

На правах рукописи



Привалова Екатерина Алексеевна

**Сосудистое ремоделирование у пациентов
с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения
Периндоприлом**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель отдела

Кисляк Оксана Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» сентября 2022 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 по присуждению учёной степени кандидата медицинских наук при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2019 год ежегодно в мире от ССЗ умирает до 17,9 млн. человек, что составляет 31% всех случаев смерти в мире, 85 % этих смертей происходит в результате сердечного приступа и инсульта. В России от ССЗ ежегодно погибает 1 млн. человек, что составляет 49,9% от всех зарегистрированных смертей. Более 1 миллиарда человек в мире страдает артериальной гипертензией, глобальная распространённость которой будет расти и может достигнуть 1,5 миллиардов, заболевших к 2025 году. Артериальная гипертензия главный фактор риска сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий, когнитивных нарушений. Сахарный диабет является одним из самых агрессивных факторов риска для пациентов с ССЗ. На сегодняшний день 422 миллиона человек страдает сахарным диабетом, по прогнозу ВОЗ к 2030 году сахарный диабет станет седьмой по значимости причиной смерти во всём мире. Сахарный диабет 2 типа в последнее время часто называют «болезнью цивилизации». Современные технологии, снижение активности, высокоуглеводная пища, «сидячая работа» (ВОЗ: глобальный доклад по диабету) повышают риск развития сахарного диабет 2 типа. Люди, страдающие ССЗ в сочетании с такими факторами риска как артериальная гипертензия, СД, гиперлипидемия нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи в связи с тем, что относятся к высокому риску развития осложнений. В основе их возникновения лежит ремоделирование сосудистого русла в виде структурных и функциональных изменений артерий и капилляров. Важным маркёром сосудистого ремоделирования является повышение жёсткости артериальной стенки, что увеличивает риск осложнений ССЗ и определяет трудности лечения. В настоящее время жёсткость сосудистой стенки признана независимым фактором риска ССЗ и включена в перечень обязательного обследования пациентов с артериальной гипертензией. Существуют различные неинвазивные методы определения состояния сосудистой стенки: ультразвуковой метод, апplanationная тонометрия, лазерная флоуметрия, фотоплетизмография, артериальная тонометрия, компьютерная видеокапилляроскопия. Эндотелий играет первостепенную роль в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтеза факторов воспаления и их ингибиторов. Эндотелиальная дисфункция ключевое звено в патогенезе многих заболеваний. Доказана роль ДЭ в развитии таких хронических болезней как: артериальная гипертензия, атеросклероз, ХСН, ХОБЛ, ХБП. Одним из методов оценки степени эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования является определение содержания в крови биологически активных веществ, уровень которых коррелирует с их выраженностью – металлопротеиназы, ингибиторы

металлопротеиназ, фактор Виллебранда, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), эндотелин 1 и др. Это делает данное исследование актуальным как с научной, так и с практической стороны.

Степень разработанности темы исследования

С учётом значимой распространённости ГБ и СД, изучение влияния этих заболеваний на эндотелиальную функцию широко проводится во всём мире (Rahimi K, et al. JAMA 2015;). Изучение различных эндотелиальных факторов у пациентов с ГБ в том числе в сочетании с СД 2 типа имеет большую прогностическую значимость особенно в совокупности с оценкой влияния медикаментозного лечения. (Niemirska A, et al. Hypertens. 2016 Adam Harvey, et al. 2016). Значимость снижения АД для пациентов с ГБ И СД уже не однократно была доказана в исследованиях (Emdin SA, et al. JAMA 2015). Изучение морфо-функциональных показателей в сочетании с определением уровней биомаркеров, а так же оценка эффективности лечения ГБ в том числе в сочетании с СД 2 типа периндоприлом 10 мг/сут ранее не проводилось в Российской популяции.

Цель и задачи исследования

Изучить сосудистое ремоделирование на разных уровнях у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе с сахарным диабетом 2 типа на фоне 12-месячной терапией Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки.

Соответствующие задачи исследования следующие:

1. Изучить данные стандартного клинико-инструментального обследования, структурно-функциональные показатели ремоделирования сосудистого русла на различных уровнях методом фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у больных с ГБ с и без СД 2 типа.

2. Определить уровни биомаркеров (металлопротеиназы-9 (ММР-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМР-1), трансформирующего фактор роста бета-1 (TGF- $\beta 1$), Эндотелин-1, Е-селектина и фактора Виллебранда (vWF)) у больных ГБ с/без СД 2 типа.

3. Сравнить степень выраженности изменений, полученных в результате стандартного клинико-инструментального обследования, структурно-функциональные показатели ремоделирования сосудистого русла на различных уровнях методом фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии и уровни биомаркеров у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа.

4. Оценить влияние 12-месячной терапии Периндоприлом А в дозе 10 мг/сут на результаты стандартного клинико-инструментального обследования у больных ГБ в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа.

5. Сопоставить влияние лечения Периндоприлом А в течение 12 месяцев в дозе 10 мг в сутки на структурно-функциональные показатели ремоделирования и концентрацию биомаркеров в группах больных с ГБ с и без СД 2 типа.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые проведено сравнение и определение взаимосвязей между оценкой дисфункции эндотелия на основании определения уровней биомаркеров фиброза и вазоспазма и оценкой структурно-морфологических особенностей ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях при помощи фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии у пациентов с ГБ в сочетании с СД 2 типа и без него.

Впервые получены данные о соотношении между концентрациями матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМР-1), трансформирующего фактор роста бета-1 (TGF- β 1), Эндотелин-1, Е-селектина и фактора Виллебранда (vWF) и морфофункциональными изменениями сосудистого русла на всех уровнях на фоне 12 месяцев терапии иАПФ Периндоприлом.

Теоретическая и практическая значимость работы

В проведенном исследовании получены результаты, свидетельствующие о влиянии сахарного диабета как фактора риска развития более выраженной эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью. Подтверждением этому являются полученные данные о зависимости степени выраженности структурно-функциональных изменений сосудистого русла и концентрации биомаркеров фиброза и вазоконстрикции в зависимости от наличия или отсутствия СД у пациентов с ГБ. Более существенные структурно-функциональные изменения в виде выраженной жёсткости крупных сосудов и более значимое уменьшение плотности капиллярной сети (ПКС) были выявлены в группе ГБ в сочетании с СД. Впервые изучено влияние терапии иАПФ Периндоприл на морфофункциональное состояние сосудистого русла на всех уровнях и концентрацию биомаркеров у больных ГБ с и без СД. На фоне проводимой терапии Периндоприлом в дозе 10 мг в сутки в течение 12 месяцев отмечено не только нормализация уровня АД, но восстановление некоторых параметров морфофункционального состояния сосудистой стенки на всех уровнях. Отмечается улучшение структурно-функциональных параметров в группе ГБ без СД 2 типа с практически полностью восстановленными функциями и нормализацией уровней биомаркеров. В группе ГБ с СД 2 типа выявлена положительная тенденция функциональных параметров на уровне артериол и капилляров. Увеличение плотности капиллярной сети в группе ГБ с СД 2 типа, а также снижение креатинина и повышение скорости клубочковой фильтрации говорит не только о нефропротективном действии Периндоприла, но и о профилактике осложнений СД на микрососудистом уровне.

Методология и методы исследования

Данная работа является открытым нерандомизированным наблюдательным исследованием. Исследование проводилось на базе отделения кардиологии №1 УКБ №1 Сеченовского Университета. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. К критериям включения отнесены подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании, возраст 45 – 80 лет, пациенты с ГБ 1-2 степени повышения АД, пациенты, не получавшие ранее терапию иАПФ, или получавшие терапию иАПФ или АРА2 с отмывочным периодом 2 недели, наличие/отсутствие СД 2 типа, синусовый ритм. В исследование не брались пациенты с инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе любых сроков давности, а также с другими клинически значимыми неврологическими заболеваниями, признаками деменции по данным шкалы MMSE (MiniMentalStateExamination), ИБС: стабильная и нестабильная стенокардия, недавняя (1 год) реваскуляризация, ОИМ, ИМ любой давности;, пациенты с вторичными формами АГ, больные получавшие прямые ингибиторы ренина и антагонистов альдостерона, пациенты с хронической сердечной недостаточностью более II ФК по NYHA, с системными заболеваниями соединительной ткани, с онкологическими заболеваниями, с психическими расстройствами, с клинически значимыми нарушениями проводимости (СССУ, сино-атриальные блокады и атриовентрикулярные АВ-блокады II - III ст.), а так же с клинически значимыми нарушениями ритма (фибрилляция и трепетание предсердий), заболеваниями миокарда и перикарда, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, с легочной гипертензией, хроническим легочным сердцем, и нарушениями функции почек (СКФ менее 50мл/мин 1,73), нарушениями функции печени (повышение АЛТ, АСТ, ГГТ и/или билирубина в 3 раза и более по сравнению с лабораторной нормой), имевшие цирроз печени с нарушением синтетической функции печени, пациенты находившиеся в обострении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, пациенты с СД 1 типа, гипотиреозом или гипертиреозом в стадии декомпенсации, с хроническими вирусными заболеваниями (в том числе вирусные гепатиты В и С, носители ВИЧ и больные СПИДом), бактериальными и грибковыми инфекциями, в том числе в стадии обострения, а так же с аутоиммунными заболеваниями.

До этапа включения все пациенты ССЗ проходили стандартное обследование и лечение в условиях кардиологического отделения № 1 УКБ №1 (сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторно - инструментальное обследование: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, Эхо-КГ, трехкратное измерение АД). На основании полученных результатов обследования после скрининга на соответствие критериям включения/исключения был проведен отбор пациентов с ГБ 1-2 степени. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа - ГБ без СД 2 типа и 2 группа – ГБ с СД 2 типа. В группу ГБ

с СД 2 типа были отобраны пациенты, консультированные эндокринологом, с компенсированным СД, у которых гликозилированный гемоглобин не превышал 7%. Больные с АГ 1-2 степени повышения АД были разделены на 2 группы: 30 больных АГ 1-2 степени с СД 2 типа (19 женщин 11 мужчин) и 32 пациента с АГ без СД 2 (18 женщин, 14 мужчин). Также всем участникам исследования для оценки состояния сосудистого русла (стенок крупных сосудов и сосудов МЦР) проводилась фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КК) для определения типов поражения сосудистого русла. Пациентам проведена оценка уровня маркеров методом ИФА (Е-селектин, трансформирующий фактор роста бета-1 TGF- β 1, матриксная металлопротеиназа-9 - ММР-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 - TIMP, эндотелиин-1, фактор Виллебранда - vWF).

Положения, выносимые на защиту

1. Структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла вносит значительный вклад в прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него, определяя поражение органа-мишени – почки.

2. Наличие СД 2 типа является важным дополнительным фактором, приводящим к развитию дисфункции эндотелия, более выраженным структурно-функциональным нарушениям сосудистого русла на всех его уровнях у больных ГБ. Все это приводит к более быстрому прогрессированию осложнений, поражению органов-мишеней у больных ГБ, имеющих также СД 2 типа.

3. Выявленная взаимосвязь между выраженностью структурно-функциональных показателей ДЭ, фиброза сосудистой стенки и серологическими биомаркерами фиброза и вазоспазма позволяет оптимизировать антигипертензивную терапию в качестве вторичной профилактики поражения органов мишеней, предотвращения сердечно-сосудистых событий и осложнений.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные научные работы в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы состоялась 2 февраля 2022 года на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Внедрение в практику

Полученные результаты проведённого исследования позволили выявить зависимость между морфо-функциональными поражениями сосудистого русла и концентрациями биомаркеров у пациентов с ГБ в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа. Выявленная взаимосвязь создает предпосылки для более детального изучения серологических реакций и объёма морфофункциональных поражений сосудистого русла на этапе диагностического поиска у больных ГБ с/и без СД, а также на фоне терапии. Основываясь на полученных данных по результатам 12-месячного лечения Периндоприлом А, в этих группах, можно говорить о том, что определение биомаркеров и проведение ФПГ и ВКК как рутинных методов обследования пациентов может быть использовано для ранней оценки неблагоприятных сосудистых осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в т. ч. в сочетании с СД. Определение биомаркеров, а также проведение ФПГ и ВКК пациентам с ГБ, в том числе в сочетании с сахарным диабетом, внедрено в лечебно-диагностическую работу отделения кардиологии №1 УКБ 1 Сеченовского университета.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – Кардиология.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 3 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. В списке литературы всего 232 источника, в том числе 40 источников на русском языке и 192 источника на иностранных языках. Иллюстрирована 2 схемами, 25 рисунками и 14 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных, включенных в исследование

В таблице 1 представлены полученные данные обследования до назначения периндоприла.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика больных ГБ с/без СД 2 типа, включенных в исследование

Параметр	1 группа ГБ (n=32)	2 группа ГБ+СД 2 типа (n=30)	p
Возраст, лет	58,5 (54,75;65,0)	60,5 (56;64,75)	>0,05
Мужчины, n (%)	14 (43,8)	11 (36,7)	>0,05
Длительность ГБ, лет	12,0 (9,0;14,25)	12(9,25;15)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,66 (26,82;29,83)	35,6 (33,7;37,8)	P<0,01
ОХС, ммоль/л	5,5 (5,1;6,4)	5,9 (5,3;6,4)	0,36
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (2,52;4,2)	3,8 (3,2;4,3)	0,39
ЛПВП, ммоль/л	1,12 (0,98;1,4)	0,96 (0,8;1,15)	0,02
Триглицериды, ммоль/л	2,0 (1,1;2,8)	2,0 (1,49;2,96)	0,53
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,8;5,2)	6,3 (6,0;7,43)	P<0,01
Гликированный гемоглобин, %	-	6,65 (6,23;6,98)	-
Креатинин, ммоль/л	0,86 (0,8;0,99)	1,14 (0,9;1,25)	P<0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (к.г.)	77,0 (72,0;94,0)	62,1 (52,7;71,7)	P<0,01
Толщина ЗС ЛЖ, см	1,2 (1,1;1,2)	1,2 (1,1;1,2)	0,14
Толщина МЖП, см	1,2 (1,1;1,2)	1,2 (1,1;1,28)	0,06
Фракция выброса, %	62(59;65)	55 (54;57,8)	P<0,01
САД, мм рт.ст.	156 (153;160)	158 (156;163,5)	0,02
ДАД, мм рт.ст.	88 (86;90)	94 (90;97,5)	P<0,01
ГБ 1 ст	69%	54%	
ГБ 2 ст	31%	46%	

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени повышения АД и длительности гипертонической болезни.

При оценке состояния органов-мишеней (сердце и почки) группы не отличались по степени гипертрофии миокарда левого желудочка, однако, в группе больных ГБ с СД 2 типа по сравнению с группой, имеющей только ГБ, отмечены статистически значимо более низкие значения фракции выброса: 55% (54,0;57,8) против 62% (59;65), соответственно; p=0,00. Также в 1 группе были выявлены более высокие уровни креатинина (1,14 мг/дл (0,89;1,25) против 0,86

мг/дл (0,8;0,99) во 2 группе, соответственно; $p=0,00$) и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (62,1 мл/мин/1,73м² (52,7;71,7) против 77,0 мл/мин/1,73м² (72,0;94,0), соответственно; $p=0,0$).

Пациенты, включенные в исследование, были клинически стабильны. Если на момент скрининга пациент принимал препараты из группы ИАПФ или АРА II, то проводилась отмена препарата не менее, чем за 2 недели до включения пациента в исследование. Важно подчеркнуть, что обе группы больных были сопоставимы по частоте назначения: иАПФ, АРА 2, БАБ, статинов, а также блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК). Все больные с СД 2 типа принимали гипогликемические препараты (гликлазид, бигуаниды) и были компенсированы по СД 2 типа.

Всем пациентам, не получающим ИАПФ или АРА2 назначался Периндоприл А в дозе 5-10 мг в сутки. При этом другая сопутствующая антигипертензивная терапия не изменялась. Доза титровалась до 10 мг/сут в течение 2-3 недель.

Собственные данные

При сравнении структурного состояния крупных сосудов было выявлено значительное повышение индекса жёсткости (SI) в исследуемых группах. Обнаружены выраженные изменения стенки крупных сосудов (аорта) у всех больных в группе ГБ с СД 2 типа и у 84% больных в группе ГБ без СД 2 типа: в обеих группах индекс жесткости (SI), определенный методом ФПГ был выше нормы. Однако у больных ГБ с СД структурные изменения стенки были более выражены по сравнению с группой ГБ ($p=0,035$). Индекс жёсткости в группе ГБ с СД был выше 11,2 (10,1;12,4), чем в группе ГБ 10,2 (8,8;11,8) ($P>0,05$). Описанные результаты представлены на рисунке 1.

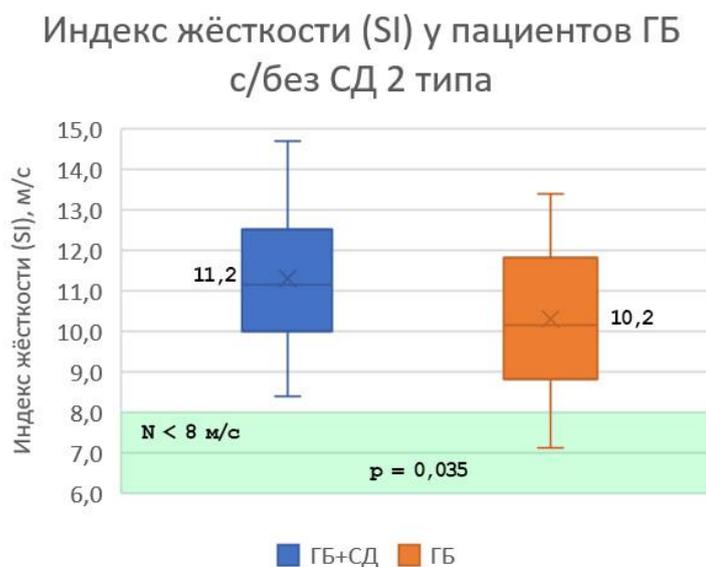


Рисунок 1 - Структурные изменения крупных сосудов (аорты) (индекс жесткости, t) в исследуемых группах

При оценке функционального состояния стенки крупных сосудов при проведении ФПГ у всех пациентов ГБ с СД 2 типа и у 88% больных 1 группы выявлена дисфункция эндотелия. Отмечено снижение сдвига фаз (SF) в обеих группах по сравнению со средне популяционными значениями (≥ 10 мс), установленных по данным других работ, при этом показатель сдвига фаз (SF) между группами значимо не различался ($p=0,375$) (рис 2).

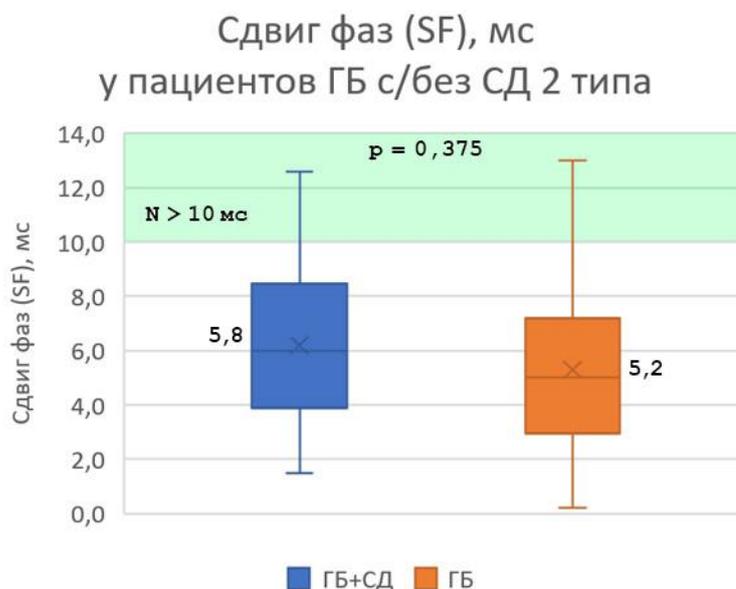


Рисунок 2 - Дисфункция эндотелия крупных сосудов (сдвиг фаз, SF) у больных исследуемых групп

Таким образом, выявленные структурные изменения на уровне крупных сосудов в обеих группах свидетельствуют о наличии их ремоделирования, проявляющегося в нарастании индекса жёсткости и снижении сдвига фаз. Однако, наличие СД 2 типа у пациентов с ГБ приводит к более значимым структурным изменениям.

При оценке структурно-функционального состояния сосудов на уровне артериол достоверных различий показателей индекса окклюзии в обеих группах не было выявлено. Однако обращали на себя внимание структурные изменения на уровне мелких резистивных сосудов - артериол. Индекс отражения (RI) превышал нормальные ($N < 30\%$) популяционные значения в обеих группах. При этом данный параметр между группами значимо не различался ($p=0,422$). Индекс окклюзии (OI) был ниже нормальных значений ($N \geq 1,8$) в обеих группах больных (у 97% больных в 2 группе и у 88% больных во 1 группе), при этом статистически значимых различий по уровню данного показателя между группами выявлено не было ($p=0,338$).

При исследовании изменений на уровне микроциркуляции: плотность капиллярной сети в покое в группе ГБ с СД составила 26,4 (24,2;27,6) что значительно меньше по сравнению с группой ГБ, в которой ПКС в покое составила 35,0 (30,8;43,0) ($P < 0,005$). При проведении пробы с венозной окклюзией и определении плотности капиллярной сети после неё были получены

результаты, свидетельствующие о таком же снижении ПКС в группе ГБ с СД 32,5 (28,3;35,5), по сравнению с группой ГБ 39,5 (35,8;45,0) (Р менее 0,005). При оценке функциональных изменений на уровне микроциркуляторного русла была исследована плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией. В группе ГБ с СД полученные значения 30,0 (26,3;33,8) были достоверно ниже, чем в группе ГБ 37 (32,8;43) (Р менее 0,005).

На рисунке 3 представлено значительное снижение плотности капилляров у больных ГБ с СД по сравнению с пациентами с ГБ (исследования проведено в покое).

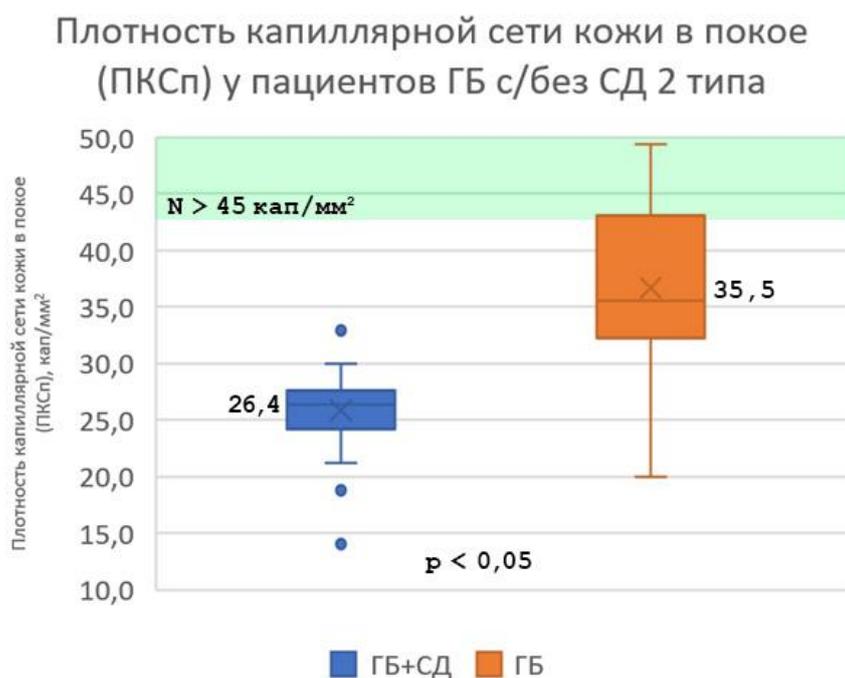


Рисунок 3 - ПКСп в исследуемых группах

При исследовании плотности капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией, полученные данные подтверждают ту же закономерность, которая была выявлена при исследовании плотности капилляров в покое. В группе больных ГБ с СД ПКС значительно ниже, чем в группе ГБ.

Для определения функциональных нарушений капилляров в исследовании пациентам обеих групп была проведена оценка плотности капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией (ПКСрг). Выявлены функциональные нарушения капиллярного русла кожи пальца - снижение ПКСрг в обеих группах, ниже среднепопуляционного уровня. При этом в 2 группе ПКСрг был значимо ниже по сравнению с 1 группой ($p=0,00$). Выявлены достоверные различия ПКСрг между группами больных ($p<0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что у больных обеих групп выявляются структурно-функциональные нарушения на разных уровнях капиллярного

сосудистого русла. Однако, более выраженные и структурные и функциональные изменения наблюдаются у пациентов в группе ГБ с СД.

Сравнительное исследование особенностей ремоделирования сосудистого русла на разных уровнях у больных с ГБ с/без СД показало, что наличие сахарного диабета приводит к более выраженному ремоделированию сосудистого русла на уровне крупных сосудов (значительное повышение индекса жёсткости) и капилляров (значительно более выраженное снижение плотности капилляров). Поражение на уровне артериол существенно не отличается в зависимости от наличия или отсутствия СД.

При сравнении показателей фотоплетизмографии в группе ГБ с СД 2 типа выявлены значимо более высокие показатели индекса жесткости (SI) по сравнению с группой больных ГБ без СД 2 типа. Остальные показатели, характеризующие эндотелиальную функцию на уровне крупных артерий и мелких артерий (сдвиг фаз (SF) и индекс окклюзии (OI)), а также индекс отражения (RI), показатель структурных изменений на уровне артериол значимо не отличались. При этом плотность капиллярной сети как в покое, так и после реактивной гиперемии и венозной окклюзии была значимо ниже в группе больных ГБ с СД 2 типа.

В исследуемых группах проводилась оценка уровня сывороточных маркеров, характеризующих состояние экстрацеллюлярного матрикса - матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМР-1), отношение ММР-9/ТИМР-1, а также Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1). Результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Уровни биомаркеров фиброза у пациентов ГБ с/без СД 2 типа до лечения

Показатель	1 группа ГБ без СД 2 типа	2 группа ГБ с СД 2 типа	p
Матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9) (N< 139,4 нг/мл)	218,5 (189,0; 276,0)	223,5 (172,5; 254,0)	0,67
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМР-1) (N 9-321 нг/мл)	431,5 (386,8; 488,5)	459,5 (286,8; 726,5)	0,77
Отношение ММР-9/ТИМР-1	0,53 (0,42; 1,03)	0,58 (0,2;1,12)	0,81
Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1) (N 5222-13731нг/мл)	3938,5 (1808,8;7694,0)	116489,0 (4117,8; 37933,8)	P<0.05

В таблице 3 представлены уровни сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования в исследуемых группах. При сравнении показателей уровня сывороточных маркеров, характеризующих состояние экстрацеллюлярного матрикса, ММП-9 и ТИМП-1, в обеих группах были выявлены повышенные по сравнению с нормой показатели, которые статистически значимо не отличались друг от друга. Кроме того, уровень ТФРβ1, маркера фиброза, в группе больных АГ+СД 2 статистически значимо превышал таковой в группе только АГ ($p=0,0$), хотя эти показатели и находились в пределах референсных значений. В обеих группах выявлены повышенные по сравнению с нормой уровни эндотелина-1, однако, в группе только АГ определялись статистически значимо более высокие показатели по сравнению с группой АГ+СД 2 ($p=0,011$). Что касается другого маркера эндотелиальной дисфункции (фактор фон Виллебранда) – его уровень в обеих группах не выходил за пределы референсных значений, но был статистически значимо выше в группе АГ+СД 2 по сравнению с группой только АГ ($p=0,02$).

Обсуждение

В обеих группах больных АГ были выявлены признаки сосудистого ремоделирования как на уровне крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла (артериол и капилляров), однако артериальная жесткость была статистически значимо выше в группе больных АГ+СД 2 типа. Это является, по всей видимости, следствием более выраженных изменений в стенке артерий крупного калибра, прежде всего в результате перестройки экстрацеллюлярного матрикса, а также фиброза и эндотелиальной дисфункции. Об этих процессах мы можем судить по повышению уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования: ММП-9 и ТИМП-1, ТФР-β1, эндотелин-1. Так ММП и ТИМП играют существенную роль в деградации и реорганизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и таким образом вовлечены в процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы [ChenQ., et al. 2013.]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при АГ также повышает продукцию металлопротеиназ [CastroM.M., et al. 2013]. В нашем исследовании мы как раз и наблюдали активацию как ММП-9, так и ТИМП-1, которая имела место в обеих группах больных, что подтверждает заинтересованность пары ММП-9 и ТИМП-1 в процессах сосудистого ремоделирования.

Кроме того, в литературе имеются убедительные данные о роли ММП-9 в развитии стеноза коронарных артерий при ишемической болезни сердца, прогрессирования аневризмы брюшного отдела аорты, неблагоприятного исхода острого нарушения мозгового кровообращения и кардиоваскулярной смерти [SandstromJ., et al.2006]. В нашем исследовании значительная часть пациентов страдала ишемической болезнью сердца (70% в группе больных АГ+СД 2 типа и 47% в группе только АГ).

Закономерным на наш взгляд является выявление значительно более высокого уровня ТФР $\beta 1$ в группе АГ+СД 2. Как отмечалось ранее, ТФР $\beta 1$ является промоутером фиброза, одного из факторов повышения сосудистой жесткости, и его продукция значительно возрастает в условиях гипергликемии.

Выявленный повышенный уровень эндотелина-1 в исследуемых группах свидетельствует о дисфункции эндотелия и преобладания вазоконстрикции. Эндотелин -1 является одним из наиболее мощных сосудосуживающих пептидов, который особенно активно синтезируется эндотелиальными клетками в условиях активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Статистически значимо более высокий уровень эндотелина-1 в группе больных АГ подтверждает данные о типе реакции резистивных сосудов в ответ на повышение внутрисосудистого давления.

Так, хорошо известен тот факт, что на уровне микрососудов АГ ассоциирована с внутренним эуτροφическим ремоделированием, когда наружный диаметр и просвет сосуда уменьшены, а толщина медиального слоя не изменена. Это физиологическое свойство артериол реагировать сокращением в ответ на внутрисосудистое давление. Данный ауторегуляторный ответ обеспечивает стабилизацию дистального капиллярного давления и, таким образом, предотвращает поражение органов-мишеней. Следует отметить, что описанный тип сосудистого ремоделирования является обратимым на фоне антигипертензивной терапии [HlubockaZ., etal. 2002]. В то же время, по данным литературы длительное течение АГ, сочетание АГ с СД 2 типа ассоциировано с истощением и выраженным нарушением механизмов миогенной ауторегуляции, что сопровождается развитием гипертрофии стенок артериол без уменьшения просвета сосудов. Таким образом, отсутствует защитный механизм, предотвращающий повреждающее влияние повышенного давления на состояние капиллярного русла, что и сопровождается поражением органов-мишеней (в частности, почек, сетчатки) [TaquetiV.R., etal. 2018]. Результаты нашего исследования, которые показали статистически значимо более значимое снижение плотности капиллярной сети как в покое, так и после функциональных проб в группе пациентов АГ+СД 2 типа в сочетании с статистически значимо более низкими показателями скорости клубочковой фильтрации согласуются с приведенными данными.

Заключение

У больных АГ, в том числе в сочетании с СД 2 типа, выявлены признаки сосудистого ремоделирования как на уровне крупных, так и мелких сосудов, что, по всей видимости, обусловлено реорганизацией сосудистой стенки и изменением сосудистого тонуса. Однако при наличии СД 2 типа наблюдались более выраженные изменения, отражающие увеличение артериальной жесткости, что может указывать на усугубление изменений в стенке артерий крупного калибра, прежде всего в результате перестройки экстрацеллюлярного матрикса, а также фиброза и эндотелиальной дисфункции. О негативном влиянии СД у больных АГ

свидетельствовало и более выраженное снижение плотности капиллярной сети как в покое, так и при функциональных пробах по сравнению с больными только АГ. Помимо статистически значимого отличия по ряду инструментальных показателей, у пациентов с АГ и СД 2 типа отмечались более выраженные сдвиги уровней маркеров фиброза (ТФР β 1) и эндотелиальной дисфункции (фактор фон Виллебранда) по сравнению с больными только АГ. Все описанные изменения указывают на более выраженное поражение органов-мишеней при наличии СД 2 типа у пациентов с АГ.

После первичной оценки морфо-функционального состояния сосудистого русла и концентрации биомаркеров всем пациентам был назначен периндоприл аргинин в дозе 10 мг/сут. При контрольном опросе через 3 месяца у всех пациентов из 2 х групп были достигнуты целевые значения АД. Через 12 месяцев от начала приёма проведено повторное обследование пациентов. В исследуемых группах оценивали динамику биохимических показателей крови, уровней ср. САД и ср. ДАД, показателей ремоделирования сердца.

Результаты 12- месячной терапии периндоприлом А

В группе больных ГБ без СД 2 типа через 12 месяцев лечения выявлено значимое снижение как среднего САД на 17% ($p < 0,05$), так и среднего ДАД на 9% ($p < 0,05$). При повторном обследовании пациентов исследуемых групп после окончания 12-месячного периода наблюдения с регулярной антигипертензивной терапией, включающей периндоприл А 10 мг/сут в группе больных АГ без СД выявлено статистически значимое снижение степени гипертрофии миокарда как задней стенки левого желудочка (ЛЖ), так и межжелудочковой перегородки на 8%. Фракция выброса ЛЖ статистически значимо не изменилась (табл. 3).

Таблица 3 - Динамика показателей лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентов группы ГБ без СД 2 типа до лечения и через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки

Параметр	Исходно	Через 12 месяцев	p<0,05
ИМТ кг/м ²	28,66 (26,82;29,83)	28,31 (26,53)	0,02
ОХС, ммоль/л	5,5 (5,1;6,4)	5,26(4,94;5,88)	P<0.05
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (2,52;4,2)	3,25(2,48;3,74)	P<0.05
ЛПВП, ммоль/л	1,12 (0,98;1,4)	1,25 (1,1;1,4)	P<0.05
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,1;2,8)	1,95(1,09;2,43)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,8;5,2)	4,95(4,67;5,3)	0,03
Креатинин, ммоль/л	0,86 (0,8;0,99)	0,8 (0,75;0,9)	P<0.05

Продолжение таблицы 3

СКФ, мл/мин/1,73	76,99 (72,00;94,01)	86,68(77,77;97,67)	P<0.05
Толщина ЗС ЛЖ, см	1,2 (1,1;1,2)	1,1(1,0;1,13)	P<0.05
Толщина МЖП, см	1,2 (1,1;1,2)	1,1(1,0;1,1)	P<0.05
ФВ, %	62(59;65)	68(63,5;70)	0,37
САД мм ртст	156 (153;160)	129(121,5;134)	P<0.05
ДАД, мм ртст	88 (86;90)	80(78;86)	P<0.05

В группе больных АГ с СД 2 типа отмечено статистически значимое снижение САД на 12,7% (p<0.05), ДАД на 8,5% (80;84) мм рт.ст., что сопровождалось улучшением морфо-функциональных параметров сердца в виде статистически значимого увеличения ФВ левого желудочка на 1,8%, уменьшения степени гипертрофии ЛЖ (табл. 4).

Таблица 4 - Динамика показателей лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентов группы ГБ с СД 2 типа до лечения и через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки

Параметр	Исходно	Через 12 месяцев	P<0,05
ИМТ	35,64 (33,71;37,81)	34,79 (32,51;36,86)	0,00
ОХС, ммоль/л	5,9 (5,3;6,4)	5,4 (5,1;5,8)	0,00
ЛПНП, ммоль/л	3,78 (3,17;4,34)	3,39 (2,64;3,80)	0,00
ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,8;1,15)	0,95 (0,8;1,11)	0,43
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,49;2,96)	1,93(1,5;2,9)	0,04
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (6,0;7,43)	6,1 (5,8;6,3)	P<0.05
Гликированный гемоглобин, %	6,65 (6,23;6,98)	6,4(6,2;6,58)	P<0.05
Креатинин, ммоль/л	1,14 (0,9;1,25)	1,1 (0,9;1,2)	P<0.05
СКФ, мл/мин/1,73	62,09 (52,73;71,65)	65,75(56,08;75,08)	0,01
Толщина ЗС ЛЖ, см	1,2 (1,1;1,2)	1,2(1,1;1,2)	0,08

Продолжение таблицы 4

Толщина МЖП, см	1,2 (1,1;1,28)	1,2 (1,1;1,2)	0,07
ФВ, %	55 (54;57,8)	56 (55;58)	P<0.05
САД мм ртст	158 (156;163,5)	138 (132;140)	P<0.05
ДАД, мм ртст	94 (90;97,5)	86(84;89,5)	P<0.05

К концу исследования в обеих группах отмечено статистически значимое снижение веса и индекса массы тела, улучшение показателей липидного профиля, снижение уровня креатинина и увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации, что свидетельствует об улучшении функции почек (табл. 3,4).

Сравнение влияния терапии Периндоприлом А 10 мг/сут на показатели структурно-функциональных параметров сосудистого русла у пациентов ГБ с/без СД 2 типа

После проведения анализа влияния терапии иАПФ на показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла в отдельных группах, нами проведено сравнение результатов 12-месячной терапии на параметры между группами. При оценке влияния терапии на состояние крупных сосудов в обеих группах было выявлено что более значимые изменения получены в группе ГБ с СД. Так индекс жесткости (SI) снизился в среднем на 12,1% (p=0,000), а в группе ГБ - SI снизился в среднем на 8,9%, (p=0,000). Хотя в обеих группах не были достигнуты нормальные значения (рис. 4).

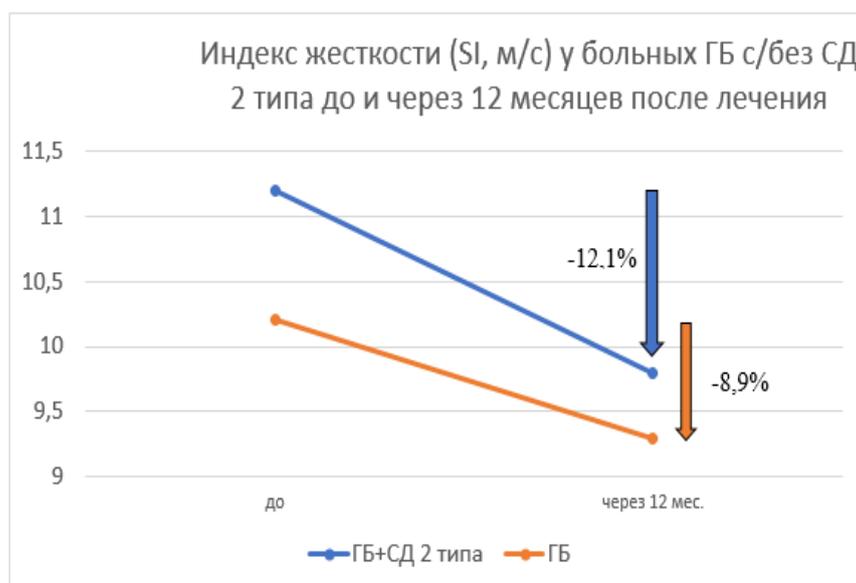


Рисунок 4 - Индекс жесткости (SI, м/с) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

Показатель функционального состояния сосудистой стенки крупных сосудов- сдвиг фаз (SF) в группе ГБ с СД - увеличился в среднем на 16,6% ($p=0,000$), достигнув нормальных значений. При этом сдвиг фаз (SF) в группе ГБ в среднем увеличился на 29,7% ($p=0,000$), но не достиг нормальных значений (рис. 5).

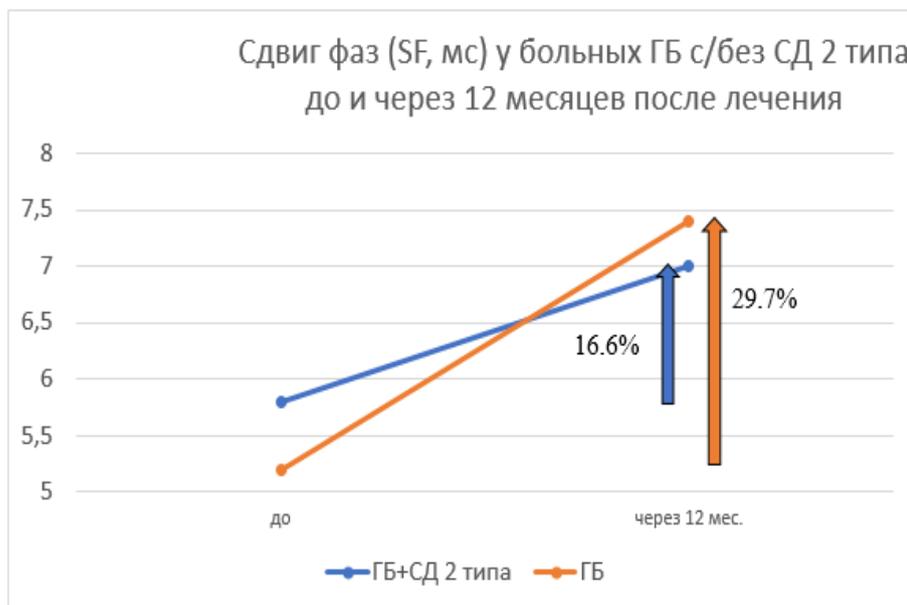


Рисунок 5 - Сдвиг фаз (SF, мс) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте проводимой терапии на состояние сосудистой стенки и функции эндотелия крупных сосудов.

При оценке морфофункциональных показателей на уровне артериол, показатель структурного состояния - индекс отражения (RI) - статистически значимо снизился в среднем на 9,6 % в группе ГБ с СД ($p=0,000$), не достигнув нормальных значений. В группе больных ГБ без СД 2 типа структурно-функциональные индексы, характеризующие эндотелиальную функцию на уровне артериол, достигли границ нормальных значений: средние значения RI уменьшились на 18,4%, ($p=0,000$). Однако в группе ГБ с СД индекс окклюзии (OI), характеризующий дисфункцию эндотелия на уровне артериол, значимо не изменился ($p=0,16$), в то время как в группе ГБ средние значения OI увеличились на 25,7% ($p=0,000$). Таким образом, в группе ГБ после 12-месячного лечения отмечена значимая положительная динамика в восстановлении функциональных способностей артериолярного звена. (До лечения при сравнении групп по данному показателю группы не различались). Таким образом, несмотря на выявленное выраженное обратное ремоделирование на уровне крупных сосудов, на артериолярном уровне отсутствие значимого улучшения в группе ГБ с СД 2 типа вероятно обусловлено более выраженным поражением.

На уровне капилляров в группе ГБ с СД 2 типа отмечалось достоверно значимое увеличение плотности капиллярной сети покоя в среднем на 16,5% ($p=0,000$). Также, как и в группе ГБ без СД 2 типа отмечалось статистически значимое увеличение плотности капиллярной сети покоя в среднем на 13,6% ($p=0,000$) (рис. 6).

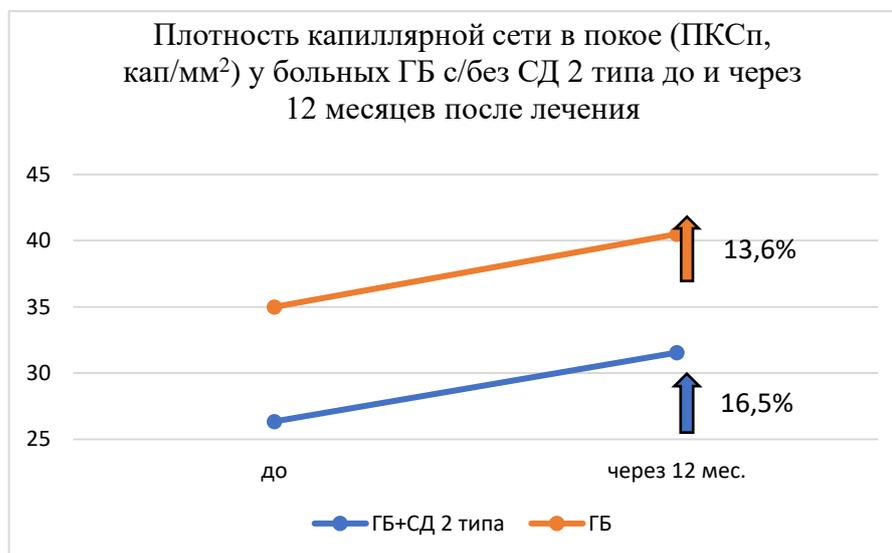


Рисунок 6 - Плотность капиллярной сети в покое (ПКСп, кап/мм²) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

При оценке плотности капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией в группе ГБ отмечено достоверное увеличение на 2,5% ($p=0,01$). Однако плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией в группе ГБ с СД статистически значимо не изменилась. ($p=0,24$).

Были так же сопоставлены результаты ПКС после пробы с реактивной гиперемией, характеризующей функциональные изменения сосудистой стенки на уровне капилляров в группе ГБ достоверно увеличилась на 3,9% ($p=0,02$). В то время как в группе ГБ с СД не отмечено статистически значимого улучшения ПКС после пробы с реактивной гиперемией ($p=0,51$).

Таким образом, 12-месячная терапия Периндоприлом А на фоне сопутствующего лечения (не менялось в течение года), привела к уменьшению жёсткости и повышению эластичности сосудистого русла на всех уровнях. Более значимые изменения были отмечены в группе больных ГБ. Вероятно, это можно объяснить тем, что присоединение СД приводит к более выраженным структурно-функциональным изменениям в стенке сосудов, коррекция которых затруднена.

Оценка динамики уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа на фоне 12-месячного лечения Периндоприлом А.

При анализе полученных данных в группе ГБ без СД выявлено достоверное снижение MMP9 и Тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 ($P 0,000$ и $P0,005$), показатель TIMP-1 даже

вернулся в пределы нормальных значений. Так же положительная динамика отмечена у Эндотелин 1 – достоверное снижение, однако нормальных значений достигнуто не было. По остальным параметрам достоверных различий получено не было.

При подобном сопоставлении в группе ГБ с СД 2 типа концентрации ММР 9 до и после терапии получено достоверное снижение, однако нормальных значений не достигнуто ($p=0,011$). Достоверной разницы не выявлено при оценке показателей Тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), Эндотелин-1, Е-селектин и Фактора Виллебранда (vWF) ($P=0,26$, $p=0,94$, $p=0,14$ и $p=0,32$ соответственно). При оценке показателей Трансформирующего фактора роста бета-1 выявлено достоверное снижение, однако все показатели находились в пределах референсных значений.

Отмечено значимое уменьшение уровня ММР-9, в обеих группах: на 28,6% ($p=0,01$) в 1 группе, на 33,2% ($p=0,00$) во 2-ой. Нужно отметить, что ни в одной группе не было достигнуто нормальных значений. Также значимых отличий данного показателя между группами не выявлено ($p=0,66$).

Необходимо отметить, что наблюдалось значимое отличие в уменьшении показателя TIMP-1 между группами ($p=0,001$). Так, у пациентов ГБ с СД 2 типа значимого уменьшения данного биомаркера не выявлено ($p=0,26$), тогда как в 1-й группе TIMP1 уменьшился на 39,3%, достигнув нормальных значений ($p=0,005$).

При сравнении стехиометрического соотношения маркера фиброза и его ингибитора ММР-9/TIMP-1 через 12 месяцев лечения в обеих группах значимых изменений не выявлено. Также не было отмечено значимых изменений фактора Виллебранда в обеих группах ($p>0,05$).

Оценка динамики степени выраженности эндотелиальной дисфункции выявила значимое снижение уровня эндотелина -1 только в группе ГБ без СД 2 типа до 0,38 нг/мл (0,2;1,2) ($p=0,009$).

Таким образом при оценке динамики биологических маркеров просматривается также тенденция что и при оценке морфофункциональных показателей. Терапия Периндоприлом А в дозе 10 мг/сут. более эффективно влияла на снижение маркеров фиброза в группе без СД. Так же отмечалось значимое снижение маркера вазоспазма в группе без СД. Что в свою очередь позволяет подтвердить вывод, сделанный ранее о более выраженном поражении сосудистого русла у пациентов с СД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется больным ГБ с/без СД, наряду со стандартным клинико-инструментальным обследованием, проводить дополнительное изучение морфофункциональных параметров ремоделирования сосудов крупного и среднего калибра методом ФПГ для оценки жесткости.

2. Для изучения состояния плотности капиллярной сети показано проведение компьютерной видеокапилляроскопии. Уточнение степени разряжения капилляров важно при обнаружении поражения органов мишеней.

3. Для уточнения степени выраженности ДЭ и процесса фиброобразования больным ГБ с/без СД целесообразно определять уровни биомаркеров (ММР9, ТИМП1, Эндотелина 1).

4. При выборе антигипертензивной терапии для больных ГБ с/без СД желательно учитывать выявленные особенности морфо-функционального ремоделирования сосудистого русла, ориентируясь на те препараты, для которых доказаны, не только антигипертензивные и прогностические эффекты, но и возможность воздействия на сосудистое русло на всем его протяжении.

5. У пациентов ГБ с/без СД на фоне антигипертензивной терапии рекомендуется контролировать ремоделирование сосудистого русла на всех уровнях с использованием ФПГ и компьютерной видеокапилляроскопии не менее 1 раза в год для оценки динамики изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с ГБ с и без СД 2 типа выявлены признаки ЭД и ремоделирования на всех уровнях сосудистого русла, в виде увеличения жёсткости крупных сосудов, артериол, и снижение плотности капиллярной сети, включая проведённые пробы.

2. При определении биомаркеров в обеих группах выявлено повышение маркеров фиброза, ЭД и вазоспазма. В группе больных ГБ с СД обнаружены признаки поражения почек: повышение креатина и снижение СКФ.

3. При сравнении результатов исследования больных с ГБ с/без СД выявлено более выраженное ремоделирование сосудов на всех уровнях у пациентов ГБ с СД (достоверно более высокие показатели жёсткости крупных сосудов и уменьшение плотности капиллярной сети, включая исследование с пробами). Уровень маркеров фиброза был повышен в обеих группах без значимого различия. Уровень маркера вазоспазма- Эндотелин-1 был достоверно выше в группе ГБ.

4. 12-месячная терапия Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки привела к достоверному снижению САД и ДАД в обеих группах с достижением целевых значений, а также выявлено снижение креатинина и повышение СКФ и ФВЛЖ.

5. При сравнении результатов лечения в обеих группах было выявлено более значимое снижение параметров жёсткости на уровне крупных сосудов в группе ГБ с СД 2 типа. Более выраженное обратное ремоделирование на уровне артериол и микроциркуляции наблюдалось в группе ГБ без СД. При сравнении динамики показателей биомаркеров после 12-месячной

терапии Периндоприлом А отмечено достоверное снижение маркеров фиброза и вазоспазма, также более выраженное в группе ГБ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стендовый доклад: Igisonis I.S., **Privalova E.A.**, Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Belenkov Yu.N., Kozhevnikona M.V., Shakaryants G.A., Shchendrigina A.A., /Effects of perindopril on levels of endothelial dysfunction biomarkers in chronic heart failure patients with mid-range ejection fraction after 12-month therapy//, **European Journal of Heart Failure**, 2019. - 21 (Suppl. S1) с. 410. DOI:10.1002/ejhf.1488 [**Scopus, Web of science**].
2. **Привалова Е.А.**, Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С./ Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа.// **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**, 2019;15(3), с. 328-334, DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334.
3. **Привалова Е.А.**, Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевниковна М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Хабарова Н.В. /Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертонией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.// **Кардиология**, 2020; 60(1), с. 4-9, DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n888.
4. **Привалова Е.А.**, Беленков Ю.Н., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Кожевникова М.В., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С./ Оценка динамики уровня сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, на фоне 12-месячного лечения периндоприлом А.// **Кардиология**, 2022, 62(1), с. 24-31, DOI:10.18087/cardio.2022.1.n1890.