

УДК 616.12-008.331.1+616.13-004.6+616.133
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.2229>

Н-тип артеріальної гіпертензії: зв'язок з атеросклерозом сонних артерій

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – визначити зв'язок артеріальної гіпертензії (АГ) та гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) з наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях.

Матеріали і методи. Робота виконана в рамках дослідження ХІПСТЕР в Україні. У дослідження залучено 40 пацієнтів з АГ I і II ступеня (середній рівень офісного систолічного (САТ) / діастолічного (ДАТ) артеріального тиску – (155,88/92,60±1,63/1,43) мм рт. ст.). Вік хворих становив 26–74 роки, у середньому (55,85±2,09) року. Пацієнтів з рівнем гомоцистеїну ≥ 10 мкмоль/л визначали як пацієнтів з ГГЦ (Н-тип АГ). Жорсткість судин встановлювали за швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ). Пацієнтів обстежували на початку та через 6 місяців лікування. Наявність атеросклерозу сонних артерій визначали на початку та через 12 місяців спостереження.

Результати та обговорення. Виявлено, що офісний САТ у пацієнтів з АГ Н-типу на початку і через 6 місяців лікування був вищим порівняно з пацієнтами без ГГЦ ((156,45±1,04) проти (152,55±1,41) мм рт. ст. на початку ($p<0,05$) і (130,65±0,96) проти (126,97±1,08) мм рт. ст. через 6 місяців ($p<0,05$)). Пацієнти з АГ Н-типу порівняно з пацієнтами без ГГЦ мали більш виражений ступінь інсулінорезистентності (індекс НОМА (4,27±0,18) проти (3,20±0,24) ум. од., $p<0,05$). У 56,7 % ($n=17$) пацієнтів з АГ Н-типу та у 40,0 % ($n=4$) пацієнтів з АГ без ГГЦ було виявлено атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях ($p<0,05$). Пацієнти з АГ Н-типу мали вищу поширеність атеросклерозу сонних артерій – площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 проти 26,7 % ($p<0,05$) та була більшою, ніж у пацієнтів із АГ без ГГЦ. Через 12 місяців нові атеросклеротичні бляшки було виявлено у 3 (10,0 %) пацієнтів із АГ Н-типу, а в групі осіб з АГ без ГГЦ не виявлено в жодного пацієнта. При проведенні регресійного аналізу рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження АТ на тлі терапії, а також із рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) та наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Рівень гомоцистеїну був пов'язаний із ШППХ після лікування ($\beta=0,307$; $p=0,001$), ХСЛПНЩ до лікування ($\beta=-1,501$; $p=0,017$), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування ($\beta=5,236$; $p=0,031$).

Висновки. Н-тип артеріальної гіпертензії асоціювався з наявністю атеросклеротичного стенозного ураження сонних артерій.

Ключові слова: Н-тип артеріальної гіпертензії, гіпергомоцистеїнемія, жорсткість судинної стінки, атеросклероз сонних артерій, стеноз.

Серцево-судинні захворювання є основними причинами смерті в усьому світі, а атеросклеротичне ураження сонних артерій є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань [1]. Стеноз екстракраніальних артерій є одним із найпоширеніших чинників виникнення ішемічного інсульту [2].

Окремі дослідження виявили, що артеріальна гіпертензія (АГ) та гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є

факторами ризику серцево-судинних захворювань та можуть підсилювати дію один одного [3–5]. Таким чином, АГ Н-типу, яка визначається як гіпертензія з підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі крові (≥ 10 мкмоль/л) [6, 7], останніми роками приділяється все більше уваги. Проте лише кілька досліджень оцінювали зв'язок між АГ Н-типу та ризиком розвитку атеросклерозу сонних артерій.

Рековець Оксана Леонідівна, к. мед. н.,
старш. наук. співр. відділу вторинних і легеневих гіпертензій
E-mail: recovets@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 21 серпня 2022 р.

За даними китайських дослідників, майже 75 % китайських пацієнтів з АГ мали ГГЦ [8]. Усе більше доказів того, що АГ та ГГЦ трапляються одночасно з атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях та можуть впливати на прогноз подальших серцево-судинних подій [9]. Ми припустили, що АГ у поєднанні з ГГЦ (Н-тип АГ) може мати зв'язок з атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях і в українській популяції хворих на АГ. Подібних досліджень в Україні не проводили. Ми досліджували взаємозв'язок Н-типу АГ та атеросклерозу сонних артерій. Це дослідження спрямоване на скринінг факторів ризику і допомагає запобігти розвитку серцево-судинних захворювань на ранній стадії. Однак додаткове значення поєднання АГ і ГГЦ та атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях для виникнення судинних подій залишається невідомим.

Мета роботи – визначити зв'язок артеріальної гіпертензії та гіпергомоцистемії з наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження було виконане в рамках багаточентрового дослідження ХІПСТЕР в Україні (відкрите клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан або комбінації з амлодипіном чи гідрохлоротіазидом (ГХТ) у лікуванні пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією) [10, 11].

У дослідження було залучено 40 пацієнтів з АГ I та II ступеня (середній рівень офісного систолічного (САТ) / діастолічного (ДАТ) артеріального тиску – (155,88/92,60±1,63/1,43) мм рт. ст.), частота серцевих скорочень (ЧСС) – (71,40±1,29) за 1 хв. Вік хворих становив 26–74 роки, у середньому (55,85±2,09) року.

Критерії залучення в дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років; АГ I та II ступеня згідно з класифікацією ESH/ESC 2018 р. за умови, що в кінці семиденного періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів середні значення артеріального тиску (АТ), виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, становили: офісний САТ ≥ 140 мм рт. ст., але < 180 мм рт. ст., ДАТ ≥ 90 мм рт. ст., але < 110 мм рт. ст.; відсутність критеріїв вилучення.

Критерії вилучення: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія (> 5,5 ммоль/л) або гіпокаліємія (< 3,5 ммоль/л), гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизмальні шлуночкові або

надшлуночкові тахікардії, персистентна синусова тахікардія (ЧСС понад 100 за 1 хв), атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг АГ, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм рт. ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ або АЛТ вище від верхньої межі норми у 3 рази), гостра або хронічна ниркова недостатність (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ < 30 мл/(хв·1,73 м²)), серцева недостатність II функціонального класу і вище (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), цукровий діабет, інфаркт міокарда в анамнезі строком менше ніж 6 місяців до моменту залучення в дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV функціонального класу (згідно з Канадською класифікацією) або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, морбідне ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²), виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця), прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Після семиденного періоду відміни всіх медикаментозних засобів пацієнти проходили початкове обстеження та розподіл методом сліпих конвертів на групи призначеної антигіпертензивної терапії. У кінці періоду відміни оцінювали повторно критерії залучення в дослідження. Якщо пацієнт відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення, то його залучали в дослідження.

Усім пацієнтам на початку дослідження і через 6 місяців у кінці періоду лікування проводили наведені нижче клінічні, лабораторні та функціонально-діагностичні обстеження: фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла і зросту, розрахунок ІМТ. ІМТ визначали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2, \text{кг/м}^2$.

Вимірювання офісного САТ і ДАТ проводили на початку дослідження та в кінці лікування. Вимірювання АТ проводили в кабінеті лікаря в положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 705IT (Omron HealthCare, Японія). ЧСС визначали після другого вимірювання. Застосована методика добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). ДМАТ проводили за допомогою апаратів АВРМ-04М (Meditech, Угорщина) або ВР-Lab, (BPLab

GmbH, Німеччина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний САТ, середньодобовий, денний, нічний ДАТ, ЧСС. Моніторинг проводили в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні і психоемоційні навантаження, та заповнювали щоденник.

Біохімічні аналізи виконувалися в сертифікованій в Україні лабораторії «Сінево». Забір венозної крові відбувався натще в пацієнтів після 8–10 годин голоду. Визначали рівень гомоцистеїну, креатиніну, калію, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) у сироватці крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, визначали розрахунково за формулою СКД-ЕРІ, затвердженою рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 [12].

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Пацієнтів зі збільшенням рівня гомоцистеїну (≥ 10 мкмоль/л) визначали як пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією (Н-тип АГ). Це обмеження було обрано на рівні 10 мкмоль/л відповідно до попередніх досліджень [4, 6]. Осіб, які не мали високого АТ та високого рівня гомоцистеїну, визначали як групу контролю. Рівень С-реактивного протеїну (С-РП) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу високої чутливості для кількісного визначення в сироватці крові.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) у М- та В-режимі за стандартним протоколом. Визначали: розмір аорти, лівого передсердя, кінцеводіастолічний розмір та кінцевосистолічний розміри лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми ЛШ та фракцію викиду ЛШ. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії, використання якої рекомендовано Європейським товариством гіпертензії та Європейським товариством кардіологів.

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) та центральний АТ визначали на апараті SphygmoCor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначати швидкість поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу (ШППХе) та м'язового типу

(ШППХм). ШППХ є вищою при більшій жорсткості стінки артерій, більшій їхній товщині, меншій густині крові та радіусі артерій. Для визначення ШППХ пульсова хвиля реєструється на проксимальній (спільна сонна) та дистальній (стегнова та променева) артеріях.

Вимірювання наявності атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях проводили за стандартною методикою за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) з визначенням товщини комплексу інтима – медіа сонних артерій. Усім пацієнтам проводили каротидну ультрасонографію загальної сонної артерії, внутрішньої та зовнішньої сонної артерії як справа, так і зліва, хребтової артерії, підключичної артерії на початку дослідження та через 12 місяців спостереження.

Тяжкість артеріального стенозу була класифікована на п'ять ступенів відповідно до діаметра артерії, а саме: стеноз $< 50\%$, стеноз $50\text{--}69\%$, стеноз $\geq 70\%$ до майже оклюзії, майже оклюзії та повна оклюзія. Ці значення були засновані на рекомендаціях Товариства радіологів на конференції ультразвукового дослідження [13]. У нашому дослідженні ми поставили діагноз атеросклеротичний стеноз сонних артерій, коли за допомогою доплерографії було виявлено стенотичне ураження будь-якого ступеня однієї або кількох артерій, включаючи екстракраніальну загальну сонну артерію, внутрішню, зовнішню сонну артерію, підключичну та хребцеву артерію.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. На основі отриманих показників було створено базу даних у системі програми IBM SPSS Statistics 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: M – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, r – коефіцієнт статистичної значущості. Статистично значущою вважали відмінність $p < 0,05$. Статистичну значущість результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t -критерію Стьюдента для середніх величин, кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатфакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 (хі-квадрат). Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

Таблиця

Порівняльна характеристика пацієнтів груп з АГ Н-типу та з АГ без гіпергомоцистеїнемії

Показник	Пацієнти з АГ Н-типу (n=30)	Пацієнти з АГ без ГГЦ (n=10)
Вік, роки	54,38±1,31	55,55±2,41
ІМТ, кг/м ²	30,72±0,39	28,34±0,69**
Тривалість АГ, роки	5,84±0,60	4,72±1,24
Куріння, n (%)	9 (30 %)	2 (20 %)
Гомоцистеїн, мкмоль/л		
До лікування	13,49±0,31	8,37±0,15*
Після лікування	12,04±0,34	9,17±0,57*
Оцінка за шкалою SCORE		
До лікування	2,72±0,39	1,66±0,31*
Після лікування	2,45±0,47	1,05±0,33*
Офісний САТ, мм рт. ст.		
До лікування	156,45±1,04	152,55±1,41*
Після лікування	130,65±0,96	126,97±1,08*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.		
До лікування	93,34±0,86	94,11±1,23
Після лікування	80,68±0,71	81,24±1,94
Креатинін, мкмоль/л		
До лікування	85,74±1,96	75,11±3,41**
Після лікування	84,22±2,18	73,61±2,45**
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)		
До лікування	92,39±1,14	100,66±2,83*
Після лікування	90,66±1,30	94,87±1,32*
НОМА, ум. од.		
До лікування	4,27±0,18	3,20±0,24***
Після лікування	4,74±0,33	3,33±0,26***
ШППХе, м/с		
До лікування	10,64±0,09	10,20±0,11*
Після лікування	9,58±0,27	9,68±0,26
ШППХм, м/с		
До лікування	10,30±0,12	9,51±0,14*
Після лікування	8,68±0,21	8,70±0,22

Різниця показників між групами статистично значуща: * p<0,05; ** p≤0,01; *** p=0,001.

РЕЗУЛЬТАТИ

Середній вік залучених у дослідження хворих становив (55,85±2,09) року. Середня маса тіла – (87,30±2,77) кг. Середній ІМТ – (29,41±0,63) кг/м². Середні рівні офісного САТ і ДАТ на початку дослідження становили (155,88±1,63) мм рт. ст. та (92,60±1,43) мм рт. ст. відповідно. Середня офісна ЧСС – (71,40±1,29) за 1 хв. Середні рівні АТ при амбулаторному моніторингу для САТ – (139,37±1,49) мм рт. ст., для ДАТ – (82,47±1,84) мм рт. ст., добова ЧСС – (71,38±1,32) за 1 хв.

Аналіз структури призначення терапії показав, що на початку 95 % хворих приймали монотерапію у вигляді телмісартану в дозі 40 або 80 мг один раз на добу, згідно з дизайном дослідження. Через 24 тижні тільки у 35 % пацієнтів застосовували монотерапію. Інші 65 % хворих приймали подвійну комбіновану терапію телмісартаном у дозі 40–80 мг та амлодипіном у дозі 2,5–5 мг або потрійну комбіновану терапію – з додаванням ГХТ у дозі 12,5 мг один раз на добу (необхідність у подвійній або потрійній комбінації залежно від ступеня підвищення АТ для досягнення цільового рівня АТ визначав лікар). Основні результати

дослідження ХІПСТЕР ми опублікували раніше [10, 11].

Пацієнти з АГ Н-типу та з АГ без ГГЦ статистично значуще не відрізнялися за віком і тривалістю АГ (таблиця). При цьому пацієнти з АГ Н-типу мали статистично значуще вищі показники САТ при офісному вимірюванні на початку дослідження, більшу масу тіла, ІМТ. Так, офісний САТ у пацієнтів з АГ Н-типу на початку дослідження становив $(156,45 \pm 1,04)$ проти $(152,55 \pm 1,41)$ мм рт. ст. у пацієнтів без ГГЦ ($p < 0,05$). Наприкінці дослідження через 6 місяців лікування офісний САТ також був статистично значуще вищий у пацієнтів із ГГЦ порівняно з пацієнтами без ГГЦ: $(130,65 \pm 0,96)$ проти $(126,97 \pm 1,08)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ІМТ – $(30,72 \pm 0,39)$ проти $(28,34 \pm 0,69)$ кг/м² відповідно. Таким чином, пацієнти з АГ Н-типу гірше досягали цільових рівнів АТ на тлі лікування та в них початково були вищі показники АТ.

За оцінкою серцево-судинного ризику за шкалою SCORE пацієнти з АГ Н-типу також мали вищі показники як на початку, так і наприкінці дослідження, навіть при статистично значущому зниженні АТ та досягненні цільових рівнів АТ у більшості хворих.

Пацієнти з АГ Н-типу порівняно з пацієнтами без ГГЦ мали більш виражений ступінь інсуліно-резистентності (за індексом НОМА) як на початку, так і наприкінці лікування. Рівень креатиніну також був вищим у пацієнтів з АГ Н-типу як на початку дослідження, так і через 6 місяців лікування. Також пацієнти з АГ Н-типу мали менший рівень розрахункової ШКФ, хоча її величини в обох групах перебували в межах нормальних значень.

Рівень гомоцистеїну як до, так і після лікування був вищим у чоловіків, курців, у пацієнтів з більшим ІМТ та вищим рівнем офісного АТ. Рівень гомоцистеїну через 6 місяців лікування статистично значуще не змінився в групах лікування.

У 56,7 % ($n=17$) пацієнтів з АГ Н-типу та у 40,0 % ($n=4$) пацієнтів з АГ без ГГЦ було виявлено атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях ($p < 0,05$).

Пацієнти з наявністю атеросклеротичних бляшок були старші за віком, серед них було більше чоловіків, курців, а також вони мали вищі рівні ЗХС та ХСЛПНЩ. Пацієнти з АГ Н-типу мали більшу поширеність атеросклерозу сонних артерій: площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 % проти 26,7 % ($p < 0,05$) та була більшою, ніж у пацієнтів із АГ без ГГЦ. Не було суттєвих відмінностей у структурі бляшки між групами. Крім того, виявлено, що пацієнти в

групі з АГ Н-типу мали більшу максимальну товщину стінки сонної артерії ($(3,6 \pm 0,4)$ проти $(2,8 \pm 0,6)$ мм, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ.

Через 12 місяців нові атеросклеротичні бляшки було виявлено у 3 (10,0 %) пацієнтів із АГ Н-типу, а в групі осіб з АГ без ГГЦ їх не виявлено в жодного пацієнта. Коли провели більш детальний аналіз, було виявлено підвищення рівня гомоцистеїну в таких пацієнтів через 12 місяців, це були чоловіки, які курили, та в них були вищі рівні ЗХС та ХСЛПНЩ порівняно з пацієнтами цієї ж групи, в яких не розвинулися нові бляшки в сонних артеріях.

При проведенні регресійного аналізу рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження АТ на тлі терапії, а також із рівнем ХСЛПНЩ та наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Таким чином, рівень гомоцистеїну в нашому дослідженні виявився фактором, пов'язаним із жорткістю судин та атеросклеротичним ураженням судин, незалежно від рівня зниження АТ на тлі лікування. Ми спостерігали чіткий зв'язок між АГ Н-типу та появою атеросклеротичних бляшок ($p < 0,05$). Рівень гомоцистеїну був пов'язаний із ШППХ після лікування ($\beta=0,307$; $p=0,001$), ХСЛПНЩ до лікування ($\beta=-1,501$; $p=0,017$), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування ($\beta=5,236$; $p=0,031$).

ОБГОВОРЕННЯ

У хворих із АГ, які мають ГГЦ, тобто з так званою АГ Н-типу, виявлено вищі рівні АТ як до лікування, так і після лікування через 6 місяців.

Попередні дослідження показали, що АГ і ГГЦ є двома найважливішими факторами ризику інсульту [14–16] та пов'язані з розвитком повторних ішемічних інсультів [17–18]. А оскільки в Україні серед серцево-судинної смертності та захворюваності гостре порушення мозкового кровообігу займає провідні позиції, то виявлення та шляхи впливу на ГГЦ мають пріоритетне значення.

Jia Zhang та співавтори [19] досліджували зв'язок між АГ Н-типу та поширеністю безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. На початку дослідження 26,1 % пацієнтів мали АГ Н-типу. Протягом двох років спостереження у 10,73 % пацієнтів виявився безсимптомний стеноз екстракраніальних судин. Автори виявили, що АГ Н-типу є незалежним фактором ризику безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. У нашому дослідженні через 12 місяців спо-

стереження у 3 (10,0 %) пацієнтів з АГ Н-типу було виявлено нові атеросклеротичні бляшки і при цьому їх не виявлено в жодного пацієнта з групи АГ без ГГЦ. У нашому дослідженні у 56,7 % пацієнтів з АГ Н-типу було виявлено атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях та у 40,0 % (n=4) пацієнтів з АГ без ГГЦ (p<0,05) на початку дослідження. Ми встановили, що пацієнти з АГ Н-типу мали вищу поширеність атеросклерозу сонних артерій – площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 % проти 26,7 % (p<0,05) та була більшою, ніж у пацієнтів із АГ без ГГЦ.

Таким чином, ми бачимо, що наші дані збігаються з даними інших дослідників щодо частоти розвитку нових випадків атеросклерозу сонних артерій. Однак у нашому дослідженні у 75 % осіб (у 30 пацієнтів із 40) був виявлений Н-тип АГ, а за даними Jia Zhang та співавторів – у 26,1 %. Але в іншому дослідженні Н-тип АГ також був виявлений у 75 % пацієнтів з АГ [8].

Geng Qian та співавтори [20] вивчали зв'язок між рівнем гомоцистеїну, АТ та ШППХ. ШППХ статистично значуще і незалежно корелювала з ГГЦ. Також ШППХ була тим більшою, чим вищий рівень гомоцистеїну в плазмі крові був у пацієнтів з АГ. Автори роблять висновок, що високий АТ може сприяти посиленню жорсткості артерій у пацієнтів із ГГЦ.

У нашому дослідженні виявлено збільшення ШППХ у групі пацієнтів з АГ Н-типу порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ: (10,64±0,09) проти (10,20±0,11) м/с до лікування та (10,30±0,12) проти (9,51±0,14) м/с (p<0,05) після лікування через 6 місяців.

Lulu Chen та співавтори [21] вивчали взаємозв'язок ГГЦ із ШППХ і показали, що концентрація гомоцистеїну в сироватці крові позитивно асоціювалася із ШППХ та підвищеною жорсткістю артерій. Song Zhang та співавтори [22] вивчали зв'язок гомоцистеїну з артеріальною жорсткістю в осіб похилого віку. Автори порівнювали зміни рівня гомоцистеїну в сироватці крові з показниками жорсткості артерій (ШППХе та ШППХм) та виявили, що в осіб похилого віку рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався зі змінами жорсткості аорти. В іншому дослідженні оцінювали зв'язок між рівнем гомоцистеїну і ШППХ у мешканців села. Рівень гомоцистеїну був незалежно пов'язаний із ШППХ в осіб із м'якою АГ [23].

У нашій роботі вперше в Україні досліджено рівень гомоцистеїну в пацієнтів з АГ, його динаміку на тлі лікування та зв'язок із атеросклеротичним ураженням сонних артерій. Виявили, що підвищений рівень гомоцистеїну спостерігається у

75 % пацієнтів з АГ. Пацієнти з ГГЦ мали статистично значуще вищий рівень НОМА, показник інсулінорезистентності (індекс НОМА (4,27±0,18) проти (3,20±0,24) ум. од., p<0,05) порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ. Можливо, такий зв'язок обумовлений тим, що пацієнти з АГ Н-типу мали вищий ІМТ. Вперше в Україні виявили тісний зв'язок рівня гомоцистеїну з жорсткістю судинної стінки на тлі лікування в динаміці, причому асоціація була незалежною від зниження АТ на тлі терапії, а також вперше виявили зв'язок Н-типу АГ з атеросклерозом сонних артерій. Рівень гомоцистеїну був пов'язаний із ШППХе після лікування (β=0,307; p=0,001), ХСЛПНЩ до лікування (β=-1,501; p=0,017), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування (β=5,236; p=0,031). Такий зв'язок може пояснити патогенетичний механізм, чому гомоцистеїн розглядається як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ: його вплив асоційований зі збільшенням жорсткості артерій та атеросклерозом сонних артерій.

Синергічні ефекти АГ та ГГЦ можна пояснити тим фактом, що ГГЦ активує ангіотензинперетворювальний фермент шляхом пригнічення вироблення ендogenous сірководню, що посилює АГ [24–27]. Отже, коли АГ та ГГЦ поєднуються, вплив на атеросклероз може посилитися, що і було продемонстровано в нашому дослідженні більшим атеросклеротичним ураженням сонних артерій у пацієнтів з АГ Н-типу.

Обмеження дослідження. Невелика кількість пацієнтів, дослідження одноцентрове, не проводили аналіз структури бляшки за допомогою магнітно-резонансної томографії.

Перспективи. Подальші дослідження за участю більшої когорти пацієнтів та з тривалою динамікою рівня гомоцистеїну на тлі антигіпертензивного лікування пацієнтів із АГ і супутньою патологією, такою як ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, допоможуть розглянути перспективи впливу терапії на прогноз пацієнтів з АГ Н-типу. Поєднання Н-типу АГ та атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях може мати прогностичне значення для настання судинних подій.

ВИСНОВКИ

1. Н-тип артеріальної гіпертензії асоціювався з наявністю атеросклеротичного ураження сонних артерій та вищим рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Пацієнти з артеріальною гіпертензією Н-типу мали вищу поширеність ате-

росклерозу сонних артерій за площею атеросклеротичної бляшки при ультразвуковому дослідженні порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією без гіпергомоцистеїнемії.

2. Пацієнти з артеріальною гіпертензією Н-типу порівняно з пацієнтами без гіпергомоцистеї-

теїнемії мали більш виражений ступінь інсуліно-резистентності.

3. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався з жорсткістю судин, незалежно від рівня зниження артеріального тиску після лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея і проєкт дослідження, формування висновків, редагування статті – Ю.С.; збір матеріалу – О.Р., О.Т., С.К.; статистичний аналіз даних – О.Р., О.Т.; написання статті – О.Р.

Література

- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation*. 2001; 103(9):1245-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>
- Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:3071-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002551.
- Liu C, Sun X, Lin H, Zheng R, Ruan L, Sun Z, et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid artery atherosclerosis: a cross-sectional study in middle-aged Chinese population. *Nutrition*. 2018;53:115-9. doi: 10.1016/j.nut.2018.02.014.
- Wang H, Fan D, Zhang H, Fu Y, Zhang J, Shen Y. Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke. *Neurol Res*. 2006;28:25-30. doi: 10.1179/016164106X91834.
- Wald DS. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325(7374):1202-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- de Bree A, Mennen LI, Zureik M, Ducros V, Guillard J-C, Nicolas J-P, Emery-Fillon N, Blacher J, Hercberg S, Galan P. Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *Int J Cardiol*. 2006;113(3):332-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>.
- Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou S-M, Adamopoulos D, Gialernios T, Gymnopoulou E, Cokkinos D, Stefanadis C. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *J Human Hypertension*. 2009;24(3):183-9. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>.
- Zhang Q, Qiu D-X, Fu R-L, Xu T-F, Jing M-J, Zhang H-S, Geng H-H, Zheng L-C, Wang P-X. H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *Int J Environmental Res Public Health*. 2016;13(5):477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>.
- Zhou F, Hou D, Wang Y, Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine*. 2020;99(35):e21953. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021953>.
- Sirenko YuM, Rekovets OL, Svischenko EP, Ena LM, Torbas EA, Kushnir SM, Gulkevych OV, Mudruk IV. Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (hypotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (ah) (results of the hipster. *Hypertension*. 2017;(1.51):11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>.
- Sirenko YuM, Rekovets OL, Svischenko EP, Ena LM, Torbas EA, Kushnir SM, Gulkevych OV, Mudruk IV. Metabolic effects of the generic drug telmisartan (HYPotel) or its combination with S-amlodipine (Samlopin) or hydrochlorothiazide in the ThERapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (results of the HYPSTER-AH study). *Hypertension*. 2017;0(2.52):69-83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296>.
- de Boer IH, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, Liew A, Michos ED, Navaneethan SD, Olowu WA, Sadosky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Zoungas S, Lytvin L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98(4):839-48. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6. doi: 10.1148/radiol.2292030516.
- Zhang W, Sun K, Chen J, Liao Y, Qin Q, Ma A, Wang D, Zhu Z, Wang Y, Hui R. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clin Sci*. 2009;118(3):187-94. <https://doi.org/10.1042/cs20090142>.
- Xu G, Liu X, Wu W, Zhang R, Yin Q. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovasc Dis*. 2006;23(2-3):117-20. <https://doi.org/10.1159/000097047>.
- Aiyagari V, Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6): 637-46. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>.
- Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E.

- Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke*. 2009;40(4):1365–72. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>.
18. Leoo T, Lindgren A, Petersson J, von Arbin M. Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;25(3):254–60. <https://doi.org/10.1159/000113864>.
 19. Zhang J, Liu Y, Wang A, Wang D, Jiang R, Jia J, Chen S, Zhao X. Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. *Sci Rep*. 2018;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>.
 20. Qian G, Zeng L-H, Liu Y-Q, Cao F, Chen Y-D, Zheng M-L, Yang X-C, Xu X-P, Huo Y. Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population. *Blood Pressure*. 2015;24(6):340–6. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>.
 21. Chen L, Wang B, Wang J, Ban Q, Wu H, Song Y, Zhang J, Cao J, Zhou Z, Liu L, Cao T, Gao L, Guo H, Zhang T, Tang G, Huang X, Zhang Y, Li J, Huo Y, Cheng X. Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *J Clin Hypertension*. 2018;20(4): 686–93. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>.
 22. Zhang S, Bai Y-Y, Luo L-M, Xiao W-K, Wu H-M, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(1):32–8. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>.
 23. Qin X, Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *J Diabetes*. 2015;8(1):38–40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>.
 24. Wang K, Wang Y, Chu C, Hu J, Zheng W, Yan Y, Ma Q, Gao K, Yuan Y, Mu J. Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study. *Cardiology*. 2019;144(1-2):27–35. <https://doi.org/10.1159/000501742>.
 25. Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30:6–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn515>.
 26. Okura T, Miyoshi K, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Kukida M, Tanino A, Kudo K, Pei Z, Higaki J. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Sci Rep*. 2014;4:5663. <https://doi.org/10.1038/srep05663>.
 27. Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurology*. 2007;6:830–838. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70219-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70219-3).

H-type of arterial hypertension: connection with atherosclerosis of carotid arteries

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – determination of the relationship between arterial hypertension (AH) and hyperhomocysteinemia (H-Hcy) with the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries.

Materials and methods. Our research was carried out within the framework of the study HIPSTER in Ukraine. The study included 40 patients with I and II degrees of hypertension (average office systolic (SBP) / diastolic (DBP) BP – 155.88/92.60±1.63/1.43 mm Hg). The average age of the patients was 55.85±2.09 years. Patients with homocystein level ≥ 10 μmol/L were defined as patients with H-Hcy (H-type AH). The stiffness of blood vessels was determined by PWV. Patients were examined at the beginning, after 6 months of treatment. Determination of the presence of atherosclerosis of the carotid arteries was detected at the beginning and after 12 months.

Results and discussion. We found that office blood pressure in patients with H-type hypertension at the beginning and after 6 months of treatment was higher compared to patients without hypertension (156.45±1.04 mm Hg vs. 152.55±1.41 mm Hg at the beginning (p<0.05) and 130.65±0.96 mm Hg versus 126.97±1.08 mm Hg after 6 months (p<0,05)). Patients with H-type AH compared to patients without H-Hcy had a more insulin resistance (HOMA index 4.27±0.18 vs. 3.20±0.24 units, p<0.05). Atherosclerotic plaques in carotid arteries were found in 56.7 % (n=17) of patients with H-type hypertension and in 40.0 % (n=4) of patients with hypertension without H-Hcy (p<0.05 between groups). Patients with H-type AH had a higher prevalence of carotid atherosclerosis – atherosclerotic plaque area measured by NASCET was 43.4 % vs. 26.7 %, p<0.05, and was greater than in patients with AH without H-Hcy. 3 patients (10.0 %) with H-type AH developed new atherosclerotic plaques after 12 months, and no patients from the AH group without H-Hcy. After regression analysis, homocysteine was associated with PWV regardless of the reduction of blood pressure on the therapy, as well as with the level of LDL cholesterol and the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries. Homocysteine was associated with PWV after treatment (β=0.307, p=0.001), LDL cholesterol level before treatment (β=-1.501, p=0.017), and the presence of atherosclerotic of plaques in carotid arteries after treatment (β=5.236, p=0.031).

Conclusions. H-type of arterial hypertension was associated with the presence of atherosclerotic plaques of the carotid arteries.

Key words: H-type arterial hypertension, hyperhomocysteinemia, vascular stiffness, atherosclerotic stenosis of carotid arteries.