения дистальных мышечных артерий [75, 107, 114]. Данная закономерность объясняется утолщением интимы и возрастанием нагрузки на медию, как следствие, развивается эффект усталости эластиновых волокон, что способствует «износу» мышечного слоя артерий. После длительного воздействия давления и растяжения эластические волокна постепенно замещаются более жесткими коллагеновыми [133]. Это приводит к нарушению структурно-функционального отношения и увеличению гликирования конечных продуктов и предрасполагает к реконфигурации свойств артериальной стенки в сторону жесткости [73, 91, 110].

Описанные изменения не возникают в дистальных артериях мышечного типа и артериолах. Такая резистентность обусловлена более низкой нагрузкой давлением и модуляцией медиальных гладкомышечных клеток сосудов, которые присутствуют в большем количестве, чем в крупных центральных артериях [73, 133]. Это приводит к уменьшению пульсового давления амплификации [77].

Еще одним звеном сосудистого старения является хроническое воспаление, индуцированное отложением липидов и началом атеросклеротических процессов. Маркеры воспаления С-реактивный белок (СРБ) и первичные провоспалительные цитокины TNF α и IL6 – связаны с морфологическими изменениями атеросклеротического характера и повышенной жесткостью сосудов. Это проявляется в виде различных механизмов, таких как ЭД, высвобождение матриксных металлопротеиназ, усиление кальцификации, изменение состава протеогликанов и состояния гидратации, клеточной инфильтрацией вокруг сосудистой сети, которые ведут к нарушениям в сосудистой стенке [156].

Также старение связано с постепенным снижением целостности эндотелиального барьера и ухудшением функции эндотелия (ФЭ) [146]. Эндотелиальная дисфункция при старении возникает из-за окислительного стресса, недостаточности оксида азота (NO), хронического воспаления и активации апоптотических сигнальных путей [197]. Барьерное положение эндотелия играет важную роль в поддержании ламинарного кровотока и селективной проницаемости для жидкостей, белков и питательных веществ [146]. Баланс молекул, синтезированных и высвобождаемых из тонкого слоя эндотелиальных клеток, регулирует вазомоторный тонус и ингибирует коагуляцию, пролиферацию и воспаление [116]. Эндотелиальная дисфункция является одной из основных движущих сил начала и прогрессирования возрастных изменений, таких как атеросклероз, атеротромбоз и артериальная гипертензия [54].

Можно предположить, что сосудистое старение и кардиоваскулярные заболевания связаны общими клеточными механизмами. Возрастные изменения крупных артерий в основном описываются как результат атеросклеротических процессов, вызванных временем, механическим и биохимическим влиянием различного происхождения. При этом конечным продуктом старения и ухудшения сосудистой функции является развитие ряда ССЗ в результате атеросклеротического поражения. Интересно, что

патофизиологическая связь между этими двумя процессами также может быть установлена, если отталкиваться от роли эндотелия и эндотелий-опосредованных метаболических и биохимических функций [97]. Артериосклероз с его гемодинамическими последствиями (повышением сосудистой ригидности, увеличением отраженной волны, снижением амплификации) приводит к прогрессированию атеросклероза и поражению органов-мишеней: сердца, почек, мозга [107].

Атеросклероз – патологическое состояние интимы с формированием атеросклеротической бляшки с последующей окклюзией артерии. Артериосклероз – изменение меди, проявляющееся увеличением содержания коллагена, гиперплазией, гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов и кальцификацией, что приводит к утолщению артериальной стенки и повышению ригидности. И хотя связь между степенью сосудистой жесткости и атеросклеротическим поражением доказана [158], тем не менее взаимосвязь этих процессов изучена недостаточно.

Таким образом, сосудистое старение, артериосклероз и атеросклероз находятся в тесном контакте. Увеличивающийся возраст – это независимый фактор риска развития артериосклероза и атеросклероза, связанных с биологическим старением [135, 204].

1.2. СИНДРОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

Сосудистое старение описывается как постепенный процесс, включающий биохимические, ферментативные и клеточные изменения сосудистого русла и модификацию маркеров, которые модулируют их. У предрасположенных к преждевременному старению людей этот процесс ускоряется, что приводит к ряду признаков, которые интегрированы в состояние, характеризующееся как Early Vascular Aging (EVA) [176].

Концепция СРСС предложена в 2008 г. [142]. Считается, что преждевременное старение сосудистой стенки определяется не только влиянием ФР, но и программой пренатального развития [141].

Значительную роль в процессе ускоренного старения играет программирование плода. Независимо от снижения выработки эластина внутриутробно или в постнатальном периоде, у детей, рожденных с низким весом, повышен риск развития ССЗ [80, 87, 110, 142, 143]. Существует еще несколько важных компонентов формирования этого явления, в частности, метаболизм глюкозы зависит от чувствительности тканей к инсулину и функции β -клеток поджелудочной железы [90], гемодинамики [176], нейроэндокринной регуляции [180] и функции почек [93].

Повышение жесткости артерий, утолщение их стенки, ЭД у разных людей происходят с разной скоростью, определяя индивидуальный для каждого человека профиль старения, который может оцениваться как благоприятный или неблагоприятный. Принципиально важна информация о наличии патологических влияний на состояние артерий, ускоряющих артериосклеротические изменения сосудистой стенки, а также ухудшающих ее биохимические и метаболические свойства, увеличивая риск развития ССЗ. Традиционные кардиоваскулярные ФР (АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД), курение), взаимодействуя с возрастными изменениями, модулируют их и способствуют образованию атеросклеротических бляшек. Известно, что комбинация различных сердечно-сосудистых ФР приводит к более раннему и выраженному прогрессированию сосудистого старения [178].

Высокое артериальное давление (АД) играет ключевую роль в структурной перестройке стенки артерий и наряду с возрастом является одной из основных детерминант сосудистой ригидности. В исследованиях возросшая жесткость артерий предшествовала повышению АД [100]. Высокое АД способствует увеличению коллагеновых волокон в крупных артериях эластического типа, приводя к гипертрофии гладкомышечных клеток, индуцируя ремоделирование сосудов [91, 128] и формируя порочный круг [111].

В настоящее время ССЗ часто связаны с метаболическими нарушениями, которые, в свою очередь, ассоциированы с ожирением, но данные крупных эпидемиологических исследований [49] продемонстрировали, что не у всех лиц с повышенной массой тела имеются выраженные метаболические нарушения. Так, около 40 % имели нормальные показатели углеводного и липидного профиля и АД, и, наоборот, около 30 % с нормальной массой тела имели инсулинорезистентность и дислипидемия [48]. Таким образом, выделяют кардио-метаболически благоприятный и кардио-метаболически неблагоприятный фенотипы. К группе «метаболически здорового профиля» относят лиц, имеющих повышенную массу тела, но при этом у мужчин окружность талии (ОТ) < 102 см, а у женщин ОТ < 88 см и отсутствуют метаболические ФР. Для кардио-метаболически нездорового фенотипа характерно наличие повышенной массы тела, абдоминальное ожирение и ФР [48].

Еще один фактор развития СРСС – дислипидемия, способствующая повышению артериальной ригидности, центрального АД и снижению продукции оксида азота. Наличие атеросклероза на фоне гиперхолестеринемии в ранние стадии ассоциировано с напряжением стенки артерий из-за обилия пенистых клеток, а затем с постепенным увеличением жесткости с волокнистой пролиферацией и кальцификацией. Доказано, что структурные свойства стенки аорты изменяются при прогрессировании атеросклероза [118].

Таким образом, установлено, что для мониторинга кардиоваскулярной патологии недостаточно изучения традиционных ФР. Установлено, что около 50 % пациентов с доказанной ИБС не имеют ни одного из них [61, 107, 188, 193]. Атеросклероз у молодых людей, может быть следствием не только воздействия традиционных ФР, но и EVA.

Было высказано любопытное предположение, что сама по себе артериальная жесткость может внести свой вклад в процесс старения сосудов [95, 110]. Так, дисфункция медиального слоя, опосредованная прогрессирующей потерей гладкомышечных клеток, без влияния воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия способствует ускоренному

развитию старения. Возрастные изменения сосудов усиливаются при недостаточной эффективности регенеративных процессов артериальной стенки [85, 138].

Таким образом, сосудистая система проходит через определенный набор биологических изменений, связанных с хронологическим старением [110]. Вместе с этим старение ускоряет степень сосудистых повреждений и «изнашивание» механизмов восстановления, усиливая кумулятивное повреждение артериальной стенки [107]. В результате увеличения жесткости крупных артерий ход волны давления и ее отражение от дистальных участков происходят быстрее, и к сердцу она возвращается не во время диастолы, а в конце систолы. Как следствие, увеличивается центральное систолическое (САД), пульсовое АД (ПАД), возрастает постнагрузка на сердце [195]. Прирост амплитуды и длительности отраженной волны оказывает влияние на левый желудочек, способствуя его гипертрофии, диастолической дисфункции, увеличению времени напряжения миокарда и его потребности в кислороде, в результате чего нарушается коронарный кровоток и может развиваться хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [186] (рисунок 1.1).

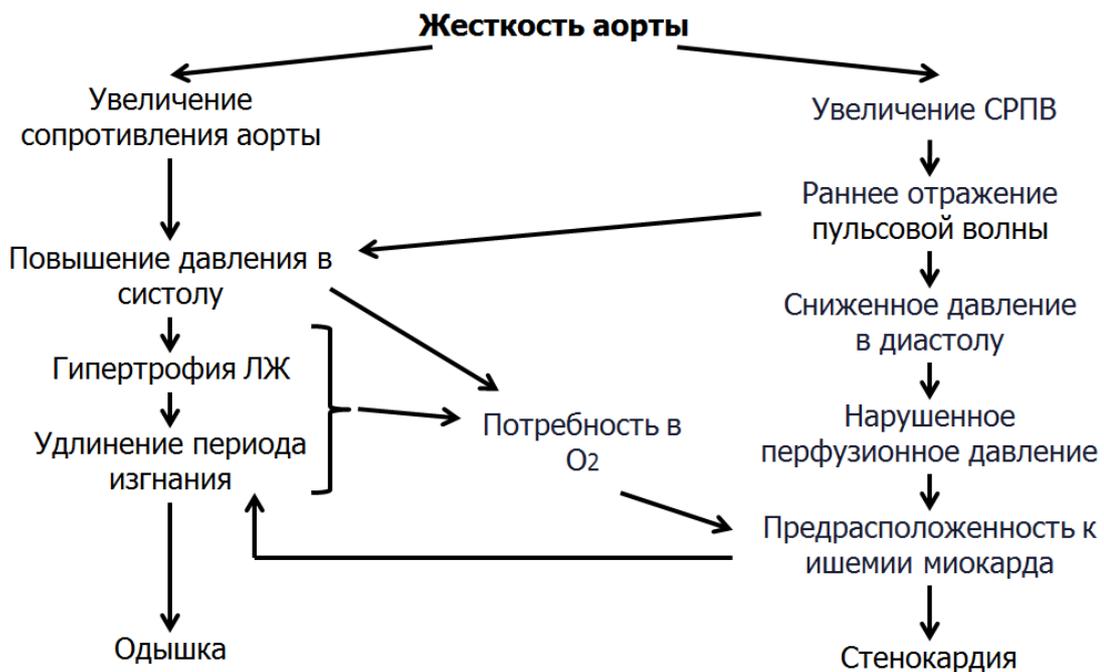


Рисунок 1.1 – Связь синдрома EVA с сердечно-сосудистой патологией

Примечание. Cunha P. G., Olsen M. H., Early vascular aging (chapter 24), 2015.

Это свидетельствует о необходимости своевременной диагностики параметров раннего старения сосудов, отражающих повышенный риск развития ССЗ: увеличение ригидности, прирост центрального АД, уменьшение амплификации. Но на сегодня еще нет четких критериев, характеризующих EVA. Необходимо отметить, что «ранние» выявленные маркеры для врача-клинициста могут оказаться «поздними» для состояния артериального русла пациента [107, 134].

1.3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

Поиск признаков, позволяющих предположить развитие старения сосудов (особенно преждевременного), представляет трудность для врача-клинициста. Продолжаются споры по поводу определения синдрома ускоренного старения, в том числе компонентов синдрома гемодинамического старения [140] и признаков повреждения артериальной стенки [136, 143]. Для практических целей необходим двойной набор информации: тот, который сообщается пациентом (т.е. симптомы, которые должны побуждать к дальнейшему исследованию сердечно-сосудистой системы), и данные, полученные врачом во время обследования.

Было предложено несколько показателей артериального повреждения, которые доступны для определения EVA. Роль каротидно-феморальной СРПВ (СРПВкар-фем) в качестве «золотого стандарта» оценки артериальной ригидности широко признана [62, 127, 194]. СРПВкар-фем – тканевой биомаркер, который доказал независимую прогностическую ценность для развития ССЗ, помимо традиционных ФР и шкал оценки риска [127, 167]. Кроме того, его предиктивное значение выше, чем у других субклинических показателей повреждения органов у лиц с более низким сердечно-сосудистым риском [181, 200]. Проведенный мета-анализ подтвердил возможность

реклассификации рисков на основе значений СРПВкар-фем, особенно в группах более молодого возраста (<50 лет) со средним риском [49].

ТКИМ общих сонных артерий отражает локальную центральную артериальную жесткость [4]. ТКИМ является важным предиктором сердечно-сосудистых событий с чистым индексом реклассификации около 10 % в различных исследованиях [200]. Тем не менее в совместном проекте Prog-IMT предиктивной способности изменения ТКИМ между двумя измерениями с интервалом 4 года не существовало [120].

Еще один маркер оценки артериальной ригидности – индекс истинной сосудистой жесткости (CAVI), представляющий собой соотношение центральной и периферической жесткости, независящий от уровня АД во время его измерения. В связи с чем данный показатель подходит для рутинной оценки состояния сосудистого русла и расчета риска ССЗ. В настоящее время в проспективных исследованиях индекс CAVI рассматривают в качестве предиктора кардиоваскулярных событий [88].

Заслуживают все большего внимания и интереса со стороны профессионального сообщества и другие косвенные маркеры: индекс аугментации (мера возрастания давления и отраженной волны, которую следует интерпретировать с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и расстояния до места отражения), центральное аортальное САД и ПАД (отражение «истинного» давления, которому подвержены органы-мишени) [143].

European Reference Values Collaboration вносит свой вклад в обобщение принципов использования этих методов в клинической практике и получение эталонных значений для СРПВкар-фем [69], ТКИМ ОСА [75] и центрального АД [92]. Эти референтные значения были установлены в зависимости от возраста, пола, АД, что облегчает выявление признаков раннего сосудистого старения. При «нормальном» старении субъекта СРПВкар-фем будет увеличиваться с возрастом, но более резко у мужчин после 50 лет [39, 69]; индекс аугментации возрастает до 60 лет, после чего нелинейно сглаживается; давление амплификации с возрастом постепенно уменьшается [91, 92]. Для

врача-исследователя интересны и другие переменные. Так, снижение растяжимости восходящей аорты (обнаруженное с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у лиц моложе 50 лет было описано как раннее проявление артериальной ригидности в популяции с различными сердечно-сосудистыми ФР, но без заболеваний [162].

Таким образом, изучение сосудистого старения – это задача более точной оценки кардиоваскулярного риска для реклассификации лиц с низким и средним уровнем риска, когда прямые и косвенные показатели артериального повреждения указывают на несоответствие в процессе старения.

Сведения о связи риска с параметрами центральной гемодинамики позволят клиницисту определять сердечно-сосудистый риск каждого субъекта, сравнивая эти показатели с ожидаемыми значениями, уже установленными у здоровых лиц в зависимости от возраста, пола и уровня АД. Другие индексы и переменные, описанные выше, еще широко не используются или из-за своей новизны, или из-за отсутствия возможности применения при скрининговых обследованиях.

Из всего сказанного выше можно сделать вывод о критериях, позволяющих врачу идентифицировать людей с «нормальным» или «ускоренным» сосудистым старением, основываясь на СРПВкар-фем и других параметрах артериальной жесткости. Тем не менее продолжаются споры о том, где установить пределы для дифференциации этих состояний, достаточно использовать только СРПВкар-фем или следует учитывать и другие показатели. Основное внимание должно уделяться концепции изучения переменных, которые позволяют клиницисту оценить кумулятивное воздействие на субъекта многочисленных ФР, повреждающих стенку артерий, на основе фактических данных об изменении сосудистого русла [110, 138].

1.4. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ НА СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА

В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) отмечались клинические преимущества ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий, а также снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС [44].

Эффективный представитель группы статинов, один из первых продемонстрировавший возможность быстрого и эффективного лечения ССЗ – аторвастатин [90].

Результаты нескольких клинических исследований подтвердили целесообразность раннего назначения (24–96 ч после острого коронарного события) высоких доз аторвастатина. По данным MIRACLЮ на фоне 16-недельной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут, первичные конечные точки регистрировались у 14,8 % больных по сравнению с группой сравнения – 17,4 % [177]. В исследовании IDEAL у 8888 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) при применении аторвастатина 80 мг/сут зарегистрировано уменьшение риска смерти от ССЗ на 11 %, реваскуляризации коронарных артерий на 23 %, острого инфаркта миокарда (ОИМ) на 17 % ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами, принимавшими симвастатина 20 мг/сут ($p = 0,02$) [153].

Применение статинов после ИМпST оказывает благоприятное влияние на состояние артериальной стенки восстанавливает структуру и функцию эндотелия, сокращает объем липидного ядра и адгезию лейкоцитов, тромбоцитов, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов. Это приводит к уменьшению количества приступов стенокардии, снижению общей и сердечно-сосудистой смертности [177].

На сегодня установлено, что положительное действие аторвастатина обусловлено не только липидснижающими свойствами, но и рядом плейотропных эффектов [102]. К данным эффектам относится улучшение ФЭ,

антиоксидантное, противовоспалительное, антитромботическое действие и стабилизация атеросклеротических бляшек [168].

Высокие дозы аторвастатина уменьшают артериальную жесткость ОСА, о чем свидетельствуют результаты исследования ATHEROMA [169]. Пациентам с гиперлипидемией проводили МРТ ОСА и аппанационную тонометрию, обследования повторяли через 12 недель после рандомизации при назначении низкой или высокой дозы аторвастатина. Высокие дозы статинов значительно снижали уровень ХС ЛПНП, при этом через 12 недель коэффициенты податливости и растяжимости ОСА оказались значительно выше в группе принимавших высокие дозы по сравнению с группой, получавшей низкие дозы [169].

В другом исследовании на фоне приема амлодипина состояние артериальной стенки улучшалось на 26 %, при комбинации с аторвастатином на 38 %. Это свидетельствует не только о гиполипидемическом действии аторвастатина на артериальную стенку, но и о его плеiotропном эффекте [106].

В ряде проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по данным повторных УЗИ периферических артерий и ангиографических исследований показано, что длительная терапия статинами замедляет прогрессирование и приводит к регрессу атеросклеротических изменений в артериях различного калибра [3].

Не всегда стабилизация и регресс атеросклеротических бляшек обусловлены снижением общего холестерина (ОХС), а могут быть связаны с уменьшением экспрессии матриксных металлопротеиназ [38, 65]. Так, по данным нескольких исследований, у пациентов после ОИМ на фоне приема аторвастатина отмечалось утолщение покрышки атеросклеротической бляшки и даже обратное развитие атеротомы по данным внутрисосудистого УЗИ на 13,1 %, ассоциированное со снижением ХС ЛПНП [148].

У 328 больных ИБС, в течение 18 месяцев принимавших аторвастатин 80 мг/сут, на фоне снижения ХС ЛПНП на 46,3 % не регистрировалось прогрессирование коронароатеросклероза по данным внутрисосудистого УЗИ:

–0,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) – 2,4–1,5 %) ($p = 0,98$), бляшка уменьшилась на 5,6 мм², а просвет артерий увеличился на 2,1 мм² ($p = 0,02$) [132]. По результатам исследования ASTEROID, лечение высокими дозами статинов сопровождалось снижением ХС ЛПНП на 53 % и повышением ХС ЛПВП на 15 %, что было ассоциировано с регрессом атеросклеротических бляшек коронарных артерий на 6,8 % [46].

Также доказано улучшение ФЭ на фоне приема статинов [177]. Данное позитивное действие обусловлено активацией протеинкиназы Akt, увеличением экспрессии NO-синтетазы и выработки оксида азота [151]. Данный эффект является не липидобусловленным, что подтверждается данными исследования, в котором после суточного приема 80 мг аторвастатина отмечалось улучшение эндотелиальной функции [108].

Также на ФЭ положительный эффект оказывает антиоксидантная активность, обусловленная подавлением свободных радикалов [108]. Это подтверждается в исследовании RECIFE, по результатам которого уменьшение уровня ОХС на 23 % и ХС ЛПНП на 33 % сопровождалось приростом ФЭ на 42 % [72].

Вместе с тем клинические испытания, в которых изучалось потенциальное влияние статинов на СРПВ и интенсивность волны отражения, дали противоречивые результаты [96, 122, 149, 150]. В большинстве исследований статины уменьшали СРПВ в разных сегментах артериального русла, однако в некоторых работах не было показано положительных влияний статинов или сообщалось об увеличении жесткости [123, 150, 207]. В частности, действие статинов на центральные гемодинамические параметры изучали с помощью оценки функции артериальной стенки в липидснижающем исследовании (SAFE-LLA), которое включало 891 участника. Через 3,5 года пациенты, получавшие аторвастатин, имели индекс аугментации и центральное аортальное давление, аналогичные контрольной группе [207].

Опосредованное влияние аторвастатина на параметры центральной артериальной волны было оценено в исследовании ASCOT у пациентов с АГ

[123], в котором терапия аторвастатином была связана с уменьшением уровня каротидного индекса аугментации и САД в ОСА по сравнению с группой контроля. В другом РКИ 50 пациентов с гипертонической болезнью и гиперхолестеринемией были выделены в группы для приема 10 мг аторвастатина или плацебо в течение 26 недель. Полученные результаты свидетельствовали о снижении СРПВкар-фем, САД и ПАД в группе аторвастатина, по сравнению с группой плацебо, что указывает на снижение артериальной ригидности и давления в аорте у лиц, принимавших аторвастатин [101].

Плейотропные эффекты статинов также ассоциированы с противовоспалительным действием. Уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений связано с блокадой растворимого протеина sCD40L [104], снижением экспрессии интерлейкинов [203] и активацией лейкоцитов, регрессом уровня СРБ [160], ингибированием формирования мевалоната [124], и изопреноидов, что приводит к блокированию воспалительных белков Rho, Rab и РАН [104].

Известно, что увеличение амилоида А и СРБ ассоциировано с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий [164]. По результатам MIRACL, терапия аторвастатина в высоких дозах сопровождалась уменьшением значений сывороточного амилоида А на 13 % и СРБ на 34 %, что было связано с сокращением случаев кардиальных событий [177]. Доказано, что на фоне приема статинов отмечается регресс СРБ в плазме крови независимо от уровня ОХС [56, 189].

Статины активируют фибринолиз, подавляют прокоагуляционную активность крови, тем самым проявляют свой антитромботический эффект. По данным Sanguigni et al. [172], уже после трех дней приема аторвастатина в минимальной дозе регистрировалось уменьшение CD40-лиганд-медиаторов. Известно, что статины способствуют антитромбоцитарному действию посредством стимуляции образования NO, блокирования формирования

тромбоксана А₂ и изопростана [172]. В настоящее время точно не установлено, является этот эффект липидобусловленным или плейотропным [56,189].

Поскольку аторвастатин рекомендуется применять пожизненно, необходимо отметить, что частота развития побочных эффектов статинов достоверно не отличается от группы плацебо и не зависит от дозы назначенного препарата [47, 58, 66, 73, 154, 159, 173].

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что побочные эффекты, развивающиеся на фоне приема статинов, возникают редко и являются обратимыми.

Несмотря на успехи современной кардиологии по ведению и оказанию помощи пациентам с ИБС остается критически опасная вероятность развития у них повторных острых сосудистых событий. Поэтому особое внимание уделяется регулярному применению статинов, что позволяет значительно снизить шансы развития кардиоваскулярных осложнений. Данная группа препаратов обладает не только липидснижающими свойствами, но и плейотропными [44, 167].

Вместе с тем безусловный интерес представляют исследования влияния статинотерапии на динамику структурно-функциональных свойств артериальной стенки у больных ИБС. В настоящее время не существует специфической терапии, направленной на жесткость аорты. Некоторые данные говорят о положительном влиянии статинов на состояние и функцию аорты, помимо липидснижающего действия. Вероятно, эти эффекты обусловлены противовоспалительным и антиоксидантным действием данной группы препаратов, предотвращающим преждевременное клеточное старение. Между тем вопрос о том, какие звенья вазопротекции обусловлены плейотропными эффектами, а какие связаны с уровнем липидов, изучен недостаточно. Также на сегодня мало исследовано влияние длительной высокодозовой терапии статинами у больных, перенесших ИМпST, на локальную и региональную артериальную ригидность. Не исследована взаимосвязь достижения целевого уровня ЛПНП с вазопротективным действием аторвастатина на различные

сегменты артериального русла. Изучение указанных аспектов статинотерапии будет способствовать углублению представлений о значении этой группы лекарственных средств в первичной и вторичной профилактике ССЗ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Открытое, проспективное, сравнительное, одноцентровое, контролируемое клиническое исследование проводили на базе ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко» на кафедре терапии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Протокол исследования и образцы исходной документации одобрены локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета. Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие.

Всего обследован 201 пациент с различными вариантами течения ИБС: 148 (73,6 %) мужчин и 53 (26,4 %) женщины, средний возраст составил $52,3 \pm 8,9$ года.

На этапе изучения EVA обследован 201 больной ИБС, критериями включения являлись:

- возраст от 35 до 65 лет;
- ОИМ, верифицированный изменениями на ЭКГ, наличием диагностически значимого повышения кардиоспецифических ферментов, данными коронароангиографии (КАГ);
- нестабильная стенокардия (прогрессирующая, впервые возникшая), обоснованная появлением/прогрессированием клинических проявлений, изменениями на ЭКГ, отсутствием повышения маркеров некроза миокарда, данными КАГ;
- стабильная стенокардия, подтвержденная нагрузочными пробами, стресс-визуализирующими исследованиями, данными КАГ.

Основные критерии исключения:

- тяжелые сопутствующие заболевания;
- ХСН III–IV функциональный класс (ФК);
- нарушения кровообращения мозга за прошедшие 6 месяцев;
- СД 1 и 2 типа;
- неконтролируемая АГ;
- хроническая болезнь почек (ХБП) (выше 3а стадии);
- тяжелые и пароксизмальные формы нарушения сердечного ритма и проводимости.

Первичный ОИМ был диагностирован у 38 больных; нестабильная стенокардия – у 57; 17 пациентов имели в анамнезе стабильную стенокардию III–IV ФК, перенесенный ОИМ в анамнезе отмечен у 9 человек.

Диагноз АГ подтверждали данными анамнеза и результатами 3-кратного офисного измерения АД. Степень и стадию устанавливали с учетом рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО) [30].

Для решения поставленных в работе задач, включенных в исследование больных сгруппировали в зависимости от количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий.

При проведении КАГ на ангиографе General ElectricInnova 2100IQ оценивали ствол левой коронарной артерии, переднюю нисходящую, огибающую, правую коронарную артерии. После проведения КАГ больных разделили на три когорты. Группу 1 составили 64 человека – 39 мужчин (60,9 %) и 25 женщины (39,1 %) без гемодинамически значимых стенозов (ГЗС) коронарных артерий (ГЗС_{1<50} %). В группу 2 вошли 80 пациентов – 68 мужчин (85 %) и 12 женщин (15 %) – с ГЗС одной венечной артерии (ГЗС_{1>50} %). Группу 3 сформировали из 57 больных – 41 мужчина (71,9 %) и 16 женщин (28,1 %) с ГЗС двух и более сосудов сердца (ГЗС_{2>50} %) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика групп больных ($n = 201$)

Показатели	ГЗС _{1<50 %} ($n = 64$)	ГЗС _{1>50 %} ($n = 80$)	ГЗС _{2>50 %} ($n = 57$)
	1	2	3
Возраст (лет)	54,5 (42; 62)	50,9 ± 8,4	52 (48; 61)
Рост (см)	169,3 ± 9,1	172 (169; 176)	173 (167; 178)
Масса тела (кг)	79,6 ± 14,3	80,2 ± 11,5	83,1 ± 10,9
Индекс массы тела (кг/м ²)	26,8 ± 3,7	27,4 (24,5; 29)	28,5 (24,5; 30,4)
ЧСС (уд/мин)	65 (64; 70)	68 (65; 74)	69,4 ± 6,3
Систолическое АД (мм рт.ст.)	115 (110; 130)	115 (110; 125)	120 (120; 130)
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	70 (70; 80)	76 (70; 80)	75 (65; 80)
Абдоминальное ожирение (ОТ: у женщины > 88 см, у мужчин >102 см)	36 (56,3 %)	51 (63,8 %)	41 (71,9 %)
Табакокурение	13 (20,3 %)	53 (66,3 %) ^{*1-2}	29 (50,8 %) ^{*1-3}
Стаж курения (лет)	19 ± 6,4	29 (20; 35)	28,8 ± 9,5
Отягощенная наследственность	30 (46,8 %)	38 (47,5 %)	33 (57,9 %)
АГ	40 (62,5 %)	49 (61,3 %)	42 (73,7 %)
Длительность АГ (лет)	4 (2; 8)	6 (4; 10)	9 (4; 12)

Примечание. Здесь и далее по тексту: при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) и 25 – и 75 – межквартильными процентилями, при симметричном – средней величиной и стандартным отклонением ($M \pm SD$); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Среди пациентов без ГЗС коронарных артерий 11 (17,2 %) больных постоянно принимали антигипертензивные препараты, нерегулярно лечились 17 (26,5 %) человек; 36 (56,3 %) пациентов до включения в исследование терапии не получали. В группе с ГЗС одного венечного сосуда регулярно принимали препараты 7 (8,8 %) больных, периодически – 10 (12,5 %), не лечились – 63 (78,8 %) человека. Лица с ГЗС двух и более коронарных артерий постоянно лечились в 36,8 % (21 человек), нерегулярно принимали препараты 11 (19,3 %) человек; 25 (43,9 %) больных до включения в исследование терапии не получали.

Контрольная (К) группа состояла из 56 здоровых лиц в возрасте 47 (42; 59) лет, среди них 26 мужчин (46,4 %) и 30 женщин (53,6 %), не имеющие жалоб, анамнеза и результатов физикально-лабораторно-

инструментальных исследований, свидетельствующих о наличии кардиоваскулярных заболеваний и/или патологии других систем.

У здоровых лиц средний рост составил $169,8 \pm 12,3$ см; масса тела $74,6 \pm 11,2$ кг; индекс массы тела (ИМТ) – $24,6$ ($22,3$; $26,8$) $\text{кг}/\text{м}^2$. Значения САД и диастолического АД (ДАД) – 120 (115 ; 125) и 70 (65 ; 80) мм рт.ст., ЧСС – 67 (64 ; 75) уд/мин. Семейный анамнез кардиоваскулярных заболеваний зарегистрирован у 12 человек (21,4 %); абдоминальное ожирение – у 7 (12,5 %).

Дизайн первого этапа настоящей работы представлен на рисунке 2.1.

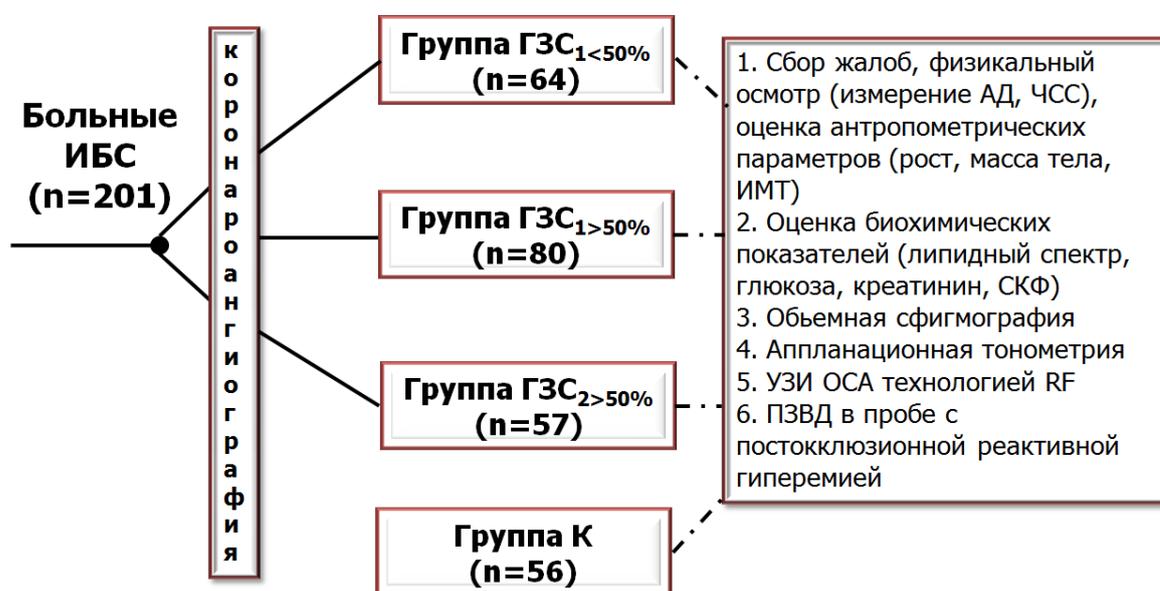


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования первого этапа

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Во второй части работы изучение влияния статинов на сосудистую ригидность у 80 пациентов с ИМпСТ (68 (85 %) мужчин и 12 (15 %) женщин) с ГЗС одной коронарной артерии, проводилось в рамках исследования «КОНТРАСТ», идентификационный номер клинического испытания – NCT02590653 (clinicaltrials.gov).

Критериями включения являлись:

- 2–4-е сут ИМпСТ;
- возраст больных от 35 до 65 лет;

- наличие ГЗС (более 50 %) одной венечной артерии, по результатам КАГ.

Критериями исключения являлись:

- повторные ОИМ;
- ГЗС (более 50 %) двух и более венечных сосудов и более 30 % ствола левой коронарной артерии;
- ХСН в анамнезе III–IV ФК;
- неконтролируемая АГ;
- тяжелые и пароксизмальные формы нарушения сердечного ритма и проводимости;
- ХБП выше 3а стадии;
- активные заболевания печени или повышение активности «печеночных» ферментов более чем в 3 раза, или увеличение уровня билирубина в 1,5 раза и более;
- индивидуальная непереносимость статинов;
- другая тяжелая сопутствующая патология, исключающая возможность участия в исследовании.

Пациенты были рандомизированы методом генерации случайных чисел на группы:

- группа сравнения «С» – при выпадении четного номера, пациенты принимали аторвастатин 20 мг/сут;
- основная группа «О» – при выпадении нечетного номера, пациенты принимали аторвастатин 80 мг/сут.

После выхода рекомендаций по дислипидемии ESC/EAS (2016) [75], пациенты включались в основную группу без предварительной рандомизации.

До включения в исследование пациентам сообщалось о целях проводимого исследования, методах обследования и о частоте визитов в центр.

Лица, согласившиеся на участие в исследовании, подписывали информированное согласие.

Терапию начинали в первые 24–96 ч ИМпСТ, длительность наблюдения и лечения пациентов составила 48 недель. В исследовании использовали Аторвастатин–ТЕВА® (Израиль). Компания ТЕВА® не спонсировала настоящее исследование и публикацию результатов.

Приверженность к терапии оценивали по результатам подсчета выданных и принятых таблеток.

На каждого пациента была оформлена индивидуальная регистрационная карта с указанием данных о больном, результатов проведенных визитов и процедур. Дизайн второго этапа настоящей работы представлен на рисунке 2.2.

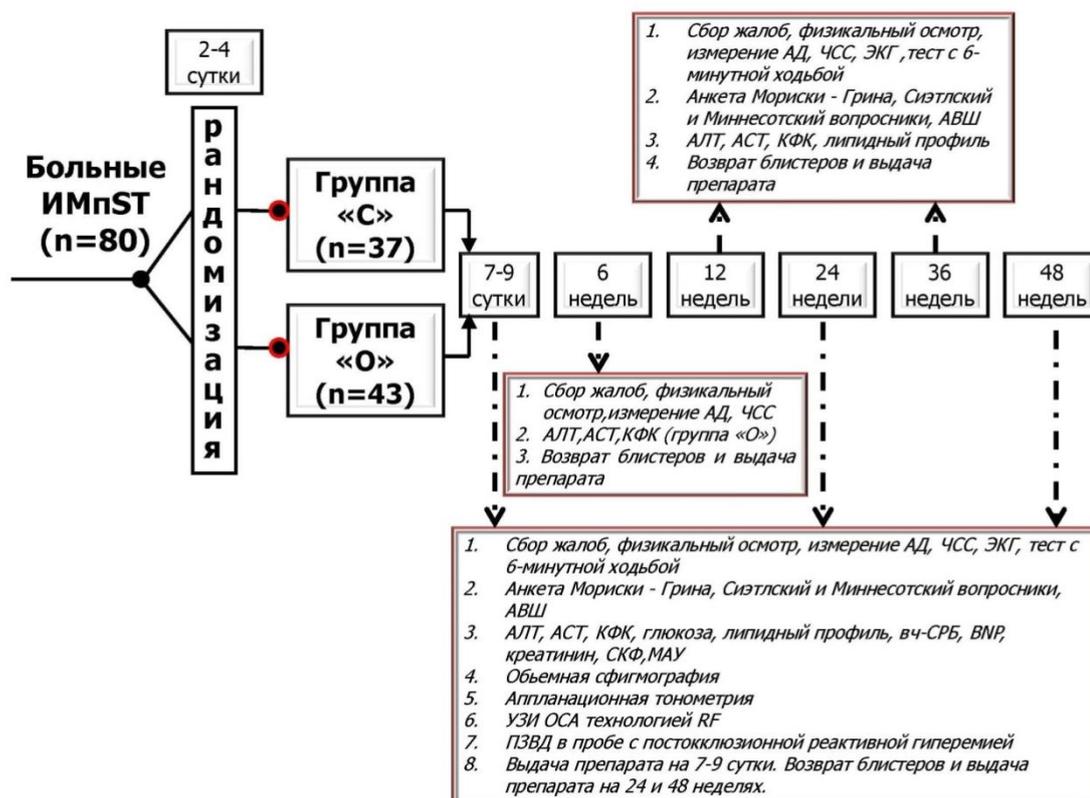


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, BNP – мозговой натрийуретический пептид, МАУ – микроальбуминурия.

Причины выбывания из настоящего исследования: один пациент умер на 16-е сут по причине разрыва сердечной мышцы; один больной умер на 10-м месяце наблюдения, причиной смерти стала острая сердечная недостаточность, один пациент не смог посещать центр, тем не менее с ним осуществлялись телефонные контакты.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЧСС определяли за 60 секунд аускультативным методом в покое в положении сидя, АД измеряли с помощью сфигмоманометра HealthCare трехкратно с подсчетом среднего значения [32].

Оценку биохимических показателей проводили прибором OLYMPUS AU400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония). Лабораторное исследование включало определение глюкозы, ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), креатинина и расчета по формуле скорости клубочковой фильтрации (СКФ) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД–ЕPI) [106].

ЭКГ регистрировали с использованием компьютерного комплекса «Поли-Спектр» («НейроСофт, Россия») в 12 стандартных отведениях со скоростью 50 мм/с.

Региональную сосудистую ригидность изучали на приборе VS–1000 («Fukuda Denshi», Япония) **методом объемной сфигмографии.**

Объемная сфигмография, возникшая на основе плетизмографии, регистрирует колебания стенки сосуда, преобразованные в колебания объема исследуемого участка тела (конечности). Измерения проводят при одновременной регистрации пульса на общей сонной и бедренной артериях, плетизмограмм на руках и ногах, ЭКГ и фонокардиограммы. АД измеряется на

руках и ногах осциллометрическим методом [126]. Процедура проводилась согласно стандартным требованиям [201].

Особый интерес для оценки ремоделирования сосудистого русла имеет СРПВ (СРПВ – PWV – Pulse Wave Velocity).

Этот показатель отражает геометрию сосудов и их структурно-функциональные свойства. Он положительно коррелирует с жесткостью артерий и отрицательно с эластичностью.

Оценивали СРПВ в артериях преимущественно мышечного типа (B–PWV), в аорте (PWV), а также в артериях преимущественно эластического типа (R/L–PWV) [24].

Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) – сердечно-лодыжечный индекс, который отражает истинную артериальную жесткость и не зависит от АД.

Для определения отраженной пульсовой волны используют индекс аугментации (R–AI). Его определяют как связь между отраженной волной, фиксируемой на сонной и плечевой артериях во время систолы, и ударной волной, возникающей при нарастании давления в аорте.

Для диагностики патологии периферических артерий используется лодыжечно-плечевой индекс – ABI. R/L–ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, рассчитывается как соотношение значений САД на плече и лодыжке.

Также прибором рассчитывается биологический возраст по данным R/L–PWV, паспортного возраста обследуемого и стандартного статистического отклонения PWV [173] (рисунок 2.3).

Регистрация СРПВ является «золотым стандартом» изучения артериального русла, прирост значений данного параметра – маркер сердечно-сосудистого риска.

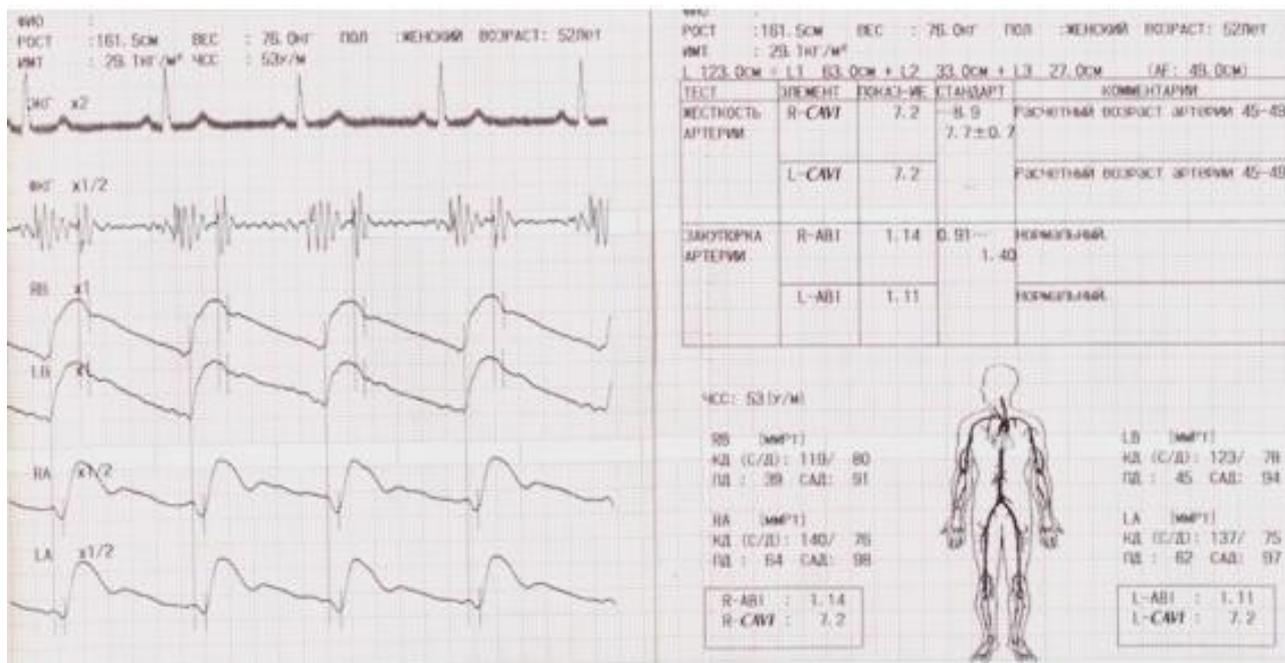


Рисунок 2.3 – Регистрация параметров региональной жесткости методом объемной сфигмографии прибором VS-1000

В настоящей работе СРПВкар-фем определяли методом **аппланационной тонометрии** с помощью прибора SphygmoCor («AtCor Medical», Австралия).

Перед проведением исследования для калибровки пульсовой волны измеряли офисное АД.

Метод аппланационной тонометрии включает в себя две программы: Pulse Wave Analysis (PWA) и Pulse Wave Velocity (PWV).

Первая позволяет определить СРПВ с помощью тонометрии лучевой артерии, после чего автоматически рассчитывается давление амплификации (AP), показатели центрального аортального давления: систолическое – САДао, диастолическое – ДАДао, пульсовое – ПАДао, среднее гемодинамическое – СрАДао.

Расчет параметров центральной гемодинамики обеспечивается преобразованием контурного анализа центральной пульсовой волны (рисунок 2.4), что обеспечивает более детальную характеристику состояния центральной гемодинамики [110].

С помощью программы PWV при последовательной записи пульсовых волн с общей сонной и бедренной артерий синхронно с каналом ЭКГ анализируется СРПВкар-фем.

Регистрация СРПВ проводится чрескожным датчиком на правой общей сонной и правой бедренной артериях при одновременной записи ЭКГ. СРПВкар-фем рассчитывается автоматически [110].

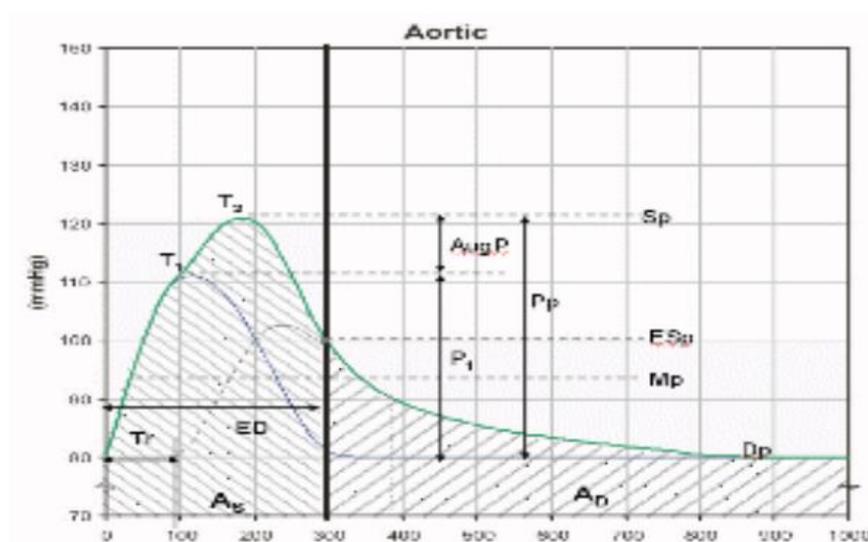


Рисунок 2.4 – Контурный анализ пульсовой волны

На сегодня большое значение имеет не только изучение СРПВ, но и оценка каротидной жесткости, так как прирост ТКИМ нередко сопряжен с увеличением сердечно-сосудистого риска.

В настоящее время относительно простым неинвазивным методом исследования сосудистой ригидности является УЗИ. К его преимуществам относят хорошую воспроизводимость результатов, а также качественный и количественный анализ минимальных изменений стенки сосуда [93].

Включенным в исследование лицам проводили **УЗИ ОСА с применением технологии RF** в положении пациента лежа на спине, на продольной проекции сосуда, на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации согласно Мангеймскому протоколу [184]. Использовался высокочастотный линейный датчик (13–14 МГц) ультразвукового сканера MyLab 90 («Esaote», Италия).

Технология RF представляет собой электронное преобразование эхо-сигнала, исходящего из прибора и отраженного от тканей организма. Метод заключается в анализе контура пульсовой волны, получаемой при радиочастотном отслеживании колебаний стенок артерий [143].

Технология RF включает два программных обеспечения: RF – Quality Intima Media Thickness (QIMT) и RF – Quality Arterial Stiffness (QAS).

После активации приложения «QIMT» на экране монитора появляется рамка, проводится оконтуривание стенок и измерение параметров – ТКИМ и диаметр ОСА (рисунок 2.5). Точность полученных результатов обеспечивается контрольными характеристиками (стандартное отклонение), позволяющими оценить правильность выведения сосуда и работы программы. Достоверность анализируемых показателей достигается с помощью средних значений (с разбросом абсолютных значений не более 20 %) последовательно записанных 6 кардиоциклов, включенных в протокол. На ультразвуковых сканарах MyLab в итоговом заключении исследования имеется таблица должных значений QIMT в соответствии с таблицей Ховарда (Howard) с поправкой на возраст, пол и расовую принадлежность. Значения данной таблицы получены на основании результатов исследования ARIC Study, в котором приняли участие 15792 здоровых лиц [64].

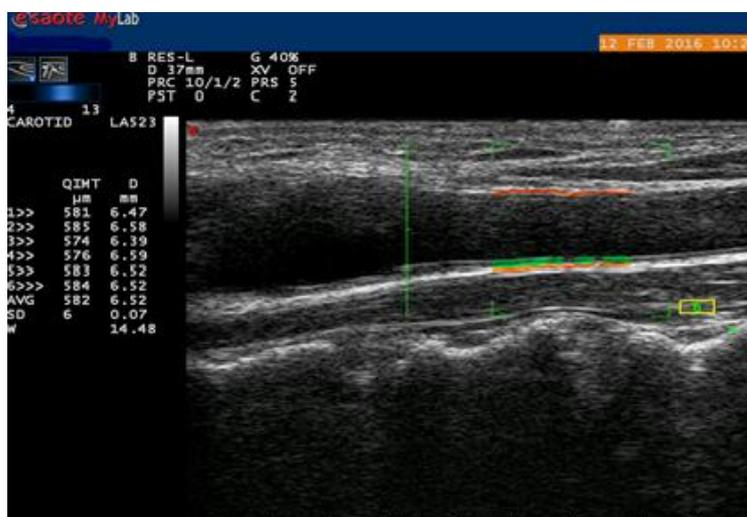


Рисунок 2.5 – Регистрация ТКИМ и диаметра ОСА программой RF-QIMT на аппарате MyLab 90

Вторая программа высокочастотного сигнала RF предназначена для оценки локальных параметров артериального давления и артериальной ригидности (RF-QAS).

На основании полученных кривых растяжения артериальной стенки (максимальный и минимальный диаметр) после калибровки по АД вычисляются показатели сосудистой ригидности (см. рисунок 2.5). Стандартное отклонение параметров колебаний артериальных стенок в последующих 6 кардиоциклах не должно превышать 30 % [184].

Программа RF-QAS оценивает: DC – коэффициент поперечной растяжимости; индексы жесткости α и β ; AP – давление амплификации; CC – коэффициент поперечной податливости; P (T1) – давление в локальной точке; PWV – локальную CRPB; A_{ix} – индекс аугментации; loc P_{sys} – локальное САД; loc P_{dia} – локальное ДАД [28].

Программа автоматически рассчитывает параметры локальной ригидности и АД на основании колебаний стенки, изменения диаметра во время сердечных сокращений, величины периферического АД [94].

Коэффициент поперечной податливости сосудистой стенки Compliance Coefficient (CC) измеряется на основании изменения площади просвета сосуда в ответ на колебания АД.

Рассчитываемый программным обеспечением УЗ-аппаратов коэффициент поперечной растяжимости Distensibility Coefficient (DC) представляет собой относительное изменение площади внутреннего просвета сосуда в ответ на изменение давления.

Технология RF регистрирует индексы жесткости α и β . Последний показатель характеризует способность стенки сосуда к сопротивлению деформации. Нарастание значений параметра сопряжено с приростом жесткости артерии. Индекс α измеряется по эволюции поперечника артерии.

Индекс аугментации – это разница между 1 и 2 систолическими пиками в артерии, зависит от уровня АД в локальной точке.

AP – давление амплификации, loc P_{sys}, loc P_{dia} – локальное САД, ДАД.

Локальная PWV отражает сосудистую жесткость.

В настоящей работе ФЭ оценивали с помощью УЗИ на сканере MyLab 90, при проведении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией определяли потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД). Данная методика позволяет изучить функциональное состояние миогенного и метаболического механизмов сосудистой реактивности. Данная проба была описана D. Celenmajer и соавторами в 1992 г., в настоящее время используется модификация методики [62].

После завершения пробы рассчитывали ПЗВД – процент расширения плечевой артерии (ПА) в ответ на реактивную гиперемию: ЭД считается расширением ПА менее 10 %. Положительный прирост скорости кровотока изучали по индексу реактивности (ИРе). Оценку реакции проводили по классификации типа реакции: положительная (более 1,1); отрицательная (0,9 – 1,1); парадоксальная (менее 0,9).

Положительная реакция отражает сохранность функции локальных регуляторных механизмов сосудистого тонуса, отрицательная и парадоксальная реакции свидетельствуют о нарушении ауторегуляторных механизмов артериальной стенки [9].

У больных ИМпСТ, кроме вышеуказанных обследований, в соответствии с приведенным выше дизайном исследования (рисунок 2.2), проводили сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр с измерением антропометрических данных, офисного АД, определением ЧСС, регистрацию ЭКГ на 2–4-е и 7–9-е сут, 6, 12, 18, 24, 36 и 48 неделях.

Дополнительно самочувствие пациентов изучали по данным Аналогово-визуальной шкалы на 7–9-е сут, 12, 24, 36 и 48 неделях.

Качество жизни оценивали на 12, 24, 36 и 48 неделях наблюдения по результатам Сиэтлского вопросника [177], состоящего из 5 категорий: Physical Limitation (PL) – толерантность к физическим нагрузкам; Angina Stability (AS) – шкала оценки стабильности стенокардии; Angina Frequency (AF) – частота ангиозных приступов; Treatment Satisfaction (TS) – удовлетворенность

терапией; Disease Perception (DP) – отношение пациентов к болезни. Полученные данные отражали в процентах, наибольшие значения свидетельствовали о высоком качестве жизни.

С помощью Миннесотского вопросника изучали прогрессирование симптомов ХСН и их влияние на качество жизни на 7–9-е сут, 12, 24, 36 и 48 неделях.

Клинические симптомы ХСН у пациентов анализировали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000) на 7–9-е сут, 12, 24, 36 и 48 неделях. Результаты соответствовали:

I ФК ≤ 3 баллов,

II ФК от 4 до 6 баллов,

III ФК от 7 до 9 баллов,

IV ФК более 9 баллов.

Также ХСН оценивали по толерантности к физической нагрузке при проведении теста с 6-минутной ходьбой каждые 12 недель. По результатам пройденной дистанции выставляли функциональный класс ХСН.

Комплаентность пациентов оценивали по шкале Мориски – Грина, отражающей отношение пациентов к приему лекарственных препаратов на 7–9-е сут, 12, 24, 36 и 48 неделях. Обследуемые, набравшие 4 балла, считались комплаентными к терапии, 3 балла – недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию некомплаентности, 2 балла и менее – неприверженными к лечению.

На каждом визите исследовали развитие нежелательных явлений и достижение конечных точек: смерть, повторные кардиоваскулярные события (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность), проведение кардиохирургических вмешательств (чрезкожное коронарное вмешательство, аорто- или маммокоронарное шунтирование), развитие ХБП 3 стадии и выше.

С целью изучения риска развития побочных эффектов у пациентов, принимавших аторвастатин, определяли уровень аспартатаминотрансферазы

(АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК) на 7–9-е сут, 6, 12, 24, 36 и 48 неделях наблюдения. Оценку глюкозы венозной крови проводили на 7–9-е сут, 24 и 48 недели. У пациентов СД 2 типа регистрировали гликированный гемоглобин.

Липидный спектр определяли на момент включения (2–4-е сут) в исследование, затем каждые 12 недель.

Нефропротективный эффект аторвастатина изучали каждые 24 недели наблюдения, определяя уровень креатинина и СКФ согласно формуле СКД–ЕРІ и проводя анализ мочи на микроальбуминурию.

Также на 7–9-е сут, 24 и 48 неделях изучали концентрацию вч-СРБ и мозгового натрийуретического пептида (BNP).

2.3. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лицензионной версией программы Statistica 6.0 (StatSoftInc., США) проводили статистический анализ данных настоящего исследования. Симметричное распределение значения показано средней величиной и стандартным отклонением ($M \pm SD$), оценку связанных и несвязанных выборок проводили критерием Стьюдента. Неправильно распределенные значения представлены в виде 25-й и 75-й перцентилей и медианы (Me), для изучения несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни, тест Вилкоксона для связанных.

При исследовании значимости различий в средних значениях трех и более групп применяли метод однофакторного дисперсионного анализа (Analysis of Variance – ANOVA) с использованием критерия Ньюмена – Кейлса при оценке динамики значений показателей при более двух выборок. Параметры демонстрировались с 95 % доверительным интервалом.

Качественные переменные представляли в процентном отношении, при сравнении использовали критерий χ^2 Пирсона. Если показатель в ячейке имел

значение 5–9, то проводилась коррекция с поправкой по Йетсу, а если менее 5 – применялся критерий Фишера.

Корреляционный анализ количественных признаков при нормальном распределении оценивали критерием корреляции Пирсона. В противоположном случае использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Абсолютное значение критерия корреляции (r) менее 0,25 свидетельствует о слабой связи, при $0,25 < r < 0,75$ отмечается средняя теснота корреляции, а при $r \geq 0,75$ устанавливается сильная корреляционная связь.

С целью изучения зависимости количества верно классифицированных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров у пациентов с ИБС и здоровых лиц для прогнозирования коронарного атеросклероза, а также определения пороговых значений для параметров артериальной ригидности применяли ROC (receiver operating characteristic) – анализ с построением ROC-кривой.

Для оценки вероятности развития конечных точек определяли соотношение рисков (ОР) и соотношение шансов (ОШ).

О достоверном риске развития события свидетельствует верхняя и нижняя границы ДИ больше единицы. Для изучения вероятности событий применялся метод Каплана – Мейера, для сравнения групп использовали критерий Гехана – Вилкоксона [18].

За статистически значимые различия принимали $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА МОЛОЖЕ 50 ЛЕТ С СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

3.1. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА

С целью исключения влияния возраста на состояние сосудистого русла обследованных разделили на две группы: лица моложе (<50) и старше 50 (>50) лет, каждую из которых составили пациенты с ГЗС_{1<50} %, ГЗС_{1>50} %, ГЗС_{2>50} % и здоровые добровольцы. Данное деление обусловлено возрастными анатомо-физиологическими особенностями сосудистой стенки у лиц старше 50 лет [133].

Обследование пациентов ИБС выполняли без отмывочного периода с сохранением полного объема назначенной терапии статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторами, антиагрегантами, антикоагулянтами, антагонистами кальция, нитратами, диуретиками.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, росту, уровню офисного АД. У здоровых лиц средний возраст составил $42,8 \pm 2,8$ года, у пациентов без ГЗС коронарных артерий – 42 (40; 45) года, в группе ГЗС_{1>50} % – 44 (40; 48) года, у больных ГЗС_{2>50} % – 45 (40; 49). В группе контроля выявлены наименьшие значения массы тела и ИМТ по сравнению с пациентами, страдающими ИБС.

Оценка традиционных ФР (возраст, пол, отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия, АГ, курение, ожирение) показала, что среди больных ИБС преобладали мужчины (таблица 3.1) вследствие гендерных особенностей развития заболевания у лиц молодого возраста. Пациенты с атеросклеротическим поражением коронарных артерий значительно

чаще страдали табакокурением по сравнению со здоровыми добровольцами (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Факторы риска в группе моложе 50 лет ($n = 121$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	ГЗС _{1<50} % ($n = 30$)	ГЗС _{1>50} % ($n = 38$)	ГЗС _{2>50} % ($n = 25$)	p
	К	1	2	3	
Женщины	16 (57,2 %)	5 (16,7 %)	2 (5,3 %)	3 (12 %)	к-1<0,01 к-2<0,01 к-3<0,01
Мужчины	12 (42,8 %)	25 (83,3 %)	36 (94,7 %)	22 (88 %)	к-1<0,01 к-2<0,01 к-3 < 0,01
Абдоминальное ожирение (ОТ: у женщин > 88 см, у мужчин > 102 см)	–	17 (56,6 %)	24 (63,2 %)	16 (64 %)	нд
ИМТ (кг/м ²)	22,7 ± 2,9	26 (23,8; 29,6)	27,3 ± 3,1	26,7 ± 2,6	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
Табакокурение	–	7 (23,3 %)	28 (73,6 %)	15 (60 %)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
Стаж курения (лет)	–	21,6 ± 7,3	21,5(20; 29,5)	20 ± 10,6	–
Отягощенная наследственность	7 (25 %)	13 (43,3 %)	20 (52,6 %)	14 (56 %)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
АГ	–	20 (66,7 %)	22 (57,9 %)	16 (64 %)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
Длительность АГ (лет)	–	4 (2; 5)	6 (3; 8)	8 (5; 10)	–
ЧСС (уд./мин)	70,3 ± 5,3	68 (63; 72)	70 (65; 73)	70,8 ± 6,7	нд
САД (мм рт.ст.)	110 (110; 120)	115 (110; 125)	112,3 ± 10,7	115,6 ± 11,7	нд
ДАД (мм рт.ст.)	70 (65; 75)	75 (70; 80)	74,6 ± 10,1	75,3 ± 9,5	нд

Установлено, что преждевременное сосудистое старение прогрессирует под влиянием веществ сигаретного дыма, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции, увеличению выработки эндотелина – 1 и

тромбоксана с последующим вазоспазмом. Это активизирует выработку проатерогенных липидов и предрасполагает к гиперкоагуляции [135].

Патологическое старение приводит к нарастанию артериальной ригидности, увеличению САД, ПАД и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). АГ, в свою очередь, усугубляет структурные изменения сосудистой стенки, формируя «порочный круг» [122].

В настоящей работе 58 пациентов с коронарным атеросклерозом страдали АГ, при этом антигипертензивные препараты постоянно принимали в группе 1 – 4 (13,3 %) человека, ГЗС_{1>50 %} – 2 (5,3 %), в группе 3 – 8 (32 %) лиц.

Согласно концепции EVA структура и функция сосудистого русла предопределяются во внутриутробном периоде, а ФР лишь форсируют трансформацию артериальной стенки [133]. По данным Whitfield J. В., ССЗ наследуются в 40–60 % в общей популяции [133]. Результаты нашей работы демонстрируют, что больные ИБС чаще, чем здоровые лица, имели отягощенную наследственность.

В настоящее время выделяют кардио-метаболически благоприятный и неблагоприятный фенотипы. К группе «метаболически здорового профиля» относят лиц, имеющих повышенную массу тела, но при этом у мужчин ОТ < 102 см, а у женщин ОТ < 88 см и отсутствуют метаболические ФР. Для кардиометаболически нездорового фенотипа характерно наличие повышенной массы тела, абдоминального ожирения и ФР [53]. В проведенном исследовании у всех здоровых лиц установлен благоприятный кардиометаболический фенотип. У пациентов ГЗС_{1 < 50 %} нездоровый метаболический фенотип выявлен у 17 (56,6 %), в группе ГЗС_{1>50 %} – у 24 (63,2 %), у больных ГЗС_{2>50 %} – у 16 (64 %).

Полученные нами данные подтверждают результаты проведенных исследований, демонстрирующих увеличение ОПСС и жесткости аорты, сопряженное с абдоминальным ожирением [162].

Еще один важный компонент EVA – дислипидемия. Согласно полученным данным у пациентов, страдающих ИБС, обнаружены выраженные

изменения липидного профиля, в частности, увеличение ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП. Причем показатели достигали максимальных значений в группе ГЗС_{2>50} %. При этом у лиц с поражением коронарных артерий частота ОХС > 5 ммоль/л и ХС ЛПНП > 3 ммоль/л в группе 1 составила 63,3 %, у пациентов ГЗС_{1>50} % – 78,9 %, в группе ГЗС_{2>50} % – 92 % (таблица 3.2) ($p_{1-3} < 0,05$).

Таблица 3.2 – Липидный, углеводный профиль и показатели функционального состояния почек у лиц моложе 50 лет ($n = 121$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	ГЗС _{1 < 50} % ($n = 30$)	ГЗС _{1 > 50} % ($n = 38$)	ГЗС _{2 > 50} % ($n = 25$)	p
	К	1	2	3	
ОХС (ммоль/ л)	4,6 ± 0,5	5,3 (5,0; 6,1)	5,7 (5,5; 6,4)	6,1 (5,6; 6,5)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
ТГ (ммоль/ л)	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,4	2,1 (0,9; 2,7)	2,1 ± 1,1	к-1 < 0,05 к-2 < 0,05 к-3 < 0,05
ХС ЛПВП (ммоль/ л)	1,2 ± 0,3	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 ± 0,3	1,0 (0,9; 1,5)	к-1 < 0,05 к-2 < 0,05 к-3 < 0,05
ХС ЛПНП (ммоль/ л)	2,3 ± 0,4	3,3 ± 1,2	3,7 (3,3; 4,8)	4,1 ± 1,8	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
Креатинин (ммоль/ л)	86,9 ± 9,4	88,6 ± 12,5	89,1 ± 16,5	88,9 ± 16,3	нд
СКФ (мл/ мин)	88,2 (86,3; 89,6)	86,2 ± 3,8	89,4 (75,3; 94,2)	76,7 ± 11,5	к-3 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
Глюкоза (ммоль/ л)	5,0 ± 0,5	5,2 ± 0,4	5,8 (5,4; 6,4)	6,1 (5,6; 6,7)	к-2 < 0,05 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01

Уровень глюкозы достоверно преобладал у больных ИБС по сравнению с группой К, однако данные отличия могут объясняться определением этого показателя крови в острый период ОИМ (таблица 3.2).

При изучении функционального состояния почек отмечены наименьшие значения СКФ у больных с атеросклеротическим поражением двух и более

венечных сосудов при отсутствии достоверных отличий в уровне креатинина (таблица 3.2).

При детальном анализе ФР (возраст, пол, отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия, АГ, курение, ожирение) выявлено, что у пациентов с ИБС с разной степенью коронарного атеросклероза отмечалось более трех факторов сердечно-сосудистого риска, из которых обязательными были нарушение липидного обмена и АГ. В случае четырех и пяти ФР дополнительно к АГ и нарушенному липидному обмену у большинства больных было установлено абдоминальное ожирение и табакокурение (рисунок 3.1). Необходимо отметить, что среди больных более трех ФР чаще диагностировано у лиц с ГЗС венечных артерий по сравнению с пациентами группы ГЗС₁ < 50 % ($p_{1-3} < 0,05$).

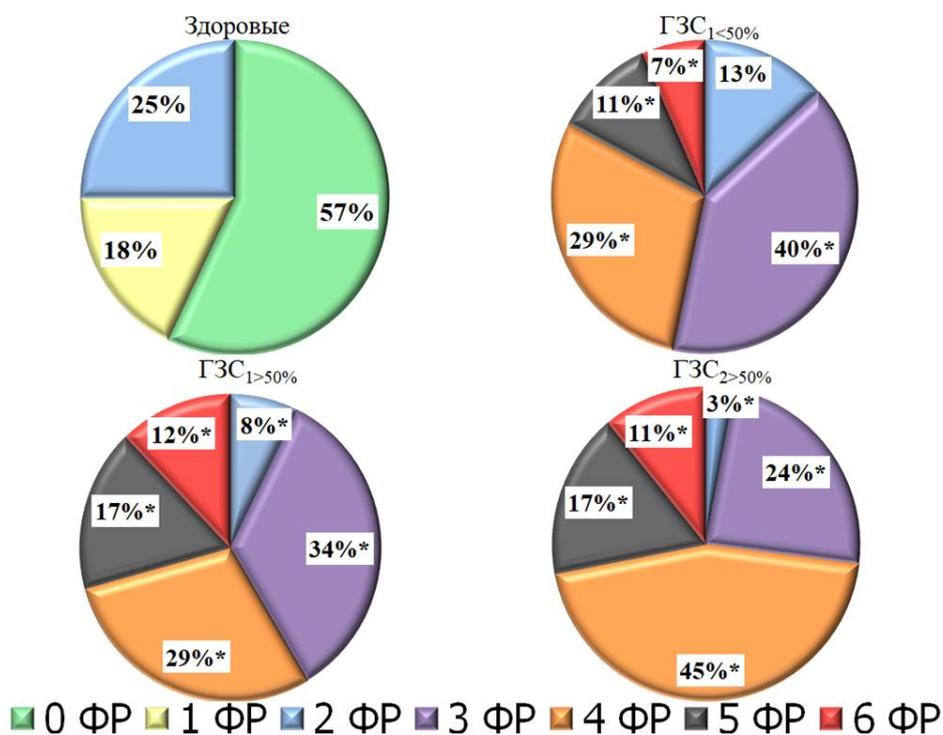


Рисунок 3.1 – Традиционные факторы риска в группах лиц моложе 50 лет

Наличие двух и более факторов сердечно-сосудистого риска приводит к сосудистому ремоделированию и патологическому старению. Раннее начало их воздействия, особенно в возрасте моложе 45 лет, увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти, а прекращение их влияния ассоциировано с первичной профилактикой сердечно-сосудистой патологии [50].

3.2. СРАВНЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Как известно, увеличение СРПВ является важным предиктором сердечно-сосудистых событий. В настоящей работе по результатам объемной сфигмографии степень выраженности коронарного атеросклероза была сопровождалась приростом СРПВ в артериях различного калибра. У лиц ГЗС_{1<50%} патологические значения данного параметра выявлены в аорте в 13,3 %, в эластических артериях в 20 % и в мышечных в 18,2 % случаев. У пациентов с поражением одной коронарной артерии пороговый уровень PWV в аорте был превышен в 23,6 %, R/L-PWV – в 34,2 % и B-PWV – в 21,1 %. Атеросклеротические изменения двух и более венечных сосудов сопровождалось наличием аномальных показателей СРПВ в 36, 44 и 48 % соответственно (таблица 3.3).

Прирост СРПВ определяется структурными изменениями сосудистого русла, включающими увеличение коллагена, снижение содержания эластина и кальцификацию, а также дисфункцию эндотелия.

Структурные изменения сосудистого русла сопровождалось возрастанием индекса L-/CAVI-1 прямо пропорционально коронарному атеросклерозу. У здоровых людей данный показатель был достоверно ниже по сравнению с группой без ГЗС коронарных артерий на 14 %, с пациентами с поражением одного венечного сосуда на 30 % и на 44 % с лицами ГЗС_{2>50%} (таблица 3.3). Данный параметр характеризует истинную жесткость сосудистой стенки и не зависит от уровня АД [72].

Таблица 3.3 – Данные объемной сфигмографии у лиц моложе 50 лет ($n = 121$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	ГЗС _{1<50%} ($n = 30$)	ГЗС _{1>50%} ($n = 38$)	ГЗС _{2>50%} ($n = 25$)	p
	К	1	2	3	
PWV (м/с)	7,0 ± 1,2	7,5 (6,8; 8,8)	8,5 (7,2; 9,9)	9,5 ± 1,6	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05

B–PWV (м/с)	6,7 (5,9; 7,3)	7,7 (7,1; 8,6)	8,7 ± 1,9	9,3 ± 1,4	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
R–/L–PWV (м/с)	10,2 ± 1,7	11,6 ± 1,4	12,8 ± 1,1	13,9 ± 2,3	к-1 < 0,05 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
L–/CAVI–1	6,4 ± 0,8	7,2 (6,9; 7,8)	8,3 (7,1; 8,9)	9,4 ± 1,27	к-1 < 0,05 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
R–AI	0,87 (0,38; 0,99)	1,02 (0,91; 1,15)	1,04 (0,93; 1,18)	1,04 (0,96; 1,23)	к-1 < 0,05 к-2 < 0,05 к-3 < 0,01
R–/L–ABI	1,01 ± 0,07	0,94 (0,91; 1,05)	0,91 (0,87; 1,01)	0,79 ± 0,13	к-1 < 0,05 к-2 < 0,05 к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
Биологический возраст (лет)	41 (40; 45)	43,6 ± 10,4	47 (45; 52)	53,9 ± 5,5	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
Паспортный возраст (лет)	42,4 ± 2,8	42 (40; 45)	44 (40; 48)	45 (40; 49)	нд

Примечание: R/L–PWV – в артериях эластического типа справа и слева, R–AI – индекс аугментации, PWV–СРПВ в аорте, L–/CAVI–1 – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, R/L–ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, B–PWV – в артериях мышечного типа; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

У здоровых лиц значения R–AI были ниже, чем у больных ИБС. Данный индекс неоднократно демонстрировал свой прирост при сердечно-сосудистых заболеваниях [197].

R/L–ABI – показатель, отражающий поражение периферического сосудистого русла, в настоящем исследовании имел более высокие значения у лиц с разной степенью коронарного атеросклероза, максимальные значения выявлены в группе ГЗС_{2>50} % (таблица 3.3). Признаки периферической

артериальной окклюзии ($R/L-ABI < 0,91$) у лиц, страдающих ИБС, зарегистрированы в группе 1 в 13,3 % случаев, у больных без ГЗС коронарных артерий в 21,1 %, у пациентов с поражением двух и более сосудов сердца – в 32 %.

С возрастом артерии претерпевают физиологические изменения, в свою очередь, воздействие факторов сердечно-сосудистого риска на стенку сосуда ускоряет хронологическое старение, что может приводить к расхождениям между паспортным и биологическим возрастом человека [146].

Сравнительный анализ параметров возраста, показал значительные различия между больными ИБС – наибольшие расхождения наблюдались у лиц с ГЗС_{2>50} % ($p < 0,05$) (таблица 3.3).

В Балтиморском исследовании отмечалась предикторная связь кардиоваскулярного риска с возрастом, уровнем САД и СРПВкар-фем [39]. Нужно отметить, что недавний мета-анализ отразил превосходство прогностической способности центрального АД над периферическим в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. Удалось установить, что прирост центрального ПАД на 10 мм рт.ст. увеличивает относительный риск кардиоваскулярных событий на 11,5 %, а такое же повышение центрального САД – на 9 % [130, 190, 192].

Результаты когортного анализа, показали, что субъекты со значениями центрального АД выше 130 и 90 мм рт.ст. имеют повышенный риск сердечно-сосудистой смерти [63].

По данным аппланационной тонометрии зарегистрированы наибольшие значения САДао, СрАДао, ПАДао и наименьшие ДАДао у лиц ГЗС_{2>50} %. При детальном изучении параметров АД в группе 3 выявлены патологические значения САДао в 12 % случаев, ПАДао в 16 %, ДАДао в 3,2 %.

Ключевым моментом является то, что центральная артериальная жесткость проявляется повышением ПАДао, которое связано с увеличением САДао и снижением ДАДао. САД повышается с приростом ОПСС и с прогрессированием артериальной жесткости; ДАД поднимается с увеличением

ОПСС и снижается с повышением сосудистой ригидности; СрАД возрастает только при нарастании ОПСС; ПАД повышается только с увеличением артериальной жесткости.

Периферическое АД достоверно не отличалось по уровню, но у 3 больных с поражением двух и более коронарных артерий зафиксированы патологические значения показателя. Сопоставимые данные остальных параметров периферического АД, вероятно, обусловлены проведением обследования на фоне фармакотерапии (рисунок 3.2).

В настоящей работе выявлено прогрессивное увеличение AP, сопряженное с атеросклерозом венечных артерий, максимальные значения параметра зарегистрированы в группе 3 (рисунок 3.2).

У здоровых добровольцев СРПВкар-фем имела нормальный уровень, а у некоторых пациентов значения данного показателя превышали пороговый уровень 10 м/с: в группе без ГЗС – в 6,6 % случаев, у пациентов с атеросклеротическими изменениями одного сосуда сердца – в 10 %, у лиц ГЗС_{2>50} % – в 16 % ($p < 0,05$) (рисунок 3.2). Согласно данным клинических испытаний значительное увеличение ригидности аорты увеличивает сердечно-сосудистые события и смертность в 2 раза [133]. Прирост аортальной СРПВ на 1 м/с сопряжен с повышением вероятности летальности от сердечно-сосудистых осложнений на 15 % [191].

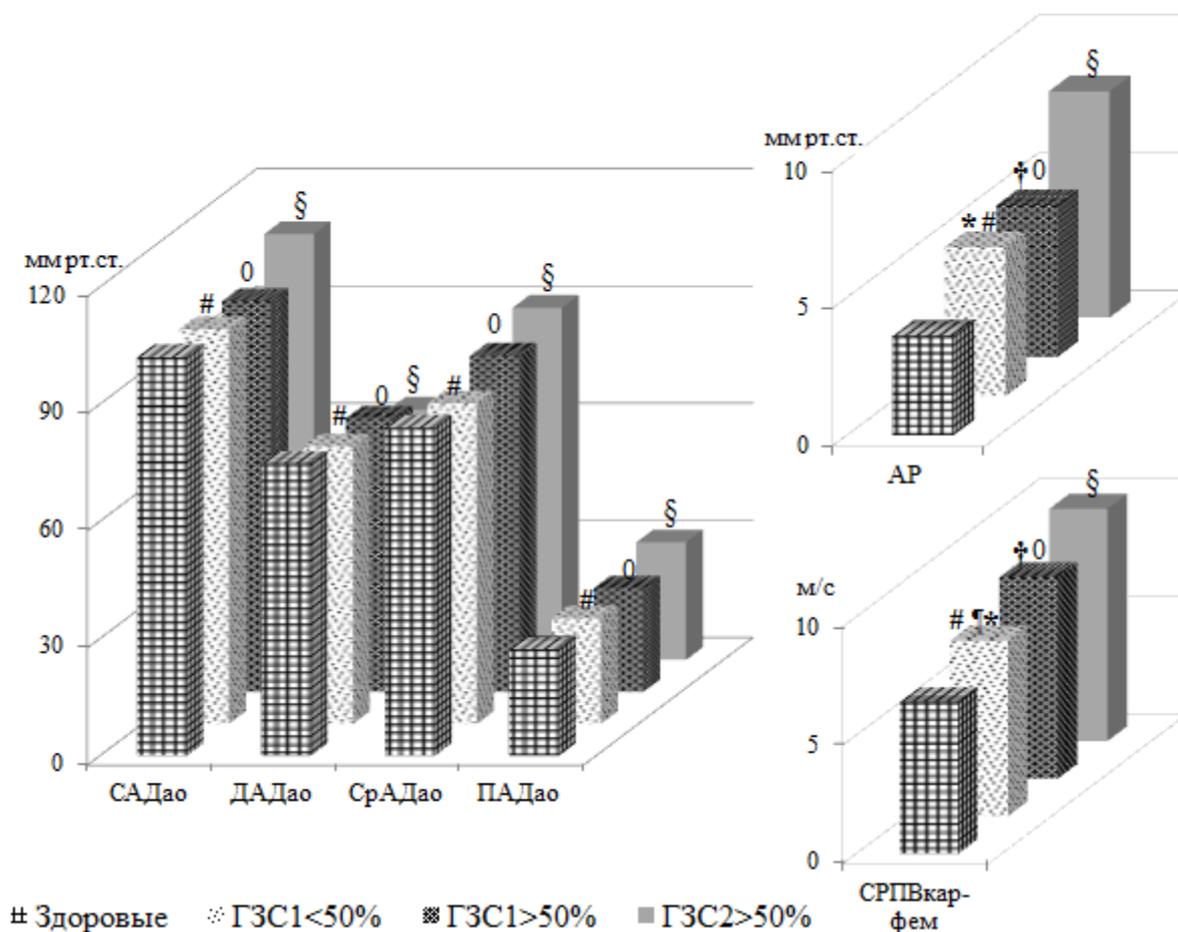


Рисунок 3.2 – Показатели по данным аппланационной тонометрии в группах лиц моложе 50 лет

Примечание. * $p < 0,05$ – † $p < 0,05$ – статистически значимые различия между ГЗС_{1 < 50 %} и ГЗС_{1 > 50 %}, ‡ $p < 0,05$ – статистически значимые различия между здоровыми и ГЗС_{1 > 50 %}, § $p < 0,05$ – статистически значимые различия ГЗС_{1 > 50 %} и ГЗС_{2 > 50 %}, # $p < 0,05$ – статистически значимые различия между ГЗС_{1 < 50 %} и ГЗС_{2 > 50 %}, 0 $p < 0,05$ – статистически значимые различия между здоровыми и ГЗС_{2 > 50 %}, статистически значимые различия между здоровыми и ГЗС_{1 < 50 %}.

Согласно данным литературы ежегодно физиологическое увеличение ТКИМ составляет 1–5 микрон, но при наличии факторов риска (АГ, СД, дислипидемия, курение) происходит патологический прирост данного показателя [142].

Сравнительный анализ параметров, определяемых технологией RF OSA, выявил, что у здоровых лиц ТКИМ имела наименьшие значения, а прогрессирование коронарного атеросклероза сопровождалось увеличением

показателя, при этом наибольшие значения получены у пациентов ГЗС_{2>50} % (таблица 3.4). Оценка соответствия ТКИМ и возраста пациентов показала, что значения ТКИМ превышали возрастную границу (в соответствии с Мангеймским протоколом [184]) у 17 % лиц с ГЗС_{1 < 50} %, в группе 2 у 26 % и с поражением двух и более венечных артерий у 40 % больных ($p_{к-1, к-2, к-3, 1-3} < 0,05$).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ТКИМ взаимосвязана с традиционными ФР. Кроме того, в нескольких клинических исследованиях была доказана ассоциация ТКИМ с клинической ИБС [125].

Результаты нашей работы демонстрируют усиление атеросклеротических изменений коронарного русла, ассоциированное с повышением артериальной жесткости. Эти преобразования проявляются увеличением индексов жесткости α и β , снижением СС и DC. Структурно-функциональная перестройка сосудистой стенки влечет за собой повышение каротидной PWV, о чем свидетельствуют полученные данные (таблица 3.4). Значения данного параметра на 30 % были выше в группе 1, на 67 % у лиц ГЗС_{1>50} %, на 88 % у пациентов с ГЗС двух и более коронарных артерий по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$).

Локальное давление в ОСА достоверно отличалось у лиц с атеросклеротическим поражением двух и более венечных сосудов. В данной группе значения локального АД превышали таковые у здоровых loc Psys на 4 %, P(T1) на 5 %, AP в 2 раза, в свою очередь loc Pdia было ниже на 8 % (таблица 3.4).

В результате влияния повышенного локального АД на артериальную стенку, происходит разрушение эластических волокон, и увеличение диаметра сосуда. Установлено, что локальное давление является сильной независимой детерминантой, увеличивающей просвет сосуда и толщину его стенки [54]. Пульсирующая механическая нагрузка в большей степени воздействует на крупные сосуды эластического типа, не оказывая выраженного влияния на

артерии мышечного типа. Таким образом, пульсирующее напряжение изменяет толщину стенки и увеличивает просвет ОСА [54].

Таблица 3.4 – Оценка состояния общих сонных артерий с использованием технологии RF у лиц моложе 50 лет ($n = 121$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	$\text{ГЗС}_{1 < 50\%}$ ($n = 30$)	$\text{ГЗС}_{1 > 50\%}$ ($n = 38$)	$\text{ГЗС}_{2 > 50\%}$ ($n = 25$)	p
	К	1	2	3	
1	2	3	4	5	6
ТКИМ, $\mu\text{м}$	$457,8 \pm 68,3$	$542,5 \pm 70,3$	$656,1 \pm 146,0$	$723,1 \pm 110,6$	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
DC, 1/кПа	$0,03 \pm 0,01$	$0,025 \pm 0,01$	0,02 (0,01; 0,02)	0,015 (0,1; 0,2)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
СС, $\text{mm}^2/\text{кПа}$	$1,07 \pm 0,36$	0,84 (0,7;1,04)	$0,82 \pm 0,23$	0,73 (0,5; 0,9)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
Индекс α	2,7 (2,3; 3,3)	$4,1 \pm 1,3$	$5,1 \pm 0,93$	6,7 (4,2; 7,7)	к-1 < 0,05 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
Индекс β	$5,5 \pm 1,2$	$7,3 \pm 2,5$	$8,9 \pm 1,8$	$10,4 \pm 1,7$	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
PWV, м/с	4,3 (4,1; 5,0)	$5,6 \pm 1,1$	$7,2 \pm 1,2$	$8,1 \pm 1,5$	к-1 < 0,05 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01

1	2	3	4	5	6
Loc Psys, мм рт.ст.	100,7 ± 9,4	102,4 ± 6,6	101,6 ± 8,2	105,1 ± 8,4	к-3 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
Loc Pdia, мм рт.ст.	70 (65; 75)	70 (70; 75)	70 (65; 80)	65 (60; 70)	к-3 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
P(T1), мм рт.ст.	97,5 ± 7,3	98,2 ± 8,9	100,3 (98,7; 103,5)	102,5 ± 9,6	к-3 < 0,05 1-3 < 0,05
AP, мм рт.ст.	3,1 ± 2,1	3,5 (2,7; 5,3)	4,5 (2,9; 6,5)	6,9 ± 2,1	к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
Aix, %	2,1 ± 4,0	3,3 (2,3; 4,4)	4,5 (4,1; 5,9)	8,1 ± 2,0	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01

Примечание. PWV – локальная СРПВ, AP – давление амплификации, индексы жесткости α и β , Aix – индекс аугментации, DC – коэффициент поперечной растяжимости, P (T1) – давление в локальной точке, loc Psys – локальное систолическое давление, loc Pdia – локальное диастолическое давление, CC – коэффициент поперечной податливости.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Прирост локального Aix ОСА был взаимосвязан с выраженностью коронароатеросклероза у пациентов по сравнению со здоровыми (таблица 3.4). В норме индекс аугментации имеет отрицательные значения, но при увеличении ригидности артерий происходит повышение амплитуды отраженной волны и значения Aix становятся положительными [198]. При подробном анализе отрицательные значения данного показателя выявлены в группе К в 42,8 %, у лиц без ГЗС венечных сосудов – в 2 % случаев, в остальных группах отрицательных значений параметра не обнаружено. Полученные данные свидетельствует о нарушении демпфирующей функции сосудистого русла у больных ИБС.

Недавний мета-анализ установил, что увеличение индекса аугментации на 10 % приводит к возрастанию относительного риска кардиоваскулярных случаев на 30 %, а смерти от всех причин – на 33 % [130, 192, 190].

Эндотелиальная дисфункция является одним из основных проявлений начала и развития изменений артериального русла, связанных с возрастом, атеросклерозом, гипертонией и атеротромбозом [53]. Она может нарушать регуляцию взаимодействия тромбоцитов и артериальной стенки и способствовать усилению атерогенеза. Эти дисрегуляторные взаимодействия могут быть как результатом потери эндогенных защитных механизмов эндотелия, так и высвобождения молекул, способствующих адгезии тромбоцитов [79]. Клинические исследования показали, что ЭД является ранним признаком развития ССЗ [17].

На рисунке 3.3 представлено распределение патологических реакций ПЗВД и ИРе (патологическая и парадоксальная) в группах сравнения. Значительные изменения ФЭ установлены у больных с различными вариантами ИБС по сравнению со здоровыми добровольцами. Наиболее выраженная ЭД зарегистрирована у пациентов группы ГЗС_{1>50 %}.

При анализе ИРе значительно реже парадоксальная реакция зарегистрирована у пациентов ГЗС_{1 < 50 %} – 6,6 %, чаще в группе 3 – 28 %, промежуточные значения у больных группы 2 – 15,7 %. Это свидетельствует о нарушении ауторегуляторных механизмов эндотелия у больных с верифицированной ИБС.

При изучении распространенности изменений артериальных бассейнов, диагностированы различия между здоровыми добровольцами и пациентами с различными вариантами коронарного атеросклероза. В частности, пациенты с ГЗС_{1 < 50 %} имели изменения ОСА в 17 %, больные с ГЗС_{1>50 %} – в 26 %, лица с ГЗС_{2>50 %} – в 40 % ($p_{к-1, к-2, к-3, 1-3} < 0,05$). Во всех когортах больных с ИБС в 10 % случаев были поражены артерии преимущественно мышечного типа. У лиц с атеросклерозом коронарных артерий изменения структуры аорты диагностированы в 7–16 % ($p_{к-1, к-2, к-3} < 0,05$) (рисунок 3.4).

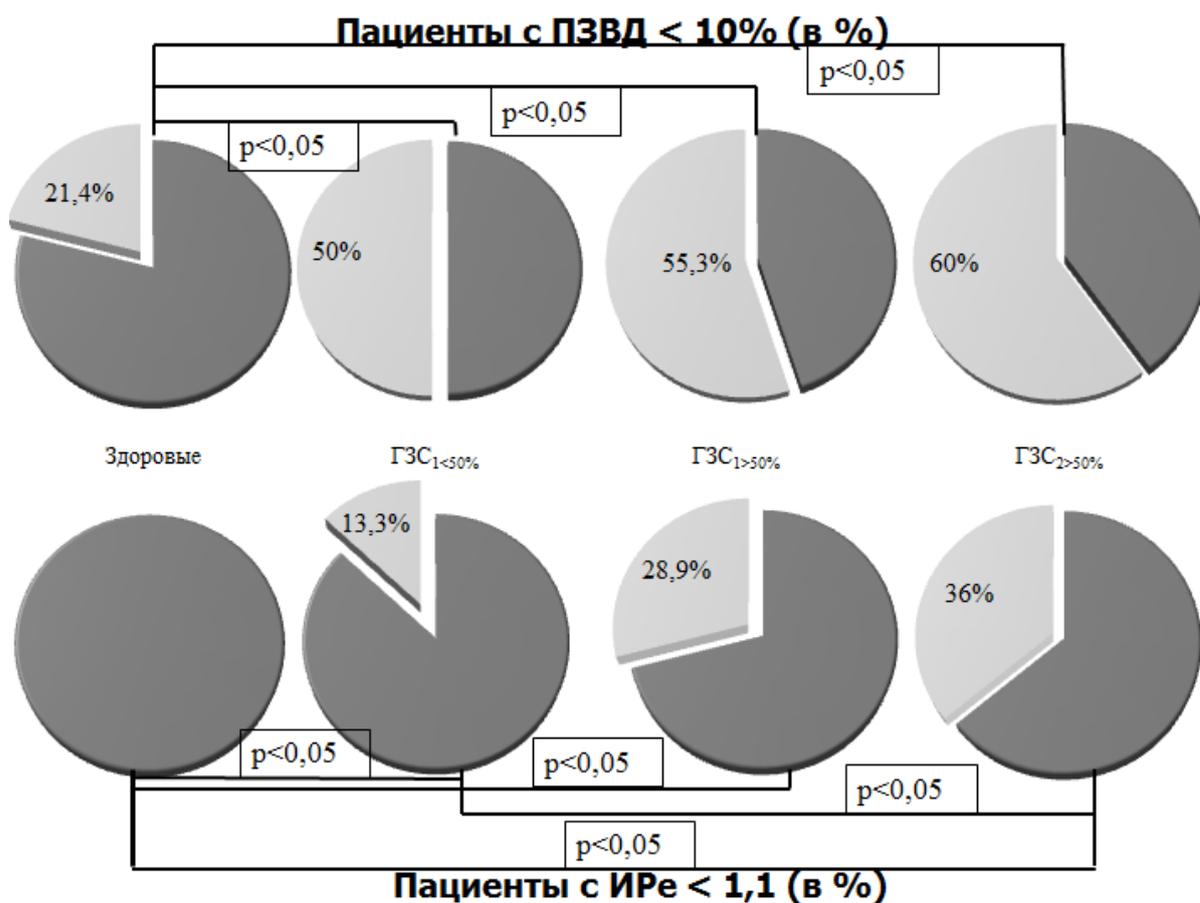


Рисунок 3.3 – Распределение патологических реакций функции эндотелия в группах лиц моложе 50 лет

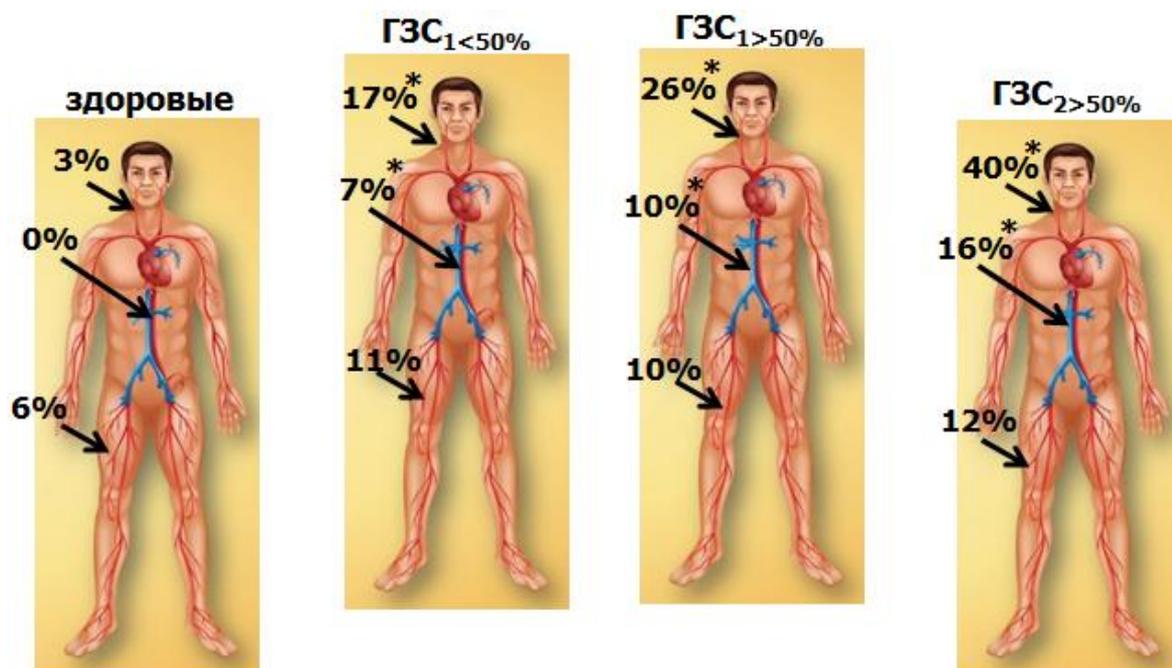


Рисунок 3.4 – Распространенность поражений артериального русла у лиц моложе 50 лет

Примечание. * $p < 0,05$, достоверные отличия между здоровыми и больными ИБС.

3.3. СВЯЗЬ МЕЖДУ ФАКТОРАМИ РИСКА И ПАРАМЕТРАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИБС МОЛОЖЕ 50 ЛЕТ

У 93 пациентов младше 50 лет, страдающих ИБС, были проанализированы основные параметры артериальной ригидности и проведена оценка корреляций характеристик сосудистой жесткости с факторами кардиоваскулярного риска. В связи с большим количеством исследуемых параметров на рисунках 3.5 и в таблице 3.5 отражены показатели и факторы риска с наиболее высокой корреляцией.

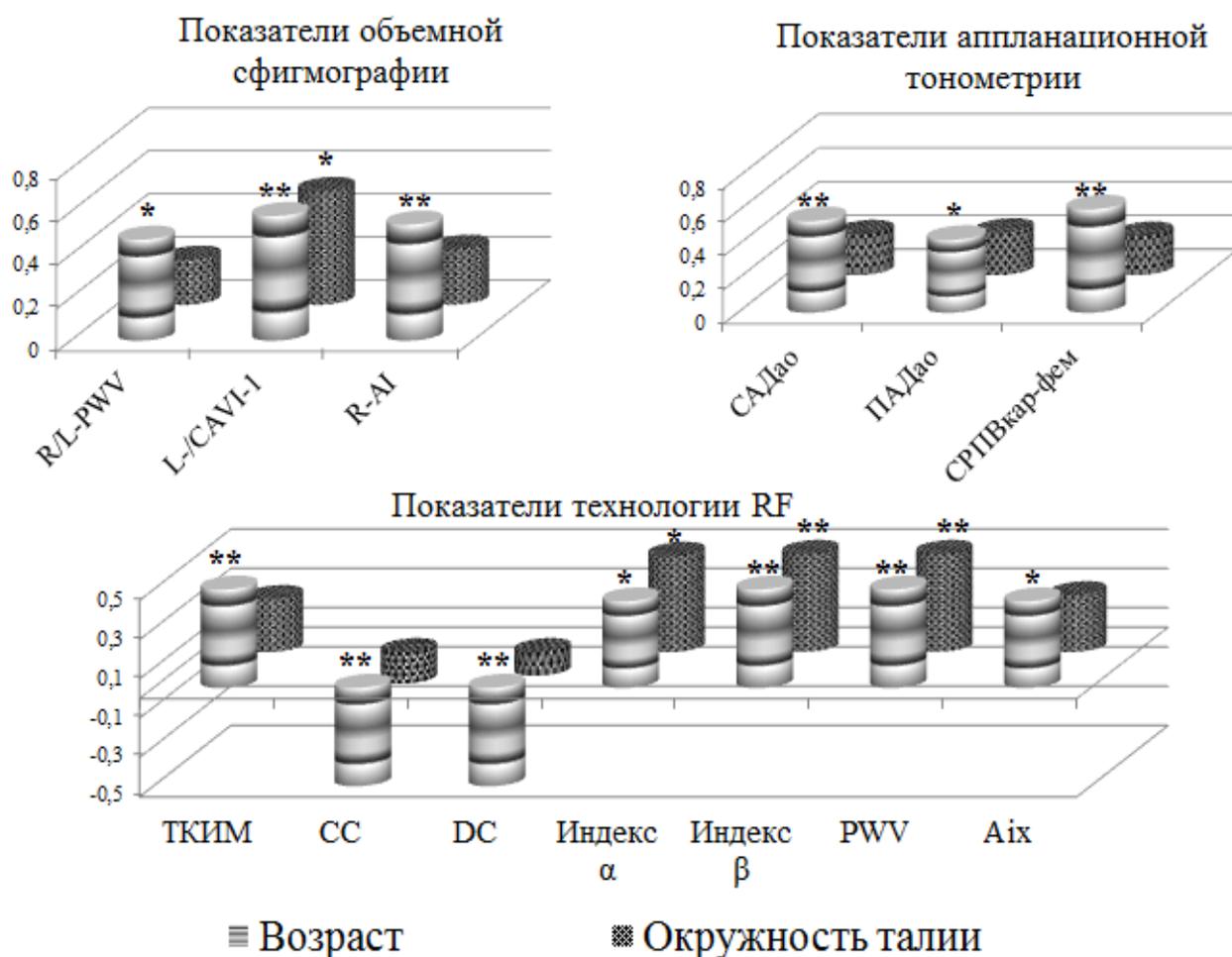


Рисунок 3.5 – Корреляция возраста и окружности талии с рядом параметров артериальной ригидности

Примечание. Индексы жесткости α и β , PWV – локальная СРПВ, L-/CAVI-1 – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, DC – коэффициент поперечной растяжимости, R/L-PWV – в артериях преимущественно эластического типа справа и слева, Aix – индекс аугментации, R-AI – индекс аугментации, СС – коэффициент поперечной податливости. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 3.5 – Корреляции показателей липидного профиля с рядом параметров артериальной ригидности

Показатели	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Технология RF				
ТКИМ, $\mu\text{м}$	0,43*	0,56**	-0,43*	0,21
DC, 1/кПа	0,23	0,24	0,17	-0,47**
Индекс β	0,47**	0,41*	0,22	0,51**
PWV, м/с	0,51**	0,31	0,11	0,22
Aix, %	0,19	0,44**	0,24	0,31
Объемная сфигмография				
R/L-PWV	0,56**	0,29	0,18	0,24
L-/CAVI-1	0,52**	0,64**	0,21	0,44*
Аппланационная тонометрия				
СРПВкар-фем, м/с	0,49**	0,17	0,19	0,18

Примечание. Здесь и далее по тексту: в таблице на пересечении значений указан коэффициент корреляции Спирмена – R, жирным шрифтом указаны статистически значимые различия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Возраст прямо и умеренно коррелировал с показателями объемной сфигмографии: R/L-PWV, L-/CAVI-1, R-AI и с параметрами аппланационной тонометрии САДао, ПАДао и СРПВкар-фем. Анализ показателей каротидной ригидности показал положительную взаимосвязь возраста пациентов с ТКИМ, индексами жесткости α и β , локальной PWV и Aix, отрицательные связи зафиксированы с СС и DC, отражающими эластические свойства артерии (рисунок 3.5). Указанные корреляции закономерны, поскольку с возрастом происходят потеря эластических свойств артерий и увеличение их жесткости. Данные изменения предопределяются коллагенизацией матрикса, деградацией эластических волокон и отложением солей кальция [100].

Окружность талии умеренно позитивно коррелировала с такими параметрами сосудистой ригидности, как L-/CAVI-1, индексы жесткости α и β , PWV и Aix в ОСА. Полученные данные согласуются с результатами ряда

исследований, которые подтверждают прямую связь абдоминального ожирения с жесткостью артерий [162].

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном действии табакокурения на структурно-функциональное состояние сосудистого русла. Это отражают положительные корреляции стажа курения и СРПВ (в артериях преимущественно эластического типа, в ОСА), ТКИМ, показателей жесткости: $L-/CAVI-1$, $R-AI$, Aix , β и ПАДао (рисунок 3.6).

Необходимо отметить влияние длительности АГ на состояние артериальной стенки, которая была положительно сопряжена со скоростными показателями в разных сосудистых бассейнах ($R/L-PWV$, СРПВкар-фем, локальная PWV), параметрами центрального давления (САДао, ПАДао, AP), индексами ригидности артерий ($L-/CAVI-1$, AI, Aix , β), ТКИМ и отрицательно взаимосвязана с DC (рисунок 3.6).

Полученные результаты подтверждают выводы ранее проведенных исследований, которые показали, что длительное повышение АД вызывает структурную перестройку стенки артерий, увеличивая их жесткость и уменьшая податливость. Соответственно, чем длительнее анамнез АГ, тем более выражены эти изменения [196].

При анализе показателей липидного обмена и характеристик артериальной ригидности отмечены позитивные умеренные корреляции между ОХС, ХС ЛПНП, ТГ со скоростными и структурно-функциональными параметрами сосудистой жесткости и отрицательные с показателем, отражающим эластичность артериальной стенки (таблица 3.5). Наоборот, уровень ХС ЛПВП, был отрицательно сопряжен с ТКИМ. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых неоднократно демонстрировалось, что дислипидемия ассоциирована с нарушением архитектоники и функции сосудистой стенки, приводит к ее утолщению, увеличению жесткости и развитию ЭД [84].

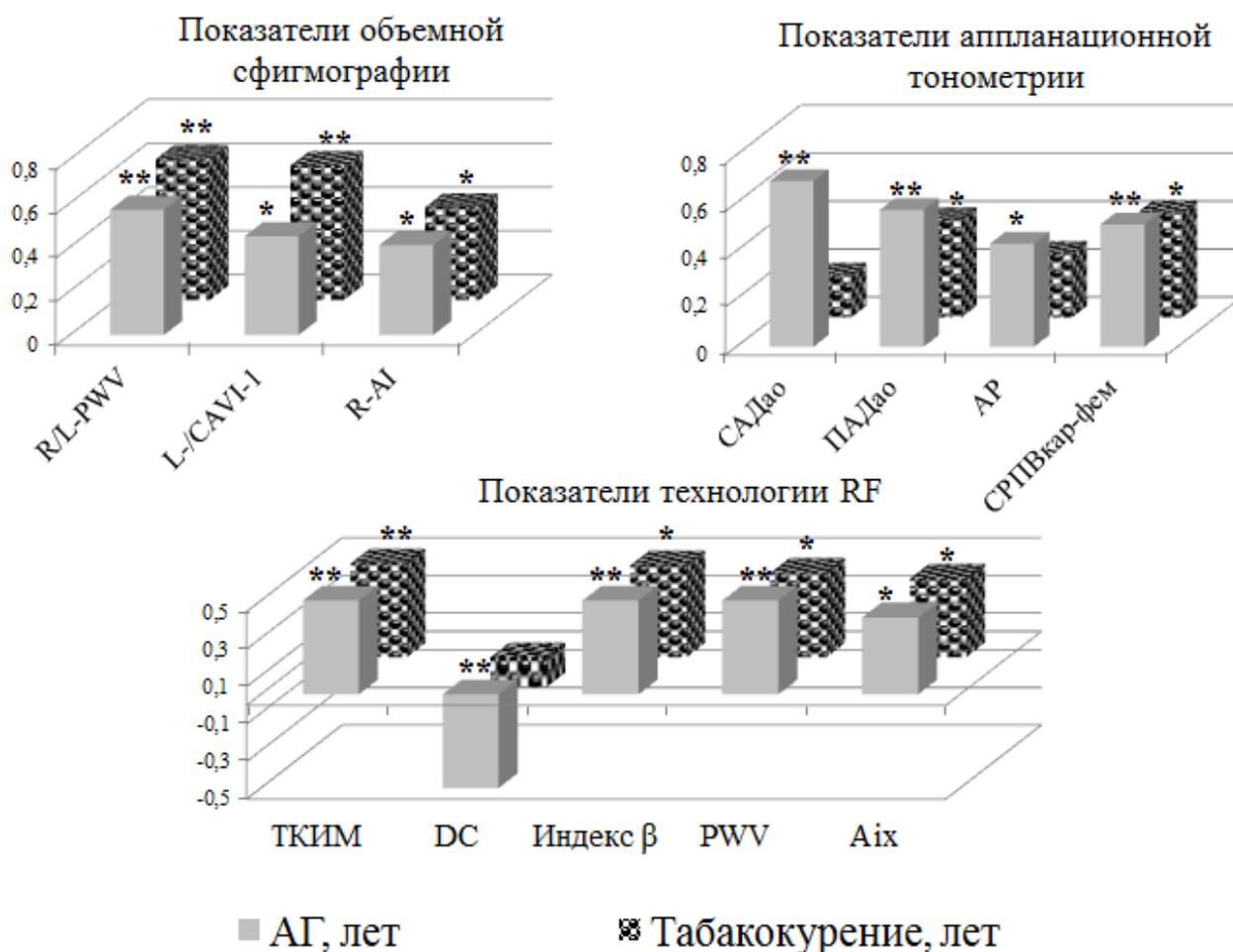


Рисунок 3.6 – Корреляция длительности АГ и табакокурения с рядом параметров артериальной ригидности

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Наличие отчетливой взаимосвязи показателей, характеризующих состояние артериального русла, с ФР развития EVA позволяют предположить возможность их использования для неинвазивного скрининга риска коронарного атеросклероза. С этой целью в анализируемой возрастной когорте выделили здоровых и пациентов с ГЗС одного и более венечных артерий. Для определения чувствительности и специфичности параметров были построены ROC-кривые.

Результаты исследования продемонстрировали возможность диагностики коронарного атеросклероза с помощью ряда прогностических показателей артериальной ригидности, таких как ТКИМ, DC, индекс β , R/L-

PWV, L-/CAVI-1 (рисунок 3.7 и 3.8). ROC-кривые для вышеперечисленных параметров проходят через верхний левый угол или находятся близко к идеальной форме, что позволило построить качественный классификатор для прогнозирования ИБС с высокой чувствительностью и специфичностью.

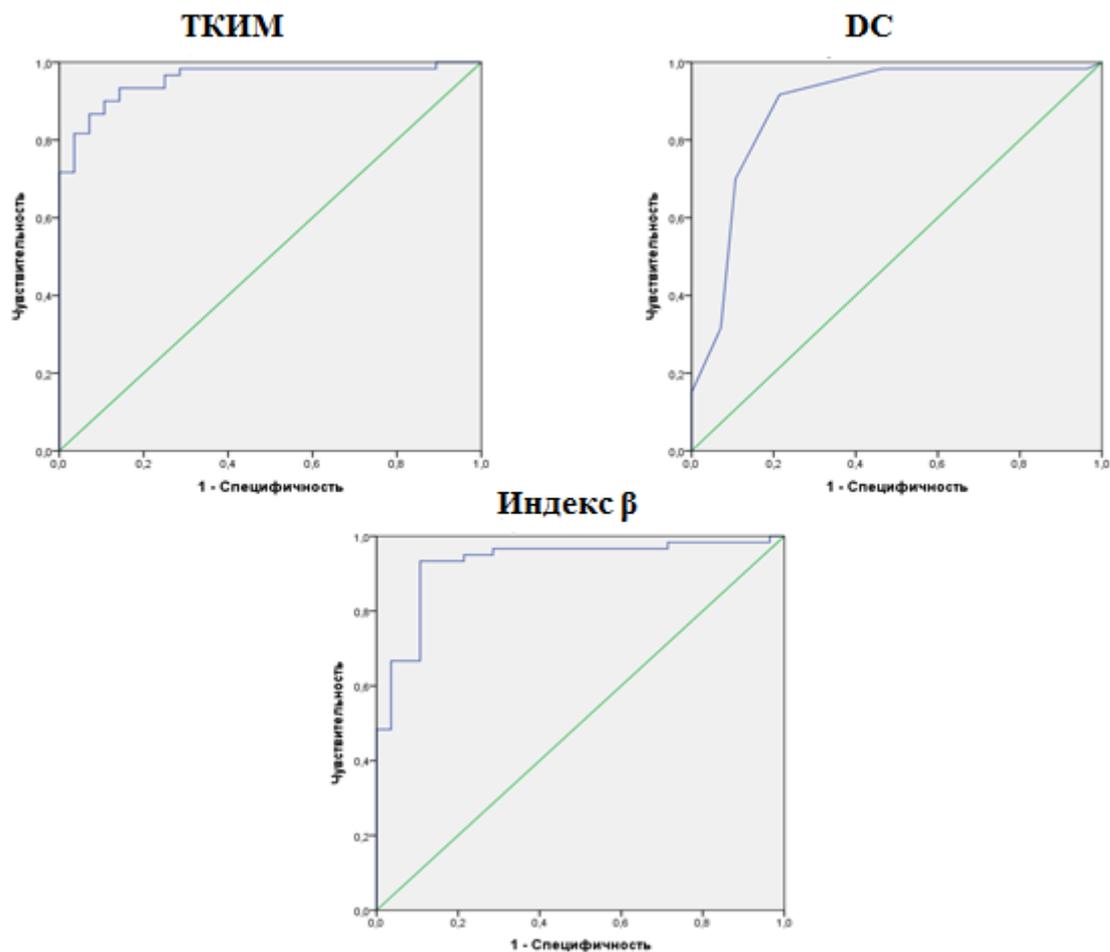


Рисунок 3.7 – ROC-кривые параметров, определяемых технологией RF

Площадь под кривой для параметра ТКИМ равна 0,957 (95 % ДИ 0,916; 0,997), что отражает высокоточную классификацию на основании этого показателя. Пороговое значение ТКИМ составило 530,5 $\mu\text{м}$ с чувствительностью и специфичностью теста 93,3 и 85,7 % соответственно. Для DC площадь под кривой – 0,886 (95 % ДИ 0,800; 0,972), что свидетельствует о достаточно точной классификации по данной переменной. Пороговое значение DC – 0,0275 1/кПа с чувствительность 91,7 % и специфичность 78,6 %. Площадь под кривой для индекса жесткости β составила 0,929 (95 % ДИ 0,870; 0,988),

что указывает на высокую точность классификации по этому показателю. Установлено пороговое значение индекса жесткости β – 6,54 с чувствительность и специфичность теста – 90,7 и 82,1 % соответственно (рисунок 3.7).

Площадь под кривой для параметра R/L–PWV, равная 0,840 (95 % ДИ 0,750; 0,931), является достаточно точной для классификации по данному показателю. Пороговое значение R/L–PWV составило 10,7 м/с с чувствительностью и специфичностью теста 88,3 и 64,3 % соответственно. Для L-/CAVI–1 площадь под кривой для параметра равна 0,879 (95 % ДИ 0,804; 0,953), что отражает достаточно точную классификацию на основании данного показателя. Пороговое значение составило 6,7 с чувствительностью 89,7 % и специфичностью 64,3 % (рисунок 3.8).

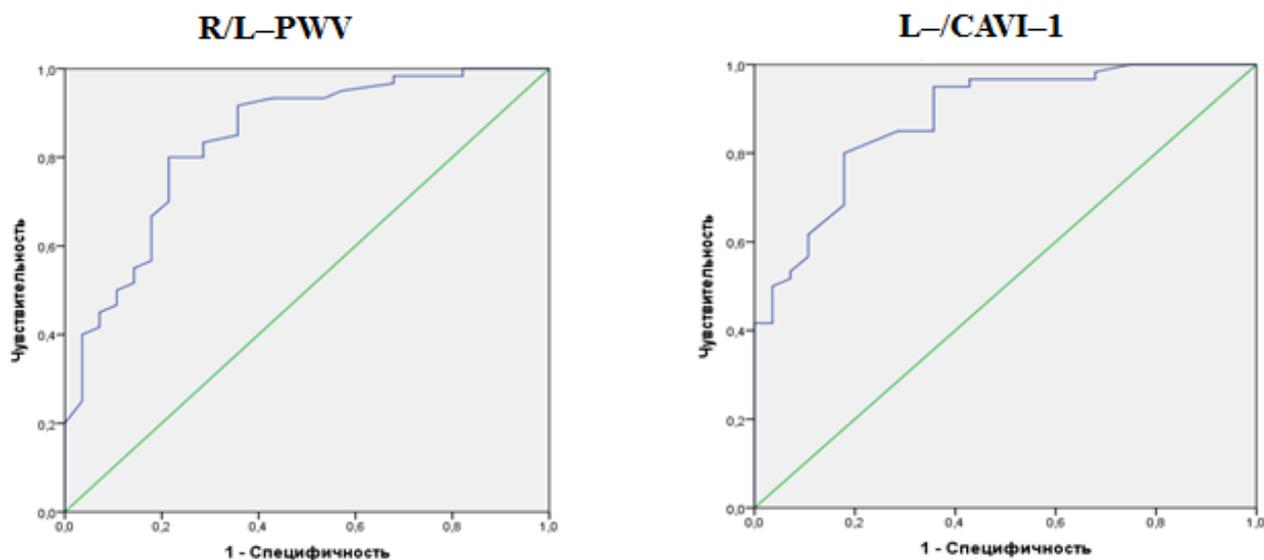


Рисунок 3.8 – ROC-кривые параметров, определяемых объемной сфигмографией

Таким образом, по результатам нашего испытания, у пациентов ИБС по сравнению с группой К чаще отмечалось более 4 ФР, из которых обязательными были нарушение липидного обмена и АГ. В случае 5 и 6 ФР дополнительно к АГ и нарушенному липидному обмену у большинства больных было установлено абдоминальное ожирение и табакокурение.

При сравнительном анализе показателей, отражающих артериальную ригидность, диагностированы выраженные различия между группами больных с различными вариантами ИБС и здоровыми лицами. Наименьшие значения параметров установлены в группе К, а у больных ИБС выявлены признаки атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. Прогрессирование коронаросклероза сопровождалось ухудшением эластичности и жесткости, ТКМ ОСА, СРПВ в артериях преимущественно эластического и мышечного типа.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СТАРШЕ 50 ЛЕТ

4.1. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Обследуемые лица старшей возрастной когорты были сопоставимы по возрасту, полу, росту, уровню офисного АД. У здоровых лиц средний возраст составил $58,2 \pm 4,7$ года, у пациентов без ГЗС коронарных артерий – $58,1 \pm 4,3$ года, в группе ГЗС_{1>50} % – 56 (53; 63) лет, у больных ГЗС_{2>50} % – 58 (54; 64) лет.

У больных с доказанной ИБС преобладали параметры веса и ИМТ. Кардио-метаболический неблагоприятный фенотип у пациентов ГЗС_{1 < 50} % выявлен у 26 (55,8 %), в группе ГЗС_{1>50} % – у 27 (64,3 %), у больных ГЗС_{2>50} % – у 27 (78,1 %), в группе К – у 3 человек (10,7 %). Это согласуется с результатами исследований, показывающих, что абдоминальное ожирения ассоциировано с прогрессированием артериальной жесткости, независимо от возраста [52].

Анализ ФР показал, что больные ИБС чаще имели отягощенную наследственность, табакокурение и АГ (таблица 4.1).

В настоящей работе 73 пациента с коронарным атеросклерозом страдали АГ, при этом антигипертензивные препараты постоянно принимали в группе ГЗС_{1 < 50} % – 7 (20,5 %) человек, ГЗС_{1>50} % – 5 (11,9 %), в группе ГЗС_{2>50} % – 13 (40,6 %) лиц.

Традиционные факторы кардиоваскулярного риска оказывают огромное влияние на состояние сосудистой стенки. Так, длительное курение ускоряет развитие атеросклероза и влияет на морфологию бляшки [68, 164], а длительное повышение АД приводит к гипертрофии медиального слоя артериальной стенки, увеличивая сосудистую жесткость и ускоряя СРПВ [42].

Таблица 4.1 – Факторы риска у лиц старше 50 лет ($n = 136$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	ГЗС _{1 < 50 %} ($n = 34$)	ГЗС _{1 > 50 %} ($n = 42$)	ГЗС _{2 > 50 %} ($n = 32$)	p
	К	1	2	3	
Мужчины	14 (50 %)	14 (41,2 %)	32 (76,2 %)	19 (59,4 %)	–
Женщины	14 (50 %)	20 (58,8 %)	10 (23,8 %)	13 (40,6 %)	–
Абдоминальное ожирение (ОТ: у женщин > 88 см, у мужчин > 102 см)	3 (10,7 %)	19 (55,8 %)	27 (64,3 %)	25 (78,1 %)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
ИМТ (кг/м ²)	24,3 ± 2,5	28,5 ± 3,2	27 (24,2; 27,9)	29,6 ± 2,9	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
Табакокурение	–	6 (17,6 %)	25 (59,5 %)	14 (43,8 %)	1-2 < 0,05 1-3 < 0,05
Стаж курения (лет)	–	16 ± 3,7	20 (30; 40)	20,7 ± 8,1	–
Отягощенная наследственность	5 (17,8 %)	17 (50 %)	18 (42,8 %)	19 (59,4 %)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
АГ	–	20 (58,8 %)	27 (64,3 %)	26 (81,3 %)	–
Длительность АГ (лет)	–	7 (4; 10)	8 (5; 12)	10 (6; 13)	–
ЧСС (уд/мин)	66,4 ± 7,8	65 (65; 70)	67 (65; 72)	67,5 ± 5,6	нд
САД (мм рт.ст.)	115 (110; 125)	120 (110; 120)	120 (110; 125)	120 (110; 130)	нд
ДАД (мм рт.ст.)	75 (70; 80)	80 (70; 80)	80 (75; 85)	75 (70; 85)	нд

В свою очередь, дислипидемия ассоциирована с ремоделированием артериальной стенки [199].

Это подтверждается оценкой параметров липидного профиля: уровень атерогенных липидов преобладал у больных ИБС с максимальными значениями в группе ГЗС_{2 > 50 %}. При этом у пациентов с атеросклеротическими изменениями венечных сосудов высокие значения ОХС и ХС ЛПНП составляли в группе 1 – 50 %, у лиц ГЗС_{1 > 50 %} – 71,4 %, в группе 3 – 87,5 %.

В таблице 4.2 показано, что наибольшие значения глюкозы крови выявлены у лиц, страдающих ИБС, по сравнению со здоровыми; данные изменения, вероятно, частично обусловлены определением показателя в раннем периоде ОИМ.

Таблица 4.2 – Липидный, углеводный профиль и показатели функционального состояния почек у лиц старше 50 лет ($n = 136$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	ГЗС _{1 < 50 %} ($n = 34$)	ГЗС _{1 > 50 %} ($n = 42$)	ГЗС _{2 > 50 %} ($n = 32$)	<i>p</i>
	К	1	2	3	
ОХС (ммоль/л)	4,9 ± 0,7	5,9 ± 1,2	6,1 ± 1,3	6,3 ± 1,6	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
ТГ (ммоль/л)	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,7	1,6 (0,7; 2,0)	1,5 (0,9; 2,6)	к-2 < 0,05 к-3 < 0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,2 ± 0,4	1,1 (1,0; 1,2)	1,2 (0,9; 1,4)	1,1 (0,9; 1,2)	нд
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,6 ± 0,5	3,5 (2,3; 5,1)	4,1 ± 1,2	4,2 ± 1,6	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
Креатинин (ммоль/л)	84,1 ± 10,2	80,3 (73,4; 91,6)	81,2 ± 12,1	92,9 (84,5; 101,8)	к-3 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
СКФ (мл/мин)	84,4 ± 7,1	87,1 (82,9; 93,6)	83,2 (78,5; 91,8)	69,8 ± 13,6	к-3 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,1 ± 0,4	5,3 (4,8; 5,9)	5,8 ± 0,6	5,9 (5,3; 7,0)	к-2 < 0,05 к-3 < 0,05

Анализ функции почек продемонстрировал снижение СКФ и увеличение креатинина у пациентов с коронарным атеросклерозом (таблица 4.2). Это согласуется с данными ряда исследований, доказавших усиление сосудистых изменений у пациентов с недостаточной функцией почек, объясняемое эффектом эластокальциноза меди [22].

При подробной оценке традиционных ФР установлено, что у больных ИБС по сравнению со здоровыми добровольцами отмечалось более пяти факторов сердечно-сосудистого риска, из которых обязательными были возраст, нарушение липидного обмена и АГ. В случае 6 и 7 ФР – дополнительно к возрасту, АГ и нарушенному липидному обмену, у большинства больных было установлено абдоминальное ожирение и табакокурение (рисунок 4.1).

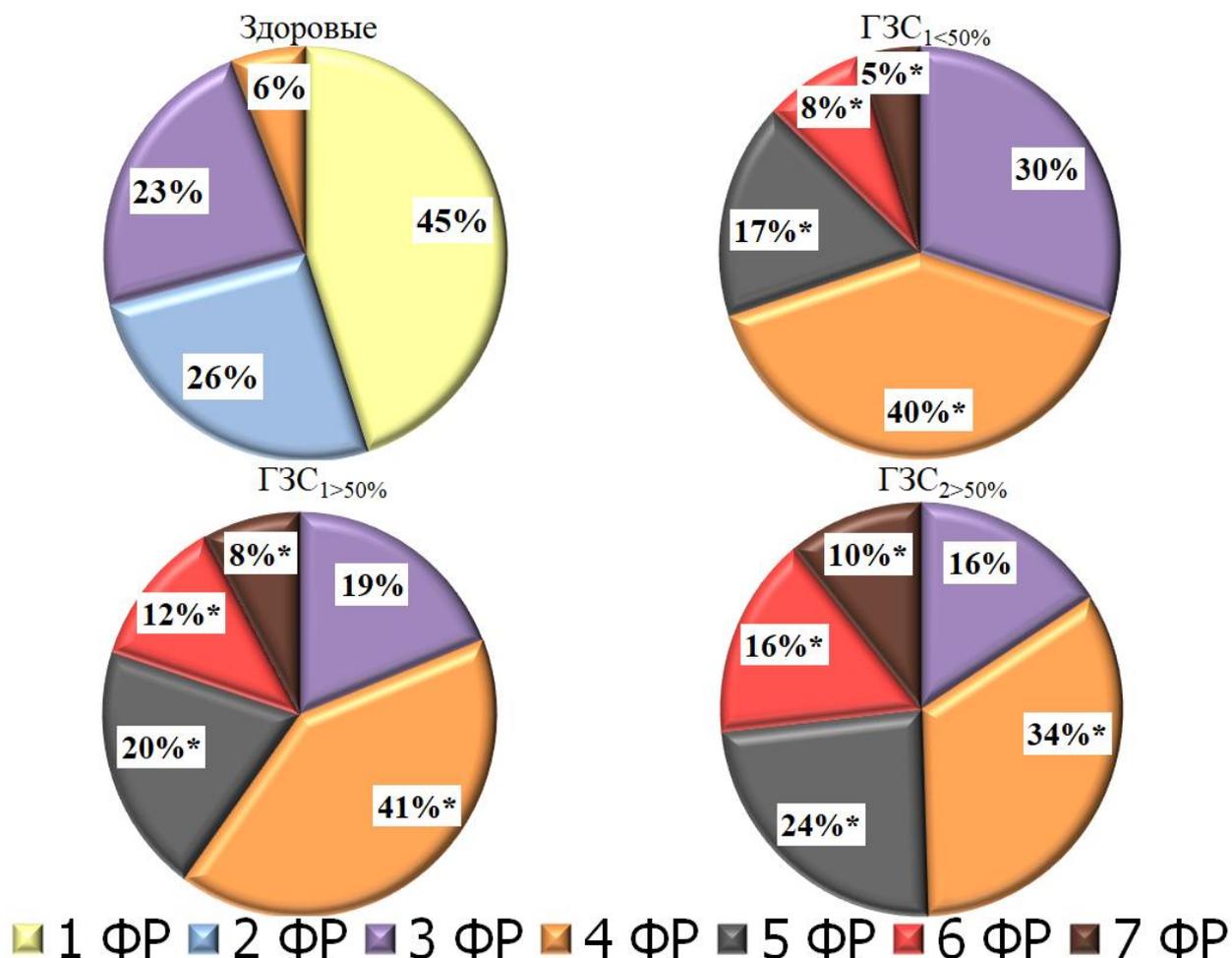


Рисунок 4.1 – Традиционные факторы риска в группах лиц старше 50 лет

Примечание. * – достоверные отличия между здоровыми и больными ИБС.

Длительное воздействие факторов риска приводит к структурно-функциональной перестройке сосудистой стенки, увеличению жесткости аорты, повышению центрального АД и усилению постнагрузки на сердце с последующим развитием гипертрофии левого желудочка и нарушением коронарной перфузии [133].

4.2. СРАВНЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Доказано, что с возрастом происходят структурно-функциональные изменения стенки артерий, в первую очередь страдают сосуды эластического типа, артерии мышечного типа в меньшей степени. Таким образом, у лиц старшего возраста аортальная жесткость может быть равна периферической или превышать ее.

По данным объемной сфигмографии у лиц с верифицированной ИБС артериосклероз сопряжен с атеросклерозом и патологический процесс затрагивает все сосудистые бассейны. Так, СРПВ преобладала у больных по сравнению со здоровыми добровольцами. Значения СРПВ у лиц без ГЗС сосудов сердца превышали таковые в группе К на 10 % в аорте, в мышечных артериях на 26 %, эластических – 17 %, в группе ГЗС_{1>50} % PWV в аорте была выше на 10 %, B-PWV – на 46 %, R/L-PWV – на 19 %, у пациентов с коронарным атеросклерозом двух и более венечных сосудов – на 35 % в аорте, в артериях эластического типа – на 25 %, мышечного – на 58 % (таблица 4.3).

Также истинная сосудистая ригидность доминировала у больных с доказанной ИБС, это отражает индекс L-/CAVI-1, который имел максимальные значения у лиц ГЗС_{2>50} % по сравнению с группой К. У пациентов без ГЗС коронарных артерий индекс был выше на 1 %, в группе с поражением одной венечной артерии – на 8 %, в группе с атеросклерозом двух и более сосудов сердца – на 51 % (таблица 4.3).

Существенный прирост индекса L-/CAVI-1 дает основания предполагать, что значительное увеличение артериальной жесткости у больных ИБС старшей возрастной когорты обусловлено не только артериосклерозом, но и атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки.

Так как в ригидных артериях отраженная волна наслаивается на систолическую, при ИБС наблюдались достоверно большие значения R-AI, чем в группе К (таблица 4.3). Эти изменения отраженной волны подтверждают

концепцию индекса аугментации как косвенного маркера артериального старения и снижения податливости аорты [84].

R/L-ABI был выше в контрольной группе по сравнению с лицами без ГЗС коронарных артерий на 4 %, пациентами ГЗС_{1>50 %} – на 6 %, больными с атеросклерозом двух и более артерий – на 25 % (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Данные объемной сфигмографии у лиц старше 50 лет ($n = 136$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	ГЗС _{1 < 50 %} ($n = 34$)	ГЗС _{1 > 50 %} ($n = 42$)	ГЗС _{2 > 50 %} ($n = 32$)	p
	К	1	2	3	
PWV (м/с)	7,9 (6,2; 8,1)	8,5 ± 1,6	8,5 ± 1,3	10,4 ± 1,9	к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
B-PWV (м/с)	7,8 (6,1; 8,0)	8,4 ± 1,3	8,5 ± 1,4	9,0 ± 1,8	к-3 < 0,01 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
R-/L-PWV (м/с)	9,1 ± 1,6	11,6 ± 1,8	13,3 (12,2; 14,4)	14,4 (13; 15,8)	к-1 < 0,05 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 1-2 < 0,01 2-3 < 0,05
L-/CAVI-1	7,2 (6,1; 7,7)	7,7 ± 0,83	8,5 (7,5; 9,4)	10,9 ± 1,96	к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
R-AI	0,99 (0,9; 1,06)	1,04 ± 0,11	1,1 (1,02; 1,22)	1,2 (0,99; 1,24)	к-2 < 0,05 к-3 < 0,01
R-/L-ABI	1,01 (0,96; 1,1)	0,97 ± 0,07	0,95 (0,8; 0,9)	0,76 ± 0,18	к-3 < 0,01 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
Биологический возраст (лет)	58 (52; 60)	58,2 ± 4,1	61 (52; 65)	64,5 (60; 68,5)	к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
Паспортный возраст (лет)	58,2 ± 4,7	58,1 ± 4,3	56 (53; 63)	58 (54; 64)	нд

Механизмы увеличения жесткости на периферии связаны с нарушением соотношения коллагена и эластина. Артериосклероз, в отличие от атеросклероза, является возрастным дегенеративным процессом, приводящим к ремоделированию стенки, не меняя проводящую функцию сосудов [129].

У лиц, страдающих ИБС, признаки периферической артериальной окклюзии ($R/L-ABI < 0,91$) выявлены в группе $ГЗС_1 < 50\%$ в 2,9 % случаев, в $ГЗС_{1>50\%}$ – в 4,7 % и группе $ГЗС_{2>50\%}$ – в 12,5 %.

Сравнительное изучение параметров возраста продемонстрировало значительное увеличение биологического возраста у лиц с поражением более одной коронарной артерии (максимальные значения у лиц $ГЗС_{2>50\%}$) при сопоставимом паспортном возрасте. В группе К и у пациентов без ГЗС венечных сосудов достоверных отличий между биологическим и хронологическим возрастом не отмечено (см. таблицу 4.3).

Оценка параметров центрального АД по данным аппланационной тонометрии выявила наименьшие значения САДао, СрАДао, ПАДао и наибольшие ДАДао у здоровых людей. При сравнительном анализе АД у больных с ИБС установлены патологические значения в группе $ГЗС_1 < 50\%$: САДао в 12,8 % случаев, ПАДао в 14,7 %, ДАДао в 5,9 %; у лиц с ГЗС одной коронарной артерии: 19; 23,8; 7,1 %; у пациентов с атеросклеротическим поражением двух и более венечных сосудов: 25; 31,3; 9,4 % соответственно.

Как известно, атеросклеротические изменения артериальной стенки происходят в основном в крупных артериях. В то же время ясно, что дистальные артерии мышечного типа воспринимают отраженную волну раньше, чем центральные сосуды, и, следовательно, локальное АД отличается от центрального, это объясняет, почему давление периферической крови выше центрального АД. Подобная амплификация от центра к периферии постепенно уменьшается с возрастом и прогрессированием жесткости, в результате чего центральное ПАД возрастает [129].

В настоящей работе в группах сравнения периферическое АД достоверно не отличалось, вероятно, из-за проведения исследования на фоне фармакотерапии. AP нарастало с прогрессированием коронарного атеросклероза, максимальные значения – в группе 3 (рисунок 4.2).

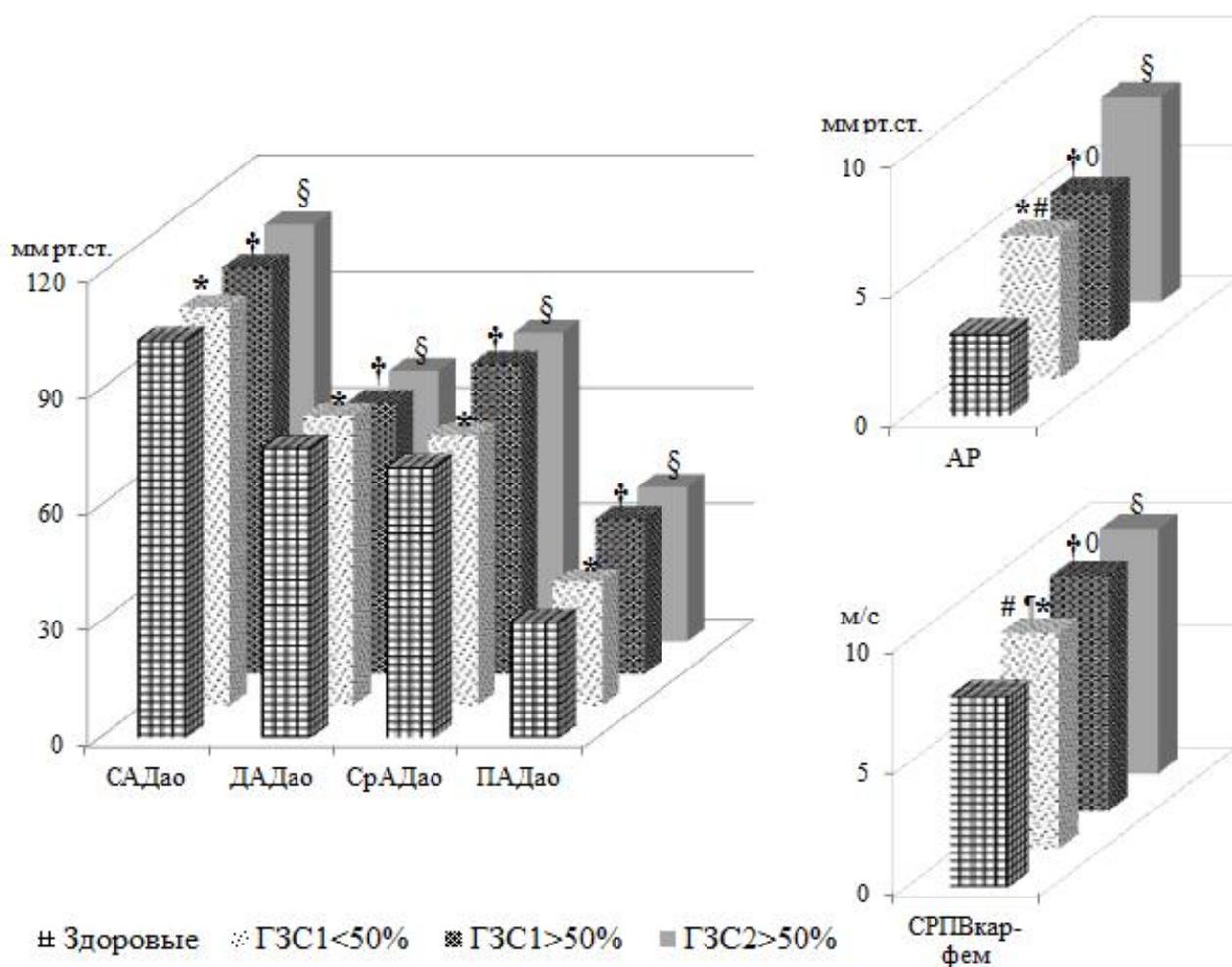


Рисунок 4.2 – Показатели по данным аппланационной тонометрии в группах лиц старше 50 лет

Примечание. * $p < 0,05$ – † $p < 0,05$ – статистически значимые различия между ГЗС₁ < 50 % и ГЗС₁ > 50 %, ‡ $p < 0,05$ – статистически значимые различия между здоровыми и ГЗС₁ > 50 %, † $p < 0,05$ – статистически значимые различия ГЗС₁ > 50 % и ГЗС₂ > 50 %, # $p < 0,05$ – статистически значимые различия между ГЗС₁ < 50 % и ГЗС₂ > 50 %, § $p < 0,05$ – статистически значимые различия между здоровыми и ГЗС₂ > 50 %, статистически значимые различия между здоровыми и ГЗС₁ < 50 %.

У лиц старше 50 лет доминирующим гемодинамическим фактором становится артериальная ригидность, а не сосудистое сопротивление [80]. Таким образом, реверсия градиента артериальной жесткости и нарушение макро- и микроциркуляции являются вехами процесса сосудистого старения и поражения органов-мишеней при ССЗ.

Оценка SRPWкар-фем показала ее взаимосвязь с коронарным

атеросклерозом. У здоровых зафиксированы более низкие значения по сравнению с пациентами без ГЗС коронарных артерий на 13 %, с лицами ГЗС_{1>50 %} – на 23 %, в группе 3 – на 35 %. У больных с верифицированной ИБС пороговые значения были превышены в группе ГЗС_{1 < 50 %} в 29,4 %, у лиц с атеросклеротическим поражением одного венечного сосуда – в 38,1 %, у пациентов ГЗС_{2>50 %} – в 43,8 % случаев ($p < 0,05$).

Изучение состояния ОСА технологией RF показало, что в старшей возрастной группе изменения сосудистой стенки в меньшей степени ассоциированы с атеросклерозом. Наименьшие значения ТКМ зафиксированы у здоровых, промежуточные – в группах ГЗС_{1 < 50 %}, ГЗС_{1>50 %}, максимальные – у лиц с атеросклеротическими изменениями двух и более артерий (таблица 4.4). При оценке соответствия возраста и ТКМ отмечено превышение порогового уровня согласно Мангеймскому протоколу у лиц без ГЗС коронарных артерий в 20,6 %, у пациентов ГЗС_{1>50 %} – в 33,3 %, в группе 3 – в 46,8 % случаев ($p_{к-1, к-2, к-3, 1-3} < 0,05$).

Аналогичные изменения выявлены и при анализе индексов жесткости α , β , СС, DC и каротидной PWV, значения которых преобладали у лиц с коронарным атеросклерозом двух и более артерий, промежуточные параметры выявлены у больных ГЗС_{1 < 50 %}, ГЗС_{1>50 %} и наименьшие показатели отмечены в контрольной группе (таблица 4.4). Данные изменения отражают структурно-функциональную перестройку ОСА, более выраженную у больных ИБС.

Нарушение архитектоники сосудистой стенки подтверждает оценка локального давления, которое достоверно отличалось у лиц с атеросклеротическим поражением двух и более венечных сосудов. В данной группе значения локального АД превышали таковые у здоровых: loc Psys на 6 %, P(T1) на 7 %, AP в 2,2 раза, в свою очередь loc Pdia было ниже на 12,5 % (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Оценка состояния общих сонных артерий с использованием технологии RF у лиц старше 50 лет ($n = 136$)

Показатели	Здоровые ($n = 28$)	ГЗС _{1 < 50 %} ($n = 34$)	ГЗС _{1 > 50 %} ($n = 42$)	ГЗС _{2 > 50 %} ($n = 32$)	p
	К	1	2	3	
1	2	3	4	5	6
ТКИМ, $\mu\text{м}$	539 (504; 582)	615 (550; 689)	774 \pm 152,6	814 (739; 881)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
DC, 1/кПа	0,02 \pm 0,01	0,02 (0,01;0,02)	0,02 (0,01;0,02)	0,01 (0,01; 0,015)	к-3 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
СС, $\text{мм}^2/\text{кПа}$	0,9 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3	0,7 (0,2; 0,8)	0,6 (0,5; 0,96)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01
Индекс α	4,1 \pm 1,2	4,7 (3,4; 6,2)	4,9 (3,9; 6,2)	5,5 (4,5; 7,8)	к-1 < 0,05 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
Индекс β	6,7 \pm 1,1	7,9 (6,4; 11,8)	10,1 (8; 12,3)	10,8(8,9; 16,7)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
PWV, м/с	6,7 \pm 0,9	7,3 (6,5; 8,2)	7,7 (6,6; 8,3)	8,6 \pm 1,9	к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
Loc Psys, мм рт.ст.	106,9 \pm 12,2	108,9 \pm 13,6	107,9 \pm 11,5	113 (108; 121)	к-3 < 0,01 1-3 < 0,05 2-3 < 0,05
Loc Pdia, мм рт.ст.	80 (70; 80)	75 (75; 80)	75 (70; 85)	70 (65; 75)	к-1 < 0,05 к-2 < 0,05 к-3 < 0,01
P(T1), мм рт.ст.	100,5 \pm 14,1	103,1 \pm 13,7	102,2 \pm 10,9	108,0 \pm 8,9	к-3 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01

Продолжение таблицы 4.4

1	2	3	4	5	6
AP, мм рт.ст.	3,5 ± 2,3	4,7 ± 1,9	5,3 (3,5; 6,6)	7,6 ± 2,6	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
Aix, %	3,0 ± 2,2	3,9 (2,4; 5,9)	4,5 (3,2; 7,3)	8,2 (6,6; 9,9)	к-1 < 0,01 к-2 < 0,01 к-3 < 0,01 1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01

Повышение локального АД в ОСА сопровождалось приростом локального Aix. В свою очередь увеличение индекса аугментации в сонных артериях было взаимосвязано с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ИБС (таблица 4.4). Данный показатель имел наименьшие значения у здоровых по сравнению с группой без ГЗС коронарных артерий на 30 %, с лицами ГЗС_{1>50} % – на 50 %, в группе ГЗС_{2>50} % – в 2,7 раза.

Менее выраженные отличия сосудистой жесткости у пациентов ИБС и здоровых добровольцев старше 50 лет, очевидно, обусловлены артериосклеротическими изменениями меди, основными проявлениями которых являются увеличение жесткости, прирост локальной СРПВ, проявляющейся увеличением систолического АД [133].

Еще одним проявлением артериального повреждения является ЭД, которая может быть диагностирована раньше доклинических структурных изменений в стенке сосуда.

В настоящем исследовании ЭД чаще отмечалась у пациентов ИБС по сравнению с группой К, по данным распределения патологических реакций ПЗВД и ИРе в группах сравнения, максимальные значения которых установлены у больных ГЗС_{2>50} % (рисунок 4.3).

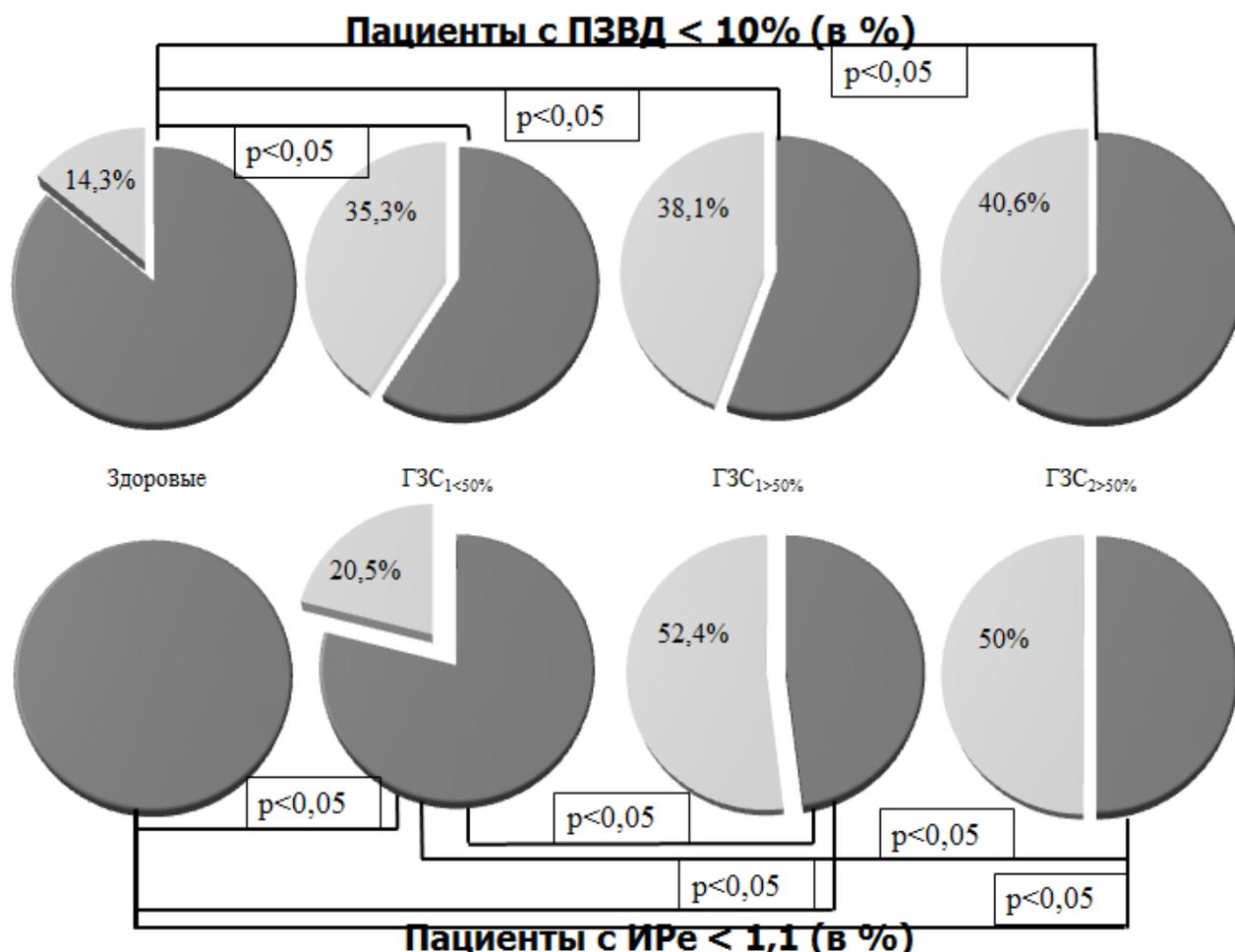


Рисунок 4.3 – Распределение патологических реакций функции эндотелия в группах старше 50 лет

При анализе Ире значительно чаще парадоксальная реакция установлена в группе 3 – 31,3 %, минимальный уровень зафиксирован у пациентов ГЗС₁ < 50 % – 14,7 %, промежуточные значения у больных группы 2 – 25 %.

Данные изменения объясняются несколькими патофизиологическими механизмами: снижением биодоступности NO; уменьшением активности эндотелиальной синтазы NO; увеличением производства супероксида; эндотелиальным старением и снижением репликативной способности эндотелиальных клеток-предшественников; активацией воспалительных белков; усилением высвобождения сосудосуживающих веществ [171].

Оценка состояния артериального русла показала, что у пациентов ИБС старшей возрастной группы наряду с поражением ОСА ($p_{K-1, K-2, K-3, 1-3} < 0,05$),

больше чем в трети случаев оказалась поражена аорта. И у 27 – 36 % больных установлены изменения в артериях преимущественно мышечного типа. Полученные данные достоверно отличаются от показателей у здоровых лиц (рисунок 4.4).

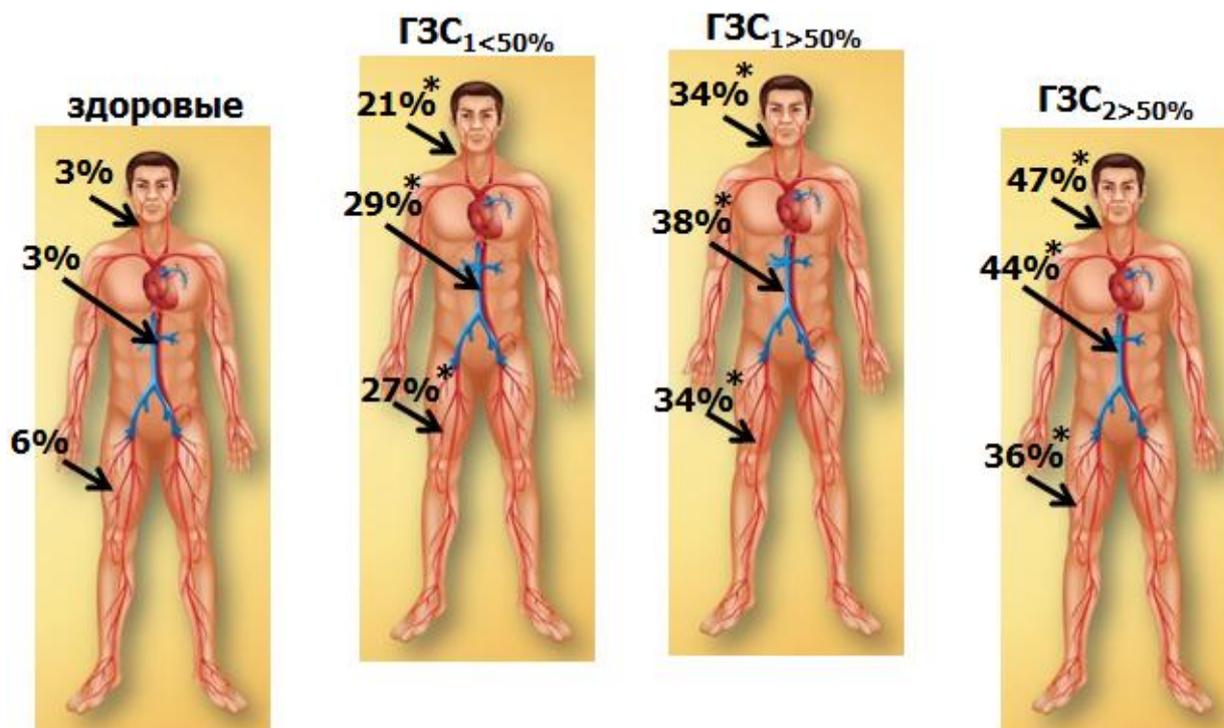


Рисунок 4.4 – Распространенность поражений артериального русла у лиц старше 50 лет

Примечание. * – достоверные отличия между здоровыми и больными ИБС.

4.3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ФАКТОРОВ РИСКА И ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

У больных ИБС старшей возрастной когорты при исследовании взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска и параметров артериальной жесткости выявлены менее выраженные корреляции между показателями, чем в группах лиц моложе 50 лет, вероятно, это обусловлено возрастными изменениями сосудистой стенки.

Возраст был умеренно положительно сопряжен с параметрами центрального АД и СРПВкар-фем, R/L-PWV, L-/CAVI-1 и B-PWV. Корреляции показателей, отражающих эластичность ОСА, с возрастом имели значение для параметра ТКИМ, индекса жесткости β и локальной PWV (рисунок 4.5).

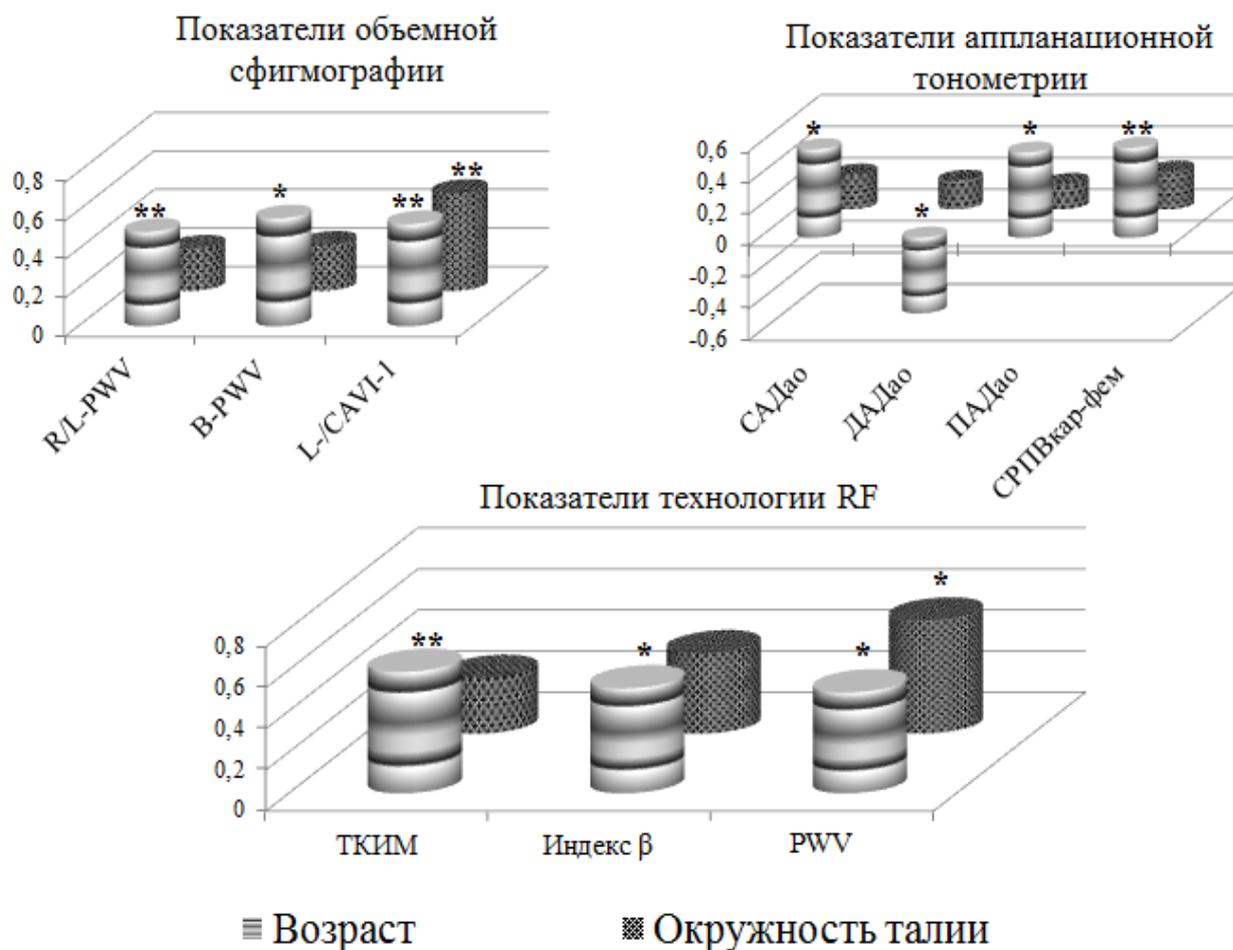


Рисунок 4.5 – Корреляция возраста и окружности талии с рядом параметров артериальной ригидности

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Анализ окружности талии продемонстрировал положительные взаимосвязи с индексом L-/CAVI-1 и локальной PWV. M. Safar et al. также отметили связь аортальной жесткости с абдоминальным ожирением, независимо от этнической принадлежности и возраста [197].

Длительное табакокурение у пациентов старше 50 лет сочетается с увеличением скоростных показателей, ПАД и параметров каротидной ригидности (рисунок 4.6). Длительный анамнез АГ также определял выраженность сосудистого ремоделирования, умеренно позитивно коррелируя с СРПВ в разных сосудистых бассейнах, индексами жесткости, ТКИМ и параметрами центрального АД.

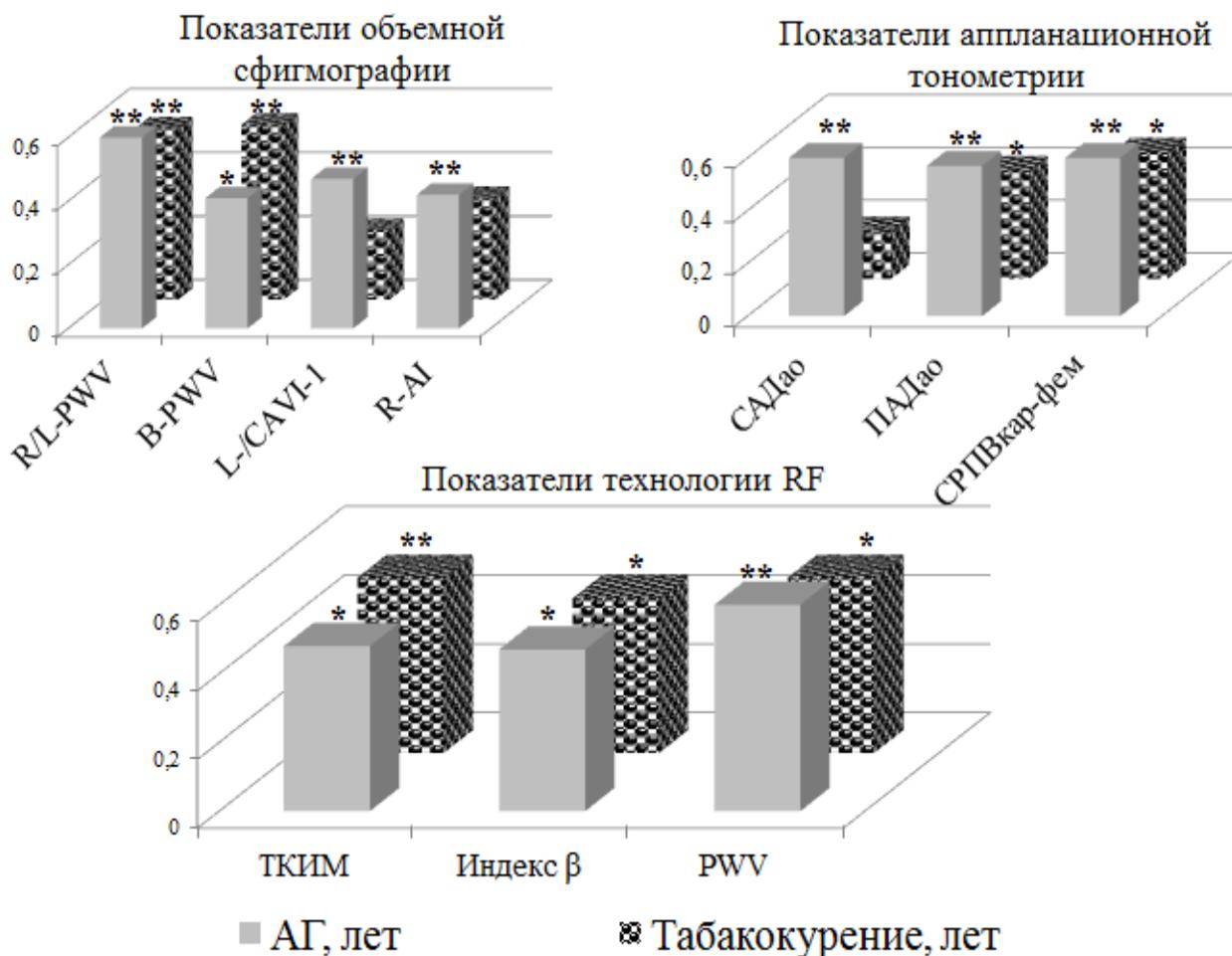


Рисунок 4.6 – Корреляция длительности АГ и табакокурения с рядом параметров артериальной ригидности

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Оценка корреляционных связей параметров артериальной ригидности и показателей липидного профиля продемонстрировала достоверную умеренную положительную взаимосвязь ОХС со скоростными показателями в разных участках сосудистого русла, ТКИМ и индексом L-/CAVI-1. Уровень ХС ЛПНП

был сопряжен с параметрами жесткости ОСА (ТКИМ, индекс β , A_{ix}) и индексом $L-/CAVI-1$. ТГ были позитивно взаимосвязаны с индексом жесткости β и $L-/CAVI-1$ (таблица 4.5). Полученные данные согласуются с результатами исследования I. B. Wilkinson et al., которое было посвящено изучению взаимосвязей параметров липидного обмена с показателями сосудистой ригидности [163].

Таблица 4.5 – Корреляции показателей липидного профиля с рядом параметров артериальной ригидности

Показатели	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Технология RF				
ТКИМ, $\mu\text{м}$	0,41*	0,44**	0,22	0,21
DC, 1/кПа	0,19	0,26	0,17	0,18
Индекс β	0,29	0,41*	0,22	0,51**
PWV, м/с	0,48*	0,29	0,11	0,29
A_{ix} , %	0,21	0,44**	0,24	0,31
Аппланационная тонометрия				
R/L-PWV	0,49*	0,17	0,18	0,26
L-/CAVI-1	0,56**	0,52**	0,21	0,57**
Объемная сфигмография				
СРПВкар-фем, м/с	0,51**	0,24	0,19	0,18

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

При определении чувствительности и специфичности параметров в данной возрастной группе больных были построены ROC-кривые для изучения ТКИМ, DC, индексов β , $L-/CAVI-1$, R/L-PWV с целью оценки их способности прогнозировать коронарный атеросклероз (рисунки 4.7 и 4.8). ROC-кривые для ТКИМ, индексов β , $L-/CAVI-1$ и R/L-PWV проходят через верхний левый угол, для DC находится близко к идеальной форме.

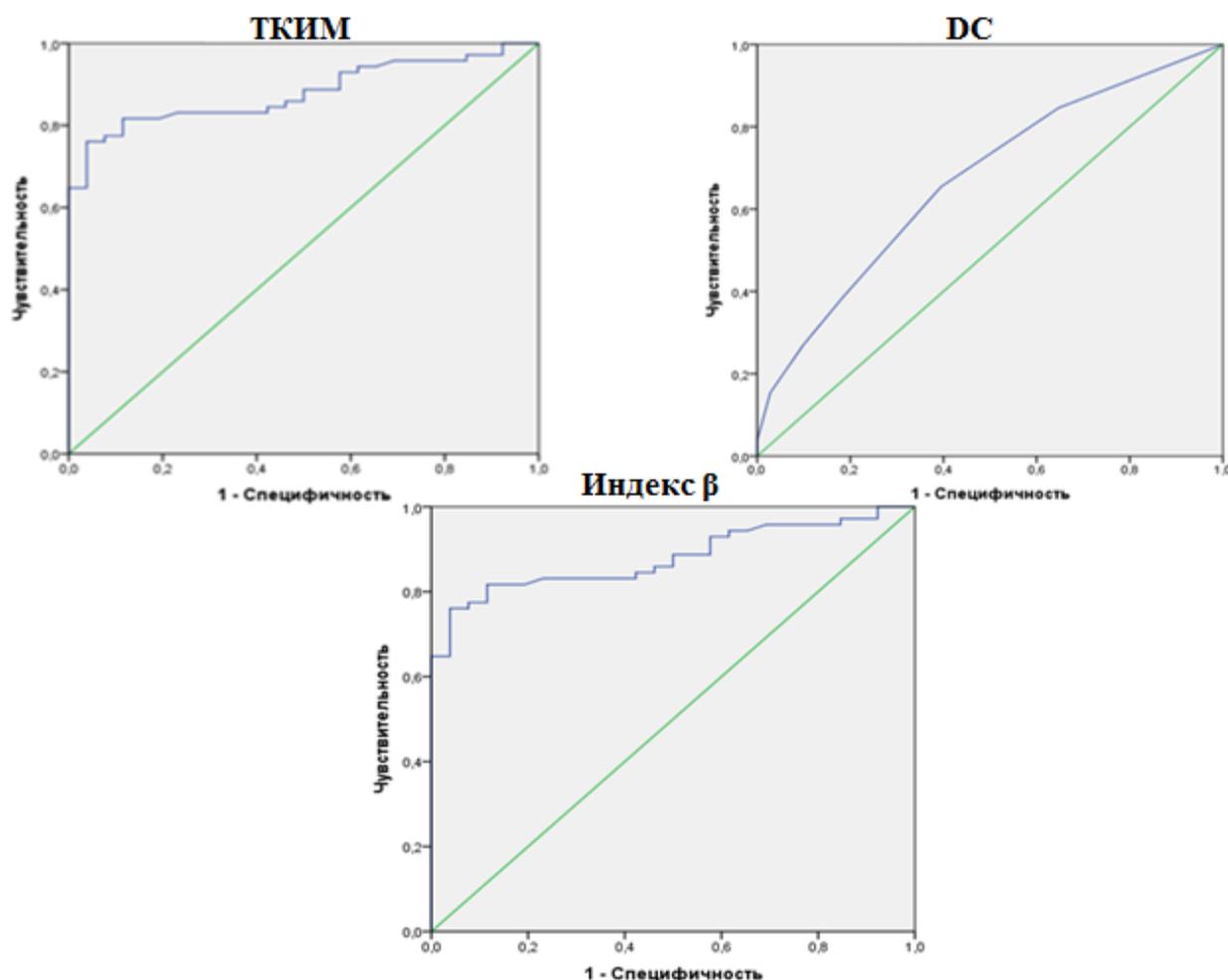


Рисунок 4.7 – ROC-кривые параметров, определяемых технологией RF

Площадь под кривой для параметра ТКИМ равна 0,950 (95 % ДИ 0,910; 0,991), что отражает высокоточную классификацию на основании этого показателя. Пороговое значение ТКИМ составило 607,5 $\mu\text{м}$ с чувствительностью и специфичностью теста – 91,5 и 76,9 % соответственно. Для DC площадь под кривой – 0,670 (95 % ДИ 0,547; 0,793), что свидетельствует о средней точности классификации по данной переменной. Пороговое значение DC – 0,0125 1/кПа с чувствительность 84,6 % и низкой специфичностью 35,2 %. Площадь под кривой для индекса жесткости β составила 0,880 (95 % ДИ 0,814; 0,946), что указывает на высокую точность классификации по этому показателю. Установлено пороговое значение индекса жесткости β – 6,96 с чувствительностью и специфичностью теста 85,9 и 53,8 % соответственно (рисунок 4.7).

Площадь под кривой для параметра R/L–PWV равна 0,979 (95 % ДИ 0,957; 0,999), отражает высокую точность классификации для данного показателя. Пороговое значение R/L–PWV составило 10,6 м/с с чувствительностью и специфичностью теста – 97,2 и 80,8 % соответственно. Для L–/CAVI–1 площадь под кривой равна 0,885 (95 % ДИ 0,819; 0,951), это отражает достаточно точную классификацию на основании данного параметра. Пороговое значение составило 7,3 с чувствительностью 93,0 % и специфичностью 53,8 % (рисунок 4.8).

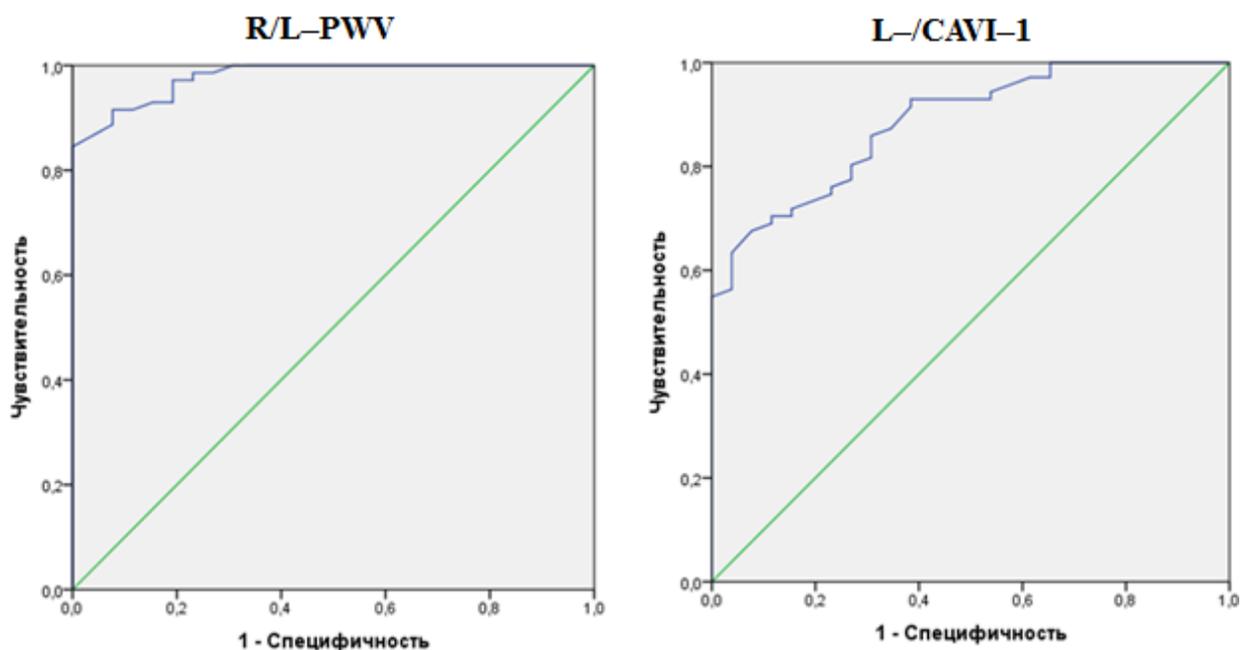


Рисунок 4.8 – ROC-кривые параметров, определяемых объемной сфигмографией

Таким образом, у пациентов с ИБС старшей возрастной когорты чаще отмечалось более 5 ФР, из которых обязательными были возраст, нарушение липидного обмена и АГ. В случае 6 и 7 ФР дополнительно к АГ и нарушенному липидному обмену у большинства больных было установлено абдоминальное ожирение и табакокурение.

При изучении состояния артериального русла выявлено, что прогрессирование атеросклероза коронарных артерий было связано с увеличением ТКМ ОСА, СРПВ в эластических артериях. Однако пациенты и здоровые добровольцы не отличались по значениям, отражающим

эластичность и жесткость ОСА, а также СРПВ в мышечных артериях, вероятно, это обусловлено возрастными изменениями сосудистой стенки [133]. Очевидно, полученные данные обусловлены отличием влияния возраста на различные артериальные бассейны. Так, в большей степени с возрастом увеличивается ригидность артерий эластического и преимущественно эластического типа и в меньшей степени артерий мышечного типа. Обобщая результаты, полученные при анализе показателей у больных ИБС и здоровых лиц, хотелось бы сделать акцент на патогенетических аспектах влияния артериальной жесткости на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

5.1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ 48-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАЗНЫМИ ДОЗАМИ АТОРВАСТАТИНА

На 2–4-е сут после ОИМ больные были рандомизированы на две группы: 43 (53,7 %) пациента, принимающие аторвастатин 80 мг/сут – основная группа «О»; 37 (46,3 %) больных, получавших аторвастатин 20 мг/сут – группа сравнения «С».

Обследование пациентов ИБС выполняли без отмывочного периода с сохранением полного объема назначенной терапии антиагрегантами, антикоагулянтами, β -адреноблокаторами, иАПФ, нитратами, антагонистами кальция, диуретиками.

Причины выбывания из настоящего исследования: один пациент умер на 16-е суи по причине разрыва сердечной мышцы; один больной умер на 10-м месяце наблюдения, причиной смерти стала острая сердечная недостаточность, один пациент не смог посещать центр, тем не менее с ним осуществлялись телефонные контакты.

При сравнительной оценке обследованных групп (таблица 5.1) отмечено отсутствие межгрупповых различий по возрасту, полу, росту, весу, анамнестическим данным.

До начала терапии аторвастатином параметры липидного профиля в группах сравнения были сопоставимы (таблица 5.1), что подтверждает корректность рандомизации на две группы методом генерации случайных чисел, независимо от исходных значений ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ.

На рисунках 5.1 и 5.2 продемонстрирована динамика параметров липидного профиля на фоне 48-недельной терапии разными дозами

аторвастатина. В обеих группах зафиксировано достоверное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП при более выраженной динамике в группе высокодозовой терапии.

Таблица 5.1 – Сравнение пациентов группы «С» и группы «О»

Показатель	Группа «С» (n = 37)	Группа «О» (n = 43)	p
Возраст, лет	52,1 ± 8,1	53,4 ± 7,9	н/д
Женщины, n (%)	6 (16,2 %)	6 (13,9 %)	н/д
Мужчины, n (%)	31 (83,8 %)	37 (86,1 %)	н/д
Рост, см	171,6 ± 7,5	173 (170; 176)	н/д
Масса тела, кг	83,2 ± 12,8	81,2 ± 14,1	н/д
ИМТ, кг/м ²	28,4 ± 4,3	29,1 (24,3; 31,2)	н/д
АГ, n (%)	23 (62,2 %)	26 (60,4 %)	н/д
Отягощенная наследственность, n (%)	11 (29,7 %)	13 (30,2 %)	н/д
Табакокурение, n (%)	29 (78,4 %)	34 (79,1 %)	н/д
ОХС, ммоль/л	5,8 (5,0; 6,6)	5,9 ± 1,4	н/д
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 0,8	1,8 (1,3; 2,4)	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 (3,3; 4,6)	3,9 (3,1; 4,9)	н/д
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,9; 1,3)	1,2 ± 0,4	н/д

Примечание. Здесь и далее по тексту н/д – недостоверные различия между группами.

В группе «С» отмечалось снижение ОХС и ХС ЛПНП на 32,8 и 32,4 % к окончанию лечения, максимальный регресс зарегистрирован на 36,2 и 40,5 % к 12 неделе наблюдения. При этом в разные периоды исследования не было установлено достоверной динамики значений ХС ЛПВП и ТГ.

У пациентов, получавших высокодозовую терапию отмечался значительный регресс ОХС и ХС ЛПНП на 42,4 и 48,7 % к 48 неделе. Столь выраженный липидоснижающий эффект в данной группе не сопровождался существенными изменениями значений ХС ЛПВП и ТГ.

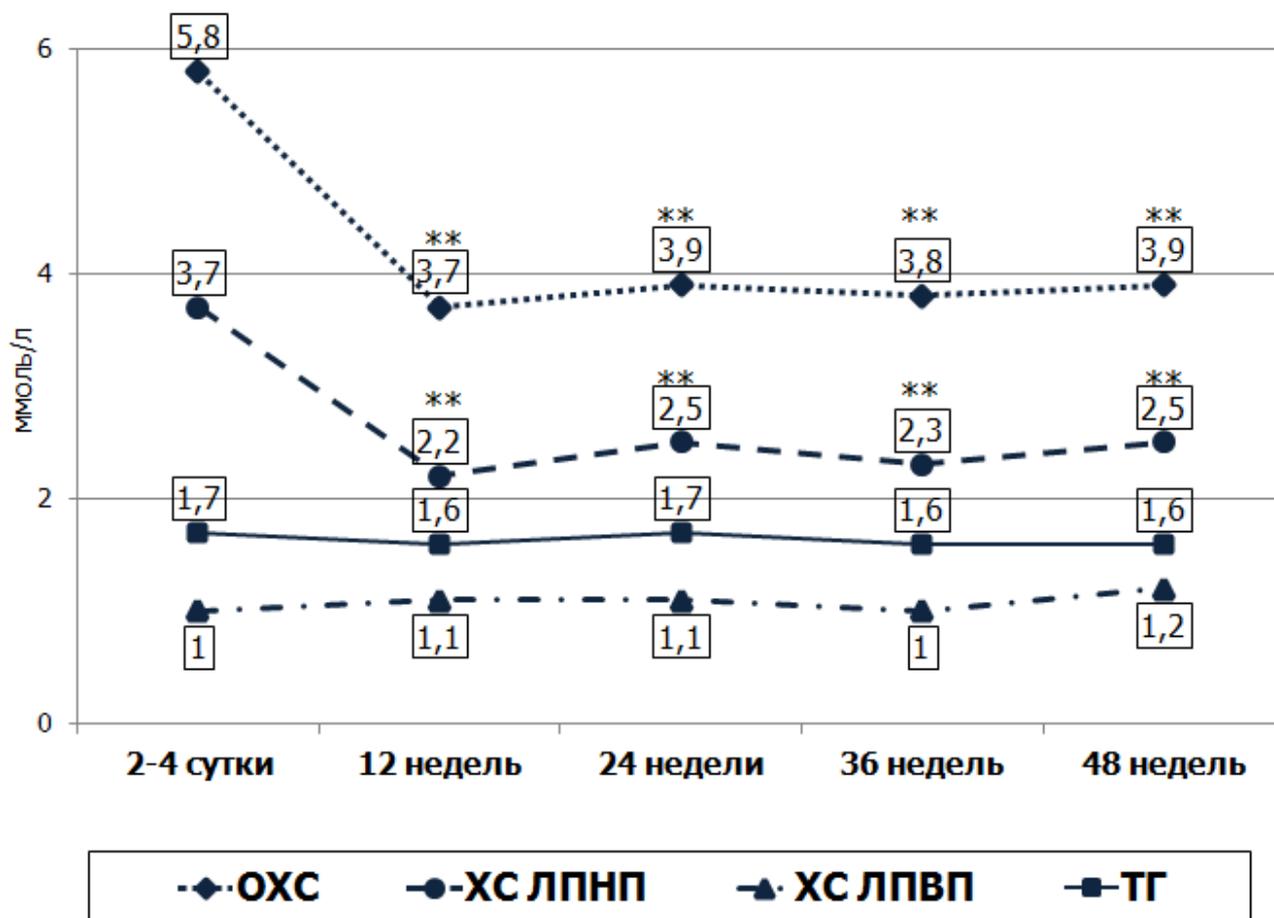


Рисунок 5.1 – Динамика липидного профиля у пациентов в группе С

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверные отличия между значениями показателей при поступлении и последующими визитами.

Интенсивная терапия аторвастатином способствовала внушительной частоте достижения целевого уровня ХС ЛПНП [10] к окончанию наблюдения – у 26 лиц (60,5 %), существенно превышающей количество пациентов в сравниваемой группе – 14 человек (37,8 %) ($p = 0,03$). Шанс достижения рекомендованных значений ХС ЛПНП пациентами, получавшими аторвастатин 80 мг/сут, превышал таковой в группе «С» – ОШ 2,5 (95 % ДИ 1,02 – 6,19).

При диагностике нежелательных явлений у пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, выявлено:

– у 1 больного через неделю после начала лечения отмечено трехкратное увеличение уровней АЛТ и АСТ;

– у 1 человека на 48 неделе терапии зафиксировано превышение нормальных значений АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормальных значений;

– у 1 пациента на 6 неделе уровень КФК превышал 5 верхних границ нормы.

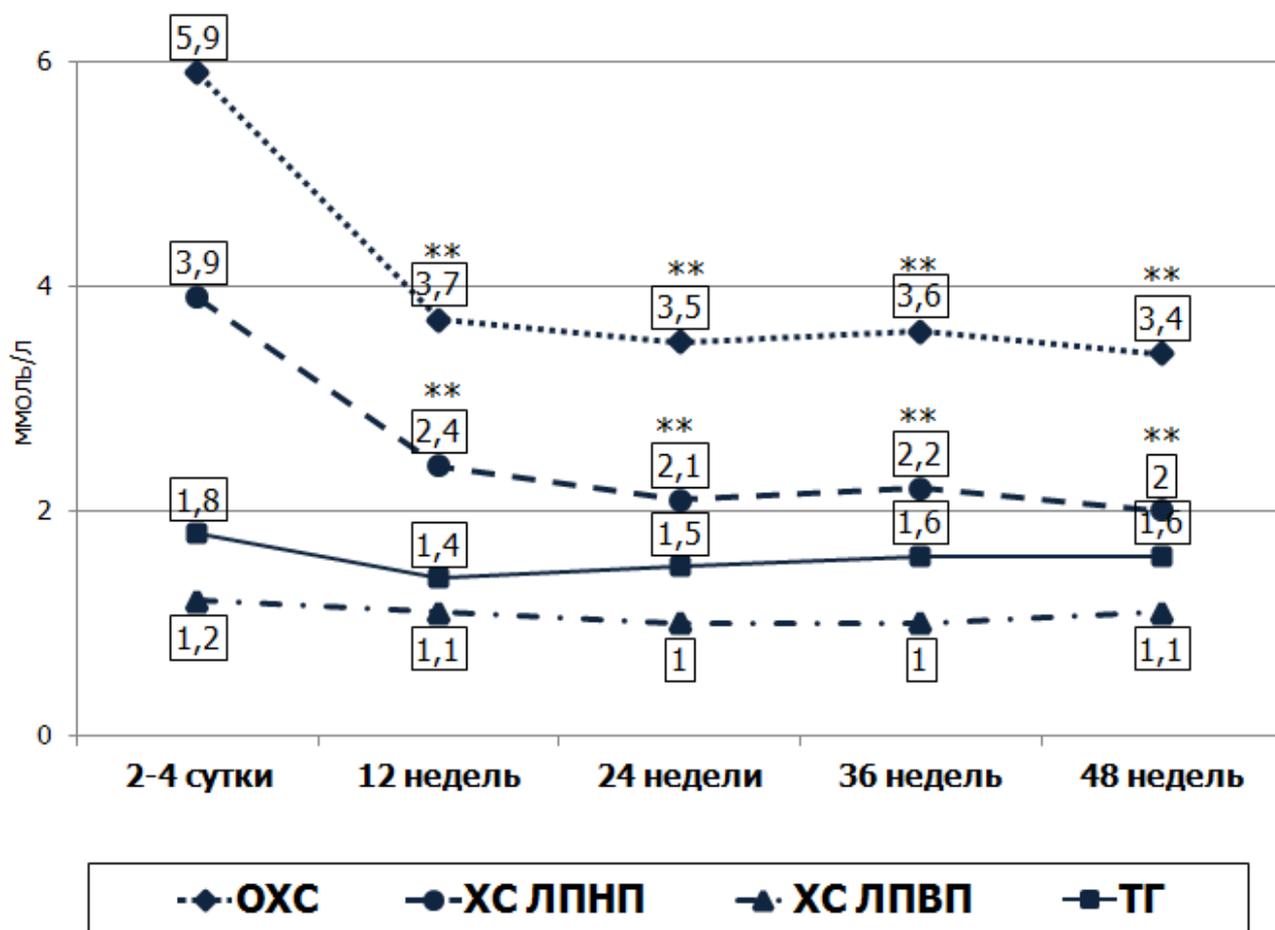


Рисунок 5.2 – Динамика липидного профиля у пациентов в группе О

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

В первом случае после снижения дозы у пациента сохранялись высокие значения ферментов, в связи с чем больной продолжил прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. В двух остальных случаях доза статина снижалась до 40 мг/сут, с последующим возвращением к исходной под контролем лабораторных показателей.

На фоне приема 20 мг аторвастатина у больных ОИМ нежелательных явлений не диагностировано.

При анализе уровней АЛТ, АСТ и КФК в сравниваемых группах достоверно более высокие значения АЛТ выявлены в группе «О» – 41,4 (31,8; 49,1) ед/л по сравнению с группой «С» – 28,6 (23,7; 35,1) ($p = 0,01$).

В группе высокодозовой терапии аторвастатином после 24 недель исследования зарегистрирован СД 2 типа у 1 человека, нарушение гликемии натощак у 6 пациентов и толерантности к глюкозе у 3 лиц. Необходимо отметить, что исходно уровень глюкозы, определялся в остром периоде инфаркта миокарда, в связи с чем невозможно установить, действительно ли данные нарушения углеводного обмена обусловлены приемом аторвастатина.

При изучении межгрупповых различий частота регистрации нарушений углеводного обмена в группе «С» – 8 лиц (21,6 %), была сопоставима с таковой в группе «О» – 10 человек (23,3 %). Анализ уровня глюкозы не показал достоверных отличий в группах сравнения за весь период наблюдения.

Изучение приверженности по данным шкалы Мориски – Грин продемонстрировало один уровень на разных этапах исследования (рисунок 5.3). Доля лиц с низкой комплаентностью в обеих группах была невысока и составляла в группе «О» от 4,7 до 13,8 %, в группе «С» – от 5,4 до 13,5 %. В результате подсчета количества принятых и возвращенных таблеток, комплаенс в группе «О» составил 94,8 (86,8; 100) %.

С целью изучения динамики клинических, лабораторных, функциональных показателей и артериальной ригидности в зависимости от эффективности лечения аторвастатином обследованные лица были разделены на две группы. В группу относительно эффективной терапии «ОЭТ» вошли 37 больных, не достигших целевых значений ХС ЛПНП, группу высокоэффективной терапии «ВЭТ» составили 40 человек, достигших уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и/или снижения на 50 % от исходных показателей (рисунок 5.4).

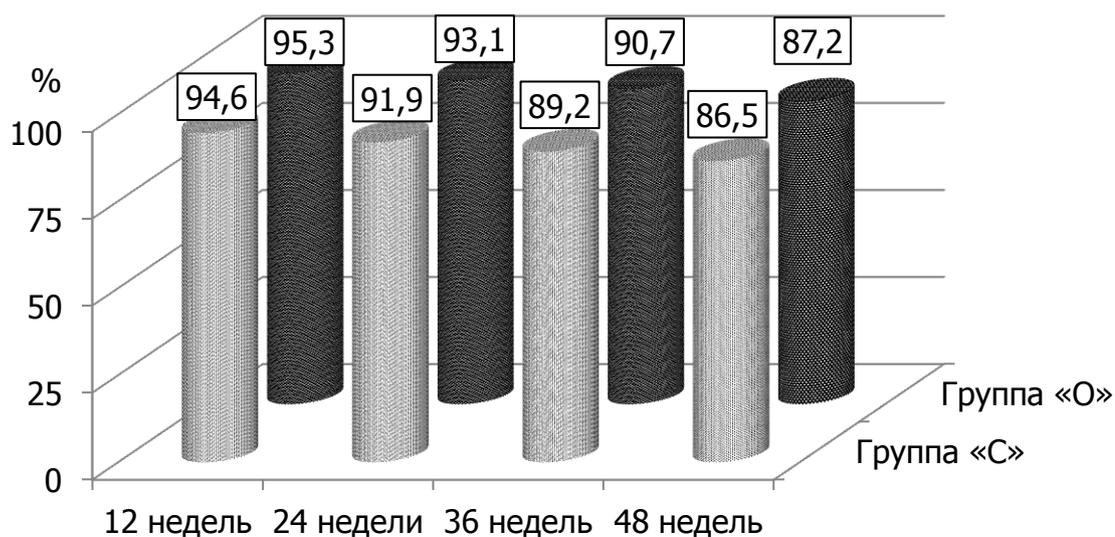


Рисунок 5.3 – COMPLAINTNESS к терапии пациентов групп «С» и «О»

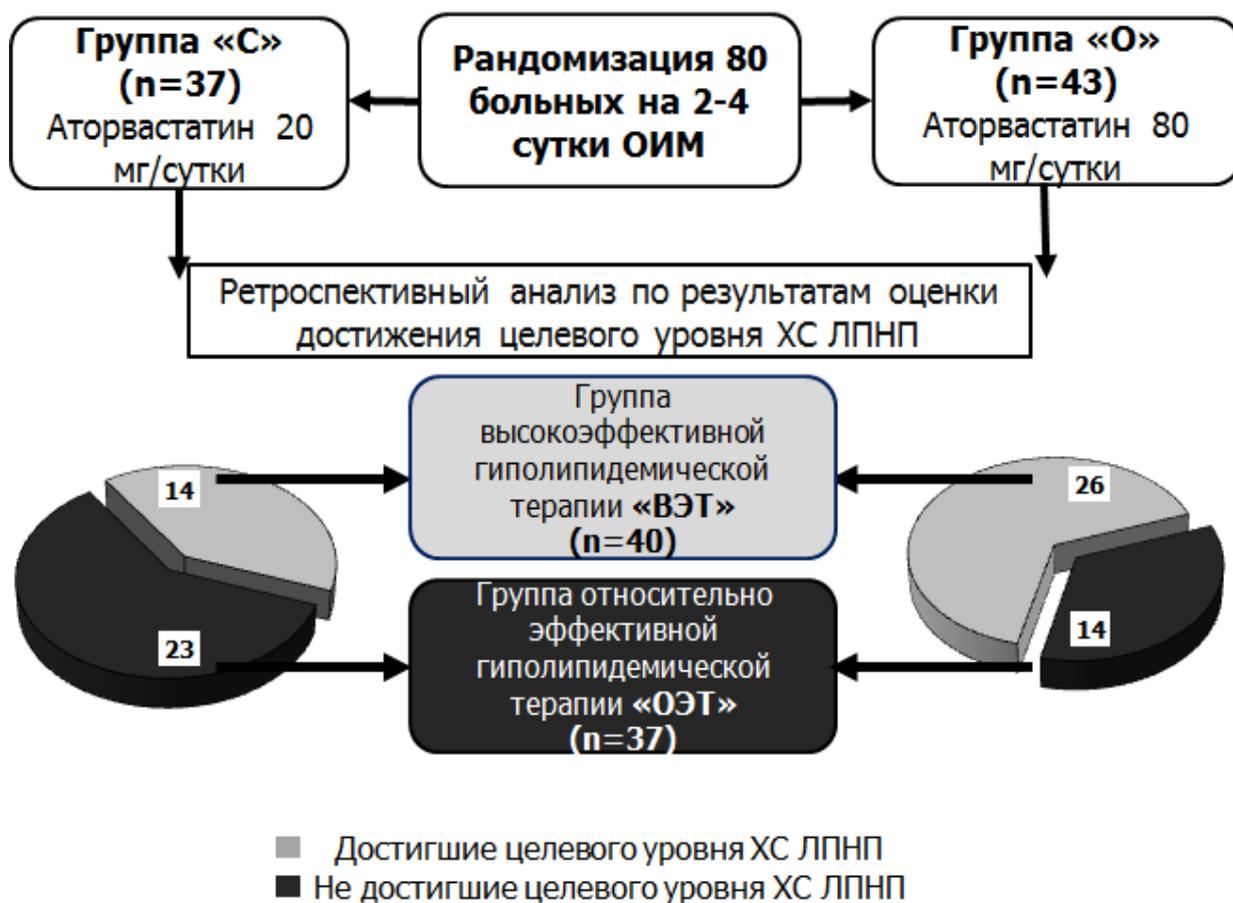


Рисунок 5.4 – Группы пациентов в зависимости от эффективности терапии аторвастатином

Сравниваемые лица были сопоставимы по полу, возрасту, ряду антропометрических и анамнестических данных, а также по сопутствующей терапии (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Сравнительная характеристика групп «ОЭТ» и «ВЭТ»

Показатель	Группа «ОЭТ» (n = 37)	Группа «ВЭТ» (n = 40)	p
Возраст, лет	52,2 (49; 62)	51,4 ± 9,8	н/д
Женщины, n (%)	5 (13,5 %)	7 (17,5 %)	н/д
Мужчины, n (%)	32 (86,5 %)	33 (82,5 %)	н/д
Рост, см	171,3 ± 9,2	172,9 ± 7,2	н/д
Масса тела, кг	84,2 ± 12,7	82,4 (75; 91)	н/д
ИМТ, кг/м ²	28,2 ± 4,3	26,9 (25; 29)	н/д
АГ, n (%)	22 (59,5 %)	25 (62,5 %)	н/д
Отягощенная наследственность, n (%)	11 (29,7 %)	12 (30 %)	н/д
Табакокурение, n (%)	27 (72,9 %)	33 (82,5 %)	н/д
ЧСС	65 (60; 70)	67 ± 7,8	н/д
САД (мм рт.ст.)	112,3 ± 10,2	114 (110; 120)	н/д
ДАД (мм рт.ст.)	70 (65; 75)	75 (65; 75)	н/д
Медикаментозная терапия			
иАПФ/АРА	30 (81,1 %)	33 (77,5 %)	н/д
β-адреноблокаторы	29 (78,4 %)	31 (72,5 %)	н/д
Диуретики	8 (21,6 %)	6 (12,5 %)	н/д
АК	4 (10,8 %)	4 (7,5 %)	н/д
Антикоагулянты	37 (100 %)	40 (100 %)	н/д
Дезагреганты	37 (100 %)	40 (100 %)	н/д

Примечание. АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

В настоящей работе при анализе уровня креатинина в группе «ОЭТ» отмечен его прирост к 48 неделе наблюдения с выраженным снижением СКФ. В группе «ВЭТ» за весь период исследования динамики креатинина и СКФ не зафиксировано (таблица 5.3). Показатели МАУ в обеих группах находились на одном уровне (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Показатели функции почек групп «ОЭТ» и «ВЭТ»

Показатели	7–9-е сут	24 недели	48 недель	<i>p</i>
Группа относительно эффективной терапии				
Креатинин (мкмоль/л)	89,3 ± 16,5	91,0 ± 11,2	94,7 ± 15,9	н/д
СКФ (мл/мин)	84,2 (73; 97)	81,7 (70; 91)	74,4 ± 10,9	<i>p</i> = 0,01
МАУ (мг/л)	8 (4,8; 11,2)	11 (5,3; 12,6)	10 (6,6; 12,1)	н/д
Группа высокоэффективной терапии				
Креатинин (мкмоль/л)	89,6 ± 15,9	86,4 (79,1; 93,4)	84,7 (78; 95,8)	н/д
СКФ (мл/мин)	85,3 ± 19,8	85,4 ± 15,4	84,8 ± 15,2	н/д
МАУ (мг/л)	10 (5,1; 12,6)	9 (4,3; 11,8)	11 (6,3; 12,9)	н/д

Это согласуется с данными ряда РКИ, показавшими, что длительный прием аторвастатина благоприятно влияет на функцию почек и оказывает нефропротективный эффект [8, 114].

Противовоспалительный эффект аторвастатина изучали, оценивая динамику вч-СРБ. В группе «ОЭТ» отмечено его снижения к 48 неделе наблюдения до 1,3 (95 % ДИ 0,24; 3,41) мг/л по отношению к исходным значениям 9,0 (95 % ДИ 4,5; 25,1) мг/л; регресс в данной группе составил 85,5 %. В группе «ВЭТ» изначально значения вч-СРБ составляли 9,3 (95 % ДИ 3,6; 17,2) мг/л, к окончанию лечения – 0,96 (95 % ДИ 0,21; 2,31) мг/л (–89,7 %).

При оценке уровня VNP у больных группы «ОЭТ» достоверной динамики не зафиксировано, в группе «ВЭТ» снижение данного лабораторного показателя отмечено с 24 недели на 38,6 % (*p* = 0,04), а к окончанию наблюдения – на 29,6 % (*p* = 0,03) (рисунок 5.5).

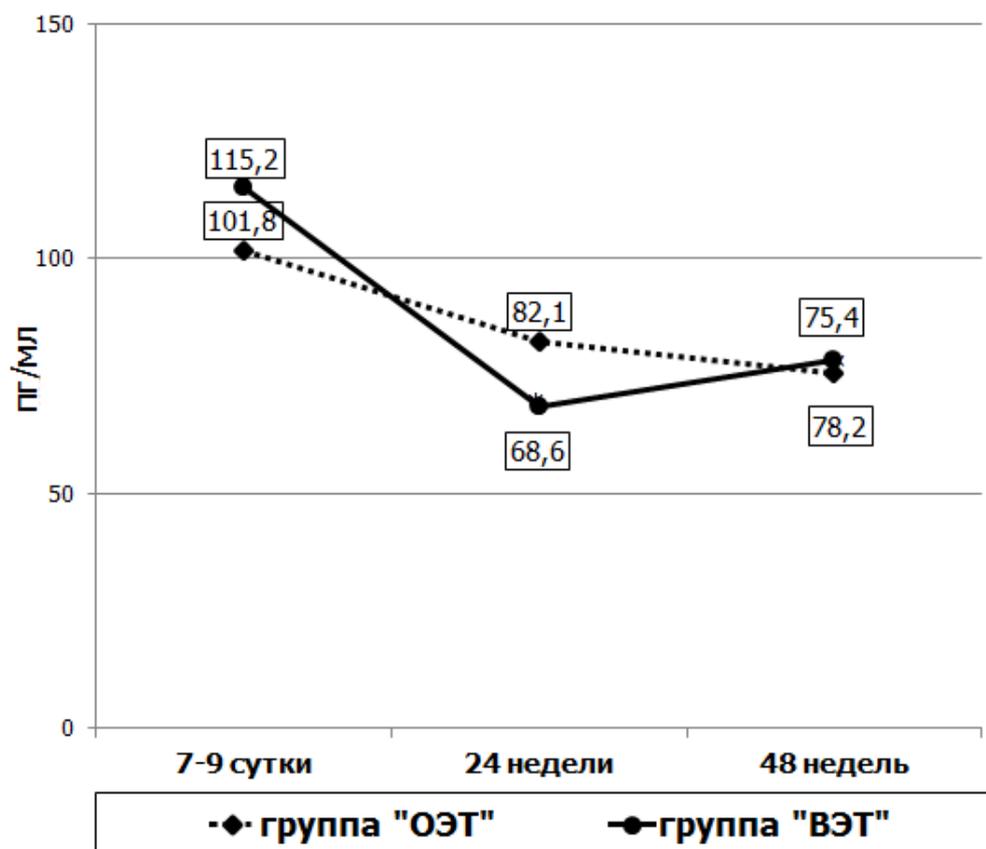


Рисунок 5.5 – Динамика уровня BNP у пациентов в группах «ОЭТ» и «ВЭТ»

Примечание. * $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

Анализ результатов теста с 6-минутной ходьбой не продемонстрировал изменений дистанции пройденного расстояния у больных «ОЭТ», в группе «ВЭТ» установлено увеличение толерантности к физической нагрузке с 24 недели ($p = 0,04$) (рисунок 5.6).

При изучении результатов Миннесотского вопросника у лиц не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, зарегистрировано снижение качества жизни на 27,4 % ($p = 0,03$), при отсутствии динамики у пациентов группы «ВЭТ».

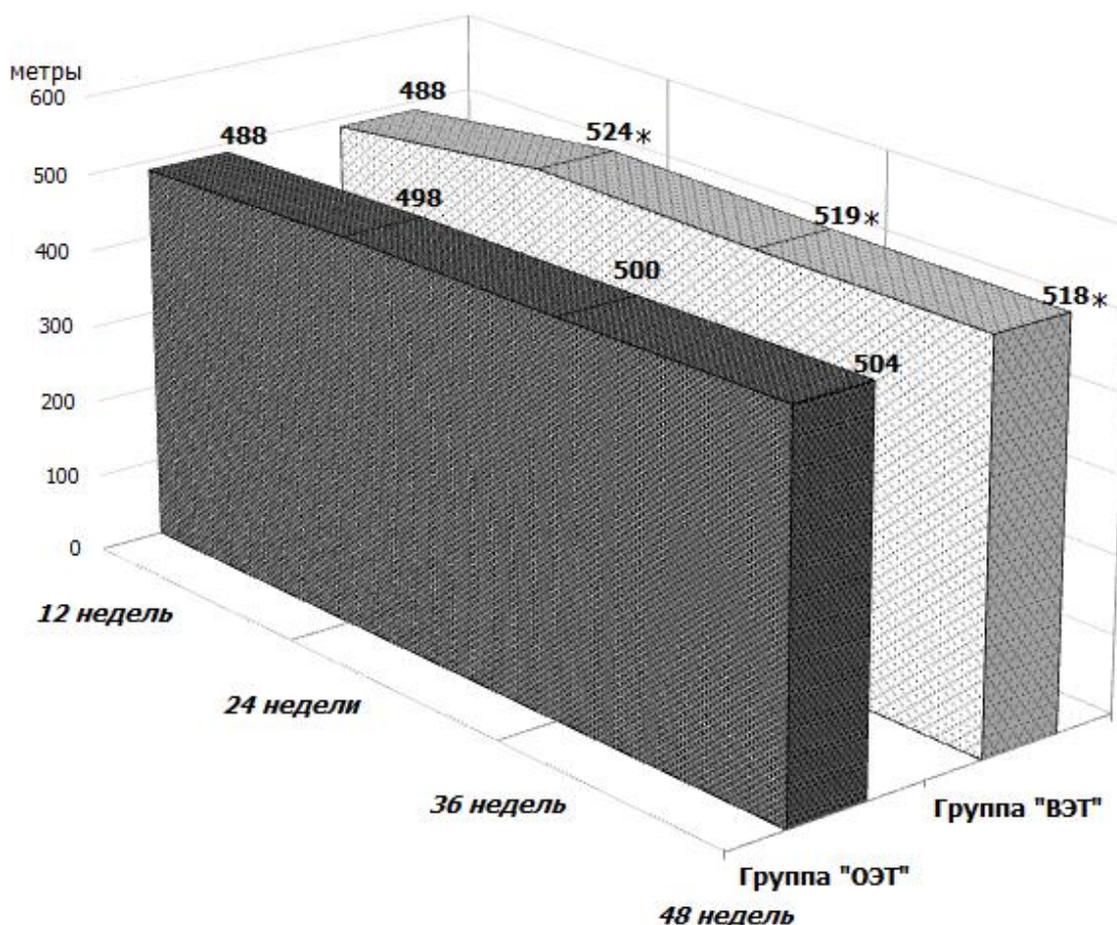


Рисунок 5.6 – Пройденное расстояние по результатам теста с 6-минутной ходьбой у пациентов в группах «ОЭТ» и «ВЭТ»

Примечание. * $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

Согласно дизайну исследования пациентам групп сравнения проводили оценку клинических симптомов ХСН по ШОКС. В группе «ОЭТ» на 7–9-е сут от начала заболевания выявлен в среднем 1 (0; 1,5) балл; через 12 недель от начала заболевания – 1,5 (0,5; 3) ($p = 0,04$), спустя 24 недели наблюдения – 1 (0; 2) балл ($p > 0,05$), через 36 недель 1,5 (0,5; 3) ($p = 0,04$) и к окончанию терапии 2 (1; 3) ($p = 0,01$). У больных группы «ВЭТ» средний уровень баллов не претерпевал достоверной динамики и составил исходно 1 (0; 1), спустя 12 недель – 1 (1; 2), через 24 недели – 1 (1; 2) и 36 недель – 1 (0; 2), к 48 недели наблюдения – 1 (1; 2). Подробная характеристика функциональных классов ХСН в группах сравнения представлена на рисунке 5.7.

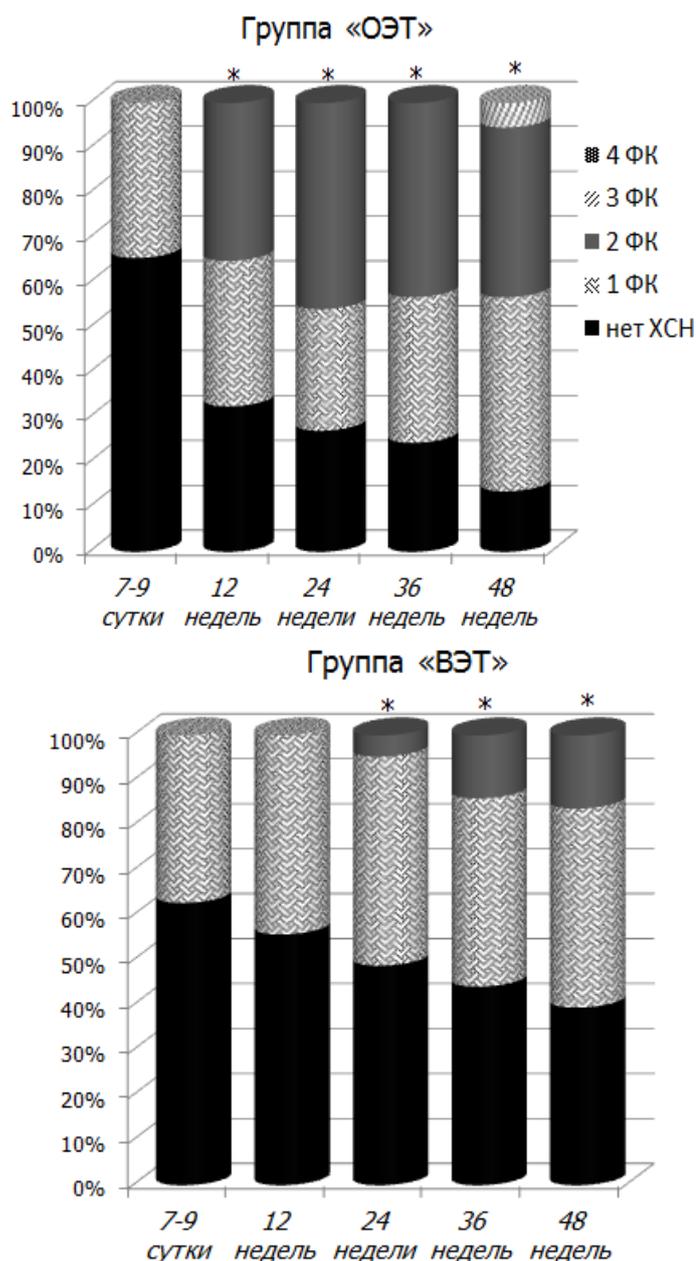


Рисунок 5.7 – Оценка значений ШОКС у пациентов в группах «ОЭТ» и «ВЭТ»

Примечание. * $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

По данным аналогово-визуальной шкалы, улучшение субъективной оценки состояния здоровья отмечено у обследованных обеих групп к 48 неделе наблюдения ($p < 0,001$).

Результаты Сиэтлского вопросника показали, что к окончанию исследования у пациентов группы «ВЭТ» выявлено повышение удовлетворенности назначенной терапией (TS) ($p = 0,03$) и уменьшение

количества ангиозных приступов (AF) ($p = 0,02$), при этом больные в обеих группах стали позитивнее относиться к своему заболеванию (DP) ($p < 0,05$) (рисунки 5.8, 5.9).

Изучение частоты развития конечных точек (повторный инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, нестабильная стенокардия, смерть от кардиальных причин) в группах сравнения (рисунок 5.10) показало большую частоту их развития в группе «ОЭТ» – 9 больных (24,3 %); в группе «ВЭТ» негативные исходы зарегистрированы у 2 пациентов (5 %) ($p = 0,02$). При этом ОШ составило 6,1 (95 % ДИ 1,2; 30,5). Это указывает на повышенный риск развития конечных точек в группе «ОЭТ» по сравнению с пациентами «ВЭТ» (рисунок 5.10).

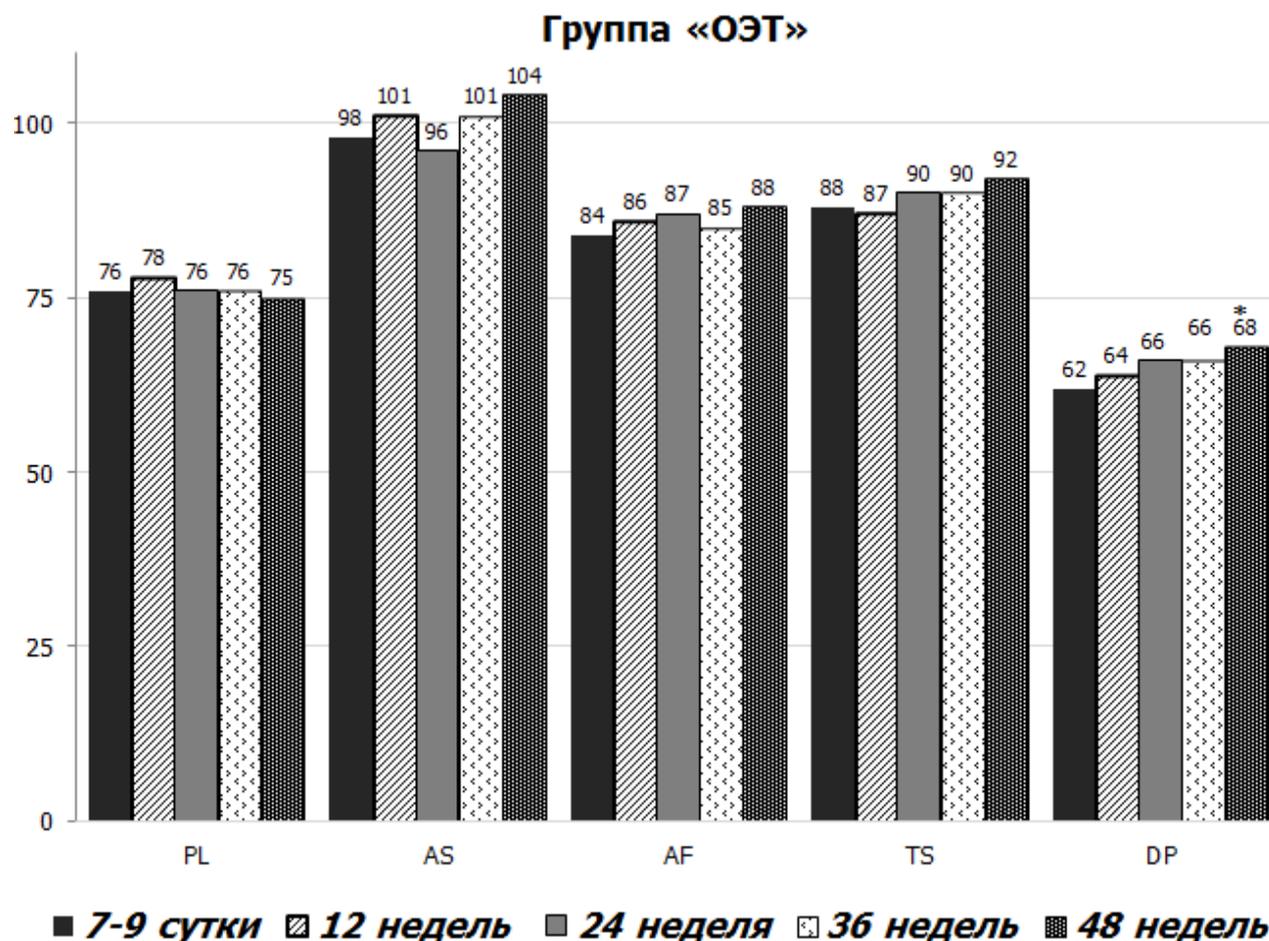


Рисунок 5.8 – Данные Сиэтлского вопросника у пациентов групп «ОЭТ»

Примечание. PL – толерантность к физическим нагрузкам; AS – шкала стабильности стенокардии; TS – удовлетворенность проводимой терапией; AF – частота ангиозных приступов; DP – отношение пациента к болезни; * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

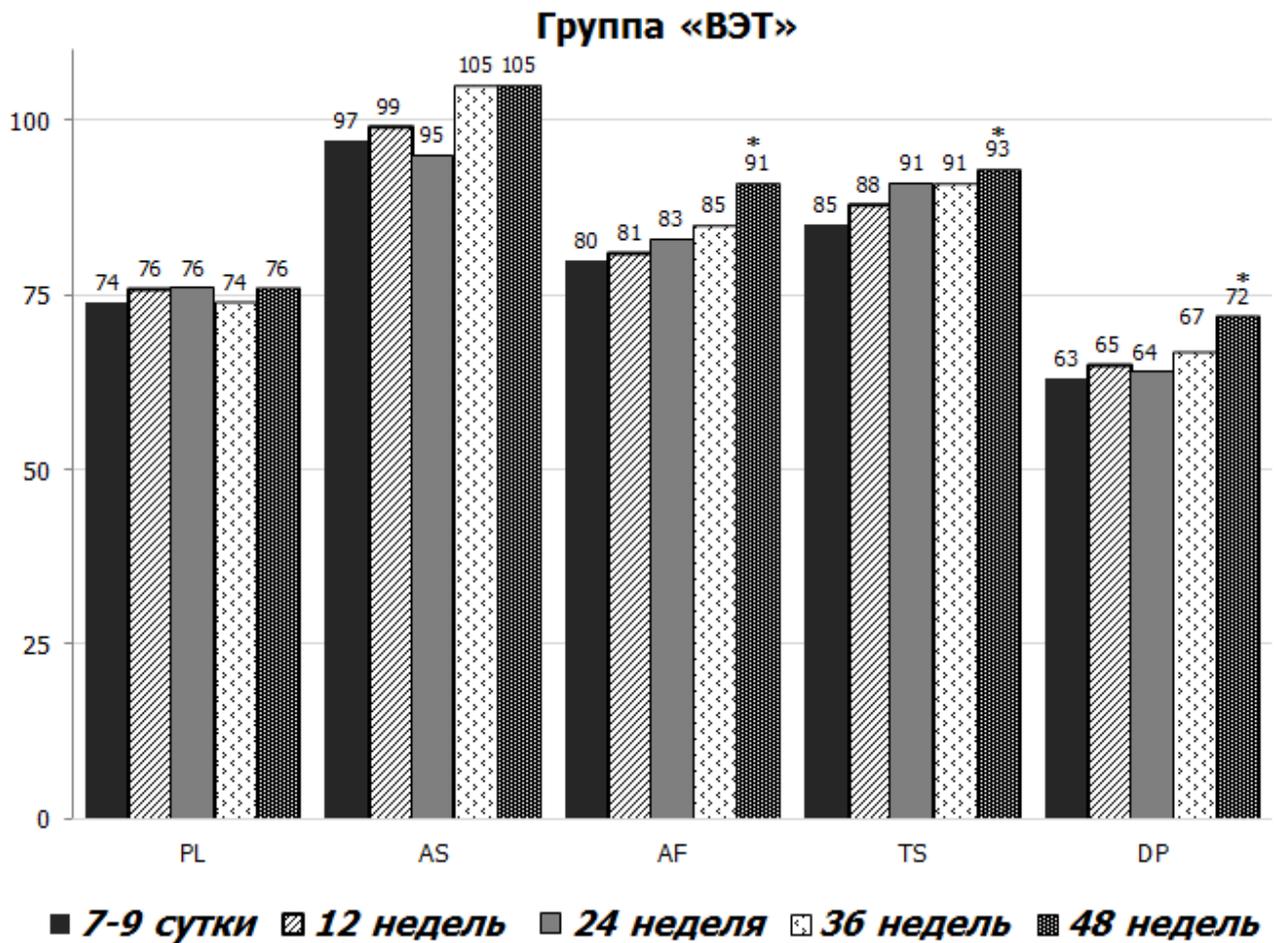


Рисунок 5.9 – Данные Сизтлского вопросника
у пациентов групп «ВЭТ»

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

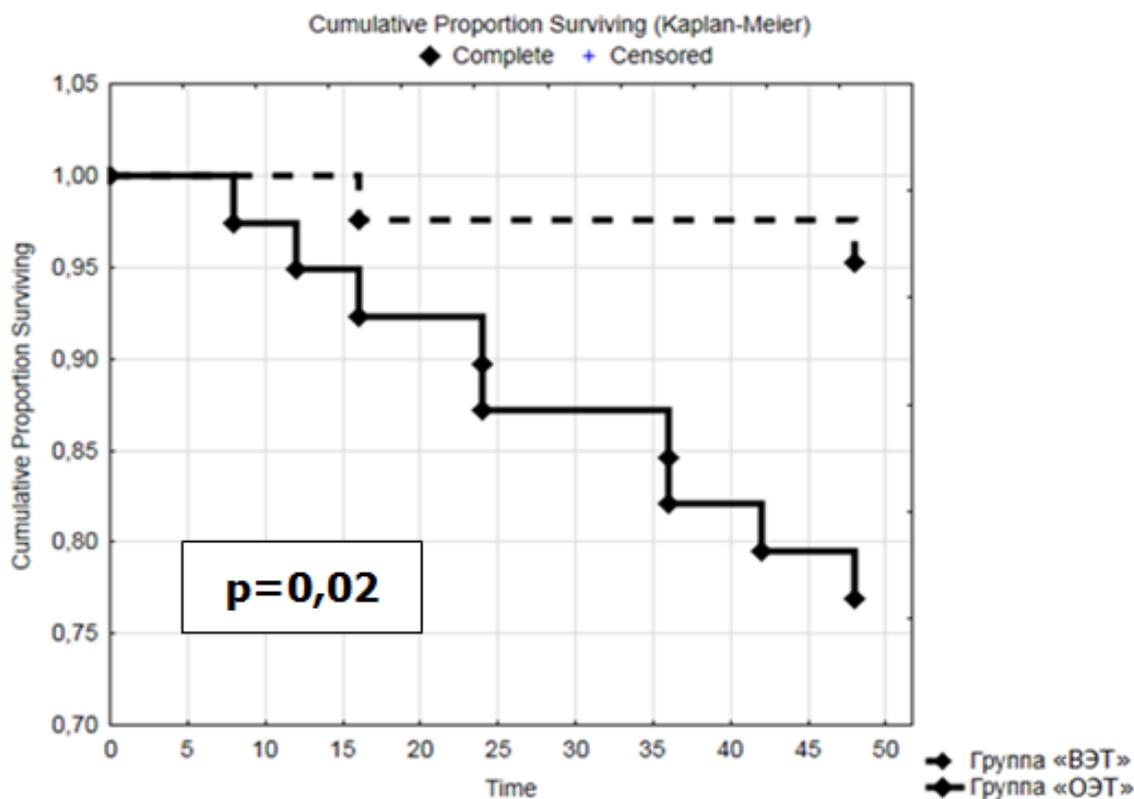


Рисунок 5.10 – Достижение конечных точек у пациентов «ОЭТ» и «ВЭТ»

5.2. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЛОКАЛЬНОЙ И РЕГИОНАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ «ОЭТ»

Изучение структурно-функциональных свойств артерий различного калибра у пациентов групп сравнения проводили на 7–9-е сут, спустя 24 и 48 недель терапии.

Увеличение артериальной жесткости является предиктором развития сердечно-сосудистых событий [12, 29]. «Золотой стандарт» оценки состояния артериального русла – СРПВкар-фем, определяемая методом аппланационной тонометрии. Еще один альтернативный показатель, это индекс САVI, регистрируемый с помощью объемной сфигмографии [25]. Увеличение сосудистой ригидности является фактором риска развития осложнений у больных ИБС [33].

Методом объемной сфигмографии изучали параметры ригидности артерий различного калибра. У пациентов группы «ОЭТ» выявлено снижение СРПВ в артериях мышечного типа на 11,9 % через 48 недель терапии от исходных значений при отсутствии изменений показателя в других артериях, равно как показателя истинной сосудистой жесткости, индекса аугментации и биологического возраста (таблица 5.4). Это свидетельствует о положительном влиянии аторвастатина на артерии преимущественно мышечного типа независимо от достижения целевого уровня ХС ЛПНП [151].

Таблица 5.4 – Динамика показателей объемной сфигмографии у пациентов в группе «ОЭТ»

Показатель	7–9-е сут	24 неделя	p_1	48 неделя	p_2
PWV (м/с)	7,8 (6,9; 8,8)	7,3 ± 1,9	н/д	7,4 (6,3; 8,8)	н/д
B-PWV (м/с)	6,6 ± 1,2	6,8 ± 1,4	н/д	5,8 ± 1,3	0,01
R-/L-PWV (м/с)	12,7 ± 2,3	12,8 (12,3; 13,7)	н/д	12,6 ± 1,7	н/д
R-/L-ABI (м/с)	0,97 ± 0,2	1,0 (0,9; 1,01)	н/д	1,01 (0,92; 1,02)	н/д
L-/CAVI-1	8,1 (7,4; 8,6)	7,8 (7,2; 8,3)	н/д	7,9 (7,5; 8,4)	н/д
AI	1,01 (0,94; 1,15)	1,02 ± 0,14	н/д	1,02 (1,0; 1,1)	н/д
Биологический возраст	48,6 ± 12,1	51 (48; 56)	н/д	48,1 ± 11,4	н/д
Паспортный возраст	49,9 ± 9,4	51,4 ± 8,7	н/д	51 (40; 56)	н/д

Примечание. p_1 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 24 неделе; p_2 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 48 неделе.

С помощью аппланационной тонометрии анализировали параметры центральной гемодинамики (рисунок 5.11). У пациентов группы «ОЭТ» отмечено достоверное увеличение центрального АД: исходно – САДао 100,8 (ДИ 95 % 90,3; 110,8) мм рт.ст., ПАДао 29,3 (ДИ 95 % 24,2; 35,7) мм рт.ст., через 24 недели – 108,5 (ДИ 95 % 98,7; 116,4) и 33,4 (26,1; 38,7) мм рт.ст.,

спустя 48 недель – 106,4 (ДИ 95 % 95,3; 115,9) и 32,7 (ДИ 95 % 28,4; 36,3) мм рт.ст., соответственно. Периферическое АД возросло: САДлуч с 112,3 (ДИ 95 % 106,3; 121,4) мм рт.ст. до 115 (ДИ 95 % 108; 125) через 24 недели, до 115 (ДИ 95 % 110; 125) спустя 48 недель; ДАДлуч с 70 (ДИ 95 % 60; 78) мм рт.ст. до 70 (ДИ 95 % 65; 85) мм рт.ст. через 24 недели, спустя 48 недель – до 80 (ДИ 95 % 65; 90) мм рт.ст. Известно, что центральное АД зависит от состояния сосудистого русла и систолической функции левого желудочка. Необходимо отметить, что исходно обследование пациентов проводили в остром периоде инфаркта миокарда, поэтому закономерными являются низкие значения АД на 7–9-е сут с приростом на последующих визитах. Достоверной динамики СРПВкар-фем не зарегистрировано: исходно значения составили 7,6 (ДИ 95 % 5,8; 10,1) м/с, спустя 24 недели 7,7 (ДИ 95 % 5,3; 10,3) м/с, к окончанию терапии 7,5 (ДИ 95 % 5,6; 10,5) м/с (рисунок 5.11).

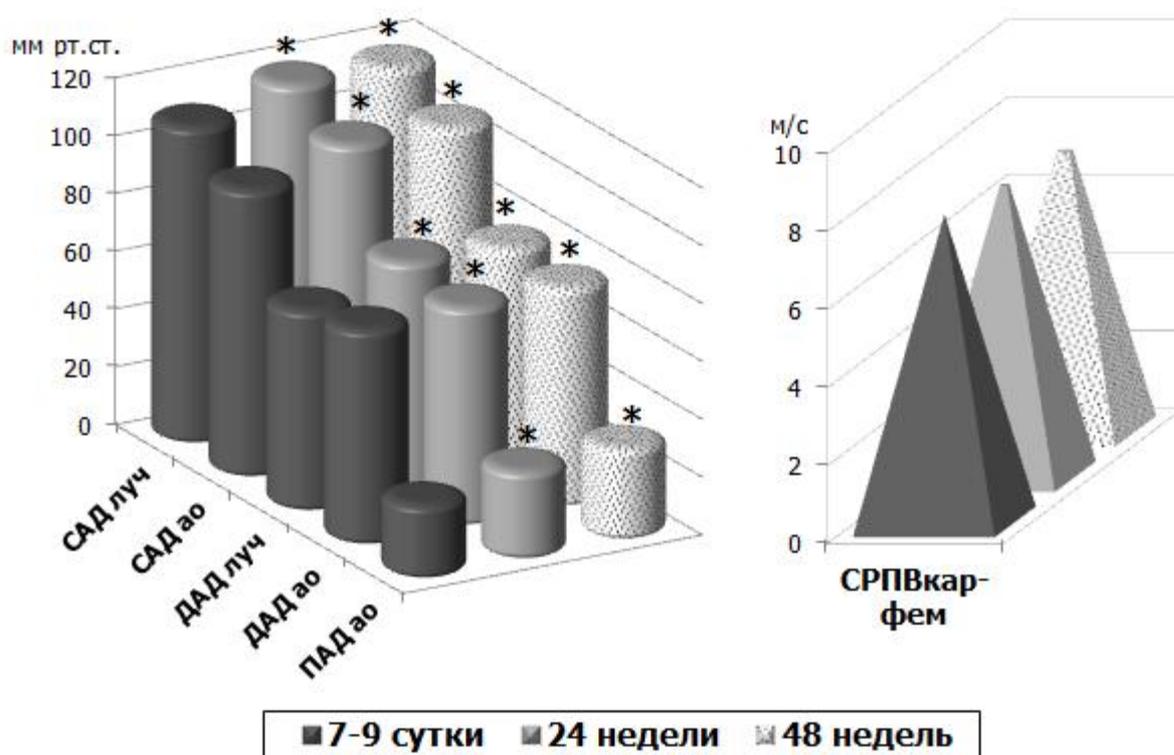


Рисунок 5.11– Динамика показателей аппланационной тонометрии у пациентов в группе «ОЭТ»

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверные отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

УЗИ ОСА с использованием технологии RF является относительно новой и перспективной методикой [34, 109]. В группе лиц «ОЭТ» к 24 неделе наблюдения не отмечалось значимых изменений ТКИМ, большинства показателей локальной жесткости и давления. К окончанию лечения уменьшились значения индекса жесткости β , что подтверждает данные исследований, в которых на фоне приема аторвастатина зарегистрировано снижение артериальной жесткости [162]. Через 24 недели выявлено нарастание давления амплификации и индекса аугментации в 2 раза, а спустя 48 недель в 2,5 и в 3 раза соответственно, также диагностировано увеличение Loc Pdia в ОСА к окончанию терапии (таблица 5.5). Доказано, что повышение локального АД приводит к изменениям архитектоники сосудистой стенки, которые могут способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии [158]. Учитывая, что обследования пациентов ИМпСТ проводили на 7–9-е сут от начала заболевания, значения сердечного выброса были снижены, чем, вероятно, обусловлены более низкие исходные значения АД.

Проведенные исследования продемонстрировали, что ЭД, является ранним маркером развития сердечно-сосудистых осложнений [87]. В клинической практике ФЭ чаще оценивают в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией по методу D. Celenmajer [62]. В литературе описывается, что при гиперхолестеринемии ПЗВД снижается от 2,2 до 4,9 % [31, 62].

У лиц, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП к 24 неделе наблюдения, выявлено увеличение абсолютных значений максимального диаметра ПА (ДПАмах) на 5,5 % и исходной скорости пульсовой волны ($V_{исх}$) на 12,5 %. К 48 неделе зарегистрирован прирост исходного диаметра ПА (ДПАисх) на 13,8 %, ДПАмах на 10 %, $V_{исх}$ на 13,9 %, $V_{мах}$ на 46,8 %, ИРе на 27,5 %, ПЗВД на 23,1 %.

Таблица 5.5 – Динамика показателей технологии RF у пациентов в группе «ОЭТ»

Показатель	7–9-е сут	24 неделя	p_1	48 неделя	p_2
ТКИМ, $\mu\text{м}$	697 (581; 832)	676,9 \pm 149,2	н/д	681,2 \pm 134,9	н/д
DC, 1/кПа	0,02 (0,01; 0,025)	0,02 (0,01; 0,03)	н/д	0,02 (0,02; 0,025)	н/д
СС, $\text{mm}^2/\text{кПа}$	0,87 (0,69; 1,1)	0,92 (0,74; 1,2)	н/д	0,98 \pm 0,42	н/д
Индекса	5,1 (4,7; 6,2)	4,9 \pm 1,2	н/д	4,8 (4,5; 5,9)	н/д
Индекс β	9,3 (7,1; 11,1)	8,9 \pm 2,1	н/д	8,6 (6,9; 10,9)	0,02
PWV, м/с	7,6 (6,8; 8,7)	7,9 \pm 1,3	н/д	7,4 (6,5; 8,2)	н/д
Loc Psys, мм рт.ст.	106,8 \pm 12,1	108,4 \pm 13,4	н/д	109,2 \pm 11,7	н/д
Loc Pdia, мм рт.ст.	70 (65;80)	70 (70; 80)	н/д	79,5 (75;80)	0,03
P(T1), мм рт.ст.	100,4 (96,8; 107,5)	102,9 \pm 12,3	н/д	104,8 \pm 11,6	н/д
AP, мм рт.ст.	2,4 (1,2; 4,3)	4,8 (3,4; 8,5)	0,001	6,1 \pm 2,9	0,0001
Aix, %	1,7 \pm 3,9	4,4 (2,3; 7,5)	0,002	5,1 \pm 2,9	0,0003

Примечание. p_1 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 24 недель; p_2 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 48 недель.

Таблица 5.6 – Динамика показателей функции эндотелия плечевой артерии в группе «ОЭТ»

Показатель	7–9-е сут	24 неделя	p_1	48 неделя	p_2
ДПАисх, мм	3,7 \pm 0,8	3,8 \pm 0,7	н/д	4,1 \pm 0,6	0,02
ДПАмах, мм	4,0 \pm 0,7	4,5 \pm 0,6	0,02	4,4 (3,9; 4,8)	0,03
Висх, см/с	67,2 \pm 33,6	71,5 (47,1; 129,3)	0,03	76,6 (51,2; 138,9)	0,03
Вмах, см/с	84 (51,2;148,7)	97,4 (50,8;156,9)	н/д	123,3 (79;207,6)	0,01
ИРе	6,9 \pm 5,5	7,5 \pm 4,1	н/д	8,8 \pm 4,9	0,01
ПЗВД, %	1,3 (1,0; 1,9)	1,5 (1,3; 1,9)	н/д	1,6 (1,2; 2,1)	0,02

Примечание. p_1 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 24 неделе; p_2 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 48 неделе.

Детальный анализ показателей ЭД выявил, что исходно изменения ИРе диагностированы у 27 % (парадоксальная реакция ИРе – 3 (8,1 %), отрицательная – 7 пациентов (18,9 %)). Повторно к середине наблюдения у 19 % (отрицательная реакция – 5 человек (13,5 %), парадоксальная – 2 (5,4 %)) ($p = 0,06$). К окончанию терапии изменения ИРе составили 13,5 % (отрицательная реакция – 4 (10,8 %) человека, парадоксальная – 1 (2,7 %)) ($p = 0,03$). Нарушения ПЗВД на 7–9-е сут отмечены у 15 больных (40,5 %), через 24 недели – у 10 (27 %), к окончанию наблюдения – у 8 человек (21,6 %) ($p = 0,04$) (рисунок 5.12). Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований, которые демонстрируют улучшение ФЭ, независимое от снижения ХС ЛПНП [128].

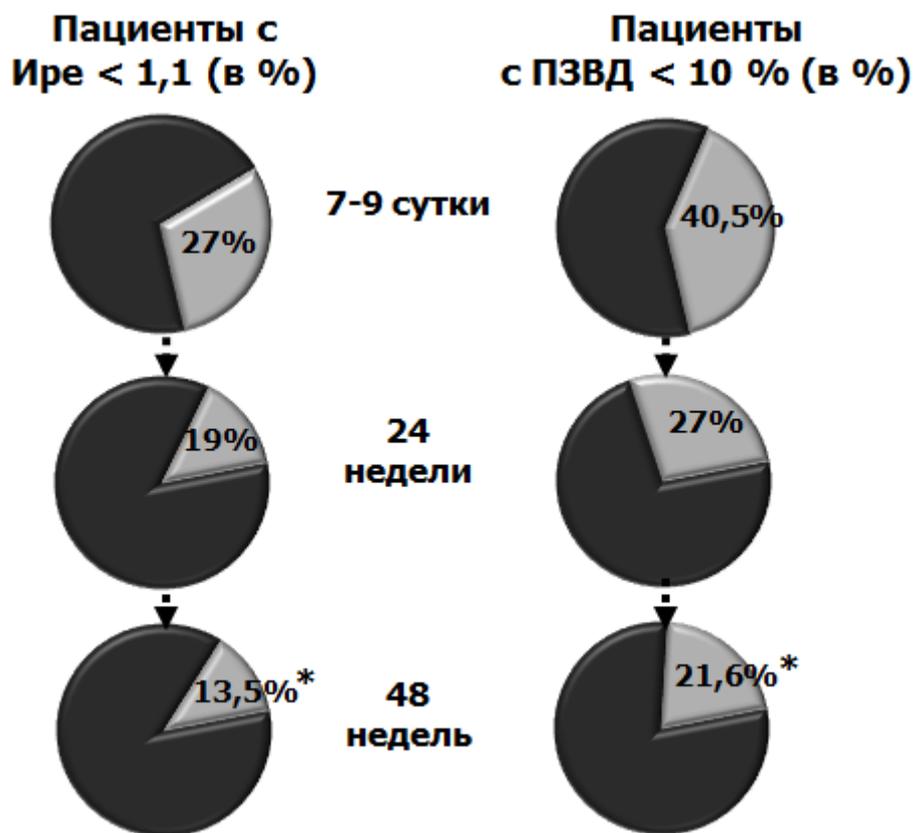


Рисунок 5.12 – Динамика показателей функции эндотелия плечевой артерии у пациентов в группе «ОЭТ»

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

5.3. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЛОКАЛЬНОЙ И РЕГИОНАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ «ВЭТ»

По данным объемной сфигмографии, у пациентов группы «ВЭТ» к 24 неделе терапии установлено статистически значимое снижение СРПВ в аорте на 10,1 %, в артериях преимущественно эластического типа – на 6,25 %. К окончанию наблюдения СРПВ уменьшилась в артериях различного калибра (PWV – на 19 %, В-PWV – на 11,1 %, R-/L-PWV – на 16,4 %), а также выявлен регресс значений индекса L-/CAVI-1 на 12,5 % (таблица 5.7). Полученные в нашей работе данные совпадают с результатами ряда исследований, в которых прием статинов ассоциировался с уменьшением СРПВ в разных сегментах артериального русла [151], что подтверждает позитивное влияние аторвастатина на различные артериальные бассейны.

У больных, не достигавших целевого уровня ХС ЛПНП, динамика параметров объемной сфигмографии была менее выражена и положительные изменения коснулись лишь СРПВ в мышечных артериях.

Таблица 5.7 – Динамика показателей объемной сфигмографии у пациентов в группе «ВЭТ»

Показатель	7–9-е сут	24 неделя	p_1	48 неделя	p_2
PWV (м/с)	7,9 (6,8; 9,5)	7,1 ± 1,7	0,03	6,4 (5,8; 7,7)	0,01
В-PWV (м/с)	6,3 ± 1,4	6,5 (5,9; 7,4)	н/д	5,6 ± 1,2	0,01
R-/L-PWV (м/с)	12,8 (11,8; 13,6)	12,0 ± 1,6	0,04	10,7 (9,8; 11,9)	0,02
R-/L-ABI (м/с)	1,0 ± 0,08	1,01 ± 0,08	н/д	1,02 ± 0,06	н/д
L-/CAVI -1	7,2 (6,6; 8,3)	7,5 (6,9; 8,5)	н/д	6,3 (6,0; 7,7)	0,03
AI	1,06 ± 0,14	1,04 ± 0,12	н/д	1,05 (0,95; 1,14)	н/д
Биологический возраст	49,6 ± 11,9	52 (39; 55)	н/д	50,3 ± 10,6	н/д
Паспортный возраст	50,4 ± 7,1	51,1 ± 6,7	н/д	51 (41; 57)	н/д

Примечание. p_1 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 24 неделе; p_2 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 48 неделе.

При изучении результатов аппланационной тонометрии у больных группы «ВЭТ» отмечен прирост САДао. Исходно значения составляли 100,9 (ДИ 95 % 92,4; 110,1) мм рт.ст., через 24 недели – 106,5 (ДИ 95 % 98,1; 114,6) мм рт.ст. и 107,5 (ДИ 95 % 99,4; 116,2) мм рт.ст. к окончанию лечения. При этом динамика на уровне лучевой артерии отсутствовала. Так как и в группе сравнения обследование пациентов проводили на 7–9-е сут острого инфаркта, очевидно, данный прирост АД обусловлен исходно низкими значениями АД.

К середине периода наблюдения зафиксировано благоприятное уменьшение уровня СРПВкар-фем с 7,8 (ДИ 95 % 6,0; 9,4) м/с до 6,9 (ДИ 95 % 5,1; 8,2) м/с, через 48 недель – 6,5 (ДИ 95 % 4,7; 7,7) м/с (рисунок 5.13). Как отмечалось ранее, в группе «ОЭТ» изменений данного показателя не зарегистрировано.

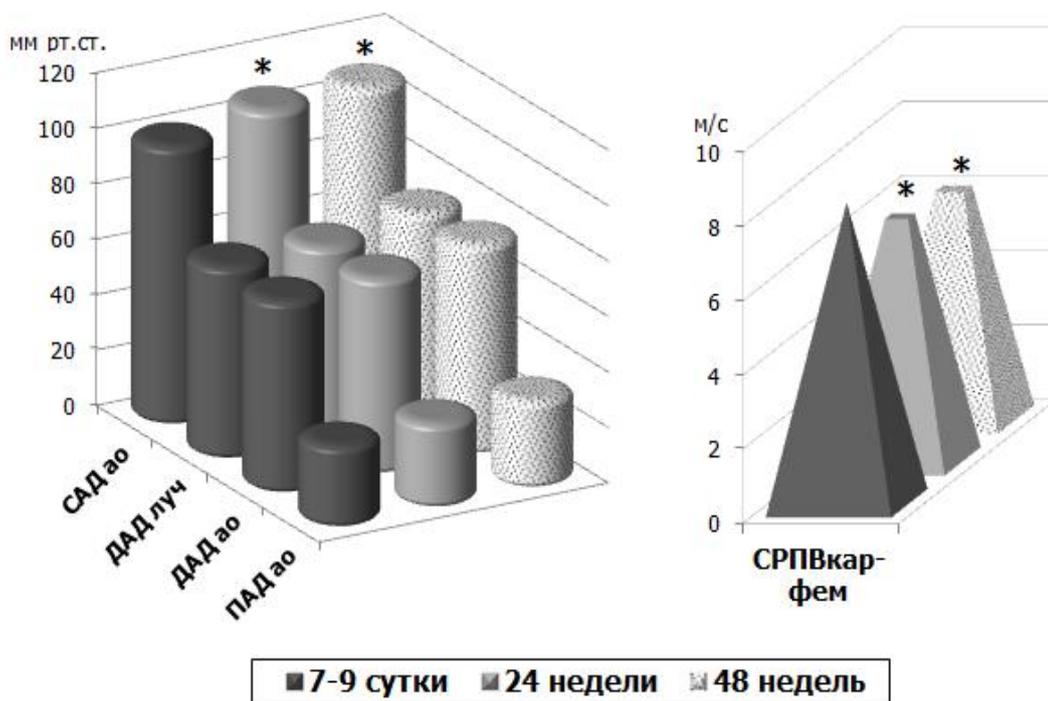


Рисунок 5.13 – Динамика показателей аппланационной тонометрии у пациентов в группе «ВЭТ»

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

Примечательно, что при проведении подробного анализа параметров центральной гемодинамики, у пациентов группы «ОЭТ» увеличение САДао и ПАДао было связано как с нормализацией показателей, так и появлением у больных патологических значений (рисунок 5.14). В то время как у лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, прирост центрального САД был обусловлен их нормализацией. Распространенность патологических значений СРПВ в группе «ОЭТ» возросла, тогда как в группе «ВЭТ» снизилась (рисунок 5.14).

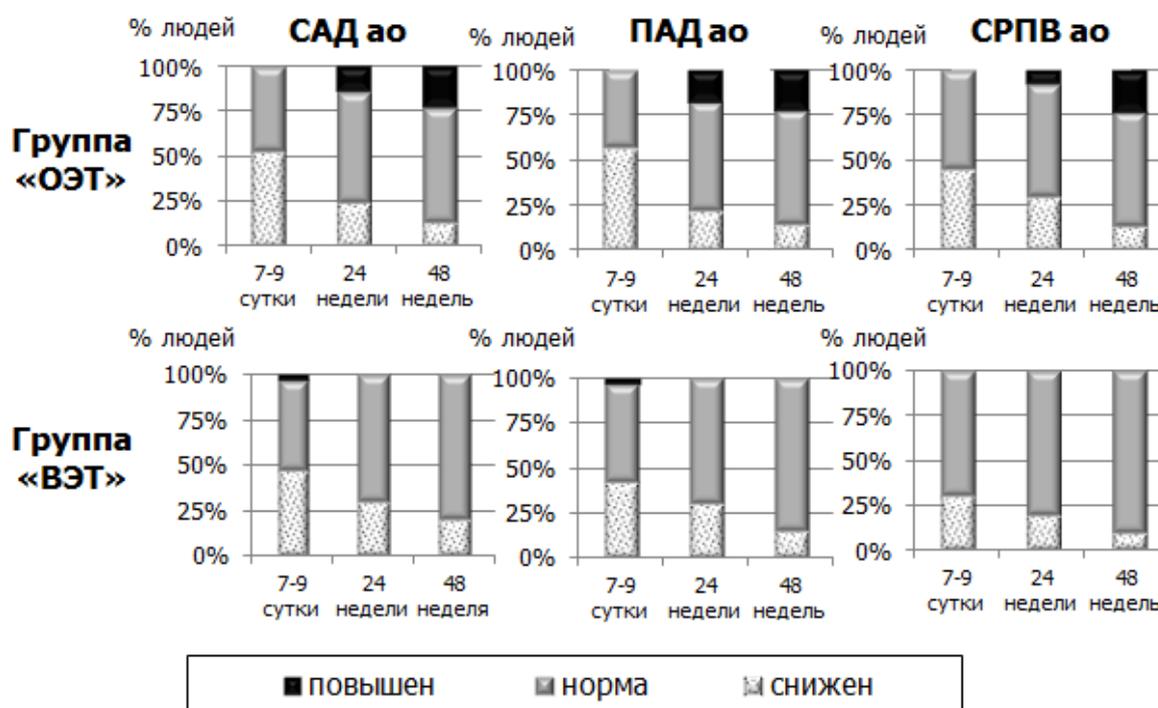


Рисунок 5.14 – Соотношение повышенных, нормальных и сниженных показателей аппланационной тонометрии в группах сравнения у пациентов в группе «ВЭТ»

Данные результаты указывают на необходимость достижения целевых значений ХС ЛПНП, вне зависимости от принимаемой дозы препарата.

По данным технологии RF, анализ ТКИМ ОСА продемонстрировал ее регресс в группе «ВЭТ» на 9,4 % через 24 недели и на 16,8 % спустя 48 недель. К окончанию наблюдения отмечен прирост DC на 50 %, выявлено статистически значимое снижение уровня индексов α на 26,2 % и β на 11,9 %, а также локальной СРПВ на 23,9 %. Перечисленные выше параметры

характеризуют структурно-функциональное состояние ОСА. Установленное благоприятное влияние аторвастатина на данные показатели согласуется с результатами ряда клинических исследований, в которых было отмечено не только снижение ТКИМ и обратное развитие атеросклеротических бляшек, но и улучшение коэффициентов жесткости, податливости и растяжимости сосудистой стенки [149]. Необходимо подчеркнуть, что у лиц, не достигших рекомендованного уровня ХС ЛПНП, зафиксирована положительная динамика только индекса β к окончанию терапии.

В группе «ВЭТ» давление амплификации увеличилось в 2 раза, индекс аугментации – в 2,5 раза через 24 недели, спустя 48 недель – в 2,5 раза и 3,4, соответственно (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Динамика показателей технологии RF у пациентов в группе «ВЭТ»

Показатель	7–9-е сут	24 неделя	p_1	48 неделя	p_2
ТКИМ, $\mu\text{м}$	$724,3 \pm 125,3$	$656,3 \pm 122,4$	0,001	$602,5 \pm 109,7$	0,0001
DC, 1/кПа	0,02 (0,02;0,03)	0,02 (0,02; 0,025)	н/д	0,03(0,025; 0,04)	0,02
СС, $\text{мм}^2/\text{кПа}$	$0,90 \pm 0,28$	0,94(0,79; 1,17)	н/д	$0,93 \pm 0,31$	н/д
Индекс α	4,2 (3,8; 5,4)	3,9 (3,1; 5,2)	н/д	3,1 (2,5; 4,8)	0,01
Индекс β	8,4 (7,6; 10,2)	8,7 (6,9; 9,8)	н/д	7,4 (5,9; 8,1)	0,01
PWV, м/с	7,1 (6,2; 7,9)	$6,9 \pm 1,4$	н/д	5,4 (4,3; 6,8)	0,03
Loc Psys, мм рт.ст.	$104,4 \pm 9,2$	$105,9 \pm 10,4$	н/д	107,5(102,3;112)	н/д
Loc Pdia, мм рт.ст.	70 (70; 80)	70 (70;80)	н/д	75 (70;80)	н/д
P(T1), мм рт.ст.	102,4 (95; 107,2)	$101,3 \pm 9,5$	н/д	$103,1 \pm 10,4$	н/д
AP, мм рт.ст.	1,7 (1,1; 3,5)	3,5 (2,6; 6,7)	0,0001	4,2 (2,8; 7,1)	0,0001
Aix, %	1,4 (-1,1; 2,9)	3,6 (2,5; 6,6)	0,001	4,7 (3,2; 6,5)	0,0001

Примечание. p_1 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 24 неделе; p_2 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 48 неделе.

ТКИМ ОСА – предиктор риска развития кардиоваскулярных осложнений [45]. Детальный анализ данного параметра продемонстрировал прирост ТКИМ в 35 % случаев у пациентов группы «ОЭТ», тогда как в группе сравнения регресс показателя выявлен достоверно чаще – 75 %; в 22 % – ТКИМ не изменилась и в 3 % – увеличилась (рисунок 5.15).

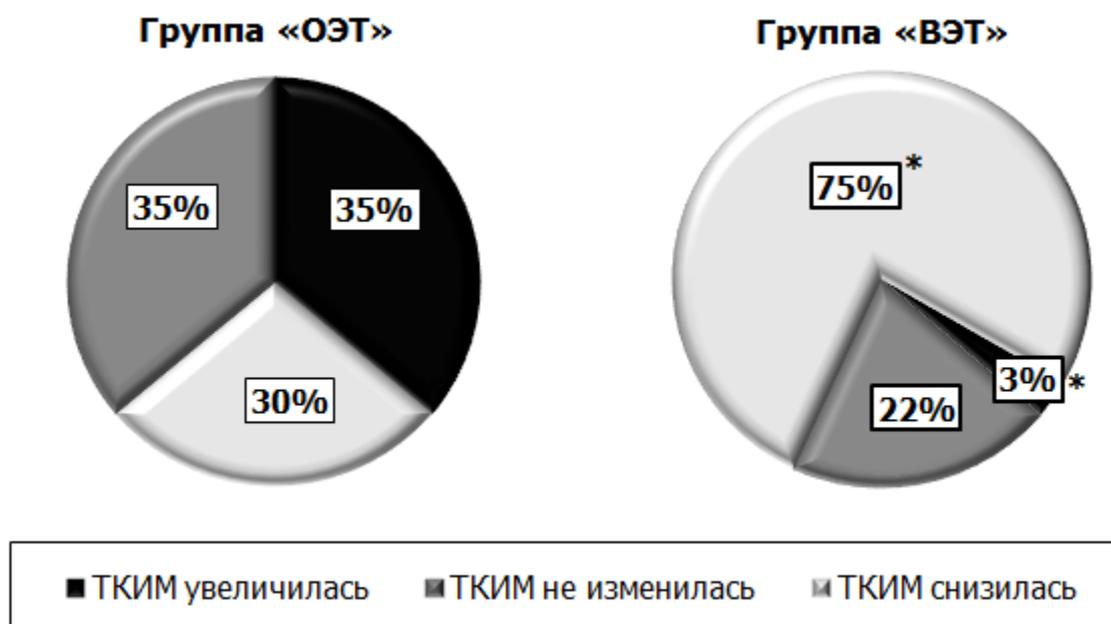


Рисунок 5.15 – Детальный анализ динамики ТКИМ ОСА, по данным радиочастотного анализа, в группах сравнения у пациентов в группе «ОЭТ» и «ВЭТ» на 48 неделе

Примечание. * $p < 0,05$ – статистически значимые отличия.

Результаты настоящей работы согласуются с полученными ранее данными, которые демонстрировали регресс ТКИМ на фоне эффективной гиполипидемической терапии [45]. Также по данным литературных источников известно, что применение статинов улучшает ФЭ при продолжительности терапии от четырех недель до трех месяцев [128].

При оценке ФЭ у больных, достигших оптимальных значений ХС ЛПНП, выявлен прирост ДПАисх – 11,4 %, максимальных –12,2 %, Vмах – 52,9 %, ИРе – 66,2 %, ПЗВД – 28,6 % через 24 недели терапии. К окончанию наблюдения ДПАисх – на 11,4 %, ДПАмах – на 14,6 %, Vмах – на 65,7 %, ИРе – на 72,9 %, ПЗВД – на 21,4 % (таблица 5.9). Полученные данные указывают на улучшение функциональной активности артериальной стенки.

Таблица 5.9 – Динамика показателей функции эндотелия плечевой артерии у пациентов в группе «ВЭТ»

Показатель	7–9-е сут	24 неделя	p_1	48 неделя	p_2
ДПАисх, мм	3,5 ± 0,7	3,9 ± 0,5	0,02	3,9 ± 0,6	0,02
ДПАмах, мм	4,1 (3,9; 4,4)	4,6 ± 0,5	0,02	4,7 ± 0,4	0,01
Vисх, см/с	60,1 (40,5; 83,8)	63,4 (43,3; 97,2)	н/д	72 (46,3; 94,2)	н/д
Vмах, см/с	79,6 (48,2; 134,6)	121,7 (58,6; 167,6)	0,01	131,9 (87,9; 171,1)	0,001
ИРе	7,4 (5,2; 12,1)	12,3 ± 6,8	0,01	12,8 ± 7,1	0,01
ПЗВД, %	1,4 (1,0; 1,8)	1,8 (1,3; 2,0)	0,02	1,7 (1,4; 2,0)	0,02

Примечание. p_1 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 24 неделе; p_2 – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и 48 неделе.

Более подробная оценка показала, что при включении больных в настоящей работе отрицательная реакция ИРе установлена в 37,2 % (9 больных), парадоксальная реакция – в 16,3 % (7 человек). К середине периода наблюдения патологический уровень ИРе выявлен у 18,6 %, при этом отрицательная реакция у 5 человек (11,6 %), парадоксальная – у 3 лиц (7,0 %) ($p = 0,03$). К окончанию лечения патологические значения ИРе зарегистрированы у 9,3 %, из них отрицательная реакция – у 3 человек (6,9 %), парадоксальная – у 1 пациента (2,4 %) ($p = 0,001$). Нарушение ПЗВД на 7–9-е сут отмечено в 46,5 % случаев ($n = 20$), после 24-недельной терапии – в 23,2 % случаев ($n = 10$) ($p = 0,04$), через 48 недель – в 11,6 % ($n = 5$) ($p = 0,001$)

(рисунок 5.16). Эти результаты согласуются с проведенным исследованием, в котором увеличение ПЗВД было ассоциировано с регрессом ОХС на 23 % и ХС ЛПНП на 33 % [70].

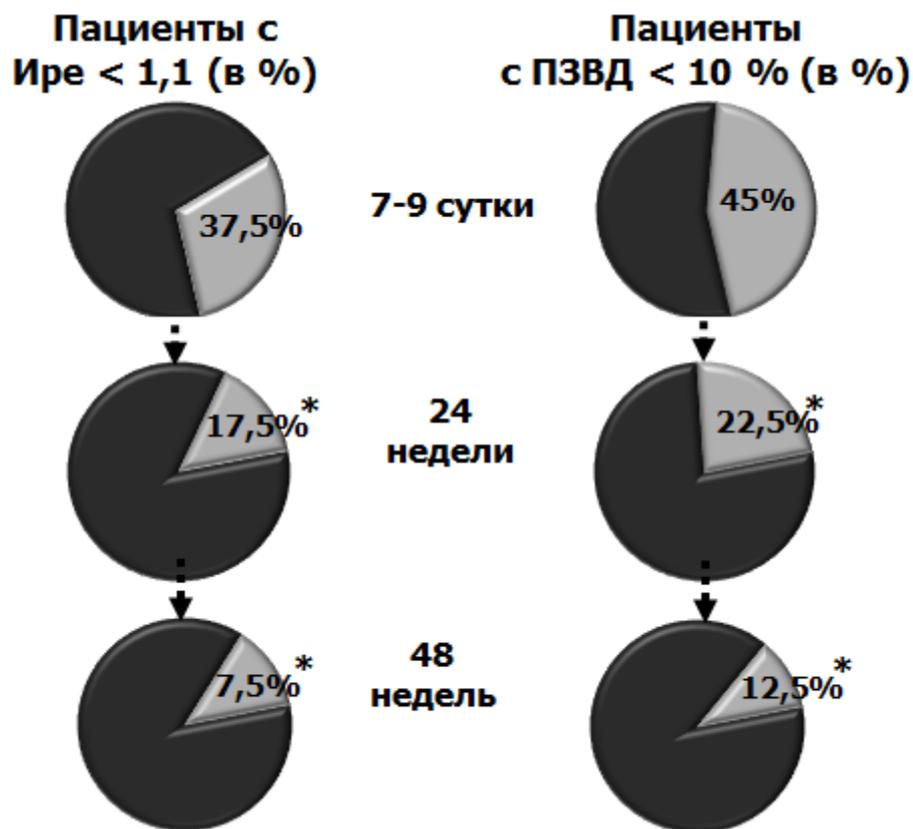


Рисунок 5.16 – Динамика показателей функции эндотелия плечевой артерии у пациентов в группе «ВЭТ»

Примечание. * $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут и последующими визитами.

Таким образом, на фоне приема высоких доз аторвастатина чаще достигался рекомендованный уровень ХС ЛПНП по сравнению с низкодозовым лечением – ОШ 2,51 (95 % ДИ 1,02 – 6,19).

Эффективная липидснижающая терапия сопровождалась улучшением качества жизни пациентов по данным Миннесотского и Сиэтлского вопросников. А результаты аналогово-визуальной шкалы продемонстрировали улучшение субъективной оценки состояния здоровья в обеих группах к окончанию исследования.

Достижение оптимальных значений ХС ЛПНП сопровождалось позитивным влиянием на функционально-лабораторные параметры диагностики ХСН с 24 недели лечения. Так, у пациентов данной группы установлено снижение уровня BNP и увеличение дистанции пройденного расстояния. При изучении клинических симптомов ХСН по ШОКС диагностировано появление 3 ФК в группе «ОЭТ» к 48 неделе наблюдения, а также значительно чаще зафиксированы 2 ФК и 3 ФК во все периоды исследования по сравнению с больными «ВЭТ».

Выраженное липидснижающее действие аторвастатина было ассоциировано с нефропротективным эффектом, а у пациентов «ОЭТ» выявлено достоверное снижение СКФ к 48 неделе терапии.

В группах сравнения зарегистрировано снижение вч-СРБ у лиц, достигших целевых значений ХС ЛПНП, уже с 24 недели лечения, а в группе «ОЭТ» лишь к окончанию наблюдения.

Менее выраженная динамика параметров артериальной ригидности отмечалась у больных, не достигших рекомендованного уровня ЛПНП по сравнению с группой «ВЭТ». При оценке региональной сосудистой жесткости методом объемной сфигмографии в группе «ОЭТ» выявлено снижение СРПВ в артериях преимущественно мышечного типа к 48 неделе. У пациентов группы «ВЭТ», помимо уменьшения СРПВ в артериях преимущественно мышечного типа, к окончанию наблюдения установлен регресс СРПВ в аорте и в артериях эластического типа к 24 неделе, а также индекса, отражающего истинную артериальную ригидность.

По результатам апplanationной тонометрии в обеих группах отмечено нарастание уровня центрального АД, в группе «ОЭТ» диагностирован прирост и периферического АД. При детальном анализе параметров АД у больных «ОЭТ» увеличение САДао и ПАДао сопровождалось нормализацией показателей и появлением у пациентов патологически высоких значений. В группе «ВЭТ» прирост центрального САД был связан с их нормализацией. Гиполипидемическое действие аторвастатина ассоциировалось с уменьшением

СРПВкар-фем с 24 недели лечения. В группе сравнения динамики данного параметра не зафиксировано. Распространенность патологических значений СРПВкар-фем в группе «ОЭТ» возросла, в свою очередь в группе «ВЭТ» снизилась.

При изучении локальной жесткости ОСА технологией высокочастотного сигнала RF в обеих группах выявлено сопоставимое нарастание средних значений давления амплификации, индекса аугментации и снижение индекса жесткости β . При этом у пациентов группы «ВЭТ» дополнительно выявлен значимый регресс уровня ТКИМ с 24 недели наблюдения, а к окончанию лечения уменьшение индекса жесткости α , локальной СРПВ, и прирост коэффициента поперечной растяжимости. Это свидетельствует о более выраженном вазопротективном эффекте аторвастатина за счет достижения целевых значений ХС ЛПНП, независимо от принимаемой дозы препарата.

Длительное применение аторвастатина способствовало уменьшению распространенности патологической реакции кровотока и патологического уровня ПЗВД в обеих группах, ранняя и более выраженная динамика диагностирована у лиц группы «ВЭТ».

Также медикаментозное снижение ХС ЛПНП до рекомендованного уровня уменьшало риск развития сердечно-сосудистых событий уже к 48 неделе наблюдения по сравнению с пациентами «ОЭТ».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы в России отмечается тенденция уменьшения смертности от ИБС, но темпы снижения значительно ниже, чем в странах Западной Европы [36], причем все чаще в зоне высокого риска оказываются лица молодого и среднего возраста. С этим связан интерес к изучению механизмов раннего развития и особенностей течения кардиоваскулярной патологии в этих возрастных группах, а также поиск и внедрение индикаторов, позволяющих с высокой надежностью определять риск развития заболеваний и их осложнений [52, 99, 121].

Биология старения имеет большое значение для понимания возрастных сердечно-сосудистых изменений и их клинических последствий [138]. Понятие сосудистого старения появилось уже в XVII в., когда Томас Сиденхам написал, что «человек настолько стар, насколько стары его артерии» [115]. Об этом афоризме вспомнили в последнее время, когда в 2008 г. Nilsson P. M. et al. предложил концепцию EVA [139].

Проведенные ранее исследования доказывают, что наличие факторов риска, таких как АГ, курение, нарушения углеводного и липидного обмена, абдоминальное ожирение, непосредственно связано с сердечно-сосудистой патологией [40]. Однако согласно СРСС структура сосудистой стенки закладывается в пренатальном периоде, а наличие факторов риска лишь ускоряет процесс сосудистого старения. Предполагается, что развитие ССЗ зависит не только от внешних воздействий, но и от генетической предрасположенности [141].

В настоящем исследовании проверяли гипотезу о наличии взаимосвязи между ФР, включая их количество, и объемом поражения коронарного русла у больных ИБС моложе и старше 50 лет.

Отягощенная наследственность чаще отмечалась у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми добровольцами в обеих возрастных когортах. Причем

межгрупповые различия у больных моложе и старше 50 лет с различными вариантами коронароатеросклероза, отсутствовали.

Пациенты с ИБС молодого возраста чаще страдали табакокурением по сравнению со старшей когортой, что, очевидно, привело к раннему развитию сердечно-сосудистых событий у лиц молодого возраста. Как известно, курение ускоряет развитие атеросклероза и влияет на морфологию бляшки. Доказано, что у курильщиков значительно раньше поражается артериальное русло по сравнению с некурящими лицами [186].

Нарушение васкулярной архитектоники ассоциировано с развитием ССЗ. Так, длительное воздействие повышенного АД на артериальную стенку активизирует процесс атеросклероза и изменяет функцию сосудов. В результате меняется скорость отраженной волны, возрастает АД, что увеличивает постнагрузку на сердце и нарушает перфузию сердечной мышцы [186]. В нашей работе анамнез АГ выявлялся закономерно чаще у больных старше 50 лет по сравнению с пациентами младшей возрастной когортой, но между группами больных с различными атеросклеротическими поражениями венечных сосудов отличий не установлено.

Еще одним важным компонентом EVA является дислипидемия. В обеих возрастных группах у здоровых лиц зафиксированы достоверно более низкие значения ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с пациентами, страдающими ИБС. Интересно отметить, что у больных ИБС моложе 50 лет межгрупповые отличия диагностированы во всех подгруппах: при $ГЗС_1 < 50\%$ ОХС > 5 ммоль/л и ХС ЛПНП > 3 ммоль/л обнаружены у 63,3 %, при $ГЗС_{1>50\%}$ – у 78,9 %, при $ГЗС_{2>50\%}$ – у 92 % пациентов ($p_{1-3} < 0,05$). В то время как в старшей возрастной когорте группы с разным по распространенности коронароатеросклерозом не отличались по частоте выявленных нарушений липидного профиля.

Более высокие значения тощачковой гликемии крови выявлены у лиц, страдавших ИБС, по сравнению со здоровыми, что, вероятно, обусловлено определением показателя в раннем периоде ОИМ.

При изучении функционального состояния почек в группе моложе 50 лет отмечены наименьшие значения СКФ ($76,7 \pm 11,5$ мл/мин) у больных с атеросклеротическим поражением двух и более венечных сосудов ($p_{к-3,1-3,2-3} < 0,05$) при отсутствии достоверных отличий по уровню креатинина. В свою очередь в старшей возрастной когорте у пациентов с коронарным атеросклерозом установлено снижение СКФ до $69,8 \pm 13,6$ мл/мин и увеличение креатинина до $92,9$ ($84,5; 101,8$) ммоль/л ($p_{к-3,1-3,2-3} < 0,05$). Это согласуется с результатами исследований, доказавших усиление артериальной жесткости у пациентов с недостаточной функцией почек, обусловленной эффектом эластокальциноза меди [22].

В проведенном исследовании у пациентов с ИБС значительно чаще выявлен кардио-метаболически неблагоприятный фенотип по сравнению с группой К, с максимальной частотой встречаемости у больных ГЗС_{2>50} % в младшей возрастной группе в 64 % и в 78,1 % – в старшей.

Наличие двух и более факторов кардиоваскулярного риска приводит к сосудистому ремоделированию и патологическому старению. Раннее начало их воздействия, особенно в возрасте моложе 45 лет, увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти, а прекращение их влияния ассоциировано с первичной профилактикой кардиоваскулярной патологии [51].

Анализ ФР (возраст, пол, отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия, АГ, курение, ожирение) показал, что у пациентов с ИБС с разной степенью коронарного атеросклероза по сравнению с лицами группы К отмечалось более трех факторов сердечно-сосудистого риска, из которых обязательными были нарушение липидного обмена и АГ. В случае 4 и 5 ФР дополнительно к АГ и нарушенному липидному обмену у большинства больных наблюдалась табакозависимость и абдоминальное ожирение.

Среди пациентов младшей возрастной когорты более трех ФР чаще диагностировано у лиц с ГЗС венечных артерий по сравнению с пациентами группы ГЗС_{1 < 50} % ($p_{1-3} < 0,05$).

У пациентов старше 50 лет отсутствовала связь между частотой встречаемости ФР и поражением коронарного русла.

Длительное воздействие факторов риска приводит к структурно-функциональной перестройке сосудистой стенки, увеличению жесткости аорты, повышению центрального АД и усилению постнагрузки на сердце с последующим развитием гипертрофии левого желудочка и нарушением коронарной перфузии [186].

Таким образом, установлено, что для мониторинга кардиоваскулярной патологии недостаточно изучения традиционных ФР. Так, при обследовании 542 тысяч пациентов с первичным инфарктом миокарда без предшествующей сердечно-сосудистой патологии оценивали пять традиционных ФР и госпитальную смертность. Выявлено, что у 14 % испытуемых не было диагностировано ни одного из пяти ФР, при этом смертность в этой группе лиц составила 15 %. Вероятно, необходимо разрабатывать новые критерии оценки риска для ранней диагностики и профилактики развития ССЗ у лиц молодого возраста [61].

Доказано, что бессимптомное изменение артериальной стенки сопряжено с развитием острых сердечно-сосудистых событий [6, 7, 19, 23]. АГ и атеросклероз запускают и усугубляют ремоделирование артериального русла, тем самым приводя к прогрессированию иволютивных изменений сосудов. Физиологическое старение артерий ассоциировано с артериосклерозом и нарушениями гемодинамики, но эти процессы маскируются уменьшением фракции выброса и увеличением объема сосудистого русла [5, 38]. В процессе старения чаще меняются эластические артерии по сравнению с сосудами мышечного типа. При этом меняется форма и размер эндотелиальных клеток, утолщается эндотелий, ухудшается его функция. Уменьшение эластиновых волокон в медиальном слое артерий связано с увеличением базальной субстанции, коллагена и кальцификацией [82, 201]. Вышеперечисленные процессы приводят к утолщению стенки и уменьшению податливости и растяжимости артерий. В свою очередь на протяжении жизни структура и

функции плечевых, лучевых и бедренных артерий изменяются незначительно [11].

На сегодня существует много методик и параметров, предназначенных для оценки состояния артериального русла. Однако большинство из них недостаточно изучены, что ограничивает их использование в практической кардиологии для прогнозирования развития ССЗ. В настоящем исследовании сравнительную характеристику состояния артериальных бассейнов между здоровыми и больными лицами с различной степенью поражения коронарных артерий в разных возрастных когортах проводили с помощью объемной сфигмографии, аппланационной тонометрии, УЗИ ОСА технологией RF, ФЭ оценивали с использованием пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией.

Как известно, СРПВ отражает структурно-функциональные свойства сосудов, ее увеличение ассоциировано с развитием кардиоваскулярных событий [62, 127, 194]. В настоящей работе по результатам объемной сфигмографии у пациентов моложе 50 лет степень коронароатеросклероза сопровождалась значимым увеличением СРПВ в артериях различного калибра по сравнению с лицами группы К. В группе ГЗС₁ < 50 % патологические параметры (более 10 м/с) выявлены в аорте в 13,3 %, в эластических артериях в 20 %, в мышечных – в 18,2 % случаев. У пациентов с поражением одной коронарной артерии пороговый уровень PWV в аорте был превышен в 23,6 % случаев, R/L-PWV в 34,2 % и B-PWV в 21,1 %. Атеросклеротические изменения двух и более венечных сосудов сопровождалось наличием аномальных показателей СРПВ в 36, 44, 48 % случаев соответственно вышеперечисленным артериальным бассейнам. Также поражение артериального русла сопровождалось возрастанием индексов L-/CAVI-1 и R-AI и снижением R/L-ABI по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом зарегистрированы и межгрупповые различия у пациентов, страдающих ИБС с максимальными значениями в группе ГЗС_{2>50} %. Неоднократно было показано, что изменение вышеперечисленных показателей ассоциировано

с увеличением ригидности артерий и, как следствие, приводит к развитию сердечно-сосудистых событий.

В старшей возрастной когорте атеросклероз коронарных артерий отражали лишь R-/L-PWV и L-/CAVI-1, в то время как различия по другим показателям, вероятно, нивелировались потерей эластических свойств сосудов. Так, СРПВ в аорте и в артериях преимущественно мышечного типа, R-AI и R/L-ABI преобладали у пациентов с атеросклерозом двух и более коронарных артерий и достоверно отличались от групп сравнения. Доказано, что с возрастом нарушается соотношение коллагена и эластина, увеличивается жесткость сосудистой стенки. Артериосклероз, в отличие от атеросклероза, является возрастным дегенеративным процессом, приводящим к ремоделированию стенки, не меняя проводящую функцию сосудов [133], в свою очередь воздействие факторов сердечно-сосудистого риска на стенку сосуда ускоряет хронологическое старение, что может приводить к расхождениям между паспортным и биологическим возрастом человека. Сравнительный анализ возраста в группах лиц старше и моложе 50 лет продемонстрировал значительное увеличение биологического возраста у пациентов с поражением более одной КА с максимальными значениями у группы ГЗС_{2>50} %. При этом межгрупповой анализ в каждой возрастной когорте не показал достоверных отличий по паспортному возрасту. У лиц моложе 50 лет паспортный и биологический возраст не отличался лишь у здоровых, а в старшей возрастной когорте – у здоровых лиц и у больных без ГЗС КА.

Обсуждая диагностическую ценность центрального АД, нужно отметить, что недавний мета-анализ отразил превосходство прогностической способности центрального АД над периферическим в отношении развития ССЗ и смертности от всех причин [134, 198, 200].

По данным аппланационной тонометрии, в группе моложе 50 лет значения центрального АД преобладали у пациентов ГЗС_{2>50} %. В этой группе патологические значения САДао выявлены в 12 % случаев, ПАДао – в 16 %, ДАДао – в 3,2 %. У лиц старше 50 лет цифры центрального АД достоверно

отличались у здоровых и больных с различным поражением коронарных артерий: у больных с ИБС установлены патологические значения в группе 1 – САДао – в 12,8 % случаев, ПАДао – в 14,7 %, ДАДао – в 5,9 %; у лиц с ГЗС одной коронарной артерии: 19; 23,8; 7,1 %, у пациентов с атеросклеротическим поражением двух и более венечных сосудов: 25; 31,3; 9,4 % соответственно. Изменение давления амплификации в обеих возрастных группах наблюдалось у больных с атеросклерозом коронарных артерий.

Периферическое АД в группах сравнения достоверно не отличалось, вероятно, это обусловлено проведением обследования на фоне фармакотерапии.

Как известно, атеросклерозу в большей степени подвержены крупные артерии, а артерии мышечного типа воспринимают отраженную волну раньше центральных сосудов, и, следовательно, локальное АД отличается от центрального, это объясняет, почему давление периферической крови выше центрального АД. Феномен амплификации от центра к периферии постепенно уменьшается с возрастом и прогрессированием жесткости, в результате чего центральное АД возрастает [133].

По данным аппланационной тонометрии, оценка СРПВкар-фем в группах моложе и старше 50 лет продемонстрировала ее взаимосвязь с прогрессированием коронарного атеросклероза. В когорте моложе 50 лет у всех здоровых лиц СРПВкар-фем имела нормальные значения, а у некоторых больных данный показатель был выше порогового уровня 10 м/с: в группе без ГЗС – в 6,6 % случаев, у пациентов с атеросклеротическими изменениями одной артерии – в 10 %, у лиц ГЗС_{2>50} % – в 16 % ($p_{к-1,к-2,к-3} < 0,05$). В старшей возрастной когорте у больных с верифицированной ИБС пороговые значения были превышены в группе 1 в 29,4 % случаев, у лиц с атеросклеротическим поражением одного венечного сосуда – в 38,1 %, у пациентов ГЗС_{2>50} % – в 43,8 % случаев ($p_{к-1,к-2,к-3} < 0,05$). Согласно результатам клинических исследований увеличение ригидности аорты повышает риск развития сердечно-сосудистых событий [89].

По данным УЗИ ОСА с использованием технологии RF диагностированы наименьшие значения ТКИМ у здоровых лиц, а прогрессирование коронарного атеросклероза сопровождалось увеличением показателя. Оценка соответствия ТКИМ и возраста пациентов показала, что значения ТКИМ превышали возрастную границу (в соответствии с Мангеймским протоколом [192]) у 17 % лиц с ГЗС₁ < 50 %, в группе 2 – у 26 % и с поражением двух и более венечных артерий – у 40 % больных ($p_{к-1,к-2,к-3,1-3} < 0,05$). Кроме того, выраженность атеросклеротических изменений коронарного русла была ассоциирована с повышением артериальной жесткости, увеличением индексов жесткости α и β , снижением СС и DC, что влечет за собой повышение каротидной PWV. Локальное давление в ОСА достоверно отличалось у лиц с атеросклеротическим поражением двух и более венечных сосудов. Возрастание локального АД в ОСА сопровождалось приростом локального Aix.

Схожие различия между больными и здоровыми зафиксированы и в старшей возрастной группе, однако изменения сосудистой стенки в меньшей степени были ассоциированы с атеросклерозом, но при этом максимальные патологические значения отмечались у пациентов с ГЗС_{2>50} %. Так, при превышении пороговых значений ТКИМ зафиксированы: у лиц без ГСЗ коронарных артерий в 20,6 %, у пациентов ГЗС_{1>50} % – в 33,3 %, в группе 3 – в 46,8 % случаев ($p_{к-1,к-2,к-3,1-3} < 0,05$).

Менее выраженные отличия артериальной ригидности у лиц старше 50 лет, вероятно, обусловлены атеросклеротическими изменениями меди, основными проявлениями которых являются увеличение жесткости, прирост локальной СРПВ, проявляющейся увеличением локального АД [137].

Одним из начальных проявлений изменений стенки артерий является ЭД, которая может быть диагностирована раньше доклинических структурных изменений артериального русла [54].

В настоящем исследовании у лиц моложе и старше 50 лет ЭД чаще отмечалась у пациентов с различными вариантами поражения коронарных артерий по сравнению с лицами группы К, по данным распределения

патологических реакций ПЗВД и ИРе в группах сравнения, максимальные значения которых установлены у больных ГЗС_{2>50} %.

Нарушения ФЭ объясняются несколькими патофизиологическими механизмами: снижением биодоступности оксида азота; уменьшением активности эндотелиальной синтазы оксида азота; увеличением производства супероксида; эндотелиальным старением и снижением репликативной способности эндотелиальных клеток-предшественников; активацией воспалительных белков; усилением высвобождения сосудосуживающих веществ [146].

При изучении распространенности изменений артериальных бассейнов диагностированы различия между здоровыми добровольцами и пациентами ИБС, однако, в группе моложе 50 лет чаще были поражены ОСА с увеличением распространенности патологических значений у больных ГЗС_{2>50} %, а у лиц старшей возрастной группы наряду с поражением ОСА больше чем в трети случаев оказалась поражена аорта и артерии преимущественно мышечного типа.

В современной литературе недостаточно данных о взаимосвязи ФР и показателей сосудистой жесткости при наличии ССЗ, в связи с чем в настоящей работе у пациентов, страдающих ИБС, были проанализированы основные параметры артериальной ригидности и проведена оценка корреляций характеристик сосудистой жесткости с факторами кардиоваскулярного риска. Более выраженные взаимосвязи ФР и параметров артериальной ригидности установлены у больных моложе 50 лет по сравнению с пациентами старшей возрастной когорты. При этом у молодых пациентов положительные корреляции ФР диагностированы с показателями жесткости артериальной стенки и отрицательные со значениями, отражающими эластичность и податливость сосудов. Результаты исследования свидетельствуют о выраженном действии табакокурения на структурно-функциональное состояние сосудистого русла. Это отражают положительные корреляции стажа курения и СРПВ (в артериях преимущественно эластического типа ($R = 0,59$), в ОСА ($R = 0,42$)), СРПВкар-фем ($R = 0,4$), ТКИМ ($R = 0,47$); показателями

жесткости: L-/CAVI-1 ($R = 0,54$), R-AI ($R = 0,38$), β ($R = 0,41$) и ПАДао ($R = 0,39$).

Необходимо отметить влияние длительности АГ на состояние артериальной стенки, которая была положительно сопряжена со скоростными показателями в разных сосудистых бассейнах (R/L-PWV ($R = 0,43$), СРПВкар-фем ($R = 0,51$), локальная PWV ($R = 0,47$)), параметрами центрального давления (САДао ($R = 0,59$), ПАДао ($R = 0,56$)), индексами ригидности артерий (L-/CAVI-1 ($R = 0,39$), Aix ($R = 0,33$), β ($R = 0,46$)), ТКИМ ($R = 0,45$) и отрицательно взаимосвязана с DC ($R = -0,49$).

При анализе показателей липидного обмена и характеристик артериальной ригидности отмечены позитивные умеренные корреляции между ОХС, ХС ЛПНП, ТГ со скоростными и структурно-функциональными параметрами сосудистой жесткости и отрицательные с показателем, отражающим эластичность артериальной стенки (DC ($R = -0,47$)). Наоборот, уровень ХС ЛПВП был отрицательно сопряжен с ТКИМ ($R = -0,43$).

В группе старше 50 лет взаимосвязь с параметрами эластичности не установлена. Вероятно, указанные корреляции можно объяснить потерей эластических свойств артерий с возрастом и увеличением их ригидности [103].

Длительное табакокурение у пациентов старше 50 лет сочетается с увеличением скоростных показателей (R/L-PWV ($R = 0,57$), в ОСА ($R = 0,42$), СРПВкар-фем ($R = 0,41$)), и параметров каротидной ригидности (ТКИМ ($R = 0,48$), индекс жесткости β ($R = 0,4$)).

Длительный анамнез АГ также определял выраженность сосудистого ремоделирования, умеренно позитивно коррелируя с СРПВ в разных сосудистых бассейнах (R/L-PWV ($R = 0,58$), в ОСА ($R = 0,52$), СРПВкар-фем ($R = 0,53$)) индексами жесткости (L-/CAVI-1 ($R = 0,44$), β ($R = 0,39$)), ТКИМ ($R = 0,37$) и параметрами центрального АД (САДао ($R = 0,51$), ПАДао ($R = 0,49$)).

Оценка корреляционных связей параметров артериальной ригидности и показателей липидного профиля продемонстрировала достоверную умеренную

положительную взаимосвязь ОХС со скоростными показателями в разных участках сосудистого русла, ТКИМ ($R = 0,41$) и индексом $L-/CAVI-1$ ($R = 0,56$). Уровень ХС ЛПНП был сопряжен с параметрами жесткости ОСА (ТКИМ ($R = 0,44$), индекс $OM \beta$ ($R = 0,41$), Aix ($R = 0,44$)) и индексом $L-/CAVI-1$ ($R = 0,52$). ТГ были позитивно взаимосвязаны с индексом жесткости β ($R = 0,51$) и $L-/CAVI-1$ ($R = 0,57$).

Наличие отчетливой взаимосвязи показателей, характеризующих состояние артериального русла, с ФР развития EVA позволяет предположить возможность их применения для неинвазивного скрининга риска коронарного атеросклероза. Для определения чувствительности и специфичности параметров в анализируемых возрастных когортах пациентов были построены ROC-кривые. Результаты исследования продемонстрировали возможность диагностики коронарного атеросклероза с помощью ряда прогностических показателей артериальной ригидности, таких как ТКИМ, DC, индекс β , $R/L-PWV$, $L-/CAVI-1$. Наиболее показательными оказались: ТКИМ с чувствительностью 93,3 % и специфичностью теста 85,7 %. DC с чувствительностью 91,7 % и специфичностью 78,6 %. Индекс жесткости β с чувствительностью и специфичностью теста – 90,7 и 82,1 % соответственно.

Необходимо отметить, что менее выраженная чувствительность и специфичность параметров установлена у лиц старше 50 лет по сравнению с группой моложе 50 лет. Вероятно, это обусловлено экспоненциальным прогрессированием артериальной ригидности и наличием не только атеросклероза сосудистой стенки в старшей возрастной когорте, но и артериосклеротическими изменениями.

Так, чувствительность и специфичность ТКИМ составили 91,5 и 76,9 % соответственно; чувствительность DC – 84,6 % и низкая специфичность 35,2 %; Индекс жесткости β с чувствительностью и специфичностью теста – 85,9 и 53,8 % соответственно.

Безусловно, в основе лечения пациентов ИМпСТ лежит ранняя интенсивная терапия статинами [41, 50, 68, 78, 84]. Известно, что длительная

высокодозовая статинотерапия снижает смертность от всех причин и риск развития острых повторных сердечно-сосудистых событий, а также замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза [71, 131, 166, 197].

В ходе настоящей работы прием высоких доз аторвастатина по сравнению со среднедозовой терапией сопровождался более выраженным снижением ОХС, ХС ЛПНП и повышенным шансом достижения оптимальных значений ХС ЛПНП – ОШ 2,5 (95 % ДИ 1,02 – 6,19) ($p = 0,03$). При этом не установлено достоверной динамики ТГ и ХС ЛПВП, вероятно это обусловлено тем, что на момент включения средние значения в обеих группах соответствовали нормальным.

Клинический эффект статинов обусловлен не только липидснижающим действием, но и благоприятным влиянием на артериальную стенку. Однако остается недостаточно изученным влияние ингибиторов ГМГ–КоА-редуктазы на СРПВ и уровень центрального АД, что и было одной из задач настоящей работы.

Больных ИМпСТ рандомизировали на когорты: группа 1 – принимали аторвастатин 20 мг/сут; группа 2 – принимали 80 мг/сут в течение 48 недель. В зависимости от достижения/недостижения целевого уровня ЛПНП ретроспективно пациенты были разделены на группы – высокоэффективной терапии – «ВЭТ», и относительно эффективной терапии «ОЭТ», что позволило выявить клинически важные эффекты, обусловленные гиполипидемическим действием аторвастатина.

Результаты настоящей работы согласуются с данными проведенных ранее исследований. Так, частота возникновения конечных точек (кардиохирургические вмешательства, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, смерть от кардиальных причин) была выше у пациентов «ОЭТ» – 9 больных (24,3 %) по сравнению группой «ВЭТ», где негативные исходы зарегистрированы у 2 пациентов (5 %) ($p = 0,02$). При этом ОШ составило 6,1 (95 % ДИ 1,2–30,5).

Как известно, аторвастатин оказывает благоприятное влияние на состояние артериального русла, замедляя атеросклеротические изменения, уменьшая жесткость сосудистой стенки и улучшая ФЭ. Однако значение достижения целевых значений ХС ЛПНП представляет особый интерес.

Одним из плеiotропных эффектов аторвастатина является противовоспалительная активность, а воспаление, как известно, является ключевым звеном атерогенеза и ЭД, запускающих каскад сердечно-сосудистых событий. В нашем исследовании зарегистрировано сопоставимое снижение уровня вч-СРБ в группах сравнения. Это подтверждает данные проведенных испытаний, в которых на фоне терапии статинами отмечен регресс уровня СРБ, что способствовало уменьшению оксидативного стресса, увеличению синтеза NO, ангиогенезу и улучшению ФЭ [5, 7, 41].

ЭД является ключевым звеном атерогенеза и развития сердечно-сосудистых заболеваний [54, 206]. Терапия статинами подавляет синтез гуанозин трифосфата, тем самым снижая адгезию и миграцию моноцитов через эндотелий [187]. Лечение ингибиторами ГМГ–КоА-редуктазы уменьшает активность ряда оксидаз, повышая концентрацию NO и улучшая ФЭ [20]. По данным ряда исследований изменение, ФЭ происходит от 3 до 16 недель терапии статинами и не зависит от достижения оптимальных значений ХС ЛПНП [10, 196]. В группе «ОЭТ» положительное влияние аторвастатина на ФЭ при оценке ПЗВД и ИРе отмечено к 48 неделе терапии, в группе «ВЭТ» состояние эндотелия улучшилось уже к 24 неделе.

Ключевым параметром, отражающим структурно-функциональное состояние артериального русла, является СРПВ. У пациентов с острым коронарным синдромом оценка СРПВ при поступлении в стационар, оказалась независимым прогностическим показателем развития последующих кардиоваскулярных осложнений [18, 47]. У мужчин, страдающих ИБС, уровень СРПВ выше 13,4 м/с являлся предиктором развития повторных коронарных событий [24].

Данные большинства исследований продемонстрировали снижение СРПВ в различных участках артериального русла на фоне терапии статинами [101]. Однако в ряде испытаний не было показано какого-либо эффекта статинов или сообщалось об увеличении жесткости [123, 150, 207].

В группе «ОЭТ» достоверное снижение СРПВ зарегистрировано лишь в артериях преимущественно мышечного типа через 48 недель терапии, тогда как у пациентов «ВЭТ» к 24 недели терапии установлено статистически значимое снижение СРПВ в аорте, в артериях эластического типа, к завершению наблюдения и в артериях мышечного типа. В группе «ВЭТ» к середине периода наблюдения зафиксировано благоприятное уменьшение уровня СРПВкар-фем с 7,8 (ДИ 95 % 6,0; 9,4) м/с до 6,9 (ДИ 95 % 5,1; 8,2) м/с, через 48 недель – 6,5 (ДИ 95 % 4,7; 7,7) м/с. В группе «ОЭТ» статистически значимых изменений данного показателя не зарегистрировано.

На сегодня актуальным является определение центральных параметров гемодинамики (центральное АД, индекс аугментации, давление амплификации) для прогнозирования кардиоваскулярных событий [70, 144, 145]. Доказано, что у лиц, страдающих ИБС, увеличение давления амплификации ассоциировано с повторными коронарными событиями [144], прирост индекса аугментации после проведения реваскуляризации связан с риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений [170]. Необходимо отметить, что после исследования ASCOT–CAFE [123] возник вопрос о возможности влияния терапии статинами на показатели центральной гемодинамики.

По результатам аппланационной тонометрии у пациентов группы «ОЭТ» отмечено достоверное увеличение центрального САДао и ПАДао спустя 24 и 48 недель терапии. Установлен прирост периферического САДлуч и ДАДлуч через 24 и 48 недель. По данным УЗИ ОСА, с использованием технологии RF через 24 недели выявлено нарастание давления амплификации и индекса аугментации в 2 раза, а спустя 48 недель – в 2,5 и в 3 раза соответственно, также диагностировано увеличение $Loc P_{dia}$ в ОСА к окончанию терапии. В группе «ВЭТ» выявлено нарастание центрального САДао через 24 и

48 недель при отсутствии динамики на уровне лучевой артерии. В данной группе давление амплификации в ОСА увеличилось в 2 раза, индекс аугментации – в 2,5 раза через 24 недели, спустя 48 недель – в 2,5 и 3,4 раза соответственно. Необходимо отметить, что значения центрального АД зависят от жесткости артерий различного калибра и фракции выброса левого желудочка. Учитывая, что исходно обследование пациентов проводили в остром периоде инфаркта миокарда, закономерным являются низкие значения АД на 7–9-е сут с последующим приростом на следующих визитах.

Примечательно, что при проведении анализа параметров центральной гемодинамики у пациентов группы «ОЭТ» увеличение САДао и ПАДао было связано как с нормализацией показателей, так и появлением у больных патологических значений. В то время как у лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, прирост центрального САДао и ПАДао был обусловлен их нормализацией.

По данным ряда испытаний, увеличение ТКИМ на 0,1 мм ассоциировано с возрастанием риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 5 % [148]. Проведенные исследования продемонстрировали уменьшение атеросклеротических бляшек на фоне терапии статинами [176, 182].

УЗИ ОСА с использованием технологии RF является относительно новой и перспективной методикой [34, 112]. В группе лиц «ОЭТ» к 24 недели наблюдения не отмечалось значимых изменений ТКИМ, большинства показателей локальной жесткости и давления. К окончанию лечения достоверно уменьшились значения индекса жесткости β , что подтверждают данные исследований, в которых на фоне приема аторвастатина зарегистрировано снижение артериальной жесткости [169]. В группе «ВЭТ» диагностирован регресс ТКИМ уже через 24 недели с последующим улучшением показателя к 48 неделе.

Интересно отметить, что у пациентов «ОЭТ» диагностирован прирост ТКИМ в 35 % случаев, тогда как в группе сравнения достоверно чаще – в 75 %

наблюдений выявлен регресс показателя, в 22 % ТКИМ не изменилась и в 3 % увеличилась.

Вместе с этим в группе «ВЭТ» к окончанию наблюдения зарегистрирован прирост DC, выявлено статистически значимое снижение уровня индексов α и β . Перечисленные выше параметры характеризуют структурно-функциональное состояние ОСА. Установленное благоприятное влияние аторвастатина на данные показатели согласуется с результатами ряда клинических исследований, в которых было отмечено не только снижение ТКИМ и обратное развитие атеросклеротических бляшек, но и улучшение коэффициентов жесткости, податливости и растяжимости сосудистой стенки [157, 169]. Даже в группе не достигших рекомендованного уровня ХС ЛПНП зафиксирована положительная динамика индекса β к окончанию терапии.

В настоящей работе было показано, что наиболее распространенные ФР ассоциированы с коронарным атеросклерозом – гиперлипидемия и курение. Диагностика признаков раннего сосудистого старения с высокой чувствительностью и специфичностью возможна при оценке ТКИМ и жесткости ОСА, а также СРПВ в артериях эластического типа.

Полученные результаты позволяют приблизиться к пониманию благоприятного влияния терапии статинами на структурно-функциональное состояние артериального русла, более выраженное при достижении оптимальных значений ХС ЛПНП. В настоящей работе установлено, что эффективная гиполипидемическая терапия аторвастатином в постинфарктном периоде сопряжена с лучшим контролем уровня центрального АД, уменьшением ТКИМ, улучшением параметров эластичности и жесткости, регрессом ЭД, что свидетельствует о значительной коррекции архитектоники и функции артерий, и, следовательно, снижении риска развития повторных кардиоваскулярных событий. Доказано влияние аторвастатина на структурно-функциональное состояние артериального русла и прогноз у пациентов в постинфарктном периоде, имеющее не дозозависимый эффект, а связанный с достижением целевых значений ХС ЛПНП, что подтверждает необходимость контроля ХС ЛПНП с титрованием дозы статинов.

ВЫВОДЫ

1. Коронарный атеросклероз при синдроме раннего сосудистого старения ассоциирован с ранним и длительным воздействием трех и более факторов риска, среди которых обязательными являются гиперлипидемия и/или артериальная гипертензия; более трех факторов риска чаще ($p < 0,05$) выявлялось у больных с гемодинамически значимыми стенозами двух и более венечных артерий.

2. При синдроме раннего сосудистого старения, осложнившимся ишемической болезнью сердца, выявлено поражение различных участков артериального русла. Наличие и степень коронарного атеросклероза ассоциированы с увеличением толщины комплекса интима-медиа, повышением жесткости и потерей эластичности общих сонных артерий, увеличением скорости пульсовой волны в артериях эластического типа.

3. У лиц моложе 50 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, выявлены умеренные ($0,25 < r < 0,75$) положительные корреляции факторов риска со скоростными показателями и структурно-функциональными параметрами ригидности и отрицательные с показателями, отражающими эластичность артериальной стенки. Установлен ряд биомаркеров, обладающих высокой прогностической ценностью в диагностике коронарного атеросклероза: толщина комплекса интима-медиа, коэффициент растяжимости, индекс жесткости β , сердечно-лодыжечный индекс, скорость пульсовой волны в артериях эластического типа.

4. Так как с возрастом в большей степени увеличивается ригидность артерий эластического типа и в меньшей степени артерий мышечного типа, характер возрастных изменений сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца старше 50 лет существенно ограничивает возможности неинвазивной диагностики диффузного и коронарного атеросклероза.

5. Успешная коррекция гиперлипидемии у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST способствовала снижению каротидно-

феморальной скорости пульсовой волны на 16,6 %, уменьшению толщины комплекса интима-медиа на 16,8 %, улучшению показателей – эластичности общих сонных артерий на 50 %, жесткости на 11,9 %, регрессу эндотелиальной дисфункции уже с 24 недели наблюдения. Тогда как, недостижение оптимального уровня липидов низкой плотности сопровождалось появлением патологических значений центрального артериального давления и увеличением толщины комплекса интима-медиа в 35% случаев, уменьшением индекса жесткости β на 7,5 % и улучшением функции эндотелия лишь к 48 неделе.

6. Гиполипидемическая терапия аторвастатином продолжительностью 48 недель сопровождалась снижением уровня высокочувствительного С-реактивного белка, мозгового натрийуретического пептида, улучшением качества жизни. У пациентов, не достигавших оптимальных значений липидов низкой плотности, отмечалось нарушение фильтрационной функции почек, о чем свидетельствовало снижение уровня скорости клубочковой фильтрации на 11,6 % ($p = 0,01$) и значительно повышались шансы развития повторных коронарных осложнений – 24,3 % против 5 % [ОШ = 6,1 (95 % ДИ 1,2–30,5)].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Так как в возрасте моложе 50 лет наличие факторов риска оказывает выраженное влияние на состояние артериального русла, рекомендуется проводить раннюю диагностику субклинического поражения артерий у лиц с низким относительным риском, но высоким абсолютным.

2. Поскольку синдром раннего сосудистого старения может сопровождаться коронароатеросклерозом, целесообразно проводить неинвазивный скрининг биомаркеров, которые с высокой степенью достоверности отражают изменения коронарных артерий. К их числу относятся СРПВ в артериях эластического типа, ТКИМ, индексы жесткости β и истинной сосудистой жесткости, коэффициент поперечной растяжимости.

3. Методы неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза имеют ограниченную ценность у лиц старше 50 лет ввиду возрастных изменений сосудистой стенки, частично маскирующих патологические процессы в артериях.

4. У больных после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST необходимо проводить динамическую оценку параметров, характеризующих состояние артериального русла с целью мониторинга эффективности гиполипидемической терапии для предотвращения развития повторных коронарных событий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Так как в зоне высокого сердечно-сосудистого риска все чаще оказываются лица молодого возраста, необходимо разрабатывать высокоинформативные критерии реклассификации пациентов, подверженных раннему сосудистому старению. Основываясь на параметрах локальной и региональной артериальной ригидности в сочетании с лабораторными показателями, можно предложить интегральные биомаркеры идентификации коронарного атеросклероза у этой категории больных. Особое внимание должно уделяться также изучению переменных, оказывающих кумулятивное воздействие на субъекта многочисленных ФР, повреждающих стенку артерий. Необходим дальнейший поиск новых лекарственных средств, воздействующих на различные звенья вазопротекции для первичной и вторичной профилактики СРСС с целью предупреждения развития кардиоваскулярных событий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВШ – аналогово-визуальная шкала

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

СРБ – С-реактивный белок

КФК – креатинфосфокиназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – отношение рисков

ОСА – общая сонная артерия

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ВЭТ – группа высокоэффективной терапии

ГЗС – гемодинамически значимый стеноз

ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИРе – индекс реактивности

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

МАУ – микроальбуминурия

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЭТ – группа относительно эффективной терапии
ПА – плечевая артерия
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПЗВД – потокозависимая вазодилатация
РКО – российское кардиологическое общество
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРСС – синдром раннего сосудистого старения
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
СРПВкар-фем – каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
ТГ – триглицериды
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – функциональный класс
ФР – факторы риска
ФЭ – функция эндотелия
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭД – эндотелиальная дисфункция
Aix – индекс аугментации
AF – angina Frequency, шкала частоты приступов стенокардии

AP – давление амплификации

AS – anginaStability, шкала стабильности стенокардии

B-PWV – скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно мышечного типа

BNP – мозговой натрийуретический пептид

CC – коэффициент поперечной податливости

DC – коэффициент поперечной растяжимости

DP – diseasePerception, шкала отношения к болезни

EVA – early vascular aging

L-/CAVI-1 – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева

Loc P sys – локальное систолическое артериальное давление

Loc P dia – локальное диастолическое артериальное давление

P (T1) – давление в локальной точке

PL – Physical Limitation, шкала ограничения физических нагрузок

PWV – скорость распространения пульсовой волны

R –AI – региональный индекс аугментации

R/L –ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов, Д. М. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин) / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова // CardioСоматика. – 2012. – № 3. – С. 3–5.
2. Аронов, Д. М. Статины – основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС / Д. М. Аронов // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 1–7.
3. Аронов, Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов. – Москва : Триада-Х, 2000. – 411 с.
4. Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 4. – 76 с.
5. Афанасьев, Ю. И. Гистология: учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский. – Москва: Медицина, 2001. – 743 с.
6. Бойцов, С. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с позиций профилактики сердечно-сосудистых осложнений и патогенеза / С. А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 367–371.
7. Бойцов, С. А. Сердце как орган-мишень при артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии / С. А. Бойцов ; под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. – Москва: Медиа Медика, 2005. – С. 201–216.
8. Груздева, О. В. Маркеры липидотранспортной системы крови и годовой прогноз инфаркта миокарда / О. В. Груздева, В. Н. Каретникова, О. Е. Акбашева, Ю. А. Дылева, Е. И. Паличева, Е. Г. Учасова, Е. В. Белик, Н. Г. Бразовская, О. Л. Барбараш // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 16–22.
9. Гурфинкель, Ю. И. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю. И. Гурфинкель // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 2. – С. 9–16.

10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 3. – С. 5–22.

11. Ефимов, А. А. Морфологический анализ возрастных изменений артериальной стенки / А. А. Ефимов // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2011. – № 3. – С. 28–33.

12. Затейщиков, Д. А. Новые цели лечения больного из группы риска сосудистых осложнений атеросклероза / Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2009. – № 10. – С. 10–14.

13. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 7–122.

14. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 864.

15. Кобалава, Ж.Д. Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, И. М. Семагин // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №3. – С. 46-52.

16. Котовская, Ю.В. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава, А. В. Богомаз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 3. – С. 317-324.

17. Куранов, А. А. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Куранов, М. С. Балеев, Н. Н. Митрофанова, В. Л. Мельников // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (6). – С. 1234–1238.

18. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – Москва : Практическая Медицина, 2011.

19. Лопатин, Ю. М. Оценка параметров центрального аортального давления у больных ишемической болезнью сердца с различной степенью поражения коронарных артерий / Ю. М. Лопатин, Т. Х. Темирсултанова, В. В. Иваненко // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – Т. 11, № 1 (63). – С. 1–7.

20. Марков, Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х. М. Марков // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 86–91.

21. Метельская, В. А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза / В. А. Метельская, Н. Е. Гаврилова, Е. А. Яровая, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 132–138.

22. Милягин, В. А. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны / В. А. Милягин, И. В. Милягина, М. В. Грекова // Функциональная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 33–39.

23. Милягин, В. А. Современные методы определения жесткости сосудов / В. А. Милягин, В. Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 134–143.

24. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика / под ред. Р. Г. Оганова. – 2017. – № 4. – С. 7–122.

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

26. Оганов, Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации : вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 1 (11) . – С. 5–10.

27. Оганов, Р. Г. Заключение Совета экспертов ВНОК, НОА, РосОКР, НАБИ. Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого

сердечно-сосудистого риска / Р. Г. Оганов, Ю. И. Бузиашвили, В. В. Кухарчук и др. // Кардиосоматика. – 2011. – № 4. – С. 80–86.

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

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

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

31. Рогоза, А. Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией : пособие для практ. врачей / А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Н. М. Чихладзе, О. А. Погорелова, Н. М. Моисеева, О. А. Сивакова. – Москва: Атмосфера, 2008. – 72 с.

32. Савицкий, Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. – Ленинград : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974. – 311 с.

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

34. Трипотень, М. И. Сравнительная характеристика ультразвуковых методов определения жесткости общих сонных артерий (М-режим и Echo-Tracking-метод) / М. И. Трипотень, Т. В. Балахонова, А. Н. Рогоза // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 50–56.

35. Уразалина Солдатенкова, Н. А. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции / Н. А.

Солдатенкова, А. В. Орлов, О. П. Ротарь, А. С. Алиева, М. А. Бояринова, Е. В. Могучая, А. Н. Рогоза, А. О. Конради // Биотехносфера. – 2016. – № 2. – С. 22-28.

36. Шальнова, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Шальнова, С. А. Бойцов, А. Д. Деев // Терапевтический архив. – 2017. – № 1. – С. 5-13.

37. Шальнова, С. А. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг / С. А. Шальнова, А. В. Капустина, А. Д. Деев, Ю. А. Балабанова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – № 1. – С. 4-16.

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

39. AlGharif, M. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M. AlGharif, C. H. Morrell, M. Салепа, P. Elango, J. B. Strait, J. Wright, A. Scuteri, S. S. Najjar, L. Ferrucci, E. G // J Hypertension. – 2013. – Vol. 62(5). – P. 934-941.

40. Anderson, K. M. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals / K. M. Anderson, P. M. Odell, P. W. Wilson, W. B. Kannel // Circulation. – 1991. – Vol. 83(1). – P. 356–362.

41. Arnold, S. V. Statin use in outpatients with obstructive coronary artery disease / S. V. Arnold, F. Tang, J. A. Spertus, H. M. Krumholz, W. B. Borden, S. A. Farmer, H. H. Ting, P. S. Chan // Circulation. – 2011. – Vol. 124 (22). – P. 2405–2410.

42. Arthur, J. A. Elastic and Muscular Arteries Differ in Structure, Basal NO Production and Voltage-Gated Ca²⁺-Channels Front / J. A. Arthur, Van Hove, Cor E. A. Heykers, D. M. Schrijvers, G. R. Y. De Meyer, P. Franssen // Physiol. – 2015. – 15(6). – P. 1–9.

43. Athyros, V. G. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the

greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study / V. G. Athyros, A. A. Papageorgiou, M. Elisaf, A. N. Symeonidis, A. N. Pehlivanidis, V. I. Bouloukos, H. Milionis // *J. AJKD.* – 2004. – Vol. 43. – P. 589–599.

44. Baigent, C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P. Kearney, L. Blackell, G. Buck, C. Pllicino, A. Kirby, T. Sourjina, R. Peto, R. Collins, R. J. Simes, A. M. Tonkin // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.

45. Ballantyne, C. M. ASTEROID Investigators Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound derived coronary atheroma burden / C. M. Ballantyne, J. S. Raichlen, S. J. Nicholls, R. Erbel, J. C. Tardif, S. J. Brener, V. A. Cain, S. E. Nissen // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 2458–2466.

46. Bays, H. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update / H. Bays, D. Cohen, N. Chalasani, S. Harrison // *J Clin Lipidology.* – 2014. – Vol. 8. – P. 47–57.

47. Bell, J. A. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies / J. A. Bell, M. Hamer, M. Kivimaki // *Obesity reviews.* – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 504–515.

48. Ben-Shlomo, Y. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction : an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred, M. May, S. G. Anderson, E. J. Benjamin, P. Boutouyrie, J. Cameron, C. H. Chen, J. K. Cruickshank // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 636–646.

49. Berliner, J. A. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics / J. A. Berliner, M. Navab, A. M. Fogelman // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 2488–2496.

50. Berry, J. D., Lifetime risks of cardiovascular disease / J. D. Berry, A. Dyer, X. Cai, D. B. Garside, H. Ning, A. Thomas, P. Greenland, L. Van Horn, R. P. Tracy, D. M. Lloyd-Jones // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 321–329.

51. Bhatt, D. L. REACH Registry Investigators. Inter-national prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman, A. T. Hirsch, Y. Ikeda, J. L. Mas, S. Goto, C. S. Liau, A. J. Richard, J. Röther, P. W. F. Wilson // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.

52. Birru, M. S. African-American ethnicity and cardiovascular risk factors are related to aortic pulse-wave velocity progression / M. S. Birru, K. A. Matthews, R. C. Thurston, M. M. Brooks, S. Ibrahim, E. Barinas-Mitchel, I. Janssen, K. Sutton-Tyrrell // *Am J Hypertens.* – 2011. – Vol. 24. – P. 809–815.

53. Bonetti, P. O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerosis risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 168–175.

54. Boutouyrie, P. Local steady and pulse pressure and arterial remodeling / P. Boutouyrie, C. Bussy, P. Lacolley, X. Girerd, B. Laloux, S. Laurent // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1387–1393.

55. Broijersen, E. Gemfibrozil enhances platelet activity in patients with combined hyperlipo-proteinemia / E. Broijersen, M. Eriksson, B. Angelin // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 273–278.

56. Bronwyn, A. Large Artery Stiffness Predicts Ischemic Threshold in Patients With Coronary Artery Disease / A. Bronwyn, T. K. Waddell, T. L. Medley, J. D. Cameron, A. M. Dart // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2002. – Vol. 40 (4). – P. 773–779.

57. Bruckert, E. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study / E. Bruckert, G. Hayem, S. Dejager, C. Yau, B. Bégaud // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2005. – Vol. 19. – P. 403–414.

58. Buettner, C. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use / C. Buettner, R. Davis, S. Leveille, A. Mittleman, J. Mukamal // *J Gen Intern Med.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1182–1186.

59. Cannon, C. P. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, M. A. Blazing, R. P. Giugliano, A. Mc. Cagg, B. S., J A. White, P Theroux, H. Darius, B. S. Lewis, T. O. Ophuis, J. W Jukema, G. M. De Ferrari, W. Ruzyllo, P. De Lucca, K. A. Im, E. A. Bohula, D. Phil., C Reist, S. D. Wiviott, A. M. Tershakovec // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2387–2397.

60. Canto, J. G. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction / J. G. Canto, C. I. Kiefe, W. J. Rogers, E. D. Peterson, P. D. Frederick, W. J. French, C. M. Gibson, C. V. Pollack, J. P. Ornato // NIMI Investigators. *JAMA.* – 2011. – Vol. 306 (19). – P. 2120–2127.

61. Cecilia, M. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease / M. Cecilia, P. Chowienczyk // *J R Soc Med Cardiovasc.* – 2012. – Vol. 1(4). – P. 11.

62. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch, D. J. Spiegelhalter, O. I. Miller, I. D. Sullivan, J. K. Lloyd, J. E. Deanfield // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

63. Cheng, H. M. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurement based on long-term cardiovascular risks / H. M. Cheng, S. Y. Chuang, S. H. Sung, W. C. Yu, A. Pearson, E. G. Lakatta, W. H. Pan, C. H. Chen // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62(19). – P. 1780–1787.

64. Chirinos, J. A. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease / J. A. Chirinos, J. P. Zambrano, S. Chakko, A. Julio, A. Veerani, A. Schob, G. Perez, A. J. Mendez // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 45(5). – P. 980–985.

65. Cohen, J. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin

users / J. Cohen, E. Brinton, T. Jacobson, M. K. Ito // *J Clin Lipidol.* – 2012. – Vol. 6. – P. 208–215.

66. Deanfield, J. E. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? / J. E. Deanfield, P. Sellier, E. Thaulow et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2650–2659.

67. Díaz, A. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' / A. Díaz, C. Galli, M. Tringler, A. Ramírez, E. Ignacio, C. Fischer // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (19). – P. 2338–2350.

68. Dratva, J. Atherogenesis in youth-early consequence of adolescent smoking / J. Dratva, N. Probst-Hesch, A. Schmidt-Trucksass, S. Caviezel, E. Groot, R. Bettschart, L. Saleh, J. M. Gapoz, T. Rothe, C. Schindler, D. Stolz, A. Turk, T. Rochat, N. Kuenzli, E. Zemp // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 230. – P. 304–309.

69. Drozda, J. P. 2015 ACC/AHA focused update of secondary prevention lipid performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures / J. P. Drozda, T. B. Ferguson, H. Jneid, H. M. Krumholz, B. K. Nallamothu, J. W. Olin, H. H. Ting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67(5). – P. 558–587.

70. Dupuis, J. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial / J. Dupuis, J. Tardif, P. Cernacek // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3227–3233.

71. El-Salem, K. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins / K. El-Salem, B. Ababneh, S. Rudnicki, A. Malkawi, A. Alrefai, Y. Khader, R. Saadeh, M. Saydam // *Muscle Nerve.* – 2011. – Vol. 44. – P. 877–881.

72. Endes, S. Associations of Novel and Traditional Vascular Biomarkers of Arterial Stiffness: Results of the SAPALDIA 3 Cohort Study / S. Endes, S. Caviezel, E. Schaffner, J. Dratva, C. Schindler, N. Künzli, M. Bachler, S. Wassertheurer, N. Probst-Hensch, A. Schmidt-Trucksäss // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(9).

73. Engelen, L. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking : relation with risk factors / L. Engelen, I. Ferreira, C. D. Stehouwer, P. Boutouyrie, S. Laurent // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2368–2380.

74. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and c European Society of Cardiology (ESC) 2018 // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1953–2041.

75. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias 2016 // *J. Eur Heart.* – 2016. – Vol. 37(39). – P. 2999–3058.

76. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39 (2). – P. 119–177.

77. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (29). – P. 2315–2381.

78. Ferreira, I. Carotid stiffness in young adults : a life-course analysis of its early determinants: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / I. Ferreira, R. J. van de Laar, M. H. Prins, J. W. Twisk, C. D. Stehouwer // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59(1). – P. 54–61.

79. Franchini, M. Hemostasis and aging / M. Franchini // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2006. – Vol. 60. – P. 144–151.

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

81. Fruchart, J. C. Residual macrovascular risk in 2013 : what have we learned? / J. C. Fruchart, J. Davignon, M. P. Hermans, K. Al-Rubeaan, P. Amarenco, G. Assmann, P. Barter, J. Betteridge // *Cardiovascular Diabetol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 26–43.

82. Fulcher, J. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials / J. Fulcher, R. O'Connell, M. Voysey J. Emberson, L. Blackwell, B. Mihaylova, J. Simes, R. Collins, A. Kirby, H. Colhoun, E. Braunwald, J. L. Rosa, T. R. Pedersen, A. Tonkin, B. Davis, P. Sleight, M. G. Franzosi, C. Baigent, A. Keech // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385 (9976). – P. 1397–1405.

83. Gerhard-Herman, M. Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome / M. Gerhard-Herman, L. B. Smoot, N. Wake, M. W. Kieran, M. E. Kleinman, D. T. Miller // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59 (1). – P. 92–97.

84. Gomez, D. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis / D. Gomez, G. 99. K. Owens // *Cardiovasc Res*. – 2012. – Vol. 95. – P. 156–164.

85. Greenwald, S. E. Ageing of the conduit arteries / S. E. Greenwald // *J Pathol*. – 2007. – Vol. 211(2). – P.157–172.

86. Grillo, A. Cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) and 24 h blood pressure profiles / A. Grillo, L. M. Lonati, V. Guida, G. Parati // *European Heart Journal Supplements*. – 2017. – Vol. 19. – P. 17–23.

87. Hansen, W. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population / W. Hansen, J. Staessen, C. Torp-Pedersen, S. Rasmussen, L Thijs, H. Ibsen, J. Jeppesen // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 664–670.

88. Harder, T. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes : a meta-analysis / T. Harder, E. Rodekamp, K. Schellong, J. W. Dudenhausen, A. Plagemann // *Am. J. Epidemiol*. – 2007. – Vol. 165. – P. 849–857.

89. Hashimoto, J. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis / J. Hashimoto, S. Ito // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. – 2009. – Vol. 3(5). – P. 367–378.

90. Herbert, A. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors /

A. Herbert, J. K. Cruickshank, S. Laurent, P. Boutouyrie // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (44). – P. 3122–3133.

91. Hershkovitz, D. Fetal programming of adult kidney disease : cellular and molecular mechanisms / D. Hershkovitz, Z. Burbea, K. Skorecki, B. M. Brenner // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 334–342.

92. Hirai, T. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis / T. Hirai, S. Sasayama, T. Kawasaki, S. Yagi // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 78–86.

93. Hoeks, A. P. Assessment of the distensibility of superficial arteries / A. P. Hoeks, P. J. Brands, F. A. Smeets, R. S. Reneman // *Ultrasound Med. Biol.* – 1990. – Vol. 16(2). – P. 121–128.

94. Humphrey, J. D. Mechanisms of arterial remodeling in hypertension : coupled roles of wall shear and intramural stress / J. D. Humphrey // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52 (2). – P. 195–200.

95. Jang, I. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography / I. Jang, G. Tearney, B. MacNeill M. Takano, F. Moselewski, N. Iftima, M. Shishkov, S. Houser, H. T. Aretz, E. F. Halpern, B. E. Bouma // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1551–1555.

96. Jiang, B. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry / B. Jiang, B. Liu, K. L. McNeill, P. J. Chowienczyk // *Ultrasound Med. Biol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 509–512.

97. Kaess, B. M. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension / B. M. Kaess, J. Rong, M. G. Larson, N. M. Hamburg, J. A. Vita, D. Levy, E. J. Benjamin, R. S. Vasan, G. F. Mitchell // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308(9). – P. 875–881.

98. Kanaki, A. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia / A. Kanaki, P. Sarafidis, P. Georgianos, K. Kanavos, I. Tziolas, P. Zebekakis, A. N. Lasaridis // *Am J Hypertens.* – 2013. – Vol. 26(5). – P. 608–616.

99. Karatzis, E. The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis / E. Karatzis // *Hellenic J Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 232–239.

100. Kikuya, M. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study / M. Kikuya, A. Hozawa, T. Ohokudo I. Tsuji, M. Michimata, M. Matsubara, M. Ota, K. Nagai, T. Arak, H. Satoh, S. Ito, S. Hisamichi, Y. Imai // *Hypertension.* – 2000. – № 36 (5) – P. 901–906.

101. Kinlay, S. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in Myocardial Ischemia Reduction and Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study / S. Kinlay, G. Schwartz, A. Olsson, N. Rifai, W. J. Sasiela, M. Szarek, P. Ganz, P. Libby // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 386–391.

102. Kramer, C. K. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis / C. K. Kramer, B. Zinman, R. Retnakaran // *Annals of internal medicine.* – 2013. – Vol. 159, № 11. – P. 758–769.

103. Kuklinski, A. M. Influence of atorvastatin on blood pressure control in treated hypertensive, normolipemic patients – An open, pilot study / A. M. Kuklinski, B. Mroczko, W. J. Musical, R. Sawicki, A. Kozieradzka, M. Usowicz-Szarynska, K. Kaminski, M. Knapp, M. Szmitkowski // *Blood Press.* – 2010. – Vol. 19 (4). – P. 260–266.

104. Lakatta, E. G. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease / E. G. Lakatta, D. Levy // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 139–146.

105. Laufs, U. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men / U. Laufs, S. Wassmann, S. Hilgers, N. Ribaldo, M. Bohm, G. Nickenig // *J Cardiol.* – 2001. – 88(11). – P. 1306–1307.

106. Levey, A. S. A New equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. Zhang, A. F. Castro III, H. I. Feldman,

J. W. Kusek, P. Eggers, F. V. Lente, T. Greene, J. Coresh // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612.

107. Laurent, S. Defining vascular aging and cardiovascular risk / S. J. Laurent // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 30 (Suppl). – P. 3–8.

108. Laurent, S. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension / S. Laurent, M. Briet, P. Boutouyrie // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54 (2). – P. 388–392.

109. Laurent, S. Structural and genetic basis of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1050–1055.

110. Laurent, S. Struijker-Boudier on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. P. Van Bortel, C. Boutouyrie, D. Giannattasio, B. Hayoz, C. Pannier, I. Vlachopoulos, H. Wilkinson // *European Heart Journal.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.

111. Laurent, S. The structural factor of hypertension : Large and small artery alterations / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116(6). – P. 1007–1021.

112. Leonard, A. The theories of Thomas Sydenham (1624–1689) / A. Leonard // *J R Coll Physicians Lond.* – 1990. – Vol. 24. – P. 141–143.

113. Li, R. The organizing principle of the platelet glycoprotein box-V complex / R. Li, J. Emsley // *J Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – P. 605–614.

114. Li, W. Beneficial effects of high-dose atorvastatin pretreatment on renal function in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing emergency percutaneous coronary intervention / W. Li, X. Fu, Y. Wang, X. Li, Z. Yang, X. Wang, W. Geng, X. Gu, G. Hao, Y. Jiang, W. Fan, W. Wu, S. Li // *Cardiology.* – 2012. – Vol. 122 (3). – P. 195–202.

115. Li, X. Effect of cholesterol lowering on stiffness of aortic and femoral arterial walls in rabbits on a high fat diet / X. Li, W. H. Xu, J. Z. Xu, T. Zhang, H. Y. Bi, B. Z. Shen // *Chinese medical journal.* – 2009. – Vol. 122. – P. 1444–1448.

116. Lloyd-Jones, D. M. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age / D. M. Lloyd-Jones, E. P. Leip, M. G. Larson, R. B. D'Agostino, A. Beiser, P. F. Wilson, P. A. Wolf, D. Levy // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113 – P. 791–798.

117. Lorenz, M. W. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project) : a meta-analysis of individual participant data / M. W. Lorenz, J. F. Polak, M. Kavousi, E. B. Mathiesen, H. Volzke, T. P. Tuomainen, D. Sander, M. Plichart, A. L. Catapano, C. M. Robertson, S. Kiechl, T. Rundek, M. Desvarieux, L. Lind, C. Schmid, P. Dasmahapatra // *Thompson. Lancet*. – 2012. – Vol. 379 (9831). – P. 2053–2062.

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

119. Manisty, C. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) / C. Manisty, J. Mayet, R. J. Tapp, P. S. Sever, N. Poulter, S. A. McG Thom, A. D. Hughes // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 1009–1013.

120. Masumoto, A. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin) / A. Masumoto, Y. Hirooka, K. Hironaga, K. Eshima, S. Setoguchi, K. Egashira, A. Takeshita // *Am J Cardiol*. – 2001. – Vol. 88. – P. 1291–1294.

121. McKenney, J. M. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial / J. M. McKenney, P. H. Jones, M. A. Adamczyk // *Curr Med Res Opin*. – 2003. – Vol. 80. – P. 565–581.

122. Milara, J. Cigarette smoke exposure up-regulates endothelin receptor B in human pulmonary artery endothelial cells: molecular and functional consequences /

J. Milara, J. L. Ortiz, G. Juan, R. Guijarro, P. Almudever, M. Martorell, E. J. Morcillo, J. Cortijo // *Br J Pharmacol.* – 2010. – Vol. 161. – P. 1599–1615.

123. Mitchell, G. F. Arterial stiffness and cardiovascular events : the Framingham Heart Study / G. F. Mitchell, S. J. Hwang, R. S. Vasan, M. G. Larson, M. J. Pencina, N. M. Hamburg, J. A. Vita, D. Levy, E. J. Benjamin // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 505–511.

124. Muiesan, M. L. Pulsatile hemodynamics and microcirculation : evidence for a close relationship in hypertensive patients / M. L. Muiesan, M. Salvetti, D. Rizzoni, A. Paini, C. Agabiti-Rosei, C. Aggiusti, F. Bertacchini, D. Stassaldi, A. Gavazzi, E. Porteri, C. De Ciuceis, E. Agabiti-Rosei // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61 (1). – P. 130–136.

125. Nagai, J. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia / J. Nagai, E. J. Metter, C. J. Earley, C. J. Earley, M. K. Kemper, L. Becker, E. Lakatta, J. L. Fleg // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1504–1515.

126. Nakamura, K. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura, Y. Miyashita, K. Shirai, H. Noike // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, № 4. – P. 598–604.

127. Nicholls, S. J. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease / S. J. Nicholls, C. M. Ballantyne, P. J. Barter, M. J. Chapman, R. M. Erbel, P. Libby, J. S. Raichlen, K. Uno, M. Borgman, K. Wolski, S. E. Nissen // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (22). – P. 2078–2087.

128. Nicholls, S. J. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study) / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, I. Sipahi, P. Schoenhagen, S. L. Hazen, F. Ntanios, C. C. Wun, S. E. Nissen // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 97 (11). – P. 1553–1557.

129. Nichols, W. W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / W. W. Nichols // *Am J Hypertens.* – 2005. – Vol. 18 (1Pt 2). – P. 3–10.

130. Nichols, W. W. McDonald's blood flow in arteries : theoretic, experimental, and clinical principles / W. W. Nichols, D. A. McDonald. – 6th ed. – London Hodder Arnold, 2011. – 755 p.

131. Nilsson, P. E. Vascular aging. A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention / P. E. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 3–10.

132. Nilsson, P. M. Blood pressure and pulse wave velocity as metrics for evaluating pathologic ageing of the cardiovascular system / P. M. Nilsson, P. Khalili, S. S. Franklin // Blood Press. – 2014. – Vol. 23 (1). – P. 17–30.

133. Nilsson, P. M. Early vascular aging (EVA). New Directions in cardiovascular protection / P. M. Nilsson, M. H. Olsen, S. Laurent. – Elsevier, 2015.

134. Nilsson, P. M. Early vascular ageing in translation : from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha, V. Kotsis, K. Narkiewicz, G. Parati, E. Rietzschel, A. Scuteri, S. Laurent // J Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (8). – P. 1517–1526.

135. Nilsson, P. M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention / P. M. Nilsson // Vasc Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 547–552.

136. Nilsson, P. M. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA) / P. M. Nilsson // Aging Dis. – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 109–113.

137. Nilsson, P. M. Introduction to Minisymposium on developmental origins of adult disease / P. M. Nilsson, A. Holding // J. Internal. Med. – 2007. – Vol. 261. – P. 410–411.

138. Nilsson, P. M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review] / P. M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1049–1057.

139. Nilsson, P. M. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention / P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // Hypertension. – 2009. – Vol. 54(1). – P. 3–10.

140. Nishijima, T. Pulsatility of ascending aortic blood pressure waveform is associated with an increased risk of coronary heart disease / T. Nishijima, Y. Nakayama, K. Tsumura, N. Yamashita, K. Yoshimaru, H. Ueda, T. Hayashi, J. Yoshikawa // *Am J Hypertens.* – 2001. – Vol. 14 (5 Pt 1). – P. 469–473.

141. Nurnberger, J. Augmentation index is associated with cardiovascular risk / J. Nurnberger, A. Keflioglu-Scheiber, A. M. Opazo Saez // *J Hypertens.* – 2002. – Vol. 20 (12). – P. 2407–2414.

142. Oakley, R. Vascular hyperpermeability and aging / R. Oakley, B. Tharakan // *Aging Dis.* – 2014. – Vol. 5. – P. 114–125.

143. Oberoi, S. Progression of Arterial Stiffness and Coronary Atherosclerosis : Longitudinal Evaluation by Cardiac CT / S. Oberoi, U. J. Schoepf, M. Meyer, T. Henzler, G. Rowe, P. Costello, J. Nance // *American Journal of Roentgenology.* – 2013. – Vol. 200. – P. 798–804.

144. Okazaki, S. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi, K. Shimada, T. Kurata, H. Sato, H. Daida // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1061–1068.

145. Papageorgiou, N. The impact of statin administration in acute coronary syndromes / N. Papageorgiou, D. Tousoulis, C. Antoniades, A. Giolis, A. R. Briasoulis, C. Stefanadis // *Hellenic J Cardiol.* – 2010. – Vol. 51. – P. 250–261.

146. Parker, K. H. Forward and backward running waves in the arteries : analysis using the method of characteristics / K. H. Parker, C. J. Jones // *J BiomechEng.* – 1990. – Vol. 112. – P. 322–326.

147. Pedersen, T. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the Ideal Study: a randomized controlled trial / T. Pedersen, O. Faergeman, J. Kastelein, A. G. Olsson, M. J. Tikkanen, I. Holme, M. L. Larsen, F. S. Bendixsen, C. Lindahl, M. Szarek, J. Tsai // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294 (19). – P. 2437–2445.

148. Perk, J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, Z. Reiner, M. Verschuren // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33(13). – P. 1635–1701.

149. Phillips, S. A. Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity / S. A. Phillips, J. W. Jurva, A. Q. Syed, J. P. Kulinski, J. Pleuss, R. G. Hoffmann, D. D. Gutterman // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 376–382.

150. Pierce, G. L. Nuclear factor- κ B activation contributes to vascular endothelial dysfunction via oxidative stress in overweight/obese middle-aged and older humans / G. L. Pierce, L. A. Lesniewski, B. R. Lawson, S. D. Beske, D. R. Seals // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1284–1292.

151. Pierce, G. L. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults / G. L. Pierce, S. D. Beske, B. R. Lawson, K. L. Southall, F. J. Benay, A. J. Donato, D. R. Seals // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52(1). – P. 72–79.

152. Popele, N. M. Association between arterial stiffness and atherosclerosis : the Rotterdam study / N. M. Popele, D. E. Grobbee, M. L. Bots, R. Asmar, J. Topouchian, R. S. Reneman, A. P. Hoeks, D. A. Kuip, A. Hofman, J. C. Witteman // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 454–460.

153. Preiss, D. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis / D. Preiss, S. R. Seshasai, P. Welsh, S. A. Murphy, J. E. Ho, D. D. Waters, D. A. DeMicco, P. Barter, C. P. Cannon, M. S. Sabatine, E. Braunwald, J. J. Kastelein, J. A. de Lemos, M. A. Blazing, T. R. Pedersen, M. J. Tikkanen, N. Sattar, K. K. Ray // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305 (24). – P. 2556–2564.

154. Pruefer, D. Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin / D. Pruefer, J. Makowski, M. Schnell // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2104–2110.

155. Ray, K. Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients with Acute Coronary Syndromes. Results From the PROVE IT-TIMI 22 Trial / K. Ray, C. Cannon, C. McCabe, R. Cairns, A. M. Tonkin, F. M. Sacks, G. Jackson, E. Braunwald // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1405–1410.

156. Redheuil, A. Reduced ascending aortic strain and distensibility : earliest manifestations of vascular aging in humans / A. Redheuil, W. C. Yu, C. O. Wu, E. Mousseaux, A. de Cesare, R. Yan, N. Kachenoura, D. Bluemke, J. A. Lima // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55(2). – P. 319–326.

157. Ridker, P. Long-term effects of pravastatin on plasma-concentrations of C-reactive protein / P. Ridker, N. Rifai, M. Pfeffer, F. Sacks, E. Braunwald // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 230–235.

158. Riley, W. A. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities* / W. A. Riley, G. W. Evans, A. R. Sharrett, G. L. Burke, R. W. Barnes // *Ultrasound Med Biol*. – 1997. – Vol. 23. – P. 157–164.

159. Rosenson, R. S. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease / R. S. Rosenson, S. T. Kent, T. M. Brown M. E. Farkouh, E. B. Levitan, H. Yun, P. Sharma, M. M. Safford, M. Kilgore, P Muntner, V. Bittner // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2015. – Vol. 65(3). – P. 270–277.

160. Roger, V. Heart disease and stroke statistics-2012 update : a report from the American Heart Association / A. Go, D. Lloyd-Jones, E. J. Benjamin, J. D. Berry, W. B. Borden, S. Dai, E. S. Ford, C. S. Fox, H. J. Fullerton, C. Gillespie, S. M. Hailpern, J. A. Heit, V. J. Howard, B. M. Kissela, S. J. Kittner, D. T. Lackland, J. H. Lichtman // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 2–220.

161. Ryan, P. Statins in Acute Coronary Syndromes: Do the Guideline Recommendations Match the Evidence? / P. Ryan, A. George, K. Sanjay // *J Am Coll of Cardiol*. – 2009. – Vol. 54(15). – P. 1425–1433.

162. Sadat, U. Effect of low-and high-dose atorvastatin on carotid artery distensibility using carotid magnetic resonance imaging -a post-hoc sub group analysis of ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects On Reduction Of Macrophage Activity) Study / U. Sadat, S. P. Howarth, A. Usman, V. Taviani, T. Y. Tang, M. J. Graves, J. H. Gillard // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2013. – Vol. 20(1). – P. 46–56.

163. Safar, M. E. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease / M. E. Safar, J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guer, S. J. Marchais, P. M. Guyonvarc'h, G. M. London // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39 (3). – P. 735–738.

164. Safar, M.E. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk/ M.E. Safar, S. Czernichow, J. Blacher // *J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol. 17. – P. 109–111.

165. Sanguigni, V. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombingeneration in hypercholesterolemic patients / V. Sanguigni, P. Pignatelli, D. Ferro, A. Bellia, L. Lenti, M. Tesauro, R. Lauro, F. Violi // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 412–419.

166. Sawabe, M. Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance / M. Sawabe // *Geriatr Gerontol Int*. – 2010. – Vol. 10. – P. 213–220.

167. Schillaci, G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension : findings from 2 large databases / G. Schillaci, G. Bilo, G. Pucci, S. Laurent, I. Macquin-Mavier, P. Boutouyrie, F. Battista, L. Settimi, G. Desamericq, G. Dolbeau, A. Faini, P. Salvi, E. Mannarino, G. Parati // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60(2). – P. 369–377.

168. Schreuder, M. F. Intrauterine growth restriction increases blood pressure and central pulse pressure measured with telemetry in aging rats / M. F. Schreuder, J. A. van Wijk, H. A. Delemarre-van de Waal // *J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 24. – P. 1337–1343.

169. Schwartz, G. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: a randomized controlled trial /

G. Schwartz, A. Olsson, M. Ezekowitz, P. Ganz, M. F. Oliver, B. R. Chaitman, S. Leslie, T. Stern // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 1711–1718.

170. Scuteri, A. MARE Consortium. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study / A. Scuteri, P. G. Cunha, E. A. Rosei, J. Badariere, S. Bekaert, J. R. Cockcroft, J. Cotter, F. Cucca, M. L. De Buyzere, T. De Meyer, L. Ferrucci, O. Franco, N. Gale, T. C. Gillebert, A. Hofman, M. Langlois, A. Laucevicius, S. Laurent // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233(2). – P. 654–660.

171. Seals, D. R. Aging and vascular endothelial function in humans / D. R. Seals, K. L. Jablonski, A. J. Donato // *Clin Sci (Lond)*. – 2011. – Vol. 120. – P. 357–375.

172. Seckl, J. R. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal «programming» of adult pahophysiology / J. R. Seckl, M. C. Holmes // *Nature Clinical Practice Endocrin. Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 479–488.

173. Sehestedt, T. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE Framingham and ESH/ESC risk charts / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T. W. Hansen, S. Rasmussen, K. Wachtell, H. Ibsen, C. Torp-Pedersen, M. H. Olsen // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – P. 1928–1936.

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

175. Sniderman, A. D. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease / A. D. Sniderman // *Furberg Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1547–1549.

176. Spencer, F. A. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study / F. A. Spencer, J. Allegrone, R. J. Goldberg, J. M. Gore, K. A. Fox, C. B. Granger, R. H. Mehta, D. Brieger // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 857–866.

177. Spertus, J. A. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire a new functional status measure for coronary artery disease / J. A. Spertus, J. A. Winder, T. A. Dewhurst, R. A. Deyo, J. Prodzinski, M. McDonell, S. D. Fihn // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 78 (suppl. 2). – P. 333–341.

178. Chirinos, J. A. Arterial wave reflections and incident carrel events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) / J. A. Chirinos, J. G. Kips, D. R. Jacobs, L. Brumback, D. A. Duprez, R. Kronmal, D. A. Bluemke, R. R. Townsend, S. Vermeersch, P. Segers // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60(21). – P. 2170–2177.

179. Strey, A. Endothelial Rho signaling is required for monocyte transendothelial migration / A. Strey, A. A. Jannin, H. Barth, V. Gerke // *FEBS Lett.* – 2002. – Vol. 517. – P. 261–266.

180. Tanaka, K. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan / K. Tanaka, J. Masuda, T. Imamura, K. Sueishi, T. Nakashima, I. Sakurai, T. Shozawa, Y. Hosoda, Y. Yoshida, Y. Nishiyama // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 72. – P. 143–156.

181. Tannous, M. Atorvastatin increase eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects / M. Tannous, R. Cheung, A. Vignini, B. Mutus // *Thromb Haemost.* – 1999. – Vol. 82. – P. 1390–1394.

182. Taylor, A. J. ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima–medial thickness / A. J. Taylor, S. M. Kent, P. J. Flaherty, L. C. Coyle; T. T. Markwood, M. N. Vernalis // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2055–2060.

183. Tomiyama, H. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome / H. Tomiyama, Y. Koj, M. Yambe, K. Shiina, K. Motobe, J. Yamada, N. Shido, N. Tanaka, T. Chikamori, A. Yamashina // *Circ J.* – 2005. – Vol. 69. – P. 815–822.

184. Touboul, P. J. Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness

and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csiba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, M. Fatar, R. Hernandez, M. Hernandez, S. Jaff, P. Kownator, T. Prati, M. Rundek, U. Sitzer, J.-C. Schminke, A. Tardif, E. Taylor, K. S. Vicaut, F. Woo, Z. M. Zureik // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol. 34(4). – P. 290–296.

185. Tuzcu, E. M. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound / E. M. Tuzcu, S. R. Kapadia, E. Tutar, K. M. Ziada, R. E. Hobbs, P. M. McCarthy, J. B. Young, S. E // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2705–2710.

186. Van Bortel, L. M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. K. Cruickshank, T. De Backer, J. Filipovsky, S. Huybrechts, F. Mattace-Raso, A. D. Protogerou, G. Schillaci, P. Segers, S. Vermeersch, T. Weber // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 445–448.

187. Van Bortel, L. M. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension / L. M. Van Bortel, H. A. Struijker-Boudier, M. E. Safar // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38(4). – P. 914–921.

188. Vaughan, C. J. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis / C. J. Vaughan, A. M. Gotto, C. T. Basson // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1–10.

189. Virani, S. S. Is high-intensity statin therapy associated with lower statin adherence compared with low- to moderate-intensity statin therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines / S. S. Virani, L. D. Woodard, J. M. Akeroyd, D. J. Ramsey, C. M. Ballantyne, L. A. Petersen // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37(11). – P. 653–659.

190. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. F. O'Rourke, M. E. Safar, K. Baou, C. Stefanadis // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31(15). – P. 1865–1871.

191. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J Am CollCardiol.* – 2010. – Vol. 55(13). – P. 1318–1327.

192. Vlachopoulos, C. Progress towards indentifying biomarkers of vascular aging for total cardiovascular risk prediction / C. J. Vlachopoulos // *Hypertens.* – 2012. – 30 Suppl. – P. 19–26.

193. Volpato, S. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The Women's health and aging study / S. Volpato, J. M. Guralnik, L. Ferrucci, J Balfour, P. Chaves, L. P Fried, T. B. Harris // *Circulation.* – 2001. – Vol. 20. – P. 947–953.

194. Wadley, A. J. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad / A. J. Wadley, J. J. Zanten, S. Aldred // *Age (Dordr).* – 2013. – Vol. 35. – P. 705–718

195. Wahre, T. Increased Expression of Interleukin-1 in Coronary Artery Disease With Downregulatory Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors / T. Wahre, A. Yundestat, C. Smith, T. Haug, S. H. Tunheim, L. Gullestad, S. S. Froland, A. G. Semb, P. Aukrust, J. K. Damas // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109(16). – P. 1966–1972.

196. Wang, J. C. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence / J. C. Wang, M. Bennett // *Circulation Research.* – 2012. – Vol. 111(2). – P. 245–259.

197. Weber, T. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease / T. Weber, J. Auer, M. F. O'Rourke, E. Kvas, E. Lassnig, R. Berent, B. Eber // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 184–189.

198. Weber, T. Wave reflections, assessed with a novel method for pulse wave separation, are associated with end-organ damage and clinic outcomes / T. Weber, S. Wassertheurer, M. Rammer, A. Haiden, B. Hametner, B. Eder // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 534–541.

199. Williams, B. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal result of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study / B. Williams, P. S. Lacy, J. K. Cruickshank, S. Thom, A. Stanton, D. Collier // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119(1). – P. 53–61.

200. Wong, N. D. Residual dyslipidemia among United States adults treated with lipid modifying therapy (data from National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010) / N. D. Wong, K. Huang, K. Wang, A. Pham, D. Neff, E. Marrett // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 3 (112). – P. 373–379.

201. Yusuf, S. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. For the ONTARGET investigators / S. Yusuf, K. K. Teo, J. Pogue, L. Dyal, I. Copland, H. Schumacher, G. Dagenais, P. Sleight, C. Anderson // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.