

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008

Влияние высокоэффективной липидснижающей терапии на локальную сосудистую ригидность и симптомы хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе

**В. Э. Олейников, А. А. Хромова, Е. А. Абрамова,
Л. И. Салямова, А. В. Бабина, Н. А. Томашевский**
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Пензенский
государственный университет», Пенза, Россия

Контактная информация:
Олейников Валентин Элиевич,
ФГБОУ ВО ПГУ,
ул. Красная, д. 40, Пенза,
Россия, 440026.
Тел.: 8(841)254-82-29.
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
21.09.19 и принята к печати 23.01.20.*

Резюме

Цель исследования — изучить влияние достижения целевых значений общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на параметры локальной сосудистой ригидности и развитие симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). **Материалы и методы.** В исследование включено 80 больных ИМпST в возрасте от 35 до 65 лет. На 7–9-е сутки ИМпST, 24-й и 48-й неделях лечения аторвастатином 40–80 мг пациентам определяли уровень липидного спектра и мозгового натрийуретического пептида (BNP). Также проводили ультразвуковое исследование общих сонных артерий с применением технологии высокочастотного сигнала RF. С помощью различных методик анализировали клинические симптомы ХСН. В зависимости от эффективности лечения аторвастатином больные были разделены на 2 группы: 40 человек, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (группа высокоэффективной терапии, ВЭТ), и 37 больных, не достигших целевых значений ХС ЛПНП (группа относительно эффективной терапии, ОЭТ). **Результаты.** У больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП, исходные значения BNP составили 115,2 пг/мл, в результате лечения выявлен регресс на 34,5% ($p = 0,03$). В группе ОЭТ значимой динамики не было. При ВЭТ отмечено снижение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), улучшение параметров растяжимости, уменьшение локальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), а также индекса жесткости общих сонных артерий. По результатам теста с шестиминутной ходьбой только больные группы ВЭТ продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке уже с 24-й недели ($p = 0,04$). Также у лиц, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, отмечено снижение качества жизни на 27,4% ($p = 0,03$). У пациентов группы ВЭТ отрицательной динамики не выявлено. **Заключение.** В настоящем исследовании показано, что достижение целевых значений ХС ЛПНП у больных, перенесших ИМпST, в отдаленном периоде сопровождалось не только значимым

улучшением параметров локальной ригидности магистральных артерий и снижением уровня ВНР, но и более благоприятным течением развившейся ХСН.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сосудистая ригидность, аторвастатин, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия

Для цитирования: Олейников В. Э., Хромова А. А., Абрамова Е. А., Салымова Л. И., Бабина А. В., Томашевский Н. А. Влияние высокоэффективной липидснижающей терапии на локальную сосудистую ригидность и симптомы хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):75–84. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-75-84

Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis

V. E. Oleynikov, A. A. Khromova, E. A. Abramova,
L. I. Salyamova, A. V. Babina, N. A. Tomashevsky
Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author:
Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
40 Krasnaya street, Penza,
440026, Russia.
Phone: 8(841)254–82–29.
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Received 21 September 2019;
accepted 23 January 2020.

Abstract

Objective. To study the effect of achieving the target level of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL–C) on the parameters of local vascular stiffness and the development of chronic heart failure (CHF) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI). **Design and methods.** The study included 80 patients with myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) aged 35 to 65 years. On the 7–9th day of STEMI, at the 24th and 48th weeks of treatment with atorvastatin 40–80 mg clinical symptoms of heart failure were analyzed, the lipid profile and brain natriuretic peptide (BNP) were determined. Ultrasound of the common carotid arteries using high-frequency RF signal technology was performed. Depending on the effectiveness of treatment with atorvastatin, patients were retrospectively divided into 2 groups: 40 people who reached the target level of LDL–C (highly effective therapy, HET) and 37 patients who did not reach the target level of LDL–C (relatively effective therapy, RET). **Results.** In patients who reached the target LDL–C level, the initial BNP values were 115,2 pg/ml, with the regression by 34,5% at follow-up ($p = 0,03$). There was no significant change in the RET group. In the HET group, a decrease in IMT, an improvement in distensibility parameters, a decrease in local PWV and stiffness index of common carotid arteries, were found. Based on the 6-minute walk test, only patients in HET group showed an increase in exercise tolerance after 24th week ($p = 0,04$). Also, individuals who did not reach the target LDL–C level, showed a decrease in the quality of life 27,4% ($p = 0,03$). Patients in the HET group showed no negative dynamics. **Conclusion.** We showed that at the long-term follow-up after STEMI, the achievement of the target LDL cholesterol values was accompanied by a significant improvement in the parameters of local rigidity of the main arteries, and a decrease in BNP level, as well as by more favorable course of CHF.

Key words: myocardial infarction, vascular stiffness, atorvastatin, heart failure, hypertension

For citation: Oleynikov VE, Khromova AA, Abramova EA, Salyamova LI, Babina AV, Tomashevsky NA. Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction atherosclerosis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):75–84. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-75-84

Введение

Всестороннее изучение механизмов этиопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) позволило успешно решать проблемы их лечения и профилактики. Однако, несмотря на значительные достижения, согласно прогнозам, кардиоваскулярная патология на глобальном уровне останется основной причиной смертности на следующие 20 лет [1]. Заболеваемость инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в европейских странах варьирует от 58 до 144 человек на 100 тысяч населения в год [2]. Известно, что одним из важнейших компонентов лечения ИМпST является коррекция липидного обмена. Снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к прямо пропорциональному снижению сердечно-сосудистого риска [3] и положительно сказывается на приверженности к лечению и отдаленном прогнозе.

Цель исследования — изучить влияние достижения целевых значений общего холестерина (ОХС) и ЛПНП на параметры локальной сосудистой ригидности и развитие симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ИМпST.

Материалы и методы

В открытое, одноцентровое, проспективное, сравнительное, контролируемое клиническое исследование было включено 80 больных ИМпST. Обследовано 68 мужчин (85%) и 12 женщин (15%), средний возраст $50,9 \pm 8,4$ года, индекс массы тела (ИМТ) $27,1 (24,5; 29)$ кг/м², уровни систолического и диастолического артериального давления — 115 (110; 125) и 76 (70; 80) мм рт. ст. соответственно; у 55% (69 человек) диагностирована артериальная гипертензия (АГ); 53% (66 пациентов) являлись курильщиками. Критериями включения в исследование были: возраст больных от 35 до 65 лет; 2–4-е сутки ИМпST; наличие гемодинамически значимого стеноза (более 50%) только одной венечной артерии (инфаркт-связанная артерия), подтвержденного результатами коронароангиографии.

Критериями исключения являлись: повторные и рецидивирующие острые инфаркты миокарда; гемодинамически связанный стеноз (более 50%) двух коронарных артерий и более, а ствола левой коронарной артерии — более 30%; тяжелые и/или пароксизмальные формы нарушения сердечного ритма и проводимости; ХСН в анамнезе III–IV функ-

ционального класса (ФК); неконтролируемая АГ; печеночная недостаточность или увеличение уровня билирубина более чем в 1,5 раза от нормальных значений; активные заболевания печени или повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза; хроническая болезнь почек выше 3А стадии; индивидуальная непереносимость статинов; тяжелые сопутствующие заболевания, исключающие возможность участия в исследовании.

Протокол исследования и первичная документация были одобрены локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Все больные до включения в программу подписывали информированное согласие. Идентификационный номер клинического испытания — NCT02590653 (clinicaltrials.gov).

Лечение в рамках исследования начинали в первые 24–96 часов от начала заболевания, длительность наблюдения и лечения составила 48 недель. Пациенты принимали Аторвастатин ТЕВА® 40–80 мг в сутки (производитель — Тева, Израиль).

Исследование, результаты которого описаны в данной статье, было начато в 2016 году, поэтому мы использовали Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий от 2016 года, где рекомендованы целевые значения ЛПНП для больных высокого сердечно-сосудистого риска менее 1,8 ммоль/л или снижение более чем на 50% от исходных значений.

На 7–9-е сутки ИМпST, 24-й и 48-й неделях лечения проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование: измерение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, ОХС, холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов, мозгового натрийуретического пептида (BNP). Оценку биохимических показателей проводили с использованием прибора OLYMPUS AU 400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония).

Локальную жесткость оценивали с помощью УЗИ общих сонных артерий с применением технологии высокочастотного сигнала RF. Исследование проводили согласно правилам Мангеймского протокола [4], применяли высокочастотный линейный датчик (13–14 МГц) ультразвукового сканера MyLab 90 (Esaote, Италия). Определяли следующие параметры: loc Psys — локальное систолическое давление, loc Pdia — локальное диастолическое давление, P (T1) — давление в локальной точке, AP — давле-

ние амплификации, CC — коэффициент поперечной податливости, DC — коэффициент поперечной растяжимости, индексы жесткости α и β , Aix — индекс аугментации, PWV — локальную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) [5].

С помощью Миннесотского опросника изучали прогрессирование симптомов ХСН и их влияние на качество жизни на 7–9-е сутки и через 48 недель [6].

Клинические симптомы ХСН у пациентов анализировали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация В. Ю. Мареева, 2000) на 7–9-е сутки и через 48 недель. Результаты соответствовали: I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов [6].

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

Для статистической обработки результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При параметрическом распределении значения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для анализа связанных и несвязанных групп применяли критерий Стьюдента. При непараметрическом характере распределения значения представлены медианой (Me) и интерквартильным разбросом в виде 25-й и 75-й процентов. Для проверки нулевой гипотезы использовали ранговый критерий Вилкоксона для связанных и критерий Манна–Уитни для несвязанных групп.

При использовании вышеуказанных статистических методов оценку статистической значимости данных проводили с помощью таблиц критических значений. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В ходе настоящего исследования выбыло три пациента по следующим причинам: смерть на 16-е сутки из-за разрыва миокарда; один больной умер на 10-м месяце наблюдения вследствие острой сердечной недостаточности и один пациент не соблюдал график посещения исследовательского центра.

В зависимости от эффективности лечения аторвастатином, а именно — достижения больными целевых значений ХС ЛПНП, с целью изучения динамики отдельных клинических, лабораторных параметров и показателей артериальной ригидности больные были разделены на 2 группы. 40 человек, достигших уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и/или снижения на 50 % от исходных показателей составили группу высокоэффективной терапии ВЭТ, больные, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП, объединены в группу относительно эффективной терапии ОЭТ — 37 человек. Следует отметить, что больные были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим и анамнестическим данным, а также по сопутствующей терапии (табл. 1).

Среди лиц, составивших группу ВЭТ, максимальную суточную дозу аторвастатина получали 26 (65 %) больных. Параметры липидного обмена и динамика BNP пациентов обеих групп представлены в таблице 2.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЦ ГРУПП ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНО ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Группа ВЭТ (n = 40)	Группа ОЭТ (n = 37)	p
Возраст, годы	51,4 ± 9,8	52,2 (49; 62)	с/н
Мужчины, n (%)	33 (82,5%)	32 (86,5%)	с/н
Женщины, n (%)	7 (17,5%)	5 (13,5%)	с/н
Масса тела, кг	82,3 (75; 91)	84,1 ± 12,6	с/н
Рост, см	172,9 ± 7,2	171,3 ± 9,2	с/н
ИМТ, кг/м ²	26,9 (25; 29)	28,2 ± 4,3	с/н
АГ, n (%)	25 (62,5%)	22 (59,5%)	с/н
Отягощенная наследственность, n (%)	12 (30%)	11 (29,7%)	с/н
Табакокурение, n (%)	33 (82,5%)	27 (72,9%)	с/н
САД, мм рт. ст.	114 (110; 120)	112,3 ± 10,2	с/н
ДАД, мм рт. ст.	75 (65; 75)	70 (65; 75)	с/н
ЧСС	67 ± 7,8	65 (60; 70)	с/н

Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; p — статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и 48-й неделей, с/н — статистически незначимые отличия.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА
В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Группа ВЭТ (n = 40)		P	Группа ОЭТ (n = 37)		P
	7–9-е сутки	48 недель		7–9 сутки	48 недель	
ОХС, ммоль/л	6,2 ± 1,4	3,5 ± 0,8	0,01	5,7 ± 1,1	4,1 (3,7; 4,8)	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,4)	1,1 (1,0; 1,3)	0,01	1,2 (0,99; 1,4)	1,2 ± 0,3	с/н
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,3 (2,9; 5,2)	2,0 ± 0,5	0,01	3,5 (1,8; 4,0)	2,8 (2,5; 3,2)	0,01
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,7; 1,7)	1,2 (0,9; 1,5)	с/н	1,1 (0,6; 1,6)	1,5 ± 0,5	с/н
BNP, пг/мл	115,2 (42,8; 144,2)	75,4 (16,8; 89)	0,03	101,8 (46; 137,5)	78,2 (20,2; 74,8)	с/н

Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; BNP — мозговой натрийуретический пептид; p — статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и 48-й недель, с/н — статистически незначимые отличия.

Таблица 3

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ
И ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Группа ВЭТ		P	Группа ОЭТ		P
	7–9-е сутки	48-я неделя		7–9-е сутки	48-я неделя	
ТКИМ, мм	724,3 ± 125,3	602,5 ± 109,7	0,0001	697 (581; 832)	681,2 ± 134,9	с/н
DC, 1/кПа	0,02 (0,02; 0,03)	0,03 (0,025; 0,04)	0,02	0,02 (0,01; 0,025)	0,02 (0,02; 0,025)	с/н
СС, мм ² /кПа	0,90 ± 0,28	0,93 ± 0,31	с/н	0,87 (0,69; 1,1)	0,98 ± 0,42	с/н
Индекс α	4,2 (3,8; 5,4)	3,1 (2,5; 4,8)	0,01	5,1 (4,7; 6,2)	4,8 (4,5; 5,9)	с/н
Индекс β	8,4 (7,6; 10,2)	7,4 (5,9; 8,1)	0,01	9,3 (7,1; 11,1)	8,6 (6,9; 10,9)	0,02
PWV, м/с	7,1 (6,2; 7,9)	5,4 (4,3; 6,8)	0,03	7,6 (6,8; 8,7)	7,4 (6,5; 8,2)	с/н
loc Psys, мм рт. ст.	104,4 ± 9,2	107,5 (102,3; 112)	с/н	106,8 ± 12,1	109,2 ± 11,7	с/н
loc Pdia, мм рт. ст.	70 (70; 80)	75 (70; 80)	с/н	70 (65; 80)	79,5 (75; 80)	0,03
P (T1), мм рт. ст.	102,4 (95; 107,2)	103,1 ± 10,4	с/н	100,4 (96,8; 107,5)	104,8 ± 11,6	с/н
AP, мм рт. ст.	1,7 (1,1; 3,5)	4,2 (2,8; 7,1)	0,0001	2,4 (1,2; 4,3)	6,1 ± 2,9	0,0001
Aix, %	1,4 (–1,1; 2,9)	4,7 (3,2; 6,5)	0,0001	1,7 ± 3,9	5,1 ± 2,9	0,0003

Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; DC — коэффициент поперечной растяжимости; СС — коэффициент поперечной податливости; PWV — локальная скорость распределения пульсовой волны; loc Psys — локальное систолическое давление; loc Pdia — локальное диастолическое давление; P (T1) — давление в локальной точке; AP — давление амплификации; Aix — индекс аугментации; p — статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и 48-й недель, с/н — статистически незначимые отличия.

Показатели триглицеридов в обеих группах до начала исследования были в пределах нормы и к моменту завершения наблюдения значимо не изменились. Однако в группе с достижением целевых значений липидов низкой плотности уровень ХС ЛПВП снизился на 7,8% (p < 0,01). Уровень BNP у больных группы ОЭТ до начала лечения составил 101,8 пг/мл, через 48 недель — 78,2 пг/мл, значимой динамики не выявлено. У больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП, исходные значения BNP составили 115,2 пг/мл, в результате лечения — 75,4 пг/мл, снижение данного лабораторного показателя

отмечено с 24-й недели (p = 0,04), а к окончанию наблюдения выявлен регресс на 34,5% (p = 0,03).

Доказано, что величина ТКИМ является важным индикатором, характеризующим риск развития сердечно-сосудистых осложнений. УЗИ общих сонных артерий с применением технологии RF позволяет с высокой точностью проводить измерение данного показателя вследствие высокой разрешающей способности и оператор-независимости методики.

Закономерным и вполне объяснимым результатом лечения является регресс ТКИМ именно у больных с целевыми и более низкими значениями атероген-

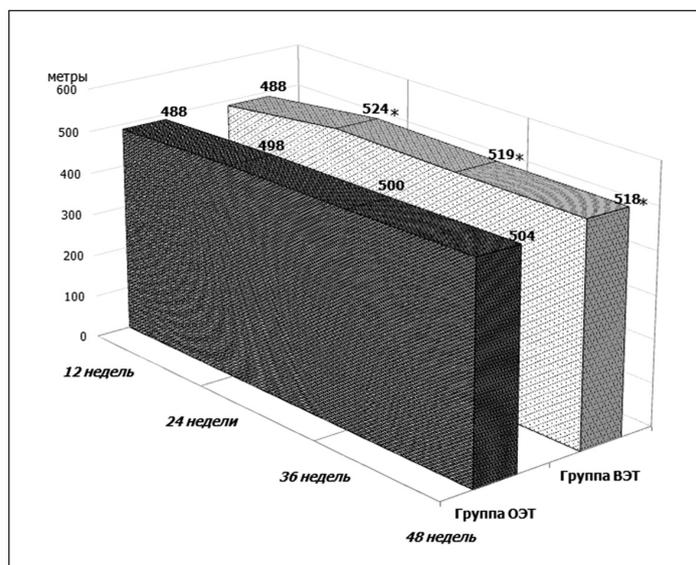
ных липидов на фоне лечения. Растяжимость артериальной стенки, локальная СРПВ, а также индексы, отражающие истинную сосудистую жесткость, значимо изменились только в группе ВЭТ (табл. 3).

По результатам теста с 6-минутной ходьбой не зарегистрировано изменения дистанции пройденного расстояния в группе ОЭТ, больные группы ВЭТ продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке уже с 24-й недели ($p = 0,04$) (рис. 1).

При изучении результатов Миннесотского опросника у лиц, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, зарегистрировано снижение качества жизни на 27,4% ($p = 0,03$). У пациентов группы ВЭТ отрицательной динамики не отмечено.

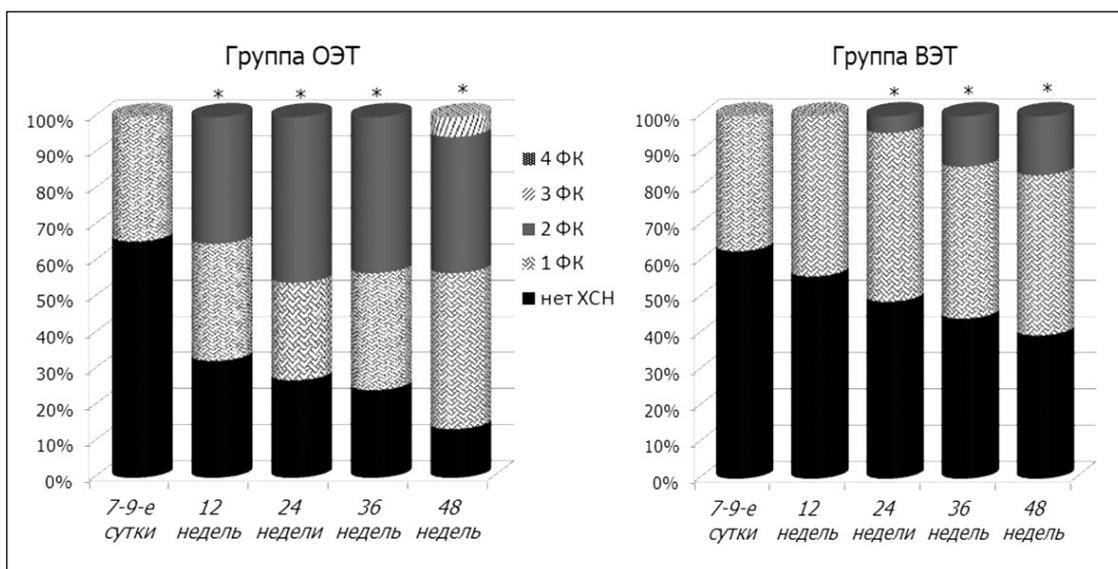
При оценке клинических симптомов ХСН по ШОКС в группе ОЭТ на 7–9-е сутки ИМпСТ выявлен в среднем 1 (0; 1,5) балл; через 24 недели наблюдения — 1 (0; 2) балл ($p > 0,05$), и к окончанию терапии — 2 (1; 3) балла ($p = 0,01$). У больных

Рисунок 1. Дистанция пройденного расстояния по результатам теста с 6-минутной ходьбой у пациентов в группах высокоэффективной и относительно эффективной терапии



Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; * — $p < 0,05$ — значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и последующими визитами.

Рисунок 2. Значения шкалы оценки клинического состояния у пациентов групп высокоэффективной и относительно эффективной терапии



Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; * — $p < 0,05$ — значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и последующими визитами.

группы ВЭТ средний уровень баллов не претерпевал значимой динамики и составил исходно 1 (0; 1), через 24 недели — 1 (1; 2), к 48-й неделе наблюдения — 1 (1; 2) балл. Подробная характеристика функциональных классов ХСН в группах сравнения представлена на рисунке 2.

Обсуждение

ССЗ занимают лидирующие позиции среди причин смертности в развитых странах мира. В Европе более 4 миллионов человек в год погибает от болезней сердца, сосудов и их осложнений. Благодаря внедрению современных методов ранней диагностики, инвазивных и медикаментозных способов лечения многие больные выживают после первого эпизода ССЗ, но пожизненно находятся в группе очень высокого риска рецидивов. Данные многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП у пациентов вышеуказанной группы напрямую связано с клинически и статистически значимым снижением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [7, 8]. Этим обусловлена методология настоящего исследования с разделением пациентов с ИМпСТ на группы в зависимости от влияния аторвастатина на уровень ХС ЛПНП. Метаанализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований с участием более 170 000 пациентов указывает на то, что при уменьшении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л отмечено снижение смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ — на 20%, риска развития коронарных осложнений — на 23%, инсульта — на 17% [9].

Исходно в группе ВЭТ выявлены более высокие абсолютные значения атерогенных липидов (табл. 2) и более значимый регресс этих показателей через 12 месяцев лечения. В целом по группе ВЭТ уровень ХС ЛПНП снизился на 2,1 ммоль/л (–52,5%) в абсолютных значениях ($p < 0,01$). У больных группы ОЭТ регресс составил 0,71 ммоль/л (–20,4%, $p < 0,01$). Полученные нами результаты свидетельствуют о дозозависимом влиянии статинов на уровень ХС ЛПНП, так как в группе ВЭТ 65% больных получали максимальную суточную дозу аторвастатина. Вышеописанные результаты согласуются с рекомендациями, подтверждающими прямо пропорциональную зависимость дозы, степени снижения ХС ЛПНП и сердечно-сосудистого риска [10].

Данные литературных источников об изменении концентрации ХС ЛПВП при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы неоднозначны. В ряде исследований показано, что ловастатин и правастатин повышают уровень ХС ЛПВП на 10%, симвастатин — на 14%, аторвастатин — на 2–4% и может даже снижать

уровень ХС-ЛПВП. Существуют исследования, из которых следует, что статины, которые менее эффективны в снижении уровня ХС ЛПНП (флувастатин), оказывают более выраженное влияние на концентрацию ХС ЛПВП. В соответствии с этой гипотезой аторвастатин в малых дозах повышает уровень ХС ЛПВП, но способен уменьшать их концентрацию при интенсивной терапии [11, 12]. Нами выявлена подобная закономерность: в группе ВЭТ, наряду со значимым снижением ОХС и ЛПНП, уровень ХС ЛПВП через 12 месяцев наблюдения уменьшился на 0,09 ммоль/л (–7,8%, $p < 0,05$), средние значения в группе составили 1,07 (1,0; 1,29) ммоль/л.

Известно, что увеличение артериальной жесткости независимо от других факторов влечет за собой риск развития сердечной недостаточности [4, 5]. Изначально, при возрастании жесткости сосудистой стенки, повышается постнагрузка на миокард, вследствие чего сначала развивается диастолическая дисфункция, далее — гипертрофия стенок левого желудочка и диастолическая сердечная недостаточность. Повышение жесткости магистральных сосудов приводит к смещению отраженной волны из диастолы в позднюю систолу, что влечет за собой уменьшение диастолического давления, и, следовательно, ухудшение коронарной перфузии [13]. Описанные выше процессы у больного ИМпСТ лишь усугубляются вследствие включения множества механизмов компенсации — активации компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гиперсимпатикотонии, в ответ на острое снижение ударного объема и сердечного выброса [14].

Результаты исследований позволяют предположить, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска реализуют свое влияние через изменение эластических свойств сосудистой стенки [15]. Поэтому оценка структурно-функциональных свойств крупных артерий может дать представление о воздействии одного или нескольких факторов на течение и прогноз постинфарктного периода.

СРПВ — основной параметр, по которому принято оценивать эластические свойства артерий. Исследование, проведенное Н. Tomiyama и соавторами (2005), показало, что СРПВ у больных острым коронарным синдромом, измеренная при поступлении в стационар, является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [16].

Было выявлено, что СРПВ в сонной артерии у больных ИМпСТ через 12 месяцев значительно снизилась на 16% ($p < 0,05$) в группе с целевыми значениями ХС ЛПНП.

Изучению параметров каротидной жесткости при ИБС посвящено исследование ARIC [17], включившее 15 792 человек в возрасте от 45 до 64 лет. До-

казано, что показатели ригидности сонных артерий хуже у больных с наличием ИБС по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста.

В настоящем исследовании были детально изучены параметры локальной жесткости сонных артерий. Выявлено, что независимо от достижения целевых значений атерогенных липидов у всех больных очень высокого сердечно-сосудистого риска улучшилась растяжимость сонных артерий, оцененная по коэффициенту поперечной растяжимости — DC, уменьшился индекс жесткости β , а также локальный индекс аугментации и давление аугментации в сонной артерии.

Развитие ХСН у больных после перенесенного ИМпСТ определяет прогноз, продолжительность и качество жизни, так как увеличивает заболеваемость и смертность в 3–4 раза [6]. В рамках Фремингемского исследования было продемонстрировано, что высокая концентрация холестерина в крови ассоциирована с высоким риском развития ХСН [6, 18]. Назначение статинов больным с уже имеющейся коронарной патологией, помимо коррекции липидного обмена, приводило к снижению частоты развития ХСН на 9–45% [19, 20]. Результаты нескольких проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют, что более интенсивная терапия ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы на 27% снижала частоту госпитализаций в связи с развитием симптомов сердечной недостаточности у пациентов с ИБС без ХСН в анамнезе [21].

В последние годы публикуются весьма спорные данные о пользе статинов при ХСН [22]. Однако есть целый ряд эффектов, объясняющих их воздействие на патофизиологические механизмы ХСН и способных повлиять на симптомы и прогноз. Одним из них является улучшение функции эндотелия, как следствие — восстановление его барьерной функции, вазодилатация, уменьшение ишемии сердца и почек. Помимо этого, антитромботическое, противовоспалительное, антипролиферативное действие способствуют регрессу гипертрофии миокарда и замедлению атерогенеза [23].

Для контроля симптомов и тяжести ХСН у больных ИМпСТ применяли анализ уровня BNP и тест с 6-минутной ходьбой. Выявлено, что достижение и поддержание целевых значений ХС ЛПНП, возможно, обусловили регресс объективных параметров развившейся после ИМпСТ ХСН. По данным Миннесотского опросника, эффективная липидснижающая терапия сопровождалась улучшением качества жизни пациентов. Снижение качества жизни у пациентов, не достигших целевых значений ХС ЛПНП, связано с неудовлетворенностью больных социально-экономическими аспектами и их участи-

ем в жизни семьи и друзей, а также снижением положительного эмоционального восприятия жизни у данных больных.

В группе ВЭТ зарегистрированы статистически значимое уменьшение показателя BNP и увеличение толерантности к физической нагрузке уже через 24 недели, с сохранением достигнутого результата на 48-й неделе наблюдения.

Исследована зависимость СРПВ от степени тяжести ХСН. Более высокие показатели СРПВ выявлены у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой здоровых лиц, параллельно с этим уменьшение артериальной растяжимости и прогрессивное снижение податливости были сопряжены с усилением тяжести ХСН [21, 22].

Достижение целевых значений атерогенных липидов в нашем исследовании сопровождалось значимым улучшением свойств сосудистой стенки. Регресс локальной СРПВ и увеличение растяжимости магистральных артерий, очевидно, опосредованно повлияли на качество жизни больных после ИМпСТ, что подтверждено результатами тестирования больных с использованием Миннесотского опросника и оценки тяжести ХСН по шкале ШОКС.

Ретроспективный анализ результатов ШОКС в обеих группах продемонстрировал практически одинаковое соотношение больных с I ФК ХСН и пациентов, у которых симптомы ХСН отсутствовали (рис. 2). На 24-й неделе наблюдения среди пациентов с ОЭТ у 50% установлен II ФК ХСН, в группе с достижением целевых значений липидов их было менее 10% ($p < 0,05$). Через 2 года лечения в группе ОЭТ число таких больных снизилось до 38%, а в группе ВЭТ, напротив, выросло до 20%. Однако в группе менее эффективной терапии появились лица (10%), клиническая картина ХСН которых соответствовала III ФК. Через 48 недель доля больных, у которых отсутствовали проявления ХСН в группе высокоэффективной терапии, составила 35%, в то время как у пациентов с менее эффективной терапией статинами данный параметр приближался к 10%.

Заключение

Одной из важнейших задач при лечении пациентов с ИМпСТ является успешная вторичная профилактика, подразумевающая назначение препаратов, воздействующих на патогенетические механизмы ИБС и эффективный контроль их применения. В настоящем исследовании показано, что достижение целевых значений ХС ЛПНП у больных, перенесших ИМпСТ, в отдаленном периоде сопровождалось не только значимым улучшением параметров локальной

ригидности магистральных артерий и снижением уровня BNP, но и более благоприятным течением развившейся ХСН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html (2015).
- Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST — 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103–158. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158. [The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russ J Cardiol.* 2018; 23(5):103–58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158. In Russian].
- Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75–80.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
- Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6):8–158. doi:10.18087/cardio.2475. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8–158. doi:10.18087/cardio.2475. In Russian].
- Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;5(145):7–77. DEUjj7mi5N67b6LYZPapyoV8Ek8hdNL1Vy. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russ J Cardiol.* 2017;5(145):7–77. DEUjj7mi5N67b6LYZPapyoV8Ek8hdNL1Vy. In Russian].
- 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. *Lancet.* 2015;385(9976):1397–405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581–590. doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62027-3
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–1681. doi:10.1016/s0140-6736(10)61350-5
- Crouse J, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tobert J. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1. *Am J Cardiol.* 1999;83(10):1476–1477.
- Eckardstein A, Assmann G. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? *Curr Opin Lipidol.* 2000;11(6):627–637.
- Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H et al. 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. *Circulation.* 2004;110(9):1061–1068.
- Fox K, Dabbous O, Goldberg R, Pieper K, Eagle K, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J.* 2006;333(7578):1091–1099.
- Lerman A, Zeiger A. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005;111(3):363–368.
- Tomiyama H, Kojima Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2005;69(7):815–822.
- Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2003;34(3):623–631.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1349–1357.
- Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, Ambrosy AP, Mentz RJ, Konstam MA et al. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(4):574–581.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):482–487.
- Yoon CH, Youn TJ, Ahn S, Choi DJ, Cho GY, Chae IH et al. Korean Heart Failure Registry. Low serum total cholesterol level is a surrogate marker, but not a risk factor, for poor outcome in patients hospitalized with acute heart failure: a report from the Korean Heart Failure Registry. *J Card Fail.* 2012;18(3):194–201.
- Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther.* 2003;99(1):95–112.
- May HT, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD, Bair TL, Campbell BA et al. Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels, and statin therapy to survival in heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):653–658.

Информация об авторах

Олейников Валентин Элиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», e-mail: oleynikov@gmail.com.

Хромова Ангелина Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», e-mail: Hromova-a.a@yandex.ru;

Абрамова Евгения Александровна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», e-mail: melnikova1910@gmail.com;

Салямова Людмила Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Бабина Анастасия Вячеславович — аспирант ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Томашевский Никита Андреевич — студент ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет».

Author information

Valentin E. Oleynikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: oleynikof@gmail.com;

Angelina A. Khromova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: hromova-a.a@yandex.ru;

Evgenia A. Abramova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: melnikova1910@gmail.com;

Lyudmila I. Salyamova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Anastasiya V. Babina, MD, Postgraduate Student, Penza State University;

Nikita A. Tomashevsky, Medical Student, Penza State University.