

Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией

О.С.Павлова¹, И.Ю.Коробко¹, Т.А.Нечесова¹, М.М.Ливенцева¹, Н.В.Затолака¹, Е.В.Ковш¹, С.Э.Огурцова², А.Г.Мрочек¹

¹Республиканский научно-практический центр «Кардиология». 220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110б;

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. 220141, Республика Беларусь, Минск, ул. Академика Купревича, д. 5/2

[✉]olga.s_pavlova@yahoo.com

Цель исследования – определить клинико-генетические факторы риска развития и прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий по данным проспективно-го 5-летнего наблюдения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Повторное клинико-инструментальное обследование с оценкой сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска (ожирение, курение, употребление алкоголя, уровень физической активности, гипергликемия, гиперхолестеринемия, признаки депрессии) проведено у 78 пациентов с АГ. При ультразвуковом исследовании сонных артерий определялись толщина комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие атеросклеротических бляшек. Для изучения полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы использовали метод полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Прогрессирование сосудистого ремоделирования по результатам повторного обследования сонных артерий через 5 лет наблюдалось у 26 пациентов (33,3%). Возраст ($r=0,53$; $p=0,001$), степень АГ ($r=0,43$; $p=0,001$), уровень офисного систолического артериального давления ($r=0,295$; $p=0,009$), наличие мутантного С аллеля полиморфизма А1166С гена рецепторов 1-го типа к ангиотензину II – *AGTR1* ($r=0,387$; $p=0,0001$), содержание глюкозы в крови ($r=0,30$; $p=0,011$), окружность талии ($r=0,258$; $p=0,023$) были ассоциированы с увеличением КИМ общей сонной артерии (ОСА) у пациентов с АГ. При проведении множественного линейного регрессионного анализа определены независимые факторы, влияющие на толщину КИМ ОСА – возраст ($\beta=0,62$; $p=0,01$), мужской пол ($\beta=0,321$; $p=0,01$) и носительство мутантного С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* ($\beta=0,312$; $p=0,01$).

Выводы. Факторами риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с АГ являлись возраст, мужской пол и полиморфизм А1166С гена *AGTR1*. **Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, сосудистое ремоделирование, сонные артерии, комплекс интима-медиа, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ген рецепторов 1-го типа к ангиотензину II.

Для цитирования: Павлова О.С., Коробко И.Ю., Нечесова Т.А. и др. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 32–38. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.32-38

The progression of carotid vascular remodeling risk factors in patients with arterial hypertension

[Original article]

O.S.Pavlova¹, I.Yu.Korobko¹, T.A.Nechesova¹, M.M.Liventseva¹, N.V.Zatoloka¹, E.V.Kovsh¹, S.E.Ogurtsova², A.G.Mrochek¹

¹Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. 220036, Republic of Belarus, Minsk, ul. Rosy Luxembourg, d. 110b;

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus. 220141, Republic of Belarus, Minsk, Akademika Kuprevicha str., 5/2

[✉]olga.s_pavlova@yahoo.com

For citation: Pavlova O.S., Karabko I.Yu., Netchesova T.A. et al. The progression of carotid vascular remodeling risk factors in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2018; 15 (3): 32–38. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.32-38

Abstract

Objective. To determine the clinical and genetic risk factors for the development and progression of carotid vascular remodeling according to the prospective observation after five years in patients with essential arterial hypertension (AH).

Material and methods. The repeat clinical and instrumental examination with assessment of concomitant cardiovascular risk factors (obesity, smoking, alcohol consumption, physical activity level, hyperglycemia, hypercholesterolemia, signs of depression) was performed in 78 patients with AH. The ultrasound examination of carotid arteries included evaluation of intima-media complex thickness (IMT) and the presence of atherosclerotic plaques. The polymorphism of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system analyzed by polymerase chain reaction and polymorphism of restriction fragment lengths.

Results. Progression of vascular remodeling was observed in 26 patients (33.3%) according to the results of carotid arteries examination after 5 years. Age ($r=0.53$; $p=0.001$), degree of AH ($r=0.43$; $p=0.0001$), level of office systolic blood pressure ($r=0.295$; $p=0.0090$), presence of the mutant C allele polymorphism A1166C of the angiotensin II type 1 receptor gene – *AGTR1* ($r=0.387$; $p=0.0001$), blood glucose ($r=0.30$; $p=0.010$), waist circumference ($r=0.258$; $p=0.023$) were associated with an increase IMT common carotid artery (CCA) in patients with AH. The multiple linear regression analysis identified independent factors influencing on the IMT CCA – age ($\beta=0.62$; $p=0.01$), males ($\beta=0.321$; $p=0.01$) and the mutant C allele carrier polymorphism A1166C of *AGTR1* gene ($\beta=0.312$; $p=0.01$).

Conclusions. The progression of carotid vascular remodeling risk factors in patients with AH were age, male gender and polymorphism of A1166C gene *AGTR1*.

Key words: essential arterial hypertension, vascular remodeling, carotid arteries, intima-media complex, genetic polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin II type 1 receptor gene.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Значимость АГ состоит не только в ее высокой распространенности, но и в том, что АГ является одним из самых главных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По данным эпидемиологического исследования распространенности основных ФР неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь (STEPS), проведенного в 2016 г., у 44,9% участников выявлено повышенное артериальное давление (АД) [1]. Доказана прямая взаимосвязь между АГ и ростом заболеваемости инсультами, ишемической болезнью сердца (ИБС) и смертностью от этих заболеваний. Показано, что примерно 2/3 всех инсультов и 1/2 всех случаев ИБС обусловлены АГ, и это становится причиной 7 млн смертей и 64 млн случаев инвалидности ежегодно. Особенно силь-

ная корреляция наблюдается между АГ и риском инсульта (как фатального, так и нефатального) [2]. Исследование INTER-STROKE, которое было выполнено в 22 странах мира, продемонстрировало, что АГ является наиболее значимым ФР развития как ишемического, так и геморрагического инсульта (суммарный популяционный риск составил 90,3%) [3]. Структурные и функциональные изменения сосудов при АГ являются независимой причиной возникновения сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятного прогноза. Развитие сосудистого ремоделирования определяется взаимодействием между компонентами гемодинамической нагрузки и активацией нейрогуморальных систем на фоне имеющейся наследственной предрасположенности полигенного характера [4, 5]. К настоящему времени количество исследований по изучению влияния генетических факторов в развитии и прогрессировании сосудистого ремоделирования при АГ немногочис-

ленно, особенно с учетом взаимодействия с классическими факторами сердечно-сосудистого риска.

Целью настоящего исследования являлось определение клинико-генетических ФР развития и прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий по данным проспективного 5-летнего наблюдения пациентов с АГ.

Материал и методы

В проспективное наблюдение были включены 107 пациентов с эссенциальной АГ, обратившихся за консультативной медицинской помощью в лабораторию артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология» в Минске в период с 2011 по 2013 г. В изучаемую группу были включены пациенты с эссенциальной АГ 1–3-й степени, согласно классификации Европейского общества по гипертензии (ESH), в возрасте от 18 до 70 лет [6]. Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, ожирение 3-й степени, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматизм, диффузные болезни соединительной ткани. Средний период наблюдения составил 5,45 года. Через 5-летний период наблюдения из 107 человек 78 пациентов пришли на повторный визит, 9 человек изменили место жительства, 19 человек не смогли явиться по различным причинам, умер 1 пациент, отклик составил 72,9%.

Клинико-инструментальное и генетическое обследование пациентов на первоначальном и последующем визитах включало: клинический осмотр с измерением офисного АД, окружности талии и индекса массы тела по формуле Кетле; биохимический анализ крови на содержание глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ); опрос по наличию поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска с ранжированием вариантов ответов по курению, употреблению алкоголя и уровню физической активности; анкетирование признаков депрессии по международной шкале Центра эпидемиологических исследований (The Center for Epidemiological Studies-Depression – CES-D); электрокардиографию; ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА); молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – M235T гена ангиотензиногена (AGT), I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), A1166C гена рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1), C3123A гена рецепторов 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2), C(-344)T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2), G83A гена ренина (REN). Обследование проводи-

лось после одобрения Комитета по этике РНПЦ «Кардиология» с последующим получением добровольного информированного согласия всех участников. После обследования пациенты были проконсультированы сотрудниками лаборатории АГ РНПЦ «Кардиология». С учетом факторов сердечно-сосудистого риска и клинического диагноза пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни и лечению заболеваний. В течение последующих 5 лет пациенты посещали врачей по месту жительства, контроль приверженности лечению не проводился.

Измерения АД и пульса проводились с использованием стандартных манжет трех размеров, соответствующих окружности плеча, 3 раза с интервалом в 1 мин с автоматической оценкой средних значений полученных данных с помощью сфигмоманометра WatchBP Office (Швейцария). Определение биохимических показателей крови – глюкозы, креатинина, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ выполнялись на автоматическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США).

При ультразвуковом исследовании БЦА оценивались толщина комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие атеросклеротических бляшек. Ультразвуковое исследование БЦА проводили в режиме дуплексного сканирования на аппарате VIVID-5 (производство General Electric) с помощью линейного датчика 10 МГц. Стандартизованное измерение толщины КИМ проводили в области средней трети общей сонной артерии (ОСА) на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии. Толщина КИМ соответствовала расстоянию между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью меди. За утолщение КИМ принимались значения более 0,9 мм. Средняя толщина КИМ ОСА рассчитывалась как средняя арифметическая величина КИМ правой и левой ОСА. Наличие атеросклеротических бляшек определялось при толщине КИМ более 1,5 мм и при локальном увеличении толщины на 0,5 мм или 50% по сравнению с толщиной КИМ рядом расположенных участков сосудов. Первоначальное и повторное исследования БЦА выполнял один и тот же врач ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиология».

Материалом для генетического исследования являлась цельная венозная кровь в объеме 8–9 мл, забор которой производили в пробирки с консервантом, содержащим раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (pH=8,0). ДНК выделяли методом экстракции с помощью набора NucleoSpin®Blood (Macherey-Nagel, Германия), согласно прилагаемому протоколу. Определение концентрации ДНК и чистоту препаратов ДНК устанавливали с использованием спектрофотометра

Таблица 1. Номенклатура исследуемых локусов, последовательность праймеров и размеры амплифицируемых фрагментов

Ген	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза	Аллели, длина фрагментов, п.н.
ACE	rs4646994 Alu I/D	F: CCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT R: GGATGGCTCTCCCCGCTTGTCTC	I 597 D 319
AGT	rs699 Met235Thr	F: GATGCGCACAAAGTCTCTG R: CAGGGTGTCTCCACACTGGCTCGC <i>SfaNI</i>	M 303 T 266
REN	rs2368564 G83A	F: TGAGTTTCGAGTCCGGCCCCCT R: TGCCCAAACATGGCCACACAT-3' <i>MboI</i>	G 250 A 171+79
CYP11B2	rs1799998 C-344T	F: GAGGAGGAGACCCCATGTGAC R: CCTCCACCCTGTTCAGCCC <i>HaeIII</i>	C 203+138+126+71 T 274+138+126
AGTR1	rs5186 1166A/C	F: GAGGTTGAGTGACATGTTGAAAC R: CGTCATCTGTCTAATGCAAATGT <i>DdeI</i>	A 253 C 155+98
AGTR2	rs11091046 C3123A	F: GGATTCAGATTCTCTTGAA R: GCATAGGAGTATGATTAATC <i>AluI</i>	C 321 A 214+107

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с АГ

Показатель	Исходно (n=78)	Через 5 лет (n=78)
Возраст, лет	49,58±9,0	54,81±9,09
САД, мм рт. ст.	141,40±20,14	145,97±17,38
ДАД, мм рт. ст.	92,88±11,71	92,94±13,74
Частота сердечных сокращений, уд/мин	73,95±12,93	73,51±10,75
Индекс массы тела, кг/м ²	29,05±4,65	29,56±4,87
Окружность талии, см	95,50±12,69	99,26±13,15
ОХС, ммоль/л	6,04±1,37	5,80±1,14
ЛПНП, ммоль/л	4,20±1,38	3,77±0,95
ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,32	1,42±0,41
ТГ, ммоль/л	1,63±0,75	1,67±0,86
Глюкоза в сыворотке венозной крови, ммоль/л	5,46±0,78	5,62±0,70
СД, n	2 (2,6%)	6 (7,7%)
Креатинин, мкмоль/л	88,0±16,7	77,7±12,9*
Курение, n	11 (14,1%)	8 (10,3%)
Ожирение ¹ , n	26 (33,3%)	28 (35,9%)
Висцеральное ожирение ² , n	42 (53,8%)	44 (56,4%)
Низкий уровень физической активности ³ , n	34 (43,6%)	22 (28,2%)*
Регулярное антигипертензивное лечение, n	45 (57,7%)	57 (73,1%)*
Прием статинов (регулярно), n	3 (3,8%)	9 (11,5%)

**p* – уровень значимости; ¹индекс массы тела более 29,9 кг/м²; ²окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин; ³аэробная физическая активность менее 1 раза в неделю.

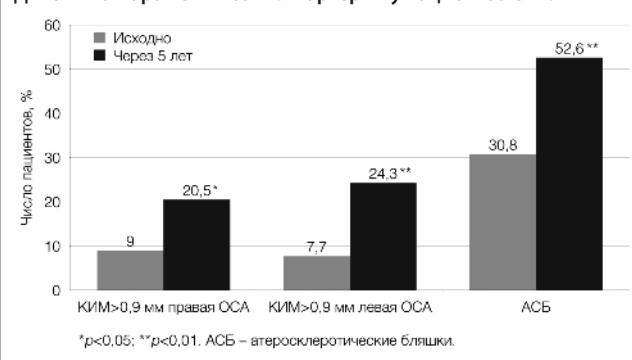
Agilent-8453 и оценивали из соотношения поглощения 260 нм/280 нм. Генотипирование по полиморфным маркерам I/D гена *ACE*, M235T гена *AGT*, G83A гена *REN*, C(-344)T гена *CYP11B2*, A1166C гена *AGTR1* и C3123A гена *AGTR2* проводили методом полимеразной цепной реакции (анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) с аллельспецифичными праймерами, синтезированными в ОДО «Прайм-тех» (Республика Беларусь); табл. 1. Реакцию амплификации генов проводили на приборе Agilent SureSyler-8800 (США). Полученные фрагменты разделяли в 2% агарозном геле и идентифицировали с помощью гель-документирующей системы ChemiDoc™ MP System (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакетов статистических программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). Статистический анализ клинической характеристики обследуемых групп представлен в виде средних значений \bar{X} и среднего квадратичного (стандартного) отклонения SD – $\bar{X} \pm SD$. Результаты, представленные в виде качественных признаков, анализировались с использованием критерия χ^2 Пирсона (χ^2). При распределении количественных данных, отличных от нормальных, результаты вычислялись с определением медианы и 25–75 процентилей – ME (25–75%). Для оценки зависимых выборок использовался парный критерий Стьюдента. Для оценки риска прогрессирования сосудистого ремоделирования рассчитывался относительный риск (ОР) с определением доверительного интервала (ДИ) на уровне надежности 95%. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Связь количественных переменных определялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также множественного линейного регрессионного анализа.

Результаты

Анализ влияния факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов РААС на развитие сосудистого ремоделирования и прогрессирование атеросклероза сонных артерий был проведен у 78 пациентов с АГ (40 женщин и 38 мужчин), средний возраст которых составил 54,81±9,09 года. В изучаемой группе у 14 пациентов диагностировалась АГ 1-й степени, у 44 пациентов – АГ 2-й степени и у 20 пациентов – АГ 3-й сте-

Динамика поражения сонных артерий у пациентов с АГ.



пени, средний дополнительный сопутствующий риск развития сердечно-сосудистых осложнений – у 13 пациентов, высокий и очень высокий – у большинства пациентов (65 человек). Длительность заболевания у пациентов была в среднем 15 (9,0–20,0) лет. В группе обследуемых наличие АГ у матери отметили 29, у отца – 15 и у обоих родителей – 23 человека. Таким образом, отягощенный наследственный анамнез по АГ наблюдался у 67 (85,9%) пациентов. Семейный анамнез развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет) присутствовал у 26 (33,3%) человек. У 21 (26,9%) пациента отмечалась сопутствующая ИБС – стенокардия напряжения I или II функционального класса, из них у 6 человек ИБС появилась за период наблюдения. В течение 5 лет у 4 пациентов развился сахарный диабет (СД) 2-го типа. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Основные клинико-лабораторные показатели в течение периода наблюдения существенно не изменились (уровень АД, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, окружность талии, содержание липидов и глюкозы в крови), за исключением положительной динамики снижения креатинина крови в исследуемой группе пациентов с АГ. Через 5 лет число пациентов, занимающихся регулярной аэробной физической активностью, увеличилось с 56,4 до 71,8% ($\chi^2=4,0$; $p < 0,05$).

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели пациентов с АГ в зависимости от средней толщины КИМ ОСА

Показатель	1-я группа пациентов с КИМ ОСА < 0,9 мм (n=59)	2-я группа пациентов с КИМ ОСА > 0,9 мм (n=19)
Возраст, лет	49,58±9,00	54,81±9,09**
Мужчины/женщины	27/32	11/8
Курящие, n	4 (6,8%)	2 (10,5%)
Бывшие курильщики, n	11 (18,6%)	5 (26,3%)
Низкий уровень физической активности, n	23 (39,0%)	11 (57,9%)
САД, мм рт. ст.	143,86±28,07	152,53±15,01*
ДАД, мм рт. ст.	91,64±19,18	96,95±12,85
Частота сердечных сокращений, уд/мин	72,93±8,03	75,32±13,32
Индекс массы тела, кг/м ²	29,45±0,85	29,92±5,29
Окружность талии, см	98,2±13,90	102,53±8,25
ОХС, ммоль/л	5,79±0,10	5,81±1,33
ЛПНП, ммоль/л	3,77±0,18	3,79±0,82
ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,18	1,31±0,32
ТГ, ммоль/л	1,63±0,25	1,76±0,69
Глюкоза в сыворотке венозной крови, ммоль/л	5,59±0,81	5,72±0,38
СД, n	4 (6,8%)	2 (10,5%)
Креатинин, мкмоль/л	77,97±2,99	77,0±15,09
Регулярное антигипертензивное лечение, n	43 (72,9%)	14 (73,7%)
Достижение целевого уровня АД, n	19 (32,2%)	2 (10,5%)
Прием статинов, n	7 (11,9%)	2 (10,5%)

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

Таблица 4. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма генов РААС у пациентов с АГ в зависимости от средней толщины КИМ ОСА

Ген/группы	Генотип						Аллель				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
A1166C гена <i>AGTR1</i>	AA		AC		CC		A		C		
	1-я группа	40	67,8	14	23,7	5	8,5	94	79,7	24	20,3
	2-я группа	4*	21,0	12**	63,2	3	15,8	20	52,6	18***	47,4
M235T гена <i>AGT</i>	MM		MT		TT		M		T		
	1-я группа	10	17,0	37	62,7	12	20,3	57	48,3	61	51,7
	2-я группа	6	31,6	8	42,1	5	26,3	20	52,6	18	47,4
I/D гена <i>ACE</i>	II		ID		DD		I		D		
	1-я группа	13	22,0	30	50,9	16	27,1	56	47,5	62	52,5
	2-я группа	2	10,5	11	57,9	6	31,6	15	39,5	23	60,5
C3123A гена <i>AGRT2</i>	CC		CA		AA		C		A		
	1-я группа	19	32,2	17	28,8	23	39,0	45	46,6	63	53,4
	2-я группа	9	47,4	6	31,6	4	21,0	24	63,2	14	36,8
C(-344)T гена <i>CYP11B2</i>	CC		CT		TT		C		T		
	1-я группа	16	27,1	23	39,0	20	33,9	55	46,6	63	53,4
	2-я группа	4	21,05	11	57,9	4	21,05	19	50,0	19	50,0
G83A гена <i>REN</i>	GG		GA		AA		G		A		
	1-я группа	35	59,3	22	37,3	2	3,4	92	78,0	26	22,0
	2-я группа	13	68,4	5	26,3	1	5,3	31	81,6	7	18,4

* $p < 0,001$, $\chi^2=12,8$; ** $p < 0,01$, $\chi^2=10,1$; *** $p < 0,01$, $\chi^2=10,7$ в сравнении с 1-й группой пациентов.

При повторном визите, по сравнению с исходным, уменьшилось число пациентов, достигших целевого уровня АД, с 27 до 23 человек. В то же время по результатам опроса большая часть участников – 57 (73,1%) человек ответили, что ежедневно принимают антигипертензивное лечение, в отличие от 1-го визита – 45 (57,7%) пациентов.

Прогрессирование сосудистого ремоделирования по результатам повторного ультразвукового обследования ОСА через 5 лет наблюдалось у 26 (33,3%) пациентов: у 9 человек увеличилась средняя толщина КИМ (более 0,9 мм), у 12 – появи-

лись атеросклеротические бляшки, у 5 – отмечалось как увеличение КИМ, так и наличие атеросклеротических бляшек. Динамика прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий представлена на рисунке.

Для выявления факторов прогрессирования сосудистого ремоделирования все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от средней толщины КИМ ОСА на повторном визите: 1-я группа – с КИМ ОСА < 0,9 мм (n=59); 2-я группа – с КИМ ОСА > 0,9 мм (n=19). Указанные группы также отличались по наличию атеросклеротических бляшек, которые на-

Таблица 5. Результаты множественного линейного регрессионного анализа влияния клиничко-генетических факторов на увеличение КИМ ОСА у пациентов с АГ

	B	Стандартная ошибка B	β	t	p	95% ДИ для B	
						нижняя граница	верхняя граница
Константа	0,210	0,076		2,758	0,007	0,058	0,361
Возраст	0,010	0,001	0,624	6,891	0,0001	0,007	0,012
Мужской пол	0,094	0,027	0,322	3,531	0,001	0,041	0,147
С аллель А1166С гена <i>AGTR1</i>	0,093	0,025	0,318	3,764	0,0001	0,044	0,142

блюдались у 27 (45,8%) пациентов 1-й группы и у 15 (78,9%) пациентов 2-й группы ($\chi^2=6,4$; $p<0,05$). Получены отличия по клиничко-лабораторным показателям в сравниваемых группах – пациенты с увеличенной средней толщиной КИМ были старше и с более высоким уровнем систолического АД (САД) при офисном измерении (табл. 3).

Число пациентов с отсутствием целевого АД было больше во 2-й группе – 17 (89,5%) в отличие от пациентов 1-й группы – 40 (67,8%), однако различия не достигли уровня статистической значимости.

При проведении анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов РААС в двух сравниваемых группах были найдены отличия по гену *AGTR1* (табл. 4). У пациентов со средней толщиной КИМ ОСА > 0,9 мм реже наблюдался генотип АА полиморфизма А1166С гена *AGTR1*, но чаще встречался мутантный С аллель (ОР 2,44; 95% ДИ 1,44–4,15; $p<0,01$) и генотип АС (ОР 3,43; 95% ДИ 1,53–7,66; $p<0,01$).

Для определения ФР, влияющих на увеличение средней толщины КИМ ОСА, у пациентов с АГ в течение 5-летнего периода наблюдения был проведен корреляционный, а затем множественный пошаговый линейный регрессионный анализ с включением клиничко-лабораторных и генетических параметров (возраст, пол, курение, употребление алкоголя, уровень физической активности, признаки тревоги и депрессии, длительность АГ, индекс массы тела, окружность талии, уровень АД, содержание в крови глюкозы, креатинина, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, достижение целевого уровня АД, наличие СД, прием статинов, носительство мутантных аллелей полиморфизма изучаемых генов РААС). При проведении парного корреляционного анализа была получена взаимосвязь средней толщины КИМ ОСА с возрастом ($r=0,53$; $p=0,001$), степенью АГ ($r=0,427$; $p=0,0001$), уровнем офисного САД ($r=0,295$; $p=0,009$), наличием мутантного С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* ($r=0,387$; $p=0,0001$), содержанием глюкозы в крови ($r=0,30$; $p=0,011$), окружностью талии ($r=0,258$; $p=0,023$). Результаты выполнения множественного линейного регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных показало взаимосвязь средней толщины КИМ ОСА только с тремя факторами – увеличением возраста пациентов ($\beta=0,62$; $p=0,0001$), мужским полом ($\beta=0,321$; $p=0,001$) и наличием мутантного аллеля С полиморфизма А1166С гена *AGTR1* ($\beta=0,312$; $p=0,001$); табл. 5.

Обсуждение

Выполнение настоящего исследования и полученные данные (на основе изучения клиничко-особенностей пациентов с АГ и аллельного полиморфизма генов РААС) позволили выявить факторы, оказывающие влияние на развитие прогрессирования ремоделирования сонных артерий. У каждого 3-го пациента с неосложненной АГ (отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта мозга) через 5 лет отмечалось увеличение средней толщины КИМ ОСА и/или появились атеросклеротические бляшки.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что увеличение КИМ сонных артерий ассоциировано с ФР сердечно-сосудистых заболеваний, наличием атеросклеротического по-

ражения артерий других локализаций и повышенным риском развития инфаркта миокарда и инсульта [7–11]. Оценка динамики КИМ артерий у пациентов с АГ также может использоваться для оценки эффективности проводимого антигипертензивного лечения [12]. В последнее время прогностическая значимость КИМ артерий в сравнении с другими ФР сердечно-сосудистых заболеваний поставлена под сомнение [13]. Тем не менее КИМ остается ранним маркером развития сосудистого ремоделирования и атеросклероза у пациентов с АГ.

Изменение функции и морфологии артерий возникает за счет увеличения гемодинамической нагрузки и нейрогуморальной стимуляции. Развитие сосудистого ремоделирования происходит в результате пролиферации гладкомышечных клеток, фрагментации эластиновых волокон и увеличения содержания коллагена в матрице, миграции моноцитов, лимфоцитов, цитокинов, факторов роста в интиму, что в итоге приводит к утолщению КИМ. Вследствие перестройки клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса снижается эластичность артерий и повышается жесткость. При АГ повреждение сосудистой стенки повышает ее чувствительность к развитию атеросклероза. Гладкомышечные клетки сосудов при пролиферации секретируют коллаген, эластин и протеогликаны, которые связываются с ЛПНП [14].

Взаимосвязь толщины КИМ сонных артерий с АД изучалась не так давно в популяционном исследовании STANISLAS Cohort Study [15]. Независимо от наличия АГ была найдена взаимосвязь между риском увеличения КИМ ОСА > 0,9 мм и более высоким среднесуточным и среднедневным САД при суточном мониторинге, значимой взаимосвязи с диастолическим АД (ДАД) получено не было. В нашем исследовании также наблюдалась корреляционная зависимость КИМ ОСА с уровнем САД при офисном измерении в отличие от ДАД у пациентов с АГ. Также в группе с увеличенным КИМ ОСА отмечались более высокий уровень САД и меньшее число пациентов с «контролируемой» АГ в отличие от пациентов с нормальной толщиной КИМ ОСА, что может свидетельствовать о неиспользованном терапевтическом потенциале для предотвращения субклинического поражения артерий.

В российском проспективном наблюдении РКарпова и соавт. (2012 г.) была получена зависимость прогрессирования утолщения КИМ сонных артерий от недостаточного снижения среднесуточного САД менее чем на 7 мм рт. ст. и ДАД – 4 мм рт. ст. при суточном мониторинге у пациентов с АГ и СД 2-го типа [16]. В работе также было доказано, что контроль САД приводил к регрессу сосудистого ремоделирования даже при отсутствии положительной динамики показателей углеводного и липидного обмена в крови у данной категории пациентов.

Прогрессирование утолщения КИМ зависит и от других факторов сердечно-сосудистого риска – возраста, ожирения, СД, гиперхолестеринемии. В американском исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) была получена корреляционная взаимосвязь увеличения КИМ ОСА с абдоминальным ожирением, низкой физической активностью и нарушениями обмена липидов и глюкозы, АГ и курением [8, 17]. В японском популяционном наблюдении были определены независимые факторы, ассоциированные с утолщением КИМ

сонных артерий – возраст, мужской пол, АГ, СД, содержание в крови ОХС и ЛПВП [18].

Таким образом, можно утверждать, что показатель КИМ ОСА отражает суммарное воздействие ФР сердечно-сосудистых заболеваний и может рассматриваться в качестве промежуточного фенотипа в причинно-следственной связи между их воздействием и развитием сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсультов [19].

Получены доказательства, что значительная доля вариабельности толщины КИМ сонных артерий объясняется наличием генетического компонента. По результатам Фремингемского исследования (когорты Framingham Offspring), генетические факторы могут определять до 38% межличностных различий КИМ ОСА [20]. Аналогичные исследования, проведенные в других странах или этнических группах, подтвердили наличие наследуемости КИМ сонных артерий – до 30% во французских семьях, до 21% – у американских индейцев, до 34% – в семьях латиноамериканского происхождения с АГ, от 25 до 40% – в испаноязычных семьях [21–24].

В настоящем проспективном наблюдении была получена зависимость увеличения толщины КИМ ОСА с носительством мутантного С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1*, кодирующего рецепторы 1-го типа к ангиотензину II у пациентов с АГ. При наличии у пациентов С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* ОР утолщения КИМ ОСА >0,9 мм увеличивался в 2,4 раза. Активация рецепторов 1-го типа к ангиотензину II приводит к артериальной вазоконстрикции, повышению секреции альдостерона, норадреналина, эндотелина-1, индукции окислительного стресса с усилением процессов перекисидации липидов, стимуляции процессов сосудистого ремоделирования с развитием пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и гиперплазией интимы [25]. По данным ряда исследований, полиморфизм А1166С гена *AGTR1* может влиять на активацию РААС и в присутствии С аллеля увеличивать плотность и чувствительность рецепторов 1-го типа к ангиотензину II [26, 27]. Результаты научных работ свидетельствуют о том, что носительство патологического С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* может быть ассоциировано не только с развитием АГ, но и с возникновением сердечно-сосудистых осложнений. По результатам метаанализа было установлено, что при наличии мутантного С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* в 1,62 раза повышен ОР развития коронарной болезни сердца, а в возрастной группе старше 60 лет риск увеличивался в 1,7 раза [28]. В итальянском исследовании была найдена взаимосвязь развития ишемического инсульта с носительством С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* и в большей степени у пациентов с АГ: ОР инсульта при генотипе

СС составил 2,1 и при генотипе АС – 2,0 [29]. Клинические наблюдения показали значимую роль полиморфизма А1166С гена *AGTR1* и в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования. В 2012 г. при изучении взаимосвязи полиморфизма А166С гена *AGTR1* в бельгийской европеоидной популяции была найдена зависимость индекса массы миокарда левого желудочка от носительства мутантного генотипа СС [30]. В работе A.Venetos и соавт. были продемонстрированы отличия каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в зависимости от полиморфизма А1166С гена *AGTR1* у пациентов с АГ [31]. СРПВ была выше при носительстве генотипов АС и СС полиморфизма А1166С гена *AGTR1* в отличие от генотипа АА, независимо от возраста, АД и индекса массы тела.

В другой научной работе изучалась взаимосвязь полиморфизма генов РААС (ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, альдостеронсинтазы), аналогичного с изучаемым в нашем исследовании со СРПВ у пациентов с АГ [32]. У пациентов с наличием С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* отмечались более высокие показатели жесткости аорты в любом возрасте по сравнению с пациентами с наличием А аллеля, влияние полиморфизма остальных генов РААС не было доказано. В российском исследовании также было получено, что у женщин с АГ присутствие С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* ассоциировано с увеличением риска поражения сонных артерий на 23% [33]. Дальнейшие исследования генетических факторов, предрасполагающих к прогрессированию сосудистого ремоделирования при АГ, в том числе с позиции изучения полигенного характера взаимодействий, помогут расширить представления об участии наследственного компонента в развитии этих патофизиологических изменений.

Выводы

Таким образом, полученные результаты проспективного 5-летнего исследования позволили определить клинко-генетические факторы, ассоциированные с увеличением КИМ ОСА у пациентов с АГ: возраст, уровень САД, степень АГ, глюкоза крови, окружность талии и носительство мутантного С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1*. Независимыми факторами, оказывающими влияние на развитие и прогрессирование ремоделирования сонных артерий в данной группе пациентов, являлись возраст, мужской пол и полиморфизм А1166С гена *AGTR1*.

Научная работа выполнена благодаря поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № М17-087).

Литература/References

1. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016. Отчет по результатам Всемирной организации здравоохранения. Минск, 2017; с. 247. / *Rasprostranennost faktorov riska neinfekcionnyh zabolevanij v Respublike Belarus. STEPS 2016. Otchet po rezul'tatam Vsemirnoj organizacii zdoravoohraneniya. Minsk, 2017; s. 247. [in Russian]*
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis worldwide data. *Lancet* 2005; 365 (9455): 217–23.
3. O'Donnell M, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376 (9735): 112–23.
4. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии. СПб.: Издательство Политехнического университета, 2009. / *Shlyakhto E.V. Remodelirovanie serdечно-sosudistoi sistemy pri arterial'noi gipertenzii. SPb.: Izdatel'stvo Politekhnicheskogo universiteta, 2009. [in Russian]*
5. Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 637–48.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 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 of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–221.
7. Van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 228: 1–11.
8. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146 (6): 483–94.
9. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 225–31.
10. Allan PL, Mowbray PJ, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348–53.
11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
12. Wang JG, Staessen JA, Li Y et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933–40.
13. Bots ML, Groenewegen KA, Anderson TJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. *Hypertension* 2014; 63: 1173–81.
14. Свищенко Е., Коваленко В. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. Киев: Лыбидь, 2002. / *Svishchenko E., Kovalenko V. Gipertonicheskaya bolezn'. Vtorichnye gipertenzii. Kiev: Lybid', 2002. [in Russian]*
15. Ferreira JP, Girerd N, Zocac E et al. Intima-Media Thickness Is Linearly and Continuously Associated With Systolic Blood Pressure in a Population-Based Cohort (STANISLAS Cohort Study). *J Am Heart Assoc* 2016; 16 (5): 1–15.
16. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Винницкая И.В. Структурные изменения магистральных артерий при артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом: гендерные особенности и влияние контроля артериального давления. *Бюллетень СО РАМН. 2012; 32 (1): 67–80. / Karpov R.S., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V. Strukturnye izmeneniya magistral'nykh arterij pri arterial'noi gipertonii, assotsirovannoi s sakharным диабетом: gendernye osobennosti i vliyaniye kontrolya arterial'nogo davleniya. Byulleten' SO RAMN. 2012; 32 (1): 67–80. [in Russian]*

17. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke* 1994; 25 (1): 66–73.
18. Tatsukawa M, Sawayama Y, Maeda N et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors: a comparison of residents of a rural area of Okinawa with residents of a typical suburban area of Fukuoka, Japan. *Atherosclerosis* 2004; 172 (2): 337–43.
19. Tsvigoulis G, Vemmos K, Papamichael C. Common Carotid Artery Intima-Media Thickness and the Risk of Stroke Recurrence. *Stroke* 2006; 37: 1913–6.
20. Fox CS, Polak JF, Chazaro I et al. Framingham Heart Study. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2003; 34: 397–401.
21. Zannad F, Visvikis S, Gueguen R et al. Genetics strongly determines the wall thickness of the left and right carotid arteries. *Hum Genet* 1998; 103: 183–8.
22. Xiang AH, Azen SP, Buchanan TA et al. Heritability of subclinical atherosclerosis in Latino families ascertained through a hypertensive parent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 843–8.
23. North KE, MacCluer JW, Devereux RB et al. Heritability of carotid artery structure and function: the Strong Heart Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1698–703.
24. Juo SH, Lin HF, Rundek T et al. Stroke. Genetic and environmental contributions to carotid intima-media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study. *Stroke* 2004; 35 (10): 2243–7.
25. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334 (25): 1649–54.
26. Jeunemaitre X. Genetics of the human rennin angiotensin system. *J Mol Med* 2008; 86: 637–41.
27. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MM et al. Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A(1166)C polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet. *Hypertension* 2000; 36 (3): 411–6.
28. Li Y, Li X, Jia N et al. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. *J RAAS* 2013; 14 (1): 82–90.
29. Rubattu S, Di Angelantonio E, Stanzione R et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J Hypertens* 2004; 22 (11): 2129–34.
30. Jin Y, Kuznetsova T, Thijs L, Staessen JA. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens* 2012; 25 (4): 472–8.
31. Benetos A, Topouchian J, Ricard S et al. Hypertension. Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26 (1): 44–7.
32. Lajemi M, Labat C, Gautier S et al. Angiotensin II type 1 receptor-153A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2001; 19 (3): 407–13.
33. Кузнецова Т.Ю. Клинико-генетические факторы предрасположенности к артериальной гипертензии и поражению органов-мишеней. Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Kuznetsova T.Yu. Kliniko-geneticheskie faktory predispozozhennosti k arterial'noi gipertenzii i porazheniyu organov-mishenei. Avtoref. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Ольга Степановна – канд. мед. наук, доц., зав. лаб. артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология». E-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com

Коробко Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология»

Нечесова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц., вед. науч. сотр. лаб. артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология»

Ливенцева Мария Михайловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология»

Затолюка Наталья Васильевна – канд. мед. наук, врач отд-ния ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиология»

Ковш Елена Васильевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием №1 РНПЦ «Кардиология»

Огурцова Светлана Эдуардовна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. фармакогенетики Института биоорганической химии

Мрочек Александр Геннадьевич – акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, дир. РНПЦ «Кардиология»