

## ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ АРТЕРИЙ И МАРКЕРОВ АНГИОПАТИИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

© Михин В.П.<sup>1</sup>, Воротынцева В.В.<sup>1</sup>, Громнацкий Н.И.<sup>1</sup>, Аникин В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

<sup>2</sup> Тверской государственный медицинский университет (ТГМУ)

Россия, 170100, Тверская область, г. Тверь, улица Советская, д. 4

**Цель работы** – определить сравнительную эффективность аторвастатина и розувастатина в отношении отдельных биохимических и функциональных маркеров ремоделирования сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска.

**Материалы и методы.** В исследование включено 140 больных артериальной гипертензией (АГ) II стадии, II-III степени тяжести, продолжительность болезни от 5 до 12 лет, которые на фоне гипотензивной терапии (эналаприл 20-40 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг, метопролол 100-150 мг/сут) получали аторвастатин 20 мг/сут в течение 1 года, в последующем он был заменен на розувастатин 10, 20, 40 мг/сут. Дозовый режим определялся достижением целевого уровня холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП).

**Результаты.** Прием аторвастатина в течение 1 года сопровождался снижением величины сердечно-сосудистого индекса (CAVI) на 14,4%, индекса аугментации (AI) – на 10,3%. Замена аторвастатина на розувастатин сопровождалась дальнейшим снижением величины CAVI: на 10,8% (20 мг/сут) и 14,4% (40 мг/сут). Применение аторвастатина в течение 1 года сопровождалось снижением как С-реактивного белка (СРБ) (на 26,0%), так и остеопонтин (ОП) (на 22,8%). Дальнейшее снижение концентрации СРБ к 18 мес терапии розувастатином регистрируется при применении средних и высоких доз (20-40 мг/сут). Различия в выраженности изменений уровня СРБ между группами достоверны ( $P < 0,05$ ). Уровень ОП в сравнении с началом применения розувастатина снизился на 32,9%. Различия в степени снижения ОП при приеме розувастатина между группами достоверны ( $P < 0,05$ ).

**Заключение.** Розувастатин в различных дозовых режимах при длительном применении у больных артериальной гипертензией с высоким сосудистым риском снижает содержание в крови СРБ и ОП, величину CAVI, AI и превосходит по своей эффективности аторвастатин 20 мг/сут.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; атеросклероз; С-реактивный белок (СРБ); остеопонтин (ОП).

**Михин Вадим Петрович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: [mikhinvp@yandex.ru](mailto:mikhinvp@yandex.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Воротынцева Валерия Вадимовна** – аспирант кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5715-4452. E-mail: [leravorotyntseva@yandex.ru](mailto:leravorotyntseva@yandex.ru)

**Громнацкий Николай Ильич** – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-0107-6707. E-mail: [gromnackijni@kursksmu.net](mailto:gromnackijni@kursksmu.net)

**Аникин Виктор Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: [propedeo@mail.ru](mailto:propedeo@mail.ru)

Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) в нашей стране, более 44% взрослого населения по данным ЭССЕ РФ [8], повышенного давления как ключевого фактора сердечно-сосудистого риска [10] ставят борьбу с гипертензией в разряд ведущих принципов профилактики фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Одним из важных направлений профилактики сердечно-сосудистой смертности у больных с АГ служит коррекция факторов риска, в частности, достижения в сыворотке крови целевого уровня концентрации атерогенных липидов, в первую очередь холестерина (ХС) и его фракции в липопротеидах низкой плотности [1, 27]. Поражение сосудистого русла с развитием атеросклеротических процессов у пациентов с АГ обусловлено не только накоплением ХС в сосудистой стенке, но и неспецифи-

ческими воспалительными процессами, ведущими к нарушениям как функциональной активности сосудистого эндотелия, так и эластичности сосудистой стенки, что в свою очередь усугубляет повышение систолического давления, а также «инициирует» развитие и прогрессирование атеромы. Наряду с оценкой С-реактивного белка (СРБ), служащего важным показателем сосудистого риска [7], продолжается поиск более специфичных маркеров сосудистого ремоделирования при АГ.

Одним из новых информативных параметров, характеризующих патологическое сосудистое ремоделирование при АГ, является остеопонтин (ОП) – матрично-клеточный гликопротеид [12], полиморфизм промотора которого ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа [14], а его уровень тесно

взаимосвязан с интенсивностью кальцификации атеромы и стабильностью ее поверхности [24]. Установлено, что высокий уровень альдостерона и ангиотензина II разбалансирует регуляторные механизмы поддержания физиологического уровня белка [23], что приводит к инициации пролиферации гладкомышечных клеток и деградации эластической мембраны меди артерий, и рассматривается как начальная стадия васкулярного ремоделирования. Повышение ОП ассоциируется с гипертрофией меди артериол клубочкового аппарата сосудов петли Генле, пролиферацией мезангиоцитов, что приводит к дальнейшему прогрессированию канальцевой дисфункции, формированию нефроангиосклероза при хронической болезни почек (ХБП) на фоне АГ [16, 18, 28]. Описана положительная корреляция содержания ОП с риском возникновения аневризм абдоминального отдела аорты [16], что позволяет рассматривать ОП как один из важных маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования [19, 26].

При АГ индекс аугментации (AI) и скорость пульсовой волны, характеризующие эластичность сосудистой стенки, могут выступать в качестве маркеров раннего поражения сосудистой стенки как органа-мишени, а также быть чувствительным критерием эффективности фармакотерапии. Особую значимость в оценке состояния жесткости стенки магистральных артерий имеет индекс САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), нивелирующий влияние уровня АД на измерение жесткости сосудистой стенки и позиционирующийся как маркер «истинной артериальной жесткости» [1, 13].

Ведущей группой препаратов для фармакологической коррекции уровня ХС в крови служат статины. Однако наряду с этим статины, благодаря имеющимся плеотропным эффектам, способны уменьшать сосудистую жесткость при атеросклерозе [2].

Однако сравнительная эффективность различных статинов по их воздействию на эластичность сосудистой стенки, влияние дозовых режимов на указанные параметры не изучались, а выбор статинов при высоком сосудистом риске, в клинической практике, первую очередь, определяется гиполипидемической эффективностью препарата без учета его воздействия на сосудистую стенку. Если способность статинов снижать уровень СРБ является очевидной, то характер их воздействия на уровень ОП является малоизученным. Учитывая, что уровень маркеров воспаления тесно взаимосвязан с характером дисфункции сосудистого эндотелия, представляется целесообразным провести комплексную оценку воздействия статинов на маркеры ремоделирования сосудистой стенки у пациентов высокого сосудистого риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 140 больных АГ II стадии, II-III степени тяжести, в возрасте от 45 до 59 лет ( $55,4 \pm 4,3$ , мужчин – 118, женщин – 22), продолжительность болезни от 5 до 12 лет, риск (по SCORT) высокий или очень высокий. При включении в исследование больным в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения был назначен аторвастатин 20 мг/сут, который они получали в течение 1 года, но не достигли целевой уровень ХС и ХС ЛНП [3]. В связи с чем аторвастатин был заменен на розувастатин 10 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня ХС и ХСЛНП в течение 4-х недель, доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут, а при недостижении целевого уровня ХС и ХСЛНП в течение последующих 4-х недель доза увеличивалась до 40 мг/сут (26 больных). Продолжительность лечения розувастатином и наблюдения составляла 18 мес., при этом дозу 10 мг/сут получали 90 пациентов, 20 мг/сут – 24 человека, 40 мг/сут – 26 больных. В 2-х случаях для достижения целевого уровня липидов лечение было дополнено эзатимабом 10 мг/сут, но из исследования эти пациенты были исключены.

В качестве гипотензивной терапии больные получали эналаприл 20-40 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг, при недостижении целевого АД лечение дополнялось метопрололом 100-150 мг/сут, дозовые режимы определялись эффективностью терапии. Для повышения приверженности к лечению при включении в исследование и каждые 6 мес. в процессе наблюдения с больными проводились индивидуальные беседы о значимости непрерывной гиполипидемической и гипотензивной терапии, необходимости достижения целевых значений липидного профиля и АД, обучение по использованию таблиц SCORE.

Наряду с определением в крови концентрации ХС, ХСЛНП, других параметров липидного фона, а также аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (не превышала 3-кратного увеличения верхней границы нормы), креатинфосфокиназы (не превышала более 5 верхних границ норм), в крови оценивали концентрацию СРБ и ОП до начала лечения статинами, перед назначением розувастатина, через 6, 12 и 18 мес от начала приема розувастатина.

Уровень СРБ определяли на анализаторе «Vitalab Flexor E» высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы VCM Diagnostics. Содержание ОП определялось методом ИФА при 405 нм (чувствительность – 0,110 нг/мл).

Таблица 1

Table 1

Параметры эластичности сосудистой стенки, величина коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия у больных АГ высокого и очень высокого риска на фоне терапии статинами (M±m), N=140 (N1=90; N2=24; N3=26)

Parameters of the elasticity of the vascular wall, the value of the coefficient of vascular endothelium dysfunction in patients with high and very high arterial hypertension (AH) risk during statin therapy (M±m), N=140 (N1=90; N2=24; N3=26)

Показатель Index	Группы больных Patient groups	Срок наблюдения Observation period				
		Исходно Initially	1 год лечения аторвастатином 1 year of treatment with atorvastatin	6 мес. лечения розувастатином 6 months treatment with rosuvastatin	12 мес. лечения розувастатином 12 months treatment with rosuvastatin	18 мес. лечения розувастатином 18 months treatment with rosuvastatin
R-CAVI (cardio-ankle vascular index on the right limbs)  сердечно- лодыжечный сосудистый индекс на правых конечностях	вся группа whole group n=140	7.24±0.18	6.18±0.18*	5.96±0.14*	5.83±0.13*^	5.70±0.14*^
	розувастатин 10 мг/сут. rosuvastatin 10 mg/day n=90	7.21±0.15	6.08±0.10*	6.02±0.09*	5.98±0.13*^	5.81±0.14*^
	розувастатин 20 мг/сут. rosuvastatin 20 mg/day n=24	7.34±0.16	6.41±0.14*	6.01±0.08*^	5.72±0.08*^	5.67±0.08*^
	розувастатин 40 мг/сут. rosuvastatin 40 mg/day n=26	7.26±0.14	6.32±0.11*	5.70±0.07*^	5.41±0.07*^	5.37±0.07*^
АГ (augmenta- tion index)  индекс аугментации	вся группа whole group n=140	1.36±0.05	1.22±0.04*	1.11±0.04*^	1.04±0.03*^	1.01±0.03*^
	розувастатин 10 мг/сут. rosuvastatin 10 mg/day n=90	1.34±0.05	1.19±0.04*	1.08±0.03*^	1.02±0.03*^	1.01±0.03*^
	розувастатин 20 мг/сут. rosuvastatin 20 mg/day n=24	1.38±0.04	1.26±0.03*	1.13±0.02*^	1.09±0.02*^	1.07±0.03*^
	розувастатин 40 мг/сут. rosuvastatin 40 mg/day n=26	1.39±0.03	1.29±0.03*	1.17±0.02*^	1.05±0.02*^	0.97±0.02*^

Примечание: \* – p<0,05 – достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии аторвастатином, ^ – p<0,05 – достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

Note: \* – p < 0.05 – significance of the difference between the initial values and those obtained during therapy with atorvastatin, ^ – p < 0.05 – significance of the difference with the value after using atorvastatin.

Параметры жесткости магистральных артерий определялись методом объемной сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с расчетом кардио-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI= $\ln k^2(\ln \text{САД}/\text{ДАД}) \times \text{СПВ}^2$ , где СПВ –

скорость пульсовой волны) и индекса аугментации (AI).

Нормальность распределения подтверждалась расчетом коэффициента асимметрии, эксцесса, критерием Колмогорова-Смирнова. Дан-

ные представлялись в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая исследуемых величин,  $m$  – ошибка репрезентативности. Доверительные границы составляли  $p < 0,05$ . Достоверность отличий сравниваемых групп оценивалась с использованием критерия  $\chi^2$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходного уровня параметров жесткости сосудистой стенки у включенных в исследование больных АГ высокого и очень высокого риска показал (табл. 1) наличие у всех пациентов повышенного в сравнении со здоровыми лицами уровня R-CAVI и AI [5], что характерно для пациентов с ремоделированием сосудистой стенки. При этом значимых различий между пациентами, ретроспективно распределенными на группы в зависимости от эффективной дозы розувастатина, не обнаружено. Прием аторвастатина в течение 1 года сопровождался снижением величины R-CAVI на 14,4%, AI – на 10,3%. Замена аторвастатина на розувастатин и последующая терапия препаратом в нескольких дозовых режимах сопровождалась дальнейшим снижением величины R-CAVI: при приеме розувастатина 20 и 40 мг/сут соответственно к 6 мес на 6,3% и на 9,2%, к 12 мес на 10,8% и 14,4%, и в дальнейшем до 18 мес с сохранением на достигнутом уровне. Различия между группами по динамике величины R-CAVI достоверны ( $p < 0,05$ ). Применение розувастатина в дозе

10 мг/сут не сопровождалось дальнейшим снижением величины R-CAVI.

Изменения значения AI на фоне терапии розувастатином были однонаправленными, зависели от дозы препарата, но проявлялись при всех дозовых режимах розувастатина. При приеме розувастатина 10 мг 20 и 40 мг/сут, соответственно, величина AI снизилась к 6 мес. на 9,2%, на 10,3% и на 9,3%, к 12 мес на 14,3%, на 13,5% и на 18,6%. К 18 мес. терапии лишь применение розувастатина 40 мг/сут привело к дальнейшему снижению величины AI (на 23,1%), при других дозовых режимах значения AI сохранялись на достигнутом уровне. При этом достоверные различия в выраженности динамики AI в зависимости от дозового режима наблюдались только при лечении розувастатином 40 мг/сут к 12 и 18 мес ( $P < 0,05$ ) (рис. 1).

Оценка содержания СРБ и ОП у включенных в исследование больных показала их высокий уровень в крови (табл. 2), что закономерно при высоком сердечно-сосудистом риске [6]. Применение аторвастатина в течение 1 года сопровождалось снижением как СРБ (на 26,0%), так и ОП (на 22,8%). При замене аторвастатина на розувастатин наблюдалось дальнейшее снижение уровня СРБ: при приеме препарата по 10, 20 и 40 мг/сут величина СРБ в сравнении с началом применения розувастатина снизилась к 6 мес., соответственно на 11,7%, на 11,0% и на 24,7%, к 12 мес. на 13,2%, на 21,7% и на 37,0%, к 18 мес на 13,9%, на 35,3% и на 42,1%. Обращает внимание, что дальнейшее снижение концентрации СРБ

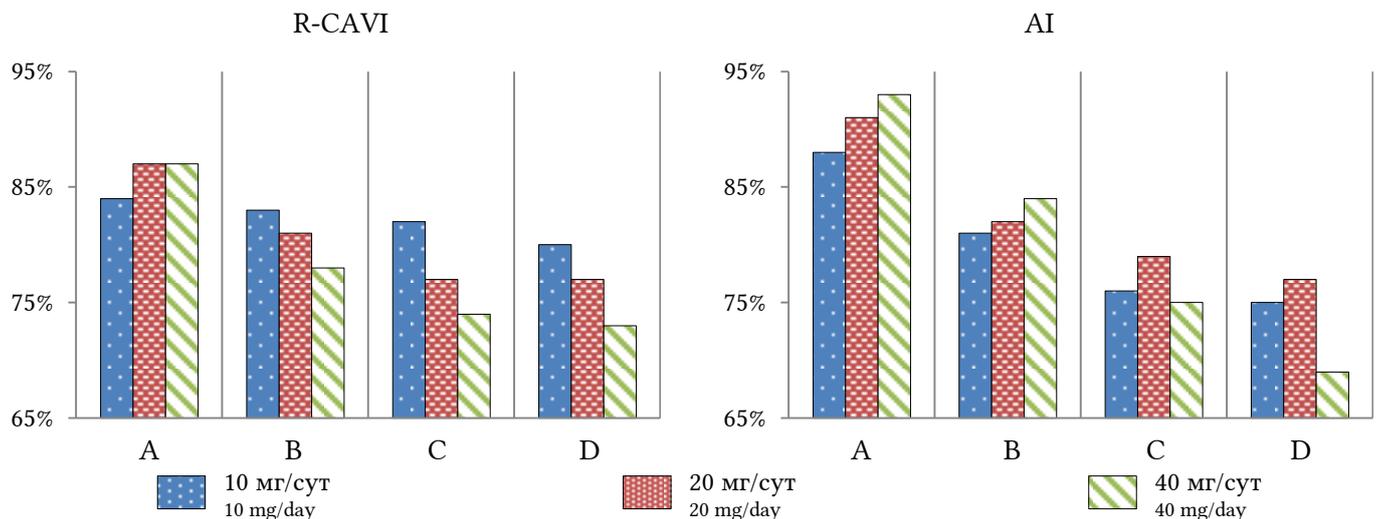


Рис. 1. Изменение величины R-CAVI и AI у больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии розувастатином в различных дозовых режимах.

Примечание: А – аторвастатин (1 год терапии), В – розувастатин (6 мес. терапии), С – розувастатин (12 мес. терапии), D – розувастатин (18 мес. терапии).

Fig. 1. Changes in the value of the cardio-ankle vascular index (CAVI) and augmentation index (AI) in hypertensive patients with high and very high CVR during therapy with rosuvastatin in various dose regimens.

Note: A – atorvastatin (1-year therapy); B – rosuvastatin (6-month therapy), C – rosuvastatin (12-month therapy), D – rosuvastatin (18-month therapy).

Таблица 2

Table 2

Содержание СРБ и ОП в крови больных АГ высокого риска на фоне терапии статинами (M±m),  
N=140 (N1 =90; N2 =24; N3=26)

The content of C-reactive protein (CRP) and osteopontin (OP) in blood of high-risk hypertensive patients treated with statins (M±m),  
N = 140 (N1 = 90; N2 = 24; N3 = 26)

Показатель Index	Группы больных Patient groups	Срок наблюдения Observation period				
		Исходно Initially	1 год лечения аторвастатином 1 year of treatment with atorvastatin	6 мес. лечения розувастатином 6 months treatment with rosuvastatin	12 мес. лечения розувастатином 12 months treatment with rosuvastatin	18 мес. лечения розувастатином 18 months treatment with rosuvastatin
СРБ, мг/л CRB, mg/l	вся группа whole group n=140	3.66±0.14	2.74±0.12*	2.36±0.09*^	2.22±0.10*^	2.08±0.08*^
	розувастатин 10 мг/сут. rosuvastatin 10 mg/day n = 90	3.67±0.13	2.73±0.11*	2.41±0.09*^	2.37±0.09*^	2.35±0.08*^
	розувастатин 20 мг/сут. rosuvastatin 20 mg/day n = 24	3.52±0.12	2.81±0.12*	2.50±0.10*^	2.20±0.08*^	1.83±0.06*^
	розувастатин 40 мг/сут. rosuvastatin 40 mg/day n = 26	3.76±0.13	2.70±0.11*	2.03±0.10*^	1.70±0.06*^	1.4±0.05*^
ОП, нг/мл OP, ng/ml	вся группа whole group n=140	62.6±2.3	48.3±1.7*	40.8±1.6*^	37.9±1.4*^	36.3±1.6*^
	розувастатин 10 мг/сут. rosuvastatin 10 mg/day n=90	62.4±2.2	48.7±1.7*	42.4±1.8*^	40.2±1.5*^	39.1±1.6*^
	розувастатин 20 мг/сут. rosuvastatin 20 mg/day n=24	64.7±2.1	48.9±1.5*	40.1±1.4*^	36.7±1.3*^	32.1±1.4*^
	розувастатин 40 мг/сут. rosuvastatin 40 mg/day n=26	61.2±2.1	46.5±1.6*	35.8±1.4*^	31.2±1.2*^	30.3±1.3*^

*Примечание:* \* – p<0,05 – достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии аторвастатином, ^ – p<0,05 – достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

*Note:* \* – p <0.05 – significance of the difference between the initial values and those obtained during therapy with atorvastatin, ^ – p <0.05 – significance of the difference with the value after using atorvastatin.

к 12 и 18 мес. терапии розувастатином регистрировалось в результате применения средних и высоких доз (20-40 мг/сут). Различия в выраженности изменений уровня СРБ между группами достоверны (P<0,05).

Изменения содержания ОП в крови также зависели от дозы розувастатина: соответственно при 10, 20 и 40 мг/сут уровень ОП в сравнении с началом применения розувастатина снизился к 6 мес. на 12,9%, на 18,0% и на 23,0%,

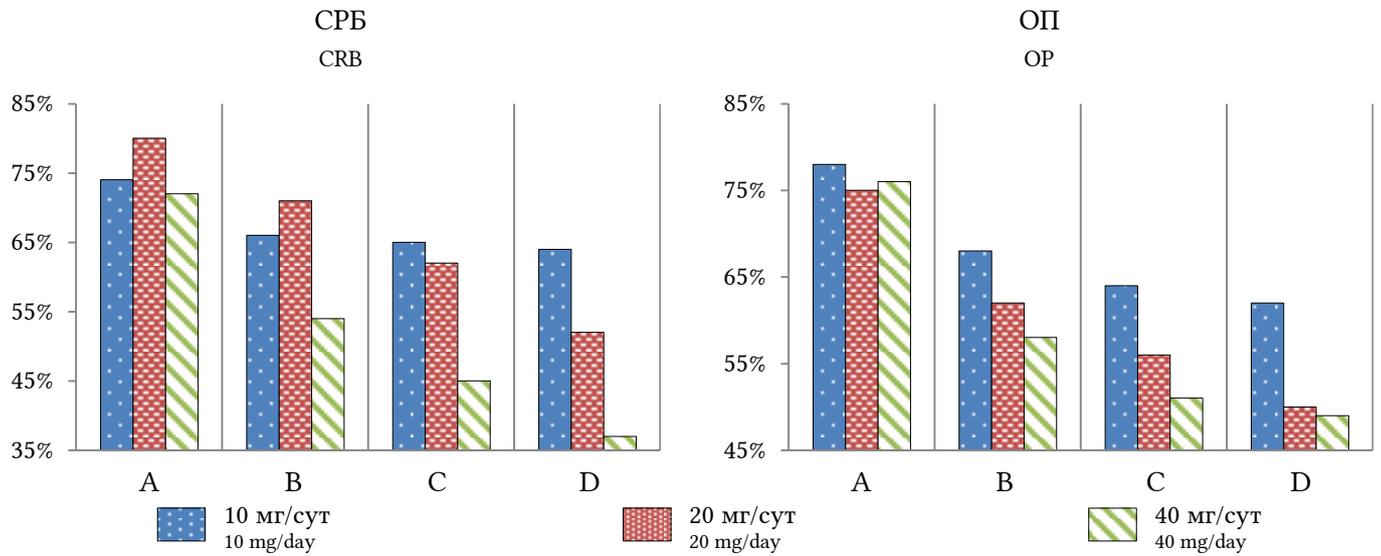


Рис. 2. Содержание СРБ и ОП в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии розувастатином в различных дозовых режимах.

Примечание: А – аторвастатин (1 год терапии), В – розувастатин (6 мес. терапии), С – розувастатин (12 мес. терапии), D – розувастатин (18 мес. терапии).

Fig. 2. The content of C-reactive protein (CRP) and osteopontin (OP) in the blood serum of high-risk hypertensive patients treated with rosuvastatin in various dose regimens.

Note: A – atorvastatin (1-year therapy); B – rosuvastatin (6-month therapy), C – rosuvastatin (12-month therapy), D – rosuvastatin (18-month therapy).

к 12 мес. на 17,4%, на 24,9% и на 32,9%, к 18 мес. параметр сохранялся на достигнутом уровне. Различия в степени снижения ОП при приеме розувастатина между группами достоверны ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

Результаты длительного наблюдения за больными АГ с высоким сердечно-сосудистым риском, получавших статины, свидетельствуют о том, что розувастатин оказывает более выраженное действие на показатели жесткости сосудистой стенки, чем аторвастатин. Указанные изменения параметров жесткости под влиянием розувастатина носят дозозависимый характер и проявляются при использовании средних и высоких доз розувастатина.

Полученные результаты свидетельствуют о комплексном ангиопротективном эффекте статинов, прежде всего, розувастатина, одним из путей реализации которого может служить способность препарата уменьшать не только активность воспалительного процесса в сосудистой стенке, о чем свидетельствует снижение уровня СРБ, но и свойство уменьшать содержание в крови ОП, регулирующего пролиферативные процессы в интиме и меди сосудистой стенки и влияющего через систему металлопротеиназ на баланс деградации эластина и коллагена [6]. Наши результаты по противовоспалительным эффектам аторвастатина и розувастатина, манифестирующиеся уменьшением СРБ, согласуются с отдельными работами и метаанализом [25, 14]. Содержание ОП в крови тесно

взаимосвязано со степенью воспаления и выраженностью ангиопатии, в частности при сахарном диабете I типа прогрессирование ангиопатии ассоциируется с высоким уровнем ОП и гликозилированного ОП [11] и активностью макрофагов в сосудистой стенке [19, 22], а также со степенью миокардиальной ишемии, развивающейся вследствие локальной гиперкоагуляции в области дестабилизировавшихся атером [29]. Вместе с тем уровень и динамика ОП в крови больных с сердечно-сосудистым риском в настоящее время рассматривается как ранний чувствительный маркер формирования мультифокального атеросклероза [9]. Поэтому зафиксированное нами дозозависимое снижение ОП, ассоциируемое и со снижением параметров жесткости сосудистой стенки, свидетельствует о более выраженной способности розувастатина уменьшать проатерогенное ремоделирование сосудистой стенки при сердечно-сосудистом риске. При этом противовоспалительные эффекты статинов могут быть обусловлены и их антиоксидантными свойствами, так как свободные радикалы инициируют экспрессию ОП [20, 21] и стимулируют воспаление.

Результаты работы позволяют раскрыть механизмы реализации способности розувастатина инициировать деремоделирование сосудистой стенки при АГ и объяснить необходимость использования средних и высоких доз препарата для коррекции ангиопатии при АГ.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Розувастатин при длительном применении у больных артериальной гипертензией с высоким сосудистым риском уменьшает жесткость сосудистой стенки, снижает содержание в крови СРБ и ОП.

2. Розувастатин превосходит аторвастатин по способности инициировать процессы ремоделирования сосудистой стенки при АГ.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) в последней редакции от октября 2013 г. (Форталеза, Бразилия)), было одобрено Этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 11.11.2013), от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милиагин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. [Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Y.A., Sumin A.N. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
2. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. Концепция сосудистого возраста: роль в оценке риска и выборе терапии. *Медицинский совет*. 2019;(21):51–57 [Gilyarevskiy R.S., Goldsmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M., Zakharova G.Yu., Sinitsina I.I. Vascular age concept: role in assessing risk and choosing therapy. *Meditinskiy sovet*. 2019;(21):51–57 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-51-57
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7–122 [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(2):134–143 [Milyagin V.A., Komissarov V.B. Modern methods of evaluation of vascular stiffness. *Arterial hypertension*. 2010;16(2):134–143 (in Russ.)]
6. Михин В.П., Воротынцева В.В., Жилыева Ю.А., Черныгина М.А., Громнацкий Н.И., Сушеня О.А. Гиполипидемическая терапия сегодня. Новые задачи и возможности статинов. *Медицинский совет*. 2018;(5):48–53 [Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Zhilyaeva Yu.A., Chernyatina M.A., Gromnatsky N.I., Sushenya O.A. Hypolipidemic therapy today. New challenges and opportunities of statines. *Meditinskiy sovet*. 2018;(5):48–53 (in Russ.)]
7. Мусихина Н.А., Петелина Т.И., Еменева И.В., Дьячков С.М. Биохимические маркеры воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом. *Атеросклероз*. 2019;15(3):56–61 [Musikhina N.A., Petelina T.I., Emeneva I.V., Dyachkov S.M. Biochemical markers of inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2019;15(3):56–61 (in Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20190305
8. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2602 [Shalnova S.A., Drapkina O.M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(3):2602 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2602
9. Agah E., Zardoui A., Saghadzadeh A., Ahmadi M., Tafakhori A., Rezaei N. Osteopontin (OPN) as a CSF and blood biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190252. DOI: 10.1371/journal.pone.0190252
10. Alderman M.H., Madhavan S., Ooi W.L., Cohen H., Sealey J.E., Laragh J.H. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1991;324(16):1098–1104. DOI: 10.1056/NEJM199104183241605
11. Barchetta I., Alessandri C., Bertocchini L., Cimini F.A., Taverniti L., Di Franco M., Fraioli A. et al. Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with

- dysmetabolic profile. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):187–192. DOI: 10.1530/EJE-15-0791
12. Cho H.J., Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11(3):206–213. DOI: 10.1007/s11883-009-0032-8.
  13. de las Fuentes L., Gu C.C., Mathews S.J., Reagan J.L., Ruthmann N.P., Waggoner A.D., Lai C.F., Towler D.A. et al. Osteopontin promoter polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):954–960. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.005.
  14. Diamantis E., Kyriakos G., Quiles-Sanchez L.V., Farmaki P., Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(3):209–216. DOI: 10.2174/1573403X13666170426104611
  15. Gauer S., Hauser I.A., Obermüller N., Holzmann Y., Geiger H., Goppelt-Strube M. Synergistic induction of osteopontin by aldosterone and inflammatory cytokines in mesangial cells. *J Cell Biochem.* 2008;103(2):615–623. DOI: 10.1002/jcb.21433
  16. Golledge J., Muller J., Shephard N., Clancy P., Smallwood L., Moran C., Dear A.E., Palmer L.J. et al. Association between osteopontin and human abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(3):655–660. DOI: 10.1161/01.ATV.0000255560.49503.4e
  17. Ibata J., Sasaki H., Kakimoto T., Matsuno S., Nakatani M., Kobayashi M., Tatsumi K., Nakano Y. et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(2):265–270. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.12.016
  18. Lea W.B., Kwak E.S., Luther J.M., Fowler S.M., Wang Z., Ma J., Fogo A.B., Brown N.J. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. *Kidney Int.* 2009;75(9):936–944. DOI: 10.1038/ki.2009.9
  19. Lee G.S., Salazar H.F., Joseph G., Lok Z.S.Y., Caroti C.M., Weiss D., Taylor W.R., Lyle A.N. Osteopontin isoforms differentially promote arteriogenesis in response to ischemia via macrophage accumulation and survival. *Lab Invest.* 2019;99(3):331–345. DOI: 10.1038/s41374-018-0094-
  20. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):613–622. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311577
  21. Lyle A.N., Joseph G., Fan A.E., Weiss D., Landázuri N., Taylor W.R. Reactive oxygen species regulate osteopontin expression in a murine model of postischemic neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(6):1383–1391. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248922
  22. Oyama M., Kariya Y., Kariya Y., Matsumoto K., Kanno M., Yamaguchi Y., Hashimoto Y. Biological role of site-specific O-glycosylation in cell adhesion activity and phosphorylation of osteopontin. *Biochem J.* 2018;475(9):1583–1595. DOI: 10.1042/BCJ20170205
  23. Sakurabayashi-Kitade S., Aoka Y., Nagashima H., Kasanuki H., Hagiwara N., Kawana M. Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice. *Atherosclerosis.* 2009;206(1):54–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.039
  24. Shibasaki M., Wang J.G., Figueiredo J.L., New S.E., Quillard T., Goettsch C., Koga J., Sonoki H. et al. Pitavastatin Reduces Inflammation in Atherosclerotic Plaques in Apolipoprotein E-Deficient Mice with Late Stage Renal Disease. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138047. DOI: 10.1371/journal.pone.0138047
  25. Sinha S., Eddington H., Kalra P.A. Vascular calcification: lessons from scientific models. *J Ren Care.* 2009;35 Suppl 1:51–56. DOI: 10.1111/j.1755-6686.2009.00065.x
  26. Szalay G., Sauter M., Haberland M., Zuegel U., Steinmeyer A., Kandolf R., Klingel K. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ Res.* 2009;104(7):851–859. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.193805
  27. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
  28. Zahradka P. Novel role for osteopontin in cardiac fibrosis. *Circ Res.* 2008;102(3):270–272. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.170555
  29. Zhu Q., Luo X., Zhang J., Liu Y., Luo H., Huang Q., Cheng Y., Xie Z. Osteopontin as a Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke. *Curr Drug Deliv.* 2017;14(6):766–772. DOI: 10.2174/1567201814666161116162148

Поступила в редакцию 20.10.2020

Подписана в печать 21.12.2020

---

**Для цитирования:** Михин В.П., Воротынцева В.В., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Изменения эластичности сосудистой стенки артерий и маркеров ангиопатии на фоне длительной терапии статинами больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(4):37–45. DOI: 10.21626/vestnik/2020-4/05

---

## CHANGES IN THE ELASTICITY OF THE VASCULAR WALL OF ARTERIES AND MARKERS OF ANGIOPATHY ON THE BACKGROUND OF LONG STATIN THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

© Mikhin V.P.<sup>1</sup>, Vorotyntseva V.V.<sup>1</sup>, Gromnatsky N.I.<sup>1</sup>, Anikin V.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

<sup>2</sup> **Tver State Medical University (TSMU)**

3, Sovetskaya St., Tver, Tver region, 170100, Russian Federation

**Objective.** To determine the comparative effectiveness of atorvastatin and rosuvastatin in relation to individual biochemical and functional markers of vascular wall remodeling in patients with arterial hypertension of high cardiovascular risk.

**Materials and methods.** The study included 140 patients with stage II of arterial hypertension (AH), II-III degree of severity with the duration of the disease from 5 to 12 years, who, against the background of antihypertensive therapy (enalapril 20-40 mg/day, indapamide retard 1.5 mg, metoprolol 100-150 mg/days) received atorvastatin 20 mg/day for 1 year, subsequently it was replaced by rosuvastatin 10, 20, 40 mg / day. The dose regimen was determined by achieving the target level of cholesterol (CS) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

**Results.** Taking atorvastatin for 1 year was accompanied by a decrease in the value of the cardio-ankle vascular index (CAVI) by 14.4%, the augmentation index (AI) – by 10.3%. The replacement of atorvastatin with rosuvastatin was accompanied by a further decrease in the R-CAVI value: by 10.8% (20 mg/day) and 14.4% (40 mg/day). The use of atorvastatin for 1 year was accompanied by a decrease in both C-reactive protein (CRP) (by 26.0%) and osteopontin (OP) (by 22.8%). A further decrease in the concentration of CRP by 18 months of rosuvastatin therapy is recorded when using mean and high doses (20-40 mg/day). Differences in the severity of changes in CRP level between the groups were significant ( $p < 0.05$ ). The level of OP in comparison with the beginning of rosuvastatin decreased by 32.9%. Differences in the degree of reduction of OP when taking rosuvastatin between the groups were significant ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion.** Rosuvastatin in various dosage regimens with long-term use in patients with arterial hypertension with a high vascular risk reduces the content of CRP and OP in blood, reduces the CAVI and the AI, and is more effective than 20 mg atorvastatin a day.

**Keywords:** arterial hypertension; atherosclerosis; C-reactive protein (CRP); osteopontin (OP).

**Mikhin Vadim P.** – DM, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: [mikhinvp@yandex.ru](mailto:mikhinvp@yandex.ru) (correspondence author)

**Vorotyntseva Valeria V.** – Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5715-4452. E-mail: [leravorotyntseva@yandex.ru](mailto:leravorotyntseva@yandex.ru)

**Gromnatskiy Nikolai I.** – DM, Professor of Department of the Internal Diseases No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0107-6707. E-mail: [gromnackijni@kursksmu.net](mailto:gromnackijni@kursksmu.net)

**Anikin Viktor V.** – DM, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Medicine, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: [propedeo@mail.ru](mailto:propedeo@mail.ru)

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (adopted in June 1964 (Helsinki, Finland), with the latest version dated October 2013 (Fortaleza, Brazil)); the study was approved by the Ethical Committee of Kursk State Medical University (Protocol No. 8 dated November 11, 2013), and a voluntary informed consent for study participation was obtained from every patient.

Received 20.10.2020

Accepted 21.12.2020

**For citation:** Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Gromnatsky N.I., Anikin V.V. Changes in the elasticity of the vascular wall of arteries and markers of angiopathy on the background of long statin therapy in patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(4):37–45. DOI: 10.21626/vestnik/2020-4/05