



*В.А. Визир, А.В. Полякова, А.В. Демиденко*

## **ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ И СОСУДИСТЫЙ РЕМОДЕЛИНГ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ И КАНДЕСАРТАНОМ**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Ключові слова:** товщина інтимо-медіального сегменту, гіпертонічна хвороба, С-реактивний протеїн, ліпідний спектр, фармакологічна корекція.

**Ключевые слова:** толщина интимо-медиаляльного сегмента, гипертоническая болезнь, С-реактивный протеин, липидный спектр, фармакологическая коррекция.

**Key words:** intima-media thickness, essential hypertension, C-reactive protein, lipid profile, pharmacological correction.

У статті представлено данні про ліпідний спектр, вміст С-реактивного протеїну. Висвітлено питання взаємозв'язку між рівнем С-реактивного протеїну й товщиною інтимо-медіального сегменту. Представлена динаміка ліпідного спектру сироватки крові, вмісту С-реактивного протеїну сироватки крові й товщини інтимо-медіального сегменту у процесі комбінованої терапії аторвастатином та кандесартаном у хворих з гіпертонічною хворобою.

В статье представлены данные о липидном спектре, сывороточном содержании С-реактивного протеина. Освещены вопросы взаимосвязи уровня С-реактивного протеина и толщины интимо-медиаляльного сегмента. Представлена динамика липидного спектра сы-воротки крови, содержания С-реактивного протеина и толщины интимо-медиаляльного сегмента в процессе комбинированной терапии аторвастатином и кандесартаном у больных с гипертонической болезнью.

The article presents data on the lipid profile and contents of C-reactive protein in serum. The issue of the relationship of C-reactive protein level and the thickness of the intima-medial segment was elucidated. The dynamics of lipid profile, serum content of C-reactive protein and the thickness of the intima-medial segment in the process of combination therapy with atorvastatin and candesartan in patients with essential hypertension was presented.

**А**ртериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития кардиоваскулярных катастроф. В настоящее время, несмотря на проводимые многочисленные исследования и успехи, достигнутые в первичной диагностике, лечении и профилактике, АГ продолжает лидировать среди основных причин смертности и инвалидности, что может служить основанием для того, чтобы считать данное состояние «величайшей неинфекционной пандемией в истории человечества» [1]. Внимание клиницистов по-прежнему обращено к изучению органов-мишеней при гипертонической болезни (ГБ), играющей значимую этиопатогенетическую роль в формировании окклюзионно-стенотического поражение каротид и пролиферации комплекса интимо-медиаляльного сегмента (ТИМС) брахиоцефальных артерий. В настоящее время ТИМС рассматривается как морфологический маркер атеросклероза и сопровождается формированием дисфункции эндотелия [2]. В некоторых исследованиях продемонстрирована корреляционная взаимосвязь между уровнем холестерина в плазме крови, тяжестью дисфункции эндотелия, а также величиной системного артериального давления [3]. По данным ННЦ «Института кардиологии М.Д. Стражеска» АМН Украины, в украинской популяции повышение уровня общего холестерина у лиц трудоспособного возраста определяется в среднем в 50% случаев. Следует отметить, что гиперлипидемия выступает как фактор формирования и прогрессирования АГ. Данные многочисленных исследований свидетельствуют в пользу непосредственного участия локального и системного воспаления в инициации и прогрессировании атеросклероза и его осложнений. При этом, С-реактивный протеин (СРП) выступает предиктором цереброваскулярных событий у па-

циентов с документированными стенотическими поражениями интракраниальных артерий [4]. Увеличение активности провоспалительной активации является триггером в отношении потенциально нестабильной атеромы с последующим увеличением риска кардиоваскулярных катастроф [5,6].

Учитывая отсутствие должного внимания клиницистов в отношении бессимптомных стенозов каротид, а также известные проблемы с визуализацией гипеохогенных атером, чаще являющихся нестабильными [7,8], актуальной выступает проблема стратификации пациентов с АГ в группы риска, мониторингирование провоспалительной активации при атероматозном поражении артерий и поиск групп препаратов, направленных на предупреждение сердечно-сосудистых катастроф.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить показатели липидного спектра, сосудистого ремоделирования, провоспалительной активации у пациентов с АГ, ассоциированной с окклюзионно-стенотическим поражением брахиоцефальных артерий на фоне комбинированной терапии аторвастатином и кандесартаном.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследованно 36 больных с гипертонической болезнью II стадии (ГБ II). Первую группу составили 18 пациентов у которых по результатам проведения ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий было выявлено увеличение ТИМС  $\geq 1,3$  мм, во вторую группу вошли 18 больных с ГБ II без патологии брахиоцефальных артерий. Критериями включения пациентов в исследуемые группы были: документированная ГБ II, отсутствие клинически значимой сопутствующей патологии, согласие пациента на участие в исследовании. К критериям исключения относи-



лись симптоматическая АГ, отказ от участия в исследовании, беременность, лактация, наличие ишемической болезни сердца, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, сахарный диабет, ТИА или мозговой инсульт в анамнезе, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, вирусный гепатит, инфицированные ВИЧ. Группу контроля составили 19 практически здоровых лиц. Все обследованные были сопоставимы по полу, возрасту, пациенты 1 и 2 групп также по длительности заболевания и степени АГ. Эхолокация экстракраниальных артерий осуществлялась на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) линейным датчиком высокого разрешения с частотой 4–11 МГц, визуализация интракраниальных артерий осуществлялась фазированным датчиком с частотой 2,5 МГц по методике Aaslid R. (1986) [9]. У всех лиц группы контроля однократно, а также у пациентов 1 и 2 групп до и после лечения оценивали состояние мозгового кровотока, измеряли ТИМС каротид общей сонной артерии на 1 см проксимальнее ее бифуркации [10], определяли концентрацию СРП в сыворотке венозной крови, забранной натощак, на основании измерения оптической плотности исследуемых образцов фотометром «Digiscan» и реактивов фирмы «Biomegica», биохимическое определение липидограммы с использованием реактивов фирмы «Cormay».

Всем пациентам была назначена комбинированная терапия кандесартаном в дозе 4 мг и аторвастатином 10 мг, длительностью три месяца. В ходе периода наблюдения, лицам, не достигшим целевых уровней артериального давления, через 2 недели подбиралась адекватная доза кандесартана 8 мг и/или комбинация с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «STATISTICA® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc.). Данные представлены в виде: выборочное среднее значение  $\pm$  его среднее квадратическое отклонение, нормальность распределения количественных значений исследования оценивалась при помощи критериев

Колмогорова-Смирнова, Shapiro-Wilks.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных свидетельствует, что у всех больных ГБ II, по сравнению с контрольной группой, имеется достоверно более высокие показатели уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП и более низкие концентрации ХС ЛПВП (*табл. 1*). Так, у больных 1 группы выявлено увеличение ХС на 19,15% ( $P < 0,05$ ), ХС ЛПНП на 21,41% ( $P < 0,05$ ), ТГ на 120,57% ( $P < 0,05$ ), по сравнению с аналогичными показателями во 2 группе. У пациентов 2 группы наблюдения отмечается увеличение ХС ЛПВП на 35,87%, по сравнению с показателями в 1 группе. У пациентов 1 группы концентрация СРП составила  $6,65 \pm 1,17$  ( $P < 0,05$ ), во 2 группе –  $3,90 \pm 0,56$  ( $P < 0,05$ ), что достоверно больше аналогичного показателя у лиц группы контроля (*табл. 2*). В 1 группе выявлено увеличение концентрации СРП в 2,49, раз по сравнению с пациентами 2 группы.

Таким образом, у всех пациентов с ГБ II имеется, кроме дислипидемии, также провоспалительная активация. У больных 1 группы выявлено достоверно значимое увеличение ТИМС на 30% ( $P < 0,05$ ), по сравнению с аналогичными показателями во 2 группе (*табл. 2*). Таким образом, выявлено, что окклюзионно-стенотическое поражение каротид атеросклеротического генеза сопровождается более выраженным сосудистым ремоделингом, провоспалительной активацией, повышением атерогенных липидов.

Через 12 недель комбинированной терапией аторвастатином и кандесартаном отмечено достоверное снижение уровня СРП у больных 1 группы в 3,44 раза, по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Во 2 группе данный показатель снизился в 2,98 раз соответственно (*табл. 2*). В 1 и 2 группе выявлено достоверное снижение ХС, ТГ, ХС ЛПНП и повышение уровня ХС ЛПВП с более выраженной динамикой у пациентов 1 группы (*табл. 1*). В ходе проведенного корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь средней силы между СРП

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных АГ в динамике терапии аторвастатином и кандесартаном

Показатель	Группа контроля (n=19)	1 группа (n=18)		2 группа (n=18)	
		до лечения (n=18)	после лечения (n=18)	до лечения (n=18)	после лечения (n=18)
	1	2	3	4	5
ХС, ммоль/л	$3,16 \pm 0,76$	$7,84 \pm 0,43$ $P_{2-1} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$4,98 \pm 0,17$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{3-2} < 0,05$	$6,58 \pm 0,98$ $P_{4-1} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,05$	$4,57 \pm 0,45$ $P_{5-4} < 0,05$ $P_{5-1} < 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,19 \pm 0,51$	$6,52 \pm 0,35$ $P_{2-1} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$3,12 \pm 0,23$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{3-2} < 0,05$	$5,37 \pm 0,92$ $P_{4-1} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,05$	$2,98 \pm 0,51$ $P_{5-4} < 0,05$ $P_{5-1} < 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,98 \pm 0,42$	$0,92 \pm 0,28$ $P_{2-1} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$1,69 \pm 0,21$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{3-2} < 0,05$	$1,25 \pm 0,37$ $P_{4-1} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,05$	$1,51 \pm 0,15$ $P_{5-1} < 0,05$
ТГ, ммоль/л	$0,87 \pm 0,02$	$4,61 \pm 0,26$ $P_{2-1} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$2,23 \pm 0,25$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{3-2} < 0,05$	$2,09 \pm 0,48$ $P_{4-1} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,05$	$1,22 \pm 0,18$ $P_{5-4} < 0,05$ $P_{5-1} < 0,05$



**Влияние комбинированной терапии кандесартаном и аторвастатином на провоспалительную активацию и липидный обмен у больных с АГ**

Показатель	Группа контроля (n=19)	1 группа (n=18)		2 группа (n=18)	
		до лечения (n=18)	после лечения (n=18)	до лечения (n=18)	после лечения (n=18)
	1	2	3	4	5
СРП, мг/л	0,22±0,05	6,65±1,17 P <sub>2-1</sub> <0,05	1,93± 0,97 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	3,90±0,56 P <sub>4-1</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05	1,31±0,27 P <sub>5-4</sub> <0,05 P <sub>5-1</sub> <0,05
ТИМС, мм	0,65±0,06	1,43±0,10 P <sub>2-1</sub> <0,05	1,3±0,09 P <sub>1-3</sub> <0,05	1,1±0,08 P <sub>4-1</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05	0,9±0,07 P <sub>5-1</sub> <0,05

и ТИМС ( $r=0,57$ ). Таким образом, СРП может служить маркером атеросклеротического поражения каротид и показателем противовоспалительного эффекта аторвастатина и кандесартана.

Перспективами дальнейшего научного поиска в данном направлении исследования является изучение мозговой гемодинамики у больных ГБ под влиянием патогенетически обоснованной терапии.

#### ВЫВОДЫ

1. Формирование ГБ сопровождается увеличением ТИМС и сывороточного пула СРП с более выраженными значениями в когорте больных с окклюзионно-стенотическим поражением каротид.

2. Увеличение сывороточного пула СРП ассоциируется с более выраженным сосудистым ремоделингом.

3. У пациентов с ГБ отмечается повышение атерогенных липидов.

4. Сывороточная концентрация СРП может служить одним из маркеров сосудистого ремоделинга у больных ГБ, а также в качестве значимого показателя для оценки противовоспалительного эффекта комбинированной терапии аторвастатином и кандесартаном.

5. Дуэт-терапия аторвастатином и кандесартаном приводит к выраженному снижению атерогенных липидов и провоспалительной активации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Neaton J.D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Tial Research Group / J.D. Neaton, D. Wentworth // Arch. Intern. Med. – 1992. – Vol. 152(1). – P. 56–64.
2. Cerebral Atherosclerosis as Predictor of Stroke and Mortality in Representative Elderly Population / B.Lernfelt, M. Forsberg, C. Blomstrand [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 224.
3. Brett S. Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance / Brett S., Ritter J.M., Chowienczyk P.J. // Circulation. – 2000. – Vol. 101(6). – P. 611–615.
4. Arenillas J.F. C-Reactive Protein Predicts Further Ischemic Events in First-Ever Transient Ischemic Attack or Stroke Patients with Intracranial Large-Artery Occlusive Disease / Arenillas J.F., Alvarez-Sabin J., Molina C.A. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2463–2468.
5. Hemostatic Markers in Patients at Risk of Cerebral Ischemia / R. Cote., C. Wolfson, S. Solymoss [et al.] // Stroke. – 2000. – Vol. 31(8). – P. 1856–1862.
6. Recently Occluded Intracranial and Extracranial Carotid Arteries. Relevance of the Unstable Atherosclerotic Plaque / G.A. Lammie, M.R.C. Path, P.A.G. Sandercock [et al.] // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1319–1325.
7. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation / W.J. Powers, G.A. Press, R.L.Jr. Grubb [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 27–35.
8. Derdeyn C.P. Cerebral hemodynamic impairment: Methods of measurement and association with stroke risk / Derdeyn C. P., Grubb R. L. Jr., Powers W. J. // Neurology. – 1999. – Vol. 53(2). – P. 251–251.
9. Aaslid R. Transcranial Doppler Sonography // New York, NY, Springer-Verlag. – 1986. – 350 p.
10. Aaslid R. Cerebral hemodynamics // R. Aaslid, D.W. Newell // Transcranial Doppler.-New York, NY, Raven. – 1992. – P. 500.

#### Сведения об авторах:

Визир В.А., д. мед. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ЗГМУ.

Полякова А.В., аспирант кафедры внутренних болезней № 2 ЗГМУ.

Демиденко А.В., к. мед. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 ЗГМУ.

#### Адрес для переписки:

Визир Вадим Анатольевич, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра внутренних болезней № 2.

Тел.: (061) 233-01-25;

E-mail: vizir@zsmu.zp.ua