

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Беленков Юрий Никитич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	15
1.1. Эпидемиология артериальной гипертензии и сахарного диабета	15
1.2. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа – «эпидемия 21 века» .	16
1.3. Поражение органов мишеней при артериальной гипертензии и сахарном диабете.....	19
1.4. Ремоделирование сосудистого русла при артериальной гипертензии и сахарном диабете.....	21
1.5. Эндотелиальная дисфункция	23
1.6. Биологические маркеры эндотелиальной дисфункции.....	24
1.6.1. E-селектин.....	25
1.6.2. Фактор Виллебранда.....	25
1.6.3. Металлопротеиназа 9 (ММП-9).....	26
1.6.4. Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (ТИМП-1)	27
1.6.5. Эндотелин 1	28
1.6.6. Трансформирующий ростовой фактор бета 1	28
1.7. Исследования морфофункционального статуса сосудистого русла.....	30
1.8. Роль иАПФ в лечении АГ.....	31
1.9. Заключение	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Дизайн и протокол исследования	37
2.1.1. Общая и клиническая характеристика пациентов с гипертонической болезнью, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	38
2.2. Характеристика ингибитора ангиотензин превращающего фермента Периндоприла аргенина	42

2.3. Методы исследования.....	44
2.3.1. Протокол обследования пациентов	44
2.3.2. Клинико-инструментальные методы исследования.....	47
2.3.3. Лабораторное обследование	49
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. МАРКЕРЫ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГБ С/БЕЗ СД 2 ТИПА..	
3.1. Оценка функции эндотелия и ремоделирования сосудистого русла у больных гипертонической болезни, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа	51
3.1.1. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов крупного калибра у пациентов гипертонической болезнью с/без сахарным диабетом 2 типа	51
3.1.2. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений артериол у пациентов с гипертонической болезнью с/без сахарного диабета 2 типа.....	54
3.1.3. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов на уровне капилляров у пациентов с гипертонической болезнью с/без сахарного диабета 2 типа	57
3.2. Оценка уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа	62
3.2.1. Оценка уровня сывороточных маркеров, характеризующих состояние экстрацеллюлярного матрикса у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа	62
3.2.2. Оценка степени эндотелиальной дисфункции у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа	64

3.3. Оценка связи дисфункции эндотелия и параметров ремоделирования сосудистой стенки на разных уровнях с факторами риска, биомаркерами, клинико-anamnestическими и клинико-функциональными характеристиками у больных гипертонической болезнью с и без сахарного диабета 2 типа.....	66
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ДИНАМИКА МАРКЕРОВ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГБ С/БЕЗ СД 2 ТИПА НА ФОНЕ 12-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ А	70
4.1. Динамика артериального давления и морфофункциональных параметров сердца у больных ГБ с/без СД 2 типа на фоне приема Периндоприла А	70
4.1.1. Показатели лабораторных и инструментальных методов обследования в группе ГБ без СД.....	72
4.1.2. Показатели лабораторных и инструментальных методов обследования в группе ГБ с СД.....	73
4.2. Оценка структурно-функциональных изменений артериального русла у больных ГБ с/без СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А	75
4.2.1. Оценка структурно-функциональных изменений артериального русла у больных ГБ без СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А	75
4.2.2. Оценка структурно-функциональных изменений артериального русла у больных ГБ с СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А	77
4.2.3. Сравнение влияния терапии Периндоприлом А 10 мг/сут на показатели структурно-функциональных параметров сосудистого русла у пациентов ГБ с/без СД 2 типа.....	79
4.2.4. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов микроциркуляторного русла на уровне артериол у пациентов ГБ с/без СД 2 типа	81
4.2.5. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов микроциркуляторного русла на уровне капилляров у пациентов ГБ с/без СД 2 типа	83

4.3. 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.....	86
4.4. Оценка связи дисфункции эндотелия и параметров ремоделирования сосудистой стенки крупных и микрососудов с факторами риска, биомаркерами, клинико-anamнестическими и клинико-функциональными характеристиками у больных ГБ с/без СД 2 типа через 12 месяцев лечения	90
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти во всём мире. Согласно мировым статистическим данным каждый год в мире от ССЗ умирает до 17,9 млн человек, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2019 год), 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 [1, 23, 24]. Артериальная гипертензия всемирно признана одним из основных факторов риска таких заболеваний как: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, заболевания периферических артерий, когнитивные нарушения [1].

Сахарный диабет является одним из самых агрессивных факторов риска для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2, 3, 25, 26]. 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 [10]. Сахарный диабет 2 типа в последнее время часто называют «болезнью цивилизации» [27]. Современные технологии, снижение активности, высокоуглеводная пища, «сидячая работа» (ВОЗ: глобальный доклад по диабету) повышают риск развития сахарного диабет 2 типа [28]. Люди, страдающие ССЗ в сочетании с такими факторами риска как артериальная гипертензия, СД, гиперлипидемия нуждающимися в раннем выявлении и оказании помощи в связи с тем, что относятся к высокому риску развития осложнений [29]. В основе их возникновения лежит ремоделирование сосудистого русла в виде структурных и функциональных изменений артерий и капилляров [6, 21, 22]. Функция эндотелия многонаправлена и он определяет гемостаз, сосудистый тонус, формирование иммунного ответа, синтез факторов воспаления и его ингибиторов.

Эндотелиальная дисфункция ключевое звено в патогенезе многих заболеваний. Доказана роль ДЭ в развитии таких хронических болезней, как артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС, ХСН, ХОБЛ, ХБП [8, 9, 18]. 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 и их ингибиторы, фактор Виллебрандта, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), эндотелин 1 и др [5, 30, 31].

Значительное количество исследований показали, что дисфункция эндотелия (ДЭ), как и признаки сосудистого ремоделирования, могут быть выявлены до развития клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения могут быть выявлены на всех уровнях сосудистого русла, и является самостоятельным фактором риска развития осложнений у пациентов с уже существующими ССЗ [4, 13, 33]. Важным маркером сосудистого ремоделирования является повышение жёсткости артериальной стенки, что увеличивает риск осложнений ССЗ и определяет трудности лечения [11, 12]. В настоящее время жёсткость сосудистой стенки признана независимым фактором риска ССЗ и определение степени жёсткости сосудов на разных уровнях включено в перечень обязательного обследования пациентов с артериальной гипертензией. В настоящее время могут быть использованы различные неинвазивные методы исследования состояния сосудистой стенки: ультразвуковой метод, апplanationная тонометрия, лазерная флоуметрия, фотоплетизмография, артериальная тонометрия, компьютерная видеокапилляроскопия [14, 15, 32]. Однако, комплексной оценки состояния сосудистого русла у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (гипертонической болезнью (ГБ)) в зависимости от наличия СД 2 типа на различных уровнях с использованием фотоплетизмографии и капилляроскопии ногтевого ложа, уровня биомаркеров и их динамики на фоне терапии иАПФ (Периндоприлом) ранее не проводилось [1, 16, 17]. Научная новизна исследования определяется тем, что впервые будет проведён комплексным анализом зависимости между активностью маркеров

дисфункции эндотелия, и структурными изменениями на разном уровне сосудистого русла, а также тяжестью течения заболевания у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа.

Это имеет высокую научно-практическую значимость с учетом возможности выявления специфических диагностических лабораторных маркеров, ранней оценки изменений сосудистого русла, разработки в будущем алгоритмов ведения больных, возможности оценки эффективности терапии, риска развития сердечно-сосудистых осложнений и отдаленного прогноза у изучаемых групп пациентов.

Фотоплетизмография – метод регистрации пульсовой волны с помощью оптопары, и последующем проведении ее контурного анализа для определения структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов (аорта, плечевая, лучевая артерии), сосудов микроциркуляторного русла (артериолы).

Компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи (КК) – позволяет оценить структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца и околоногтевого ложа (ОНЛ) [15].

Определение значения биомаркеров, отражающих формирование эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки, степень выраженности которой можно оценить при помощи определения уровня маркеров фиброза, вазоконстрикции и таких методов оценки сосудистого русла, как фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия, поможет определить не только факторы риска, влияющие на усугубление ЭД, но и поможет в формировании оптимизации подходов лечения.

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

Цель исследования: оценить ремоделирование сосудистого русла 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- β 1), Эндотелина-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 структурно-функциональные показатели ремоделирования сосудистого русла и концентрацию биомаркеров 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 результаты стандартного клинико-инструментального

обследования, 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, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, трансформирующего фактор роста бета-1, Эндотелин-1, Е-селектина и фактора Виллебранда и морфофункциональными изменениями сосудистого русла на всех уровнях на фоне 12 месяцев терапии иАПФ Периндоприлом [1].

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 Периндоприлом 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 и восстановление некоторых параметров морфофункционального состояния сосудистой стенки на всех уровнях.

Отмечается улучшение структурно-функциональных параметров в группе больных с ГБ 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 у больных с СД на микрососудистом уровне.

Полученные практические 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 видеокапилляроскопию (ВКК) пациентам с ГБ, в том числе в сочетании с сахарным диабетом, внедрено в лечебно-диагностическую работу отделения кардиологии №1 УКБ № 1 Сеченовского университета.

Методология и методы исследования.

При написании диссертации были использованы следующие методы: Теоритические (исторический, метод классификации) – для оценки значимости и распространённости заболеваний и определения перспективы развития лечения. Общелогические (синтез, анализ, аналогия, индукция) – для более детального изучения процессов, сопутствующих данным заболеваниям, проведения

сравнительного анализа между группами, а также рассмотрение различных факторов, влияющих на течение заболевания.

Эмпирический (измерение, описание) – изучение и сравнение полученных данных между групп пациентов и нормальными значениями, а также определение общих характеристик, имеющих значительное влияние на исход заболевания.

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 риска, 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 для вторичной профилактики поражения органовмишеней, предотвращения сердечно-сосудистых событий и осложнений.

Соответствие диссертации заявленной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05-Кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность данных подтверждается объемом выборки и результатами статистической обработки данных.

Апробация диссертационной работы состоялась 02.02.22 на кафедре Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО МГМУ им И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Привалова Екатерина Алексеевна. Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. / Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. - 15(3). С. 328-334. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334;

2) Привалова Екатерина Алексеевна. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертензией в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. / Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Хабарова Н.В. // Кардиология. – 2020. - 60(1). С. 4–9. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n888;

3) Привалова Екатерина Алексеевна. 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. / Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Кожевникова М.В., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С. // Кардиология. – 2022. - 62(1). С. 24-31. DOI:10.18087/cardio.2022.1.n1890;

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Privalova Ekaterina Alekseevna. Effects of perindopril on levels of endothelial dysfunction biomarkers in chronic heart failure patients with mid-range ejection fraction after 12-month therapy. / Ilgisonis I.S., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Belenkov Yu.N., Kozhevnikona M.V., Shakaryants G.A., Shchendrigina A.A., Privalova E.A. // European Journal of Heart Failure. – 2019. - 21 (Suppl. S1) С. 410. DOI:10.1002/ejhf.1488 [Scopus, Web of science].

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Privalova Ekaterina Alekseevna. Effects of perindopril on levels of endothelial dysfunction biomarkers in chronic heart failure patients with mid-range ejection fraction after 12-month therapy. / Ilgisonis I.S., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Belenkov Yu.N., Kozhevnikona M.V., Shakaryants G.A., Shchendrigina A.A., Privalova E.A. // European Journal of Heart Failure. – 2019. - 21 (Suppl. S1) С. 410. DOI:10.1002/ejhf.1488 [Scopus, Web of science].

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 133 страницах печатного текста. Включает главы: введение, литературный обзор, материалы и методы, собственные результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации 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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Введение

В 2017 году экспертами ESC (European Society of Cardiology) (LANCET) впервые была сформулирована концепция «раннего сосудистого старения», определяющего прогрессирующее сердечно-сосудистое континуум, начиная с АГ и факторов риска и заканчивая ранним развитием сердечно-сосудистых исходов и смерти больного. Участие сосудистой стенки занимает ведущее место в развитии и прогрессировании поражения органов мишеней и осложнений. Таким образом, изучение состояния функции эндотелия на всех уровнях сосудистого русла, оценка морфофункциональных особенностей поражения сосудистой стенки крупных и микрососудов является важнейшей задачей, решение которой позволит обозначить новые важные мишени для терапии. Формирование комплексной картины поражения эндотелия, выявление ведущих механизмов сосудистого ремоделирования позволит на ранних сроках обеспечить пациента оптимальной терапией, что может привести к улучшению прогноза и продлению жизни.

1.1. Эпидемиология артериальной гипертензии и сахарного диабета

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смерти населения в мире. Статистика сердечно-сосудистых заболеваний в мире неутешительна – более 17 миллионов смертей, что составляет треть от общего количества умерших. По статистике от сердечно-сосудистых заболеваний в России умирает один миллион человек в год. В пересчете на 100 тысяч населения российская статистика печальна – это в 2 раза выше, чем в европейских странах и в полтора раза больше, чем в среднем по планете. Так же стоит отметить, что сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, заболеваемость которым неуклонно прогрессирует в последние годы [107], являются основной причиной инвалидизации и смерти таких больных. Создавшаяся сложная эпидемиологическая ситуация по ССЗ и СД 2 типа, определяет важность и необходимость профилактических мероприятий, направленных на снижение

новых случаев болезни сердца и сосудов ССЗ, смертности от сосудистых катастроф [2, 15].

Таким образом, проблемы оптимизации диагностики и лечения, индивидуализация подходов к выбору терапии для пациентов с АГ, являющиеся основной прогрессирования сердечно-сосудистого континуума, можно считать не только медицинской, но и социальной проблемой.

Аналогичная динамика отмечена и для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, по данным Международной Диабетической Федерации на 2018 год среди населения среднего возраста популяция пациентов с СД 2 типа превысила 400 млн на 2018 год. В Российской популяции на 1 января 2018 года количество пациентов с СД 2 типа составило более 4,5 млн человек [15]. Существует мнение что приведённые выше данные не полностью отражают фактическое количество пациентов, поскольку учитываются только зарегистрированные случаи заболевания. Также стоит отметить, что согласно эпидемиологическим исследованиям в России, результат диагностированных случаев чуть превышает 50%, и не превышает 46% при активно скрининге [16]. Таким образом, можно предположить, что около 6% населения России страдают СД, а это не менее 9 млн. человек.

В связи с вышеизложенным выбор изучения пациентов ГБ с и без СД является актуальным, так как разработка алгоритмов эффективной диагностики и оптимизация терапии являются первоочередными задачами отечественного здравоохранения.

1.2. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа – «эпидемия 21 века»

Артериальная гипертензия одно из самых распространённых заболеваний в мире. В последние годы наблюдается тенденция к старению населения, предпочтение сидячего образа жизни (ОЖ), и увеличение массы тела, а, учитывая, что АГ в основном поражает людей старше 60 лет, распространённость гипертензии будет продолжать расти. АГ чаще всего ассоциирована с другими

факторами риска развития ССЗ такими, как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет. Повышенное артериальное давление является одним из основных факторов развития преждевременной смерти, несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении АГ. При САД более или равно 140 мм.рт.ст. риск преждевременной смерти и инвалидность от ассоциированных заболеваний (ИБС, геморрагических и ишемических инсультов, нарушений ритма таких как фибрилляция предсердий (ФП)) составляет около 70%. Линейная взаимосвязь между повышенным АД и риском осложнений изучена для всех возрастов и этнических групп. Повышенное пульсовое давление (разница между САД и ДАД), отражающее значительную жесткость сосудистой стенки, у пациентов среднего и старшего возрастов является дополнительным фактором неблагоприятного прогноза.

Сахарный диабет (СД) также имеет значительную социальную роль. Будучи часто встречающимся заболеванием, значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к ранней инвалидизации и способствуют повышению смертности от ССЗ. Согласно мировым данным в настоящее время численность заболевших приближается к 200 млн. и продолжает неуклонно расти (90% составляют пациенты с СД 2 типа). Исходя из оценки заболеваемости и прогнозов эта цифра за год может увеличиться на 100 млн. [17].

В исследовании Cost of Diabetes in Europe - Type 2 (CODE-2), оценивавшего частоту возникновения различных осложнений у пациентов с сахарным диабетом. Средний возраст у пациентов был 67 лет, пациенты, включенные в исследование, имели СД 2 типа. Было выявлено что у порядка 60% как минимум 1 осложнение, у 20% - 2 осложнения, а у 3% - 3 осложнения, у около 40 % пациентов выявлена сердечно-сосудистая патология, цереброваскулярные нарушения были зарегистрированы у около 10%. Согласно выводам этого исследования пациенты, страдающие СД 2 типа, имеют риск ССЗ в 304 раза выше, а также эти пациенты имеют риск внезапной смерти сопоставимый с больными, перенесшими инфаркт миокарда (ИМ) [18].

Частота возникновения АГ у пациентов с СД 2 типа крайне велика. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), которое ретроспективно оценивало сопутствующие заболевания ССЗ, показано, что АГ была у 65% больных, а также перенесенный ИМ у 34% и у 33% пациентов были изменения на ЭКГ. В Менделевском рандомизированном исследовании, опубликованном в 2020 г., оценивалась связь между различными факторами риска с развитием АГ и было показано, что самые мощные корреляционные положительные связи наблюдались при наличии СД 2 типа и ожирения [19].

Больные с повышенным давлением, ССЗ, а также с бессимптомными атеросклеротическими бляшками, сахарным диабетом 1 и 2 типа, хронической болезнью почек (ХБП ст 3-5), в настоящее время относятся к категории очень высокого или высокого риска, где риск СС смерти 5-10% или более 10% в течение 10 лет. Так же при оценке риска необходимо учитывать поражения органов мишеней (ПООГ), которые в свою очередь так же увеличивают риск.

В 1988 г. G. M. Reaven описал метаболический синдром, одними из составляющих которого были АГ и СД 2 типа [20]. Причиной развития метаболического синдрома является снижение чувствительности тканей к инсулину и нарастание инсулинорезистентности (ИР).

Повышение концентрации инсулина в крови приводит к повышению уровня АД через активацию САС, нарушению баланса электролитов в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению натрия и кальция, являющихся пусковым моментом сосудистого ремоделирования.

С другой стороны, опубликованные результаты статистических анализов, проведенных в популяции с установленной АГ, в рамках итальянского исследования Registro Campania Salute Network on Hypertension (RCSN), показали, что гипертрофия левого желудочка и/или атеросклеротические изменения сонных артерий являются предикторами развития СД 2-го типа независимо от ряда других известных факторов риска, таких как возраст, наличие метаболического синдрома, отягощенный семейный анамнез по поводу СД, длительность АГ, количество и группа принимаемых антигипертензивных препаратов.

Таким образом сочетание таких заболеваний как АГ и СД 2 типа, этого «смертельного дуэта», является взаимно обуславливающим, повышает риск смерти в 2 раза, при этом согласно многоцентровым исследованиям в 80% случаев СД сопровождается АГ.

1.3. Поражение органов мишеней при артериальной гипертензии и сахарном диабете

Развитие осложнений и клинических исходов у пациентов с АГ с/без СД 2 типа напрямую зависит от поражения органов мишеней. К последним относятся поражения: сердца, головного мозга, почек, зрительного анализатора, периферических сосудов. Оценка поражения органов мишеней является важной частью обследования больного для стратификации риска ССО. Поражения органов мишеней могут быть субклиническими и бессимптомными, в связи с чем проведение обследования у больных даже с пороговыми цифрами АД имеет большое значение. Поражение сердца при АГ проявляется гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), диастолической и/систолической его дисфункцией, увеличением левого предсердия, что в свою очередь повышает риск возникновения аритмий (особенно ФП), а также повышается риск возникновения сердечной недостаточности (СН), как с сохранённой, так и со сниженной фракцией выброса. Чаще всего ПООГ встречаются у пациентов с длительно существующей АГ, однако в последние годы, с учетом распространения визуализирующих методов обследования начальные изменения органов мишеней выявляются и при отсутствии клинических проявлений [21].

При СД 2 типа часто возникают все формы ИБС в том числе довольно часто безболевыми формами, вероятнее всего обусловленные наличием микроангиопатий и нейропатий, также часто наблюдаются нарушения ритма и развитие СН с сохранной и промежуточной фракцией выброса. Преходящие нарушения метаболизма, функции, перфузии, электрической активности миокарда у больных СД приводят к тому что у этих пациентов в 2 раза чаще развивается безболевой ИМ. Изменения микроциркуляции органов на фоне СД 2 типа также приводят

снижению их функции, что сопровождается повышением риска развития осложнений. Так, нарушения на уровне микроциркуляции в миокарде приводят к прогрессированию диастолической дисфункции и возникновению коронарных событий без значимого стенозирования крупных сосудов.

Микроальбуминурия является ранним маркером поражения почек, нефропатии и существенный фактор риска формирования сердечно-сосудистой патологии при АГ и СД. Альбуминурия на уровне 30–299 мг / 24 ч, уже стала маркером риска развития ССО [22].

Инсулинорезистентность и СД повышает уровень инсулина в крови, что в свою очередь усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и почечного тубулоинтерстиция, усиливая процессы локального почечного фиброгенеза. В результате этих процессов развивается феномен стойкой гиперfiltrации, что является основополагающим процессом в формировании диабетического поражения почек.

При АГ, поражения почек (нефроангиосклероз) начинается с повреждения эндотелиоцитов в клубочках. Активация симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при повышении САД приводят к сужению приносящей артерии, что в свою очередь уменьшает кровоток. Также за счёт образования ангиотензина А II происходит спазм выносящей артерии. Оба процесса приводят к повышению давления в клубочке и тенденции к гиперfiltrации. Сохраняющееся нарушение притока и оттока крови в последствии приводят к ишемии и посредством апоптоза эндотелиоцитов в конечном итоге приводят к формированию нефроангиосклерозу. Развивающаяся хроническая болезнь почек (ХБП) в результате нарушений на микро и макроангиопатических уровнях в последствии значительно влияют на выбор возможной терапии АГ. При снижении уровня клубочковой filtration менее 30 мл/мин/1,73 м² требуется коррекция доз и АПФ [23].

Кроме этого, при сочетании АГ с СД 2 типа значительно повышается риск поражения и других органов мишеней: быстро прогрессирует ретинопатия, церебральные макро- и микроангиопатии, в основе которых лежит увеличение

жѐсткости сосудов, с вовлечением экстракраниальных и церебральных артерий крупного и мелкого калибра и нарушением микроциркуляции. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к очаговому и диффузному поражению вещества мозга [23, 24].

Выявление поражений органов мишеней у молодых пациентов с АГ 1 ст свидетельствует о необходимости начала лекарственной терапии. Согласно рекомендациям ESCAH (2018) г пациентам с вероятным наличием ПООГ (при наличии АГ 2-3 ст), рекомендуется начинать терапию ингибиторами ангиотензипревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (БКК), или тиазидными диуретиками, что является оптимальной терапией для всех проявлений ПООГ [25, 26].

1.4. Ремоделирование сосудистого русла при артериальной гипертензии и сахарном диабете

АГ является одним из важнейших факторов риска нарушения функции эндотелия. Развитие многих ассоциированных клинических состояний имеет непосредственное отношение к сосудистому ремоделированию, происходящему на фоне длительно существующей, плохо скорригированной АГ.

Под процессом ремоделирования сосудистого русла понимают компенсаторно-приспособительные изменения функции и морфологии сосудов при длительно существующей АГ. Выделяют 2 стадии: стадию функциональных изменений и морфологическую. К стадии функциональных изменений относятся вазоконстриктивные реакции, возникающие в ответ на повышение напряжения и изменения нейрогуморальной регуляции. Морфологическая стадия характеризуется уменьшением внутреннего диаметра сосуда в результате утолщения медиального слоя.

Изменения гемодинамических условий при АГ играют основную роль в формировании ремоделирования сосудов. Ремоделированию подвержены сосуды на любом уровне, от аорты до артериол, и на всех уровнях отмечаются схожие

изменения. Достаточно многообразны механизмы, запускающие процесс ремоделирования это комплекс нейрогуморальных факторов [26-28].

Сосудистое ремоделирование включает в себя гипертрофию ГМК, увеличение коллагена в соединительнотканном матриксе, прогрессирование фиброза атеросклеротические изменения и кальцификацию [29-31].

При уменьшении эластичности сосудистой стенки за счёт морфо-функциональных изменений происходит повышение скорости отраженной волны, повышается систолическое и пульсовое артериальное давление. Это ведет к повышению постнагрузки на сердце, появлению гипертрофии левого желудочка и снижению коронарной перфузии [32]. Повышение степени сосудистой жёсткости является независимым фактором развития сердечно-сосудистых исходов [33-37].

Ранее были уже выявлены зависимости между длительностью АГ и формированием, и усугублением патологических изменений в сосудистой стенке, таких как увеличение жёсткости артерий. В первую очередь у таких пациентов увеличивается скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). В исследованиях также показано что повышение СРПВ при АГ тесно взаимосвязано с формированием ГЛЖ, чаще встречается при таких ассоциированных состояниях как СД 2 типа, а также при сниженной физической активности, тахикардии [38-43]. В морфологическом аспекте эти изменения в первую очередь связаны с изменением на уровне эндотелия и тонуса гладкой мускулатуры [41, 44, 45].

При АГ в артериях крупного калибра происходят изменения на структурно-функциональном уровне, которые проявляются снижением эластичности сосудистой стенки, что в результате приводит к увеличению жёсткости. Подобные патологические механизмы снижают пропускную способность сосуда в результате сужения просвета, что в свою очередь повышает систолическое и пульсовое давление и снижает диастолическое. Эти механизмы служат причиной увеличения постнагрузки на ЛЖ и приводят к формированию гипертрофии ЛЖ, а также к снижению коронарного кровотока [46,47].

Доказательством значения повышения инсулина в крови и инсулинорезистентности являются исследования R. W. Stoutещё в 1970–1990 годах

[48], в которых было показано, стимулирующее влияние этих факторов на изменения сосудистой стенки (пролиферацию ГМК). Однако в работе Brunneck Study представлено, что повышение инсулинорезистентности не всегда приводит к развитию АГ [49]. Однако ранее было доказано, что ИР может вызывать гиперреактивность РАСС, что является фактором прогрессирования АГ [50].

Концепция раннего сосудистого старения, сформулированная европейским обществом кардиологов в 2017 году и подтверждённая экспертами АНА в 2019 году, непосредственно подтверждает роль факторов риска ССЗ, в том числе СД и АГ, в скорости развития сосудистого ремоделирования, что приводит к раннему возникновению поражению органов мишеней и развитию сердечно-сосудистых исходов.

1.5. Эндотелиальная дисфункция

Проведенные в последние десятилетия исследования с использованием биомолекулярных и генетических методов позволили выявить, что дисфункция эндотелия (ДЭ) является первым этапом в повреждение стенки сосудов. ДЭ это деградация и морфологические изменения, приводящие к активации вазоконстрикции, проагрегации, пролиферации, повышение уровня воспалительных цитокинов. Также нужно отметить, что ДЭ крупных сосудов и на уровне микроциркулярного русла (МЦР) появляется за долго до развития первых клинических проявлений ССЗ [51 - 53].

Эндотелий выполняет множество взаимосвязанных процессов, важнейшим из которых является вазодилатация определяемая непрерывной выработкой NO, что представляет собой основной адаптационный механизм перфузии внутренних органов по отношению к изменяющемуся сердечному выбросу. Оксид азота играет значимую роль в снижении проницаемости стенки сосуда для липопротеидов и моноцитов, а также значимо влияет на процессы окисления ЛПНП в субэндотелии. Таким образом, выделение NO может влиять на защиту сосуда от атеросклеротической трансформации [54 - 59].

В исследованиях показано, что негативное действие факторов риска (курение, мужской пол, СД, гиперлипидемия, дислипидемия, избыточная масса тела, АГ) [60, 61] на функцию эндотелия осуществляется опосредованно через развитие оксидативного стресса [62], гиперактивности РААС и САС.

Исследование ДЭ периферических сосудов, имеет большое прогностическое значение. Ранняя диагностика позволяет оценить прогноз сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с заболеваниями коронарных и периферических артерий, АГ, а также у пациентов, перенесших сосудистые операции [63]. Изменения сосудистой стенки, входящие в понятие ДЭ, такие как нарушения вазодилатации уже были ранее выявлены при различных исследованиях в том числе и у пациентов с СД 2 типа, а также при ИБС, застойной сердечной недостаточности и ХБП [64]. Также ранее проведенные исследования неоднократно выявляли ДЭ при метаболическом синдроме, дислипидемии, что ранее объяснялось ожирением, гипергомоцистеинемией, малоактивным образом жизни и вредными привычками при отсутствии явного ССЗ [65].

Таким образом, ДЭ выступает самостоятельным фактором риска и предиктором развития болезней сердца, играет первичную роль на первичных этапах развития, а так же движущим фактором прогрессирования ССЗ [66].

Можно заключить что ранее выявление и коррекция ДЭ может стать одной из важнейших стратегий для проведения профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Постепенное прогрессирование эндотелиальной дисфункции приводит к формированию структурных изменений - повышение жёсткости сосудов (ремоделирование) на протяжении всего сосудистого русла [67].

1.6. Биологические маркеры эндотелиальной дисфункции

Одним из важнейших на нынешнем этапе, методов оценки выраженности ДЭ является изучение в крови уровней факторов, участвующих в сосудистом ремоделировании, или повреждающих эндотелий. Уровень биологических маркеров значимо отражает патологические процессы, происходящие в сосудистой

стенке. К основным факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия (ГГЦ), повышение уровня воспалительных цитокинов. Согласно ранее проведенным исследованиям были выделены следующие группы биологических маркеров, участвующих в формировании ДЭ. К первой группе можно отнести постоянно образующиеся маркеры такие как NO, простациклин. Также выделены факторы, вырабатываемые при стимуляции или повреждении эндотелия - фактор Виллебранда, P-селектин, тканевой активатор плазминогена [68]. В том числе в отдельную группу были выделены биомаркеры появляющиеся в крови только при стимуляции эндотелия - эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1.

1.6.1. E-селектин

Селектины – двухкомпонентный белок, лоцирующийся на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Этот белок активно участвует в процессе связывания лейкоцитов с эндотелиальными клетками под воздействием факторов воспаления [69]. Экспрессия селектинов вне стимуляции различных факторов практически прекращается. А к факторам, повышающим экспрессию, относятся в том числе относятся не только воспалительные цитокины, но и изменение pH и температуры клеточного микроокружения, повреждение клеток, замедление кровотока, воздействие митогенов. Повышение выделения E селектина на фоне различных повреждающих факторов эндотелия приводит к появлению нейтрофильных гранулоцитов и их фиксацию на эндотелии— первая стадия их миграции, что в последствии проявляется формированием препятствий для кровотока [272]. Таким образом определение уровня концентрации E селектина в крови у пациентов играет значительную роль не только в определении ДЭ, но и в прогнозировании развития ССЗ.

1.6.2. Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда (ФВ VWF) крупный мультимерный гликопротеин, который синтезируется в эндотелии(в тельцах Вайбеля — Паладе), и

мегакариоцитах(α -гранулы тромбоцитов). Принимает активное участие в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе за счет увеличения адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки [71]. Наиболее выраженная активность VWF проявляется при значительных скоростях кровотока, когда другие механизмы адгезии не работают [72]. Ранее уже было доказано, что ФВ играет значительную роль при формировании тромбов в мелких артериях, а также начальный этап формирования тромбоцитарной пробки в месте травматизации сосуда [73] в нормальных условиях циркулирующий фактор Виллебранда не участвует в адгезии тромбоцитов.

При повреждении сосуда фактор Виллебранда связывается с другими белками в том числе фактором свёртывания крови VIII, коллагеном (типа I альфа 1, гликопротеином Ib), другими рецепторами тромбоцитов, когда они активированы, например, тромбином (то есть когда уже произошла стимуляция коагуляции), что было уже показано в исследовании Sadler J. E. В 1998г. Когда начинает формироваться ДЭ и повреждаются слои эндотелия высока вероятность избыточного тромбообразования за счет вышеописанного механизма, и фактор Виллебранда становится своеобразным мостиком между тромбоцитом и оголенным субэндотелиальным слоем [74].

Таким образом повышение концентрации ФВ в плазме крови можно считать основным предиктором гиперкоагуляции у пациентов с ДЭ.

1.6.3. Металлопротеиназа 9 (ММП-9)

Группа металлопротеиназ (ММП) занимают ведущую позицию в формировании таких процессов как морфогенез, резорбция, ремоделирование тканей, ангиогенез. Они относятся к протеолитическим ферментам, которые влияют на разрушение белковых компонентов межклеточного матрикса (коллагена, эластина, фибронектина, гликозаминогликанов), однако в целом сохраняют гомеостаз. С учётом значительной роли ММП в процессе неоангиогенеза, определение концентрации некоторых из них в плазме помогут определить различные процессы, происходящие при микро и макроангиопатий у пациентов с

СД, а также на фоне изменений в сосудистом русле в связи с АГ, ИБС и онкопатологии. Ранее так же было уже показано в исследовании Rundhaug J.E. в 2005 г. что процесс неоангиогенеза на начальном этапе васкуляризации опухолей сопровождается повышением концентрации ММП9. Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), это белк с молекулярной массой 92 кДа. ММП-9 может расщеплять коллагены IV и V типов и эластин в составе базальных мембран. Увеличение концентрации ММП-9 может приводить к локальной деградациимежклеточного матрикса и провоцированию патологических процессов ремоделирования в том числе [75 - 77]. Так же повышение концентрации ММП приводит к разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны.

Таким образом, увеличение концентрации ММП влияет на прогрессирование атеросклероза, дестабилизацию бляшек, ремоделирование сосудистого русла (за счёт деградации различных белковых компонентов) [77 - 79]. В связи с чем крайне важно соблюдение баланса между ММП и тканевыми ингиборами ММП, экспрессия которых позволяет предотвращать избыточную активацию.

1.6.4. Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (ТИМП-1)

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 относится к семейству молекул, снижающих активность ММП. ТИМП-1 регулирует ферментативную активность ММП-9. Соблюдение равновесия между активностью металлопротеиназ и их ингибиторов необходимо для процессов реорганизации внеклеточного матрикса [80].

Таким образом определение концентрации только ММП9 не даст полноценной картины происходящих процессов в сосудистом русле. Однако изучение концентрации обоих биомаркеров, а также их отношения может иметь значительную прогностическую ценность.

1.6.5. Эндотелин 1

Эндотелин 1 относится к группе биологически активных пептидов, имеющих широкий спектр воздействий. Он представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Так же довольно хорошо изучены в настоящее время его изоформы: эндотелин 2 и эндотелин 3. Чаще всего эндотелин 1 образуется в эндотелиальных клетках, но также может синтезироваться в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, нейронах, астроцитах и т.д. Одним из основных качеств эндотелина 1 выделяют эффект вазоконстрикции. Избыточное выделение эндотелина 1 может быть спровоцировано различными состояниями, такими как: гипоксемия, гипертензия или воздействием различных агонистов (тромбин, интерлейкин-1 (ИЛ-1), аргинин, вазопрессин, ангиотензин II и другие).

Эндотелин 1 образуется как в эндотелиальных клетках внутри клеточной мембраны, так и на поверхности клеток, а также и на поверхности подлежащих ГМК. Воздействуя на рецепторы мышц через каскад ETA рецепторов, ETB рецепторов с последующим освобождением кальция и через O протеин ан кальциевые каналы в результате чего гладкомышечная мускулатура сосудов начинает сокращаться что приводит к повышению АД и увеличению жёсткости сосудов [81]. В связи с чем и была позднее постулирована его наиважнейшая роль в определении стадии и характера патологического процесса происходящего в сосудистом русле [82].

Таким образом определение уровней концентрации эндотелина 1 может играть принципиальную роль в определении патофизиологических механизмов преобладающих в формировании АГ.

1.6.6. Трансформирующий ростовой фактор бета 1

Трансформирующий фактора роста бета 1 (TGF- β 1) представляет собой белок активно участвующий и контролирующей процесс пролиферации и клеточной дифференцировке. Он относится к семейству белков, которое включает

в себя очень большое количество разнообразных соединений, играющих огромную роль в функционировании нашего организма. Семейство TGF насчитывает около 40 членов и основные их сферы влияния — это регуляция пролиферации, дифференцировки, адгезии различных клеток, участие в процессах репродукции, эмбрионального развития и т.д. Таким образом через различные сигнальные пути (SMAD, DAXX и т.д.) происходят все основные процессы — апоптоз, дифференциация клеток, пролиферация. Если рассматривать сосудистое русло, то эндотелий, который синтезирует TGF- β 1 в некоторых ситуациях способен ингибировать сосудистую пролиферацию. Существуют доказательства взаимосвязи между трансформирующим фактором роста бета 1 (TGF- β 1) и эндотелином 1. Наличие АГ или деструкцией сосудистой стенки приводит к стимуляции продукции этих факторов и влияет на ремоделирование сосудистой стенки [83].

Секретирующийся в биологически неактивной форме TGF- β , активируется в основном в ответ на повреждение тканей и имеет огромное влияние на различных уровнях функционирования организма, определяя его концентрацию в крови можно рассуждать о множестве процессов в том числе, значительно влияющих на ДЭ [84, 85].

Итак, дисфункция эндотелия — это комплекс взаимосвязанных изменений, которые в том числе непосредственно зависят от баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами. Основные регулирующие функции эндотелия напрямую зависят от эндогенных факторов как релаксации, так и констрикции [86]. Основными факторами риска развития ДЭ в настоящее время относят АГ, СД, возраст, курение, гиперлипидемию, наследственные факторы и ишемические и реперфузионные повреждения эндотелия. Каждый из вышеперечисленных факторов имеет свой механизм, через который реализуется повреждение эндотелия, в качестве примера можно привести нарушение активации метаболического пути β -аргинина у пациентов с гиперлипидемией [87].

Механизмы лежащие в основе формирования дисфункции эндотелия могут способствовать дальнейшему прогрессированию факторов риска. Так влияя на агрегационные способности моноцитов и тромбоцитов, повышая коагуляцию, нарушая окисление ЛНП – прогрессирует атеросклероз. В дальнейшем по цепочке превращений различных медиаторов нарушается баланс вазоконстрикторов и вазодилататоров, стимулируется избыточная пролиферация, адгезия, коагуляция, подавление фибринолиза и т.д. [88, 89].

Так же большое внимание получили в настоящий момент генетические изменения. Так Panza J. A. [90] предложил теорию о возможном наличии дефекта в геноме эндотелиоцитов у пациентов с нарушением NO - синтетазной активности эндотелия. Современные исследователи выделяют значительную роль оксида азота не только в нормальной регуляции эндотелия, но и в формировании ЭД [91].

Таким образом патогенез ДЭ крайне сложен и имеет огромное количество составляющих и влияющих на процесс факторов. К основным факторам риска можно отнести возраст, курение, дислипидемию, дефицит L-аргинина и NO; дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами. Как ранее уже упоминалось, генетический аспект проблемы тоже имеет большое значение, как и нарушение кровоснабжения - реперфузионные повреждения эндотелия, воспаление, гиперактивация РААС, САС, оксидативный стресс. Все перечисленные факторы тесно взаимосвязаны и представляют собой практически замкнутую систему, в которой бесконечно запускаются круги взаимосвязанных процессов. В связи с чем изучение ДЭ посредством определения различных биомаркеров имеет большое прогностическое значение.

1.7. Исследования морфофункционального статуса сосудистого русла

В настоящее время существует множество способов исследования морфофункциональных нарушений на различных уровнях сосудистого русла.

Широкое применения у больных с сердечно-сосудистой патологией получило ультразвуковое исследование для определения толщины комплекса интима-медиа (КИМ), позволяющее оценить вероятность ССР [92] Толщина КИМ

более 0,9 мм, является патологической, однако возраст пациента в этом случае имеет большое значение, так как этот показатель может варьировать с возрастом [93, 94]. Итак, согласно ранее проведенным исследованиям наличие стенозирующего поражения в брахиоцефальных артериях уже считается значимым прогностическим фактором развития инсульта, инфаркта миокарда, независимо от наличия других факторов риска [95 - 97].

Новые технологии, позволяющие проводить исследование при помощи смартфона, даст возможность этому исследованию стать рутинным, что в свою очередь облегчит работу исследователей и врачей.

Поражение сосудов головного мозга, перенесенные катастрофы (ТИА, инсульт) способны продемонстрировать визуализирующие методики. МРТ в этой ситуации является наиболее чувствительным методом для определения тяжести поражения головного мозга [98 - 101].

Однако, как упоминалось уже ранее МРТ диагностика относится к обследованиям высокой стоимости. При наличии у пациента с АГ неврологической симптоматикой, когнитивными расстройствами или расстройствами памяти должно выполняться МРТ.

Оценка коронарного кальция тоже является доступной, но не дешевой методикой визуализации поражения коронарного русла. Однако эту диагностику нельзя отнести к раннему выявлению морфо-функциональной перестройки сосудистого русла.

Таким образом, неинвазивное изучение морфо-функционального ремоделирования сосудистого русла на всех его уровнях остается первоочередной задачей ранней диагностики ДЭ [102, 112]. Одним из важнейших показателей ремоделирования сосудистого русла является жесткость сосудов, определяемая на основании скорости пульсовой волны [102 - 106, 110].

1.8. Роль и АПФ в лечении АГ

Для адекватного контроля артериального давления кроме изменения образа жизни многим пациентам требуется назначение лекарственных препаратов [108,

109, 111]. Существует 5 основных классов препаратов для лечения АГ: иАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы (ББ), БКК и диуретики. Их способность снижать АД и в результате снижать риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений доказана в данных метаанализов [113, 114 - 117].

РААС занимает ведущее место среди звеньев патогенеза кардиоваскулярных болезней. Согласно многочисленным исследованиям АП II, запускает и увеличивает пролиферацию и гипертрофию гладкихмиозитовсосудистойстенки. Усиливаетмиграцию этих клеток к области поражённое атеросклерозом. Активно участвует в нарушении регуляции процессов высвобождения супероксид – радикалов, увеличения концентрации адгезивных молекул и фактороввоспаления. Также принимает значимое участие в активации моноцитарно-макрофагальной системы, тромбоцитов, стимуляциивыработки ингибитораактивации плазминогена идругихпроцессов, которые в совокупностизанимаютодну из ведущих ролей в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [118 - 119].

Спектр активности иАПФ признан очень значимым на фоненарушениянейрогуморальногостатуса при ССЗ. ИАПФ снижаютуровень тканевого и плазменного ангиотензин-превращающего фермента, который катализирует синтез АТ II и инактивацию брадикинина. Эффект вазоконстрикции обуславливается отсутствием АП II, депрессорного действия брадикинина, увеличениесинтезаэндотелиальногорелаксирующего фактора- оксида азота NO и депрессорных простогландинов [119, 120]. Так же иАПФ на ряду с РААС уменьшаютвозбудимостьСАС [121]. Ранее в многочисленных исследованиях уже было доказано, что терапия антигипертензивными препаратами в том числе иАПФ может значимо предупреждать развитие кардиоваскулярных осложнений [122 - 125].

У группы иАПФ также есть большое преимущество для лечения пациентов с СД и АГ за счёт их нефропротективного действия [126]. Благодаря благоприятному влиянию препаратов группы иАПФ на внутрпочечную гемодинамику за счёт снижения вазоконстрикции в афферентных артериях клубочков и увеличения почечного оттока что приводит к снижению повышенноговнутриклубочкового

давления. Благодаря этим эффектам уменьшается экскреция альбуминов с мочой [127 - 128]. ИАПФ ослабляют пролиферативно-профиrogenные эффекты [129].

Благодаря данным проведенного в Великобритании исследования UKPDS среди пациентов с СД 2 типа и АГ показало, стало безусловно понятно, что жёсткий контроль АД (менее 144 / 82 мм рт. ст.) достоверно снижает риски осложнений. Как было показано в 30-летнем исследовании благодаря жёсткому контролю АД снижались риски инсульта (на 32%), диабетической ретинопатии (на 44%) и почечной недостаточности (на 37%) [130]. Одним из самых важных выводов этого исследования стало то, что чем жёстче контроль соблюдаемых цифр АД на фоне антигипертензивной терапии, тем значимей становится влияние на улучшение и отдаление таких конечных точек как сердечно-сосудистые события у пациентов с АГ и СД. Также достижение более низких цифр влияет на прогноз, как например в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) было показано, что при диастолическом давлении менее 80 мм.рт.ст. дополнительно на 51% снижается сосудистый риск [131].

Результаты, полученные в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) доказали эффективность применения комбинации пеиндоприла и индапамида у больных СД 2 типа независимо от наличия АГ в снижении на 14% риска общей смертности, на 14% снижение вероятности развития ССО и на 21% снижение риск почечных осложнений [132].

В российских рекомендациях (2020) сформулированы основные принципы диагностики и лечения больных с АГ [24], включающие в себя активное использование немедикаментозных мер у пациентов с СД (снижение веса, снижение употребления соли), соблюдение целевых уровней АД (<130/80 мм рт. ст.), раннее начало и максимальное использование антигипертензивной терапии в рамках переносимости пациентом, применение блокаторов ангиотензипревращающего фермента для достижения максимального нефропротективного действия, и они должны являться основой в комбинациях антигипертензивной терапии и т.д.

Таким образом, одним из важнейших принципов при выборе препаратов у пациентов с АГ и СД является блокирование системы РААС. Воздействие на систему РААС в настоящее время уже стало устоявшейся практикой в лечении пациентов с АГ и СД в рамках профилактики ССЗ и ССС. К основным классам препаратов этого воздействия можно отнести ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), которые уже доказали свою эффективность в лечении АГ. Основные этапы их воздействий — это блокирование последнего этапа превращения АТ I в АТ II для иАПФ и ингибирование связывания пептида с АТ I для БРА. Так же согласно ранее проведенным множественным исследованиям эти группы препаратов доказали своё органопротективное действия, что крайне важно для пациентов с СД.

Среди класса иАПФ особое внимание заслуживает Периндоприл, который имеет огромную доказательную базу по влиянию на прогноз пациентов (EUROPE, ADVANCE, HYVET, ASCOT, PROGRESS). В исследовании PROGRESS включавшего 6105 пациентов с ТИА или МИ, а АГ и нормотензивных изучалось влияние терапией периндоприлом (иногда в сочетании с индапамидом по усмотрению исследователей) по сравнению с плацебо. По результатам 4 летнего лечения было отмечено снижение АД и уменьшение риска развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения на 28% ($p < 0,0001$)[133].

Класс ИАПФ имеют доказанное нефропротективное свойство и рекомендован для лечения пациентов с АГ и ХБП что отмечено в седьмом докладе Joint National Committee (JNC7), the European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (2003 ESH-ESC) и the Japanese Society of Hypertension [134, 135]. Это обусловлено их способностью снижать внутриклубочковое давление за счет расширения не только в афферентных, но и в эфферентных сосудах. Это приводит к увеличению почечного кровотока, уменьшению сосудистого сопротивления, что влечет за собой возрастание фильтрационной фракции и увеличение СКФ [136 - 139]. Также, для препаратов этого класса ранее было доказано положительное влияние на восстановление баланса эндотелиальных

вазопрессорных и вазодилатирующих факторов (эндотелин-1 и оксид азота). Эти эффекты обусловлены брадикининовым механизмом воздействия на B2 рецепторы эндотелиальных клеток, которое приводит к защитным факторам [140].

Роль Брадикинина

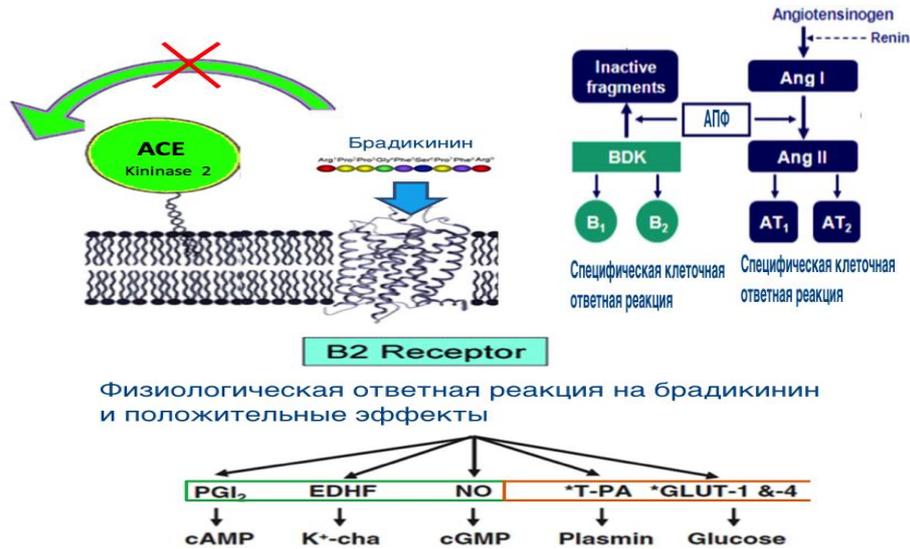


Схема 1 - Роль Брадикинина

1.9. Заключение

Значительная распространённость ГБ и СД среди популяции населения земли формирует необходимость в более детальном подходе к изучению факторов, влияющих на прогноз у этих пациентов. В основе поражения органов мишеней и прогрессирования сердечно-сосудистого континуума при АГ и СД лежат однонаправленные механизмы, приводящие к ремоделированию сосудистой стенки, которые в последствии становятся основной для возникновения тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений. Морфо-функциональное состояние сосудистого русла у этих пациентов на всех его уровнях имеет большое прогностическое значение. Изучение факторов, влияющих на изменения в сосудистой стенке, оценка биомаркеров, а также сопоставление этих данных и поиски корреляционных связей - одна из важных задач современной медицины. При помощи неинвазивных методик, таких как ФПГ и ВКК, можно оценить

эластичность сосудов на разных уровнях, а также микроваскулярную сеть, что позволит получить представление об истинном вкладе СД в течение сосудистого ремоделирования у больных ГБ. Можно предположить, что у больных ГБ и СД, вероятно имеются более выраженные изменения сосудистого русла. Однако особенности его поражения на разных уровнях при сопоставлении с больными ГБ остается не решенной задачей. Детализация этого процесса возможна при сопоставлении морфо-функциональных параметров сосудистого ремоделирования с концентрацией биомаркеров фиброза, ЭД и вазоспазма.

Концепция «раннего сосудистого старения», основанная на преждевременном и быстром прогрессировании ремоделирования сосудистой стенки под воздействие различных факторов риска, в том числе, таких как АГ и СД получила широкое признание в современной кардиологии. Изменения в Европейских и Российских рекомендациях в виде внесения в стратификацию риска таких положений, как СРПВ и оценка жёсткости артерий, явилось результатом большого количества работ, проведенных по оценке взаимосвязи показателей сосудистого ремоделирования с прогнозом.

Согласно множеству ранее проведенных исследований, наличие СД у пациентов значительным образом влияет на прогноз и ПОГ. Поиск оптимальной терапевтической тактики у таких пациентов зависит от множества факторов, в том числе и от степени ремоделирования сосудистого русла и поражения органов мишеней, а также возможностей терапии влиять на эти процессы. При выборе препарата мы остановились на периндоприле (престариум А, периндоприл аргинин), так как его антигипертензивная эффективность и органопротективные свойства доказаны в многочисленных исследованиях.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Исследование было одобрено межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов (№ 05-21 от 10.03.2021).

2.1. Дизайн и протокол исследования

Данная работа является открытым не рандомизированным наблюдательным исследованием.

До этапа включения все пациенты с АГ проходили стандартное обследование и лечение в условиях кардиологического отделения № 1 УКБ №1 (Рисунок 1). После скрининга на соответствие критериям включения/исключения всем участникам для оценки состояния сосудистого русла стенки крупных сосудов и сосудов МЦР проводилась фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КК). На основании полученных результатов исследования, определялись типы поражения сосудистого русла. Если пациенты на момент отбора получали иАПФ или АРА2, проводился 2-х недельный отмывочный период, перед назначением Периндоприла А.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1.1. Общая и клиническая характеристика пациентов с гипертонической болезнью, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

В исследование были включены пациенты с ГБ 1-2 степени без или в сочетании с СД 2 типа в фазе компенсации, наблюдающиеся на базе отделения кардиологии №1 УКБ №1 ПМГМУ им. И. М. Сеченова в период с 2017 по 2019 г [1].

Критерии включения пациентов в исследование:

- 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.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- значимые неврологические заболевания (ТИА, ОНМК), деменция (по шкале MMSE Mini Mental State Examination);
- ИБС: стабильная и нестабильная стенокардия, недавняя (1 год) реваскуляризация, ИМ любой давности;
- вторичные формы АГ;
- СД 1 типа;
- гипотиреоз или гипертиреоз в стадии декомпенсации;
- приём прямых ингибиторов ренина и антагонистов альдостерона в обеих группах исследования;
- хроническая сердечная недостаточность более IIФК по NYHA;
- системные заболевания соединительной ткани;
- онкологические заболевания;
- психические расстройства;
- клинически значимые нарушения проводимости (СССУ, сино-атриальные блокады и атриовентрикулярные АВ-блокады II - III ст.);
- клинически значимые нарушения ритма (фибрилляция и трепетание предсердий);
- заболевания миокарда и перикарда;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, легочная гипертензия;
- хроническое легочное сердце;
- нарушения функции почек (СКФ менее 50мл / мин 1,73 м²);
- значимые нарушения функции печени (повышение АЛТ, АСТ, ГГТ и/или билирубина в 2 раза и более по сравнению с лабораторной нормой),
- цирроз печени (более А стадии по Чалд-Пью);
- обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- хронические вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, в том числе в стадии обострения;
- аутоиммунные заболевания.

Характеристика больных, включенных в исследование

Всего обследовано 62 пациента. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа. Результаты обследования представлены в Таблице 1.

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

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%	

1 группа – гипертонической болезни

Группа пациентов с ГБ состояла из 32 пациентов (18 женщин, 14 мужчин). Характеристика больных представлена в Таблице 1: длительность ГБ составила 12 (9, 14, 25) лет. Обращает внимание наличие ожирения 1 и 2 степени по 13 человек в каждой подгруппе, 3 степени – у 3 пациентов, избыточная масса тела - у 1 пациента. Выявлено нарушение липидного спектра в виде повышения ОХС, ЛПНП, ТГ с учётом целевых значений для этой группы больных (ОХС составил 5,5 (5,1; 6,4) ммоль/л, ЛПНП — 3,7 (2,52; 4,2) ммоль/л, ЛПВП — 1,12 (0,98; 1,4) ммоль/л, ТГ- 2,0 (1,1; 2,8) ммоль/л). Оценивая показатели почечной функции выявлено незначительное снижение СКФ, меньшее по сравнению с группой ГБ с СД 2 типа. По результатам СМАД выявлена ГБ 1-2 степени, при этом преобладали пациентки 1 степенью АД – 69%. При этом по данным ЭХО-КГ у 53% больных данной группы отмечалась умеренная гипертрофия миокарда ЗС левого желудочка, и у 91% больного умеренная гипертрофия МЖП.

2 группа – гипертонической болезни с сахарным диабетом 2 типа:

Обследовано 30 больных ГБ I-II степени с СД 2 типа (19 женщин и 11 мужчин). В группу были включены пациенты с СД 2 типа с достигнутыми целевыми показателями гликемии натощак и гликированного гемоглобина (менее 7%) [1]. Характеристика больных представлена в Таблице 1. Средняя длительность ГБ составила 12 (9,25; 15) лет; 20 пациентов имели избыточную массу тела, 8 пациентов – ожирение 1 степени, 3 человека не имели ожирения. Также обращала на себя внимание выявленная в большинстве случаев дислипидемия: ОХС составил 5,9 (5,3; 6,4) ммоль/л, ЛПНП – 3,8 (3,2; 4,34) ммоль/л, ЛПВП – 0,96 (0,8; 1,15) ммоль/л, ТГ- 2,0 (1,49; 2,96) ммоль/л; При оценке показателей почечной функции до назначения иАПФ: выявлено незначительное и умеренное снижение СКФ, - 62,09 (52,73; 71,65) мл/мин/1,73 м. По результатам 3х кратного измерения АД у пациентов выявлена ГБ 1-2 степени: у 46% больных выявлена 2 степень повышения АД. При этом по данным ЭХО-КГ у 60 % больных данной группы отмечалась умеренная гипертрофия миокарда ЗС левого желудочка, и у 100% – умеренная гипертрофия МЖП.

При оценке состояния органов-мишеней (сердце и почки) группы не отличались по степени гипертрофии миокарда левого желудочка, однако, в группе больных ГБ+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; $p=0,0$) [1].

Всем включенным в исследование пациентам проводилась фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КК) для выявления структурных и морфофункциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, а также определение биологических маркеров сосудистого ремоделирования.

В исследование включались клинически стабильные пациенты. Проводился двухнедельный отмывочный период у тех больных, которые на момент отбора в исследование принимали иАПФ или АРА2.

Частота назначения основных классов антигипертензивных препаратов и статинов была сопоставима в обеих группах. Все больные в группе с СД 2 типа получали стандартное лечение (гликлазид, бигуаниды) и были компенсированы по СД 2 типа.

Всем больным, 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.

2.2. Характеристика ингибитора ангиотензин превращающего фермента Периндоприла аргенина

С целью анализа влияния ингибитора АПФ на морфофункциональные характеристики сосудов и уровни биологических маркёров для исследования был выбран Периндоприл А.

Периндоприл аргенин, пролонгированный ингибитор АПФ, действующий посредством активного метаболита – периндоприлата. Основное действие ПериндоприлаА заключается в блокировании ангиотензин-превращающего фермента, участвующего в превращении ангиотензина I в ангиотензин II. Повышение концентрации АТ II способствует спазму сосудов, в результате чего увеличивается общее периферическое сопротивление, а также продукция альдостерона надпочечниками, в результате чего возникает задержка натрия и жидкости. А уже как следствие этих изменений возрастает артериальное давление. (Схема2).



Схема 2 – Влияние иАПФ

Длительный прием препаратов из группы иАПФ способствует уменьшению жёсткости сосудистых стенок, а в результате и снижение общего периферического сосудистого сопротивления сосудистых стенок. В результате это приводит к снижению нагрузки на сердечную мышцу, уменьшению артериального давления, улучшение кровотока в артериях всего организма, а также снижение вероятности развития аритмий [141, 142].

ИАПФ Периндоприл А тормозит гипертрофию мышечных клеток артерий и артериол, а также препятствует спазму и органическому сужению их просветов не

позволяя нарастать сосудистой жёсткости при длительной гипертонии. Однако роль в том числе ЭД остаётся до конца не ясной. [143 - 145]

С учётом проведенных в настоящее время исследований, нельзя не отметить все положительные влияния на увеличение эластичности, снижения спазма, уменьшения избыточного выделения биологически активных веществ на фоне терапии ИАПФ [146, 147]. Согласно ранее проведенным исследованиям Периндоприл А может улучшать показатели обмена. На фоне терапии периндоприлом А было также выявлено что улучшается связывание инсулина с рецепторами в тканях, нормализуется обмен сахара, повышается концентрацию калия, необходимого для правильной работы мышечных клеток, а также терапия способствует выведению натрия и жидкости, избыток которых провоцирует подъем артериального давления. Как было отмечено ранее повышение инсулин в крови и инсулинорезистентность являются мощными факторами прогрессирования ДЭ а так же активируют нейрогуморальные системы [148, 149]. У пациентов с СД и нарушением толерантности к глюкозе подобное действие периндоприла А значительно улучшают прогноз [150, 151].

Важным свойством этих препаратов можно считать усиление образования оксида азота, который предотвращает отложение липидов на стенках сосудов. [152-154] Важнейшей характеристикой любого гипотензивного средства является его влияние на почки, ведь они являются одним из основных органов мишеней. Нефропротективное действие ИАПФ значительно улучшает прогноз пациентов не только с гипертонической болезнью, но и с сахарным диабетом [154, 155].

2.3. Методы исследования

2.3.1. Протокол обследования пациентов

На этапе скрининга всем пациентам с ГБ проведено стандартное обследование 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 и 2 группа – ГБ с СД 2 типа. В группу ГБ с СД 2 типа были отобраны пациенты, консультированные эндокринологом, компенсированные и у которых гликозидированный гемоглобин не превышал 7%. 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 1), эндотелиин-1, фактор Виллебранда (vWF).

Все контрольные исследования (Таблица 2) проводились в период с 8:00 до 11:00 утра натощак.

Таблица 2 – Сроки, характер контрольных осмотров, инструментальных и лабораторных методов обследования

месяцы	0	3 недели	3 месяца	12 месяцев
3х кратное измерение АД	X	X	X	X
УЗИ почек	X			
ЭХО-КГ, ЭКГ	X			X
Лабораторные исследования (стандартные, определение биомаркеров)	X			X
Фотоплетизмография компьютерная видеокапилляроскопия	X			X

Исследуемый препарат назначался при наличии показаний к замене проводимой терапии, т.е. при отсутствии эффективности проводимой терапии ранее.

Для оценки проводимой терапии иАПФ (Периндоприлом А) проводилось обследование пациентов до назначения терапии и после 12-месячного курса приема препарата в терапевтических дозах 5-10 мг в сутки (Схема 1). Доза титровалась до 10 мг/сут в течение 2-3 недель.

Оценка антигипертензивной эффективности Периндоприла А проводилась через 3 и 12 месяцев лечения на основании офисного трехкратного измерения АД. Учитывая данные офисного измерения и данных дневников АД пациента, принималось решение о продлении приема Периндоприла А в дозе 10 мг в сутки или увеличении дозы до 10 мг в сутки. Через 12 месяцев терапии проводилась оценка антигипертензивной эффективности на основании результатов ведения дневника давления пациентом дома и 3х кратном измерении АД. С целью оценки переносимости препарата были использованы: учет побочных эффектов путем опроса пациента при каждом контрольном исследовании, динамический контроль выделительной функции почек (уровень креатинина, калий, натрий, мочевиная кислота), состояния печени (трансаминазы, общий и прямой билирубин), некоторых показателей углеводного (глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин) и липидного (липидный спектр), а также общего анализа крови и мочи.

Для оценки состояния сосудистого русла (стенок крупных сосудов и сосудов МЦР) проводилась фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КК) до назначения Периндоприла А и через 12 месяцев лечения.

Также в начале обследования, до назначения Периндоприла А проводилось исследование уровней биомаркеров, которое было повторено через 12 месяцев лечения.

2.3.2. Клинико-инструментальные методы исследования

Традиционные инструментальные методы исследования включали контроль артериального давления и частоту сердечных сокращений. Пациентам до начала исследования, через 2-3 недели, 3 месяца и через 12 месяцев проводилось 3-х кратное измерение АД. Для дальнейшей обработки данных учитывали средние цифры АД.

С целью изучения параметров внутрисердечной и системной гемодинамики, а также структуры и функции сердца всем исследуемым пациентам проводилось ЭхоКГ исследование до и через 12 месяцев лечения. Исследование проводилось на аппарате Acuson Sequoia, Siemens (Германия) с использованием датчика частотой 3,5 МГц в М- и В- режимах по стандартному протоколу. Для оценки внутрисердечной гемодинамики проводилось доплерографическое исследование в импульсно-волновом режиме.

Для оценки морфологических параметров почек, а также отсутствия органической патологии, всем пациентам до назначения Периндоприла А проводилось УЗИ почек.

Оценка структурно-функционального состояния сосудистой стенки на уровне крупных сосудов и МРЦ проводилась при помощи фотоплетизмографии (ФПГ) и компьютерной видеокапилляроскопии (КК).

Подготовка к исследованию проводилась согласно стандартному протоколу. Исследование выполнялось в утренние часы, натощак, в спокойной обстановке через 30 минутного отдыха в положении сидя при комнатной температуре (21° - 24° С). Перед исследованием пациенту выполнялось трехкратное измерение АД на не ведущей руке при помощи тонометра OMRON M10-IT, OMRON Healthcare Co., Ltd (Япония).

Всем пациентам проводилась **фотоплетизмография** с помощью аппарата Ангиоскан – 01, для оценки морфофункционального состояния эндотелия. К основным изучаемым параметрам можно отнести индекс жёсткости (stiffness index, SI), определяющий эластичность крупных сосудов (аорты), и индекс

отражения (reflection index, RI), определяющий структурное состояние мелких резистивных артерий. При нормальной эластичности аорты индекс жесткости SI составляет 5 - 8 м/с [15, 156]. Нормальная величина индекса отражения (RI) не превышает 30% [156]. Исследование проводилось как в покое, так и после пробы реактивной гиперемией (артериальная окклюзия). Проба с реактивной гиперемией проводилась по методике наложения нагнетаемой воздухом манжеты на предплечье (до 240 мм. рт. ст. в течение 5 минут) [157]. Определялись параметры ДЭ: индекс окклюзии по амплитуде (ИО), индекс окклюзии по каналам (сдвиг фаз, СФ) ссылка на диссер щендрыгиной [15]. Для расчётов использовались стандартные формулы. Определяемый параметр сдвиг фаз (СФ) позволяет оценить выраженность ДЭ на участке дистальнее проводимой пробы с артериальной окклюзией по сравнению с другой рукой, где проба не проводилась. Нормальная величина СФ > 10 миллисекунд [158].

Для оценки структурно-функционального состояния капиллярной сети кожи пальца все пациента проводилась **компьютерная видеокапилляроскопия** околоногтевого ложа. Исследование проводилось с помощью аппарата капилляроскоп общеклинического применения «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008 производства ООО «Новые энергетические технологии» [1]. Для проведения видеокапилляроскопии у всех пациентов использовался средний палец правой руки с измерением температуры (температура не ниже 30 С), измеренной при помощи термометра (YSI Precision 4000A digital thermometer (Dayton, OH, USA). Методика проведения исследования проводилась согласно всем требованиям. Для оценки структурного состояния капилляра оценивался показатель коэффициент ремоделирования капиллярной петли (Кво/ао), отношением диаметров артериального отдела капилляра к венозному. У здоровых лиц составляет $1,33 \pm 0,1$ [159]. Для оценки структурно-функционального состояния капиллярной сети использовались видео записи капилляров с подсчётом в покое и после пробы с реактивной гиперемией по методике Celermajer D.S. и венозной окклюзией по методике NoonJ.P. [160]. При оценке структурного состояния капиллярной сети проводился подсчет количества перфузируемых в покое (ПКСП)

и после проб (ПКСво, ПКСрг), а функциональное состояние оценивалось по проценту капиллярного восстановления (ПКВ) и проценту перфузируемых капилляров (ППК), определявшиеся по стандартной формуле. В норме ПКВ составляет $16,5 \% \pm 7,1$, а ППК составляет $92,5 \% \pm 5,3$ [161].

Все параметры структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях, оцениваемые в ходе исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры, структурно – функционального состояния сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, определяемые при помощи методов ФПГ и КК

	Крупные сосуды	Сосуды МЦР	
		Артериолы	Капилляры
Функциональное состояние	Сдвиг фаз, SF (мс)	Индекс окклюзии (OI)	ПКСрг (кап/мм ²)
Структурное состояние	Индекс жесткости, SI (м/с)	Индекс отражения (RI), %	ПКСп, ПКСво, (кап/мм ²)

2.3.3. Лабораторное обследование

Для оценки безопасности лечения, а также для исключения анемии хронических состояний, наличия острого воспалительного процесса проводилось исследование показателей крови в начале и через 12 месяцев лечения. Пробы крови из вены локтевого сгиба забирались в 8:00-8:30 утра, натощак после 15-минутного пребывания пациента в положении сидя. Определялись следующие параметры крови: клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови – с определением глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, общего холестерина, липидного спектра, АЛТ, АСТ, ЩФ, мочевины, креатинина, общего белка, электролитов (K⁺, Na⁺).

Для определения биологических маркеров сосудистого ремоделирования использовался иммуноферментный метод. **Иммуноферментный анализ (ИФА)** -

лабораторное исследование, основанное на реакции «антиген-антитело». Цель лабораторного метода - выявление специфических антител с помощью специальных биохимических реакций, которые помогают определить присутствие или отсутствие антител и их количество. Изучались уровни таких биомаркеров как: Е селектин, эндотелин-1, ММР-9, отношение ММР-9/ТИМР-1, TGF- β 1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 ТИМР-1, фактор Виллебранда.

В сосудистом русле продуцируется множество различных факторов, которые регулируют тонус, пролиферацию, апоптоз и многие другие необходимые для организма процессы. В представленной работе планируется оценка некоторых из них. Изучение влияние биомаркеров на ремоделирование сосудистого русла является очень важной задачей и в сопоставлении с морфофункциональным состоянием артерий на различных уровнях может помочь определить основной таргетный подход в лечении пациентов с АГ и СД 2 типа [58].

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка выполнялась при помощи программы IBM SPSS, версии 22.0. Для анализа данных использовались непараметрические критерии. Для описания количественных признаков рассчитывались медиана (Me), нижний и верхний квартили [LQ; UQ], минимальное и максимальное значения. Достоверность различий двух выборок определяли с помощью критерия Манна-Уитни (для независимых выборок, т.е. сравнения различных групп) и Уилкоксона (для связанных выборок, т.е. сравнения «до/после»). При $p < 0,05$ различие считалось статистически значимым. Статистический анализ связи признаков проводился с помощью непараметрического метода корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. МАРКЕРЫ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГБ С/БЕЗ СД 2 ТИПА

Всем включенным в исследование пациентам, с целью определения степени поражения сосудистого русла проводилась оценка структуры и функции эндотелия крупных сосудов эластического, мышечного типа (аорта, плечевая, лучевая артерии) и сосудов МЦР (артериолы, капилляры). В ходе исследования изучались уровни биомаркеров сосудистого ремоделирования в группах пациентов с ГБ и ГБ в сочетании с СД 2 типа.

После обработки полученных результатов были исследованы корреляции параметров ремоделирования сосудистой стенки и показателей нарушения функции эндотелия с уровнями биомаркеров и клиническими характеристиками.

3.1. Оценка функции эндотелия и ремоделирования сосудистого русла у больных гипертонической болезни, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

В обеих группах выявлены нарушения как структурного, так и функционального состояния сосудов различного калибра [1]. Получены статистически значимые различия между группами больных в параметрах структурного нарушения сосудистой стенки крупных сосудов, а также структурного и функционального состояния на уровне капилляров.

3.1.1. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов крупного калибра у пациентов гипертонической болезнью с/без сахарным диабетом 2 типа

Сравнение основных показателей структурных нарушений сосудов крупного калибра у пациентов ГБ с/без СД 2 типа представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Структурные изменения на уровне крупных сосудов у пациентов ГБ с/без СД 2 типа до лечения [1]

Показатель	1 группа ГБ без СД 2 типа	2 группа ГБ с СД 2 типа	p
Структурные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости (SI), м/с (N<8)	10,2 (8,8;11,8)	11,2 (10,1;12,4)	0,035
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз (SF), мс, (N>10)	5,2 (3,2;7,0)	5,8 (4,0;7,8)	0,375

При сравнении структурного состояния крупных сосудов было выявлено значительное повышение индекса жёсткости (SI) в исследуемых группах. Выявлены значительные изменения стенки крупных сосудов у всех больных в группе ГБ+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) ($P > 0,05$) (Рисунок 2).

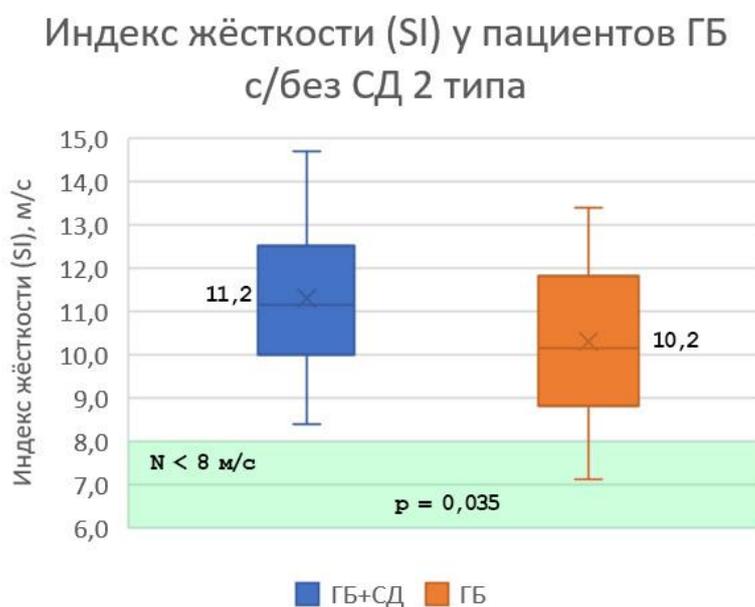


Рисунок 2 – Структурные изменения крупных сосудов (аорты) (индекс жесткости, SI) в исследуемых группах

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 ($\geq 10\text{мс}$), установленных по данным других работ, при этом показатель сдвига фаз (SF) между группами значимо не различался ($p=0,375$) (Рисунок 3).

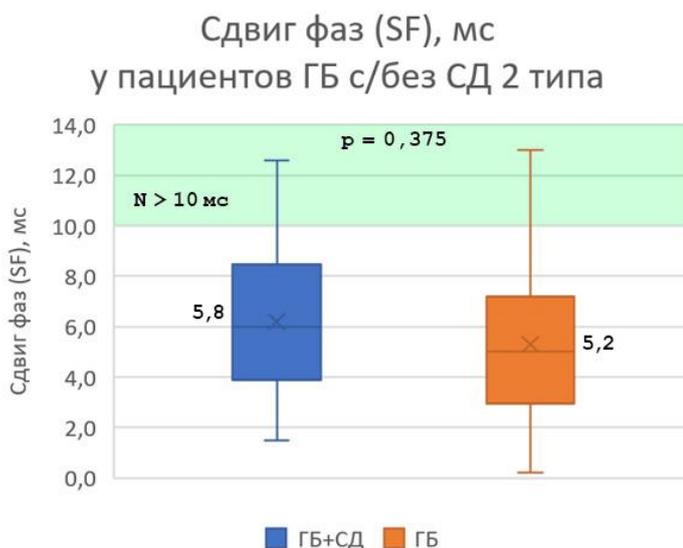


Рисунок 3 – Дисфункция эндотелия крупных сосудов (сдвиг фаз, SF) у больных исследуемых групп

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

3.1.2. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений артериол у пациентов с гипертонической болезнью с/без сахарного диабета 2 типа

Сравнение основных показателей структурных и функциональных нарушений сосудов микроциркуляторного русла у пациентов ГБ с/без СД 2 типа представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Структурно-функциональные изменения микроциркуляторного русла 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	р
Структурные изменения сосудистой стенки			
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения (RI), % (N < 30%)	38 (32,0;43,0)	37,6 (26,6;48,0)	0,422
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии (OI), (N >1,8)	1,3 (1,1;1,5)	1,4 (1,3;1,6)	0,338

Достоверных различий показателей индекса окклюзии в обеих группах не было выявлено. Однако обращало 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) (Рисунок 4).

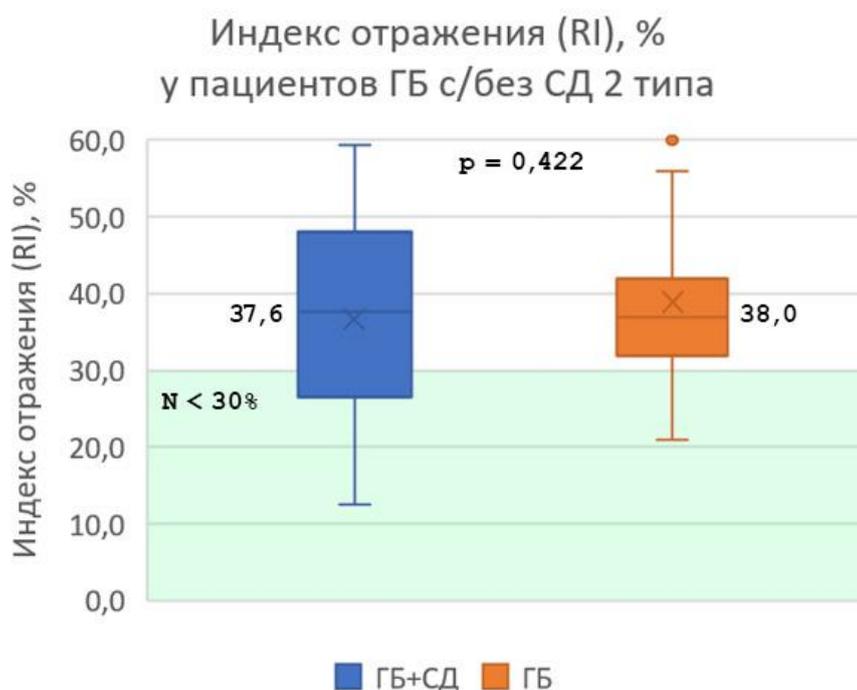


Рисунок 4 – Структурные изменения на уровне артериол (индекс отражения RI) в исследуемых группах

В ходе исследования на уровне артериол также определена дисфункция эндотелия. 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 ($p=0,338$) (Рисунок 5).

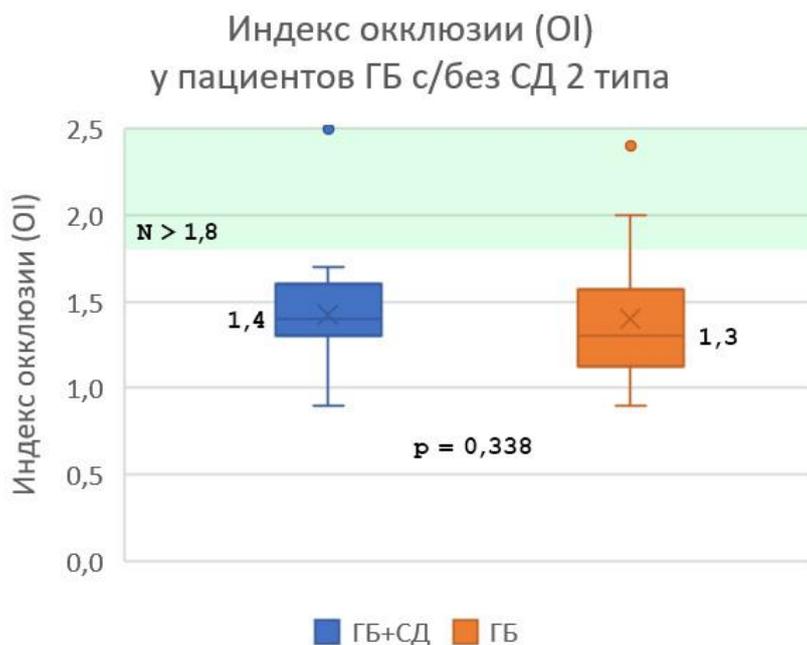


Рисунок 5 – Функция эндотелия артериол (OI) в исследуемых группах по данным исследования

Таким образом, изучение структурных и функциональных особенностей сосудистого русла на уровне артериол не показало значимых различий между группами.

3.1.3. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов на уровне капилляров у пациентов с гипертонической болезнью с/без сахарного диабета 2 типа

Для оценки структурных и функциональных нарушений на уровне капилляров была проведена компьютерная видеокапилляроскопия. Сравнение основных показателей структурных и функциональных изменений сосудов мелкого калибра у пациентов ГБ с/без СД 2 типа представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Функциональные и структурные изменения капилляров у пациентов ГБ с/без СД 2 типа до лечения по данным исследования

Функциональные и структурные изменения сосудистой стенки			
Показатель	1 группа ГБ без СД 2 типа	2 группа ГБ с СД 2 типа	p
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, (ПКСп), кап/ мм² (N>45 кап/мм²)	35,0 (30,8;43,0)	26,4 (24,2;27,6)	P<0.05
ПКС после пробы с венозной окклюзией, (ПКСво), кап/ мм² (N>56 кап/мм²)	39,5 (35,8;45,0)	32,5 (28,3;35,5)	P<0.05
ПКС после пробы с реактивной гиперемией, (ПКСрг), кап/ мм² (N>56 кап/мм²)	37 (32,8;43)	30,0 (26,3;33,8)	P<0.05

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) (P 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) (P менее 0,005) [1].

На Рисунке 6 представлено значительное снижение плотности капилляров у больных ГБ с СД по сравнению с пациентами с ГБ в результате проведенного исследования в покое.

Плотность капиллярной сети кожи в покое
(ПКСп) у пациентов ГБ с/без СД 2 типа

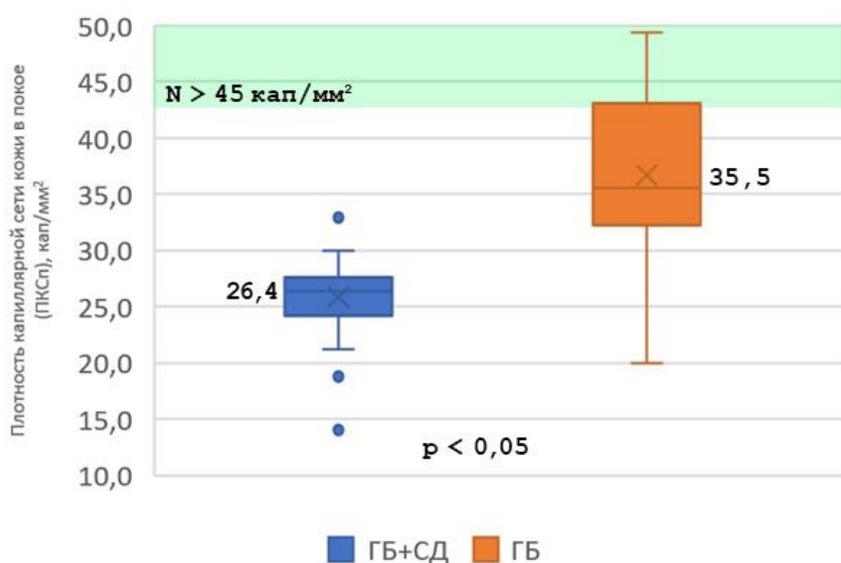


Рисунок 6 – ПКСп в исследуемых группах

На Рисунке 7 представлены результаты исследования 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.

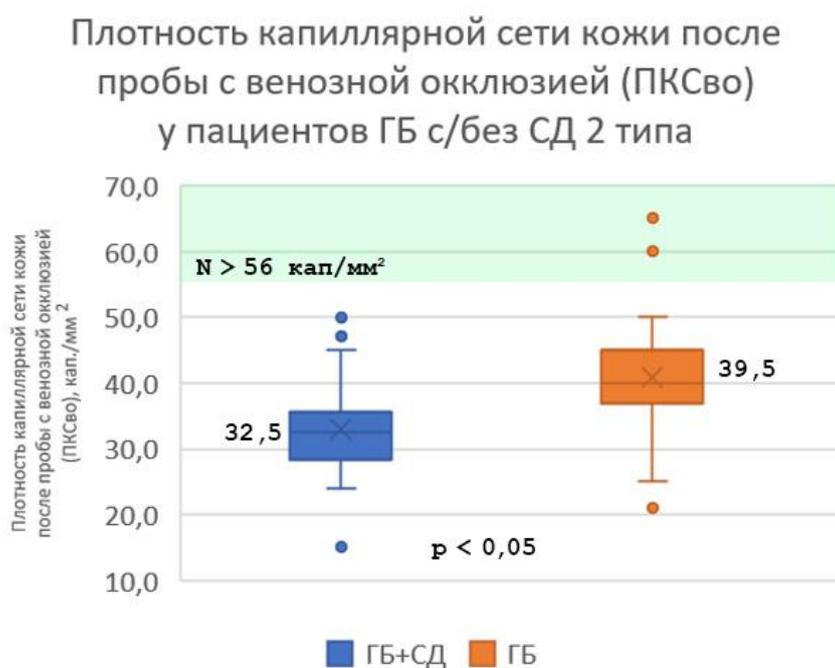


Рисунок 7 – ПКСво в исследуемых группах

Для оценки нарушения функции капилляров в исследуемых группах пациентам был проведен подсчёт 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 ($P < 0,05$). Выявлены достоверные различия ПКСрг между группами больных ($p < 0,05$) (Рисунок 8).

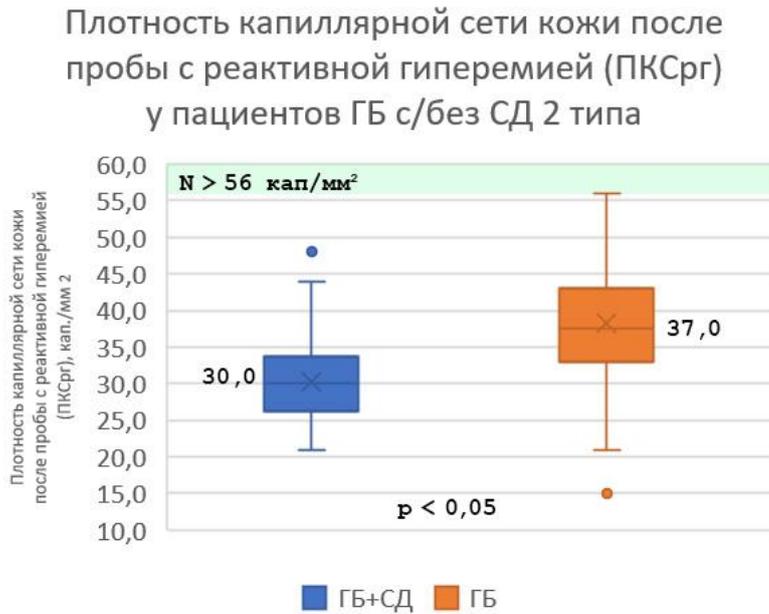


Рисунок 8 – Функциональное состояние капилляров (ПКСрг) в исследуемых группах

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 [1].

3.2. Оценка уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа

3.2.1. Оценка уровня сывороточных маркеров, характеризующих состояние экстрацеллюлярного матрикса у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа

В исследуемых группах проводилась оценка уровня сывороточных маркеров, характеризующих состояние экстрацеллюлярного матрикса - матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), отношение ММП-9/ТИМП-1, а также Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1). Результаты исследований представлены в Таблице 7 [1].

Таблица 7 – 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 (ММП- 9) (N < 139,4 нг/мл)	218,5 (189,0; 276,0)	223,5 (172,5; 254,0)	0,67
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП- 1) (N 9-321 нг/мл)	431,5 (386,8; 488,5)	459,5 (286,8; 726,5)	0,77
Отношение ММП-9/ТИМП-1	0,53 (0,42; 1,03)	0,58 (0,2; 1,12)	0,81

Продолжение Таблицы 7

Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1) (N 5222-13731 нг/мл)	3938,5 (1808,8;7694,0)	116489,0 (4117,8; 37933,8)	P<0.05
---	---------------------------	-------------------------------	--------

В результате проведенных исследований установлено, что, в группе ГБ с СД 2 типа уровень MMP-9 составил 223,5 (172,5; 254,0) во второй группе значение 218,5 (189,0; 276,0), значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,67$). Однако выявлено повышение уровня MMP-9 в обеих группах по сравнению с нормой (Рисунок 9).

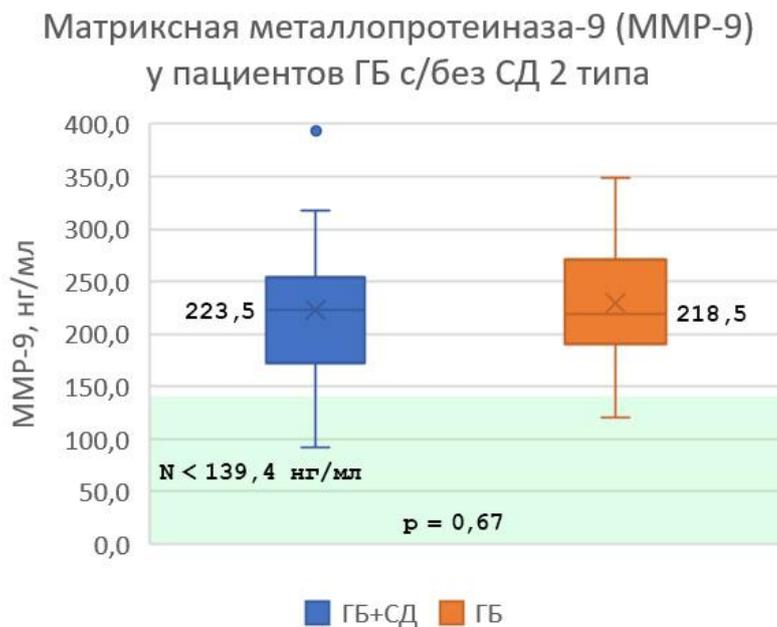


Рисунок 9 – Уровни MMP-9 в исследуемых группах

При оценке уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в группе ГБ с СД получен результат 459,5 (286,8; 726,5), а в группе ГБ 431,5 (386,8; 488,5), достоверной разницы между группами также не выявлено ($p = 0,77$). В исследовании получены уровни TIMP-1 выше нормальных значений в обеих группах, причем тенденция к более значимому повышению TIMP-1 выявлена в группе больных ГБ с СД 2 типа (Рисунок 10).

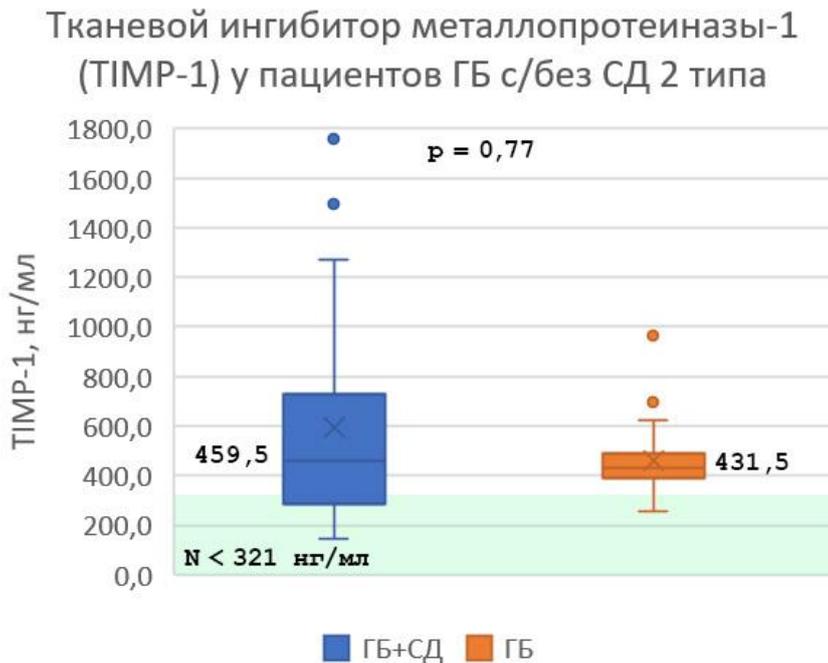


Рисунок 10 – Уровни TIMP-1 в исследуемых группах

Также не было обнаружено значимых различий между группами в сопоставлении отношений MMP-9/TIMP-1. Уровень данного отношения был недостоверно выше в группе больных ГБ с СД 2 типа по сравнению с 1 -ой группой, хотя значимой разницы между группами не обнаружено [1].

При оценке уровня еще одного маркера фиброза - трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) в обеих группах не получено превышения референсных значений. Однако в группе больных ГБ с СД 2 типа этот показатель значительно превышал данные, полученные при сравнении с группой ГБ [1].

Таким образом, при оценке уровней биомаркеров фиброза достоверных различий между исследуемыми группами не было выявлено.

3.2.2. Оценка степени эндотелиальной дисфункции у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа

Исследование степени выраженности эндотелиальной дисфункции у больных обеих групп проводилось на основании определения уровней сывороточных маркеров дисфункции эндотелия – Эндотелин-1, Е-селектина 1 и фактора Виллебранда. Результаты исследования представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Уровни биомаркеров 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
Эндотелин-1 (N <0,26 нг/мл)	1,73 (0,63; 2,30)	0,46 (0,29; 1,30)	0,01
Е-селектин (N 21-186 нг/мл)	36,2 (28,5; 50,1)	51,4 (31,9; 65,2)	0,11
Фактор Виллебранда (vWF) (N 0,5-1,5 IU/мл),	0,58 (0,50; 0,73)	0,95 (0,63; 1,18)	0,02

Наиболее значимые различия были выявлены при изучении такого маркера эндотелиальной дисфункции, как молекулы вазоконстрикции - эндотелина-1. Полученные результаты были выше референсных значений.

Наиболее значимое и достоверное повышение этого маркера выявлено в группе больных ГБ без СД 2 типа 1,73 (0,63; 2,30) по сравнению с группой ГБ с СД 2 типа 0,46 (0,29; 1,30), ($p = 0,01$), (Рисунок 11)

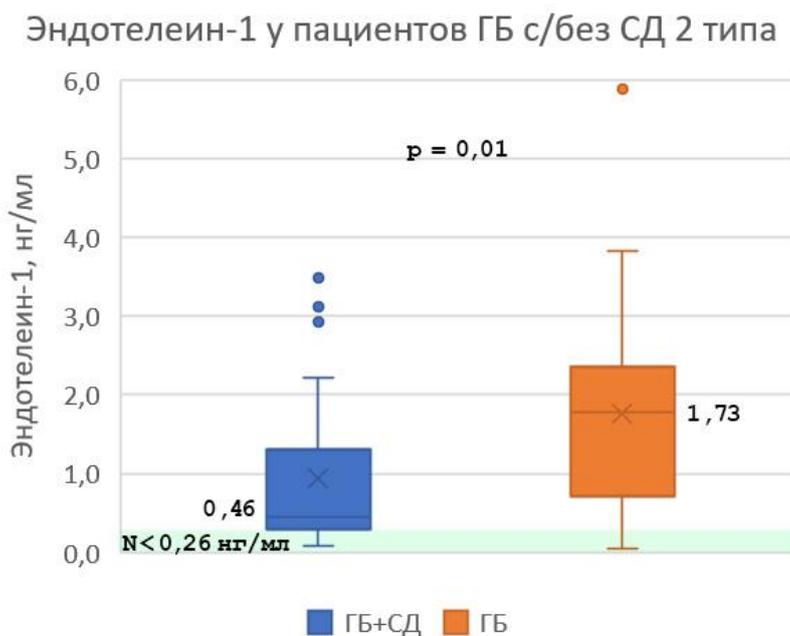


Рисунок 11 – Уровни эндотелина - 1 в исследуемых группах

Таким образом у больных ГБ без СД более выражены процессы сосудистой вазоконстрикции по сравнению с группой ГБ с СД 2 типа.

Уровни Е-селектина фактора Виллебранда (vWF), в обеих группах оказались в пределах нормальных значений. Статистически значимого различия между группами по уровню Е-селектина выявлено не было: 51,4 (31,9; 65,2) и 36,2 (28,5; 50,1) соответственно ($p = 0,11$).

Что касается другого маркера эндотелиальной дисфункции - фактора Виллебранда (vWF), то его уровень в обеих группах не выходил за пределы референсных значений, но был значительно выше в группе ГБ с СД 2 типа - 0,95 (0,63; 1,18) и 0,58 (0,50; 0,73) соответственно ($p = 0,02$) [1].

Таким образом, при оценке уровней биомаркеров фиброза достоверных различий между исследуемыми группами не было выявлено. Закономерным является и повышение в группе ГБ с СД 2 типа и TGF- β 1, который является одним из факторов повышения сосудистой жесткости, и его продукция возрастает в условиях гипергликемии. Выявленный повышенный уровень эндотелина-1 в обеих группах свидетельствует о дисфункции эндотелия и преобладания вазоконстрикции [1]. При этом было выявлено значимое преобладание выраженной вазоконстрикции в группе ГБ без СД 2 типа по сравнению с 1 группой [1].

3.3. Оценка связи дисфункции эндотелия и параметров ремоделирования сосудистой стенки на разных уровнях с факторами риска, биомаркерами, клинико-anamнестическими и клинико-функциональными характеристиками у больных с гипертонической болезнью с и без сахарного диабета 2 типа

Изучение связи дисфункции эндотелия, параметров ремоделирования стенки крупных и микрососудов с факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, уровнем биомаркеров, клинико-функциональными и клинико-anamнестическими параметрами проводилось с целью определить какие параметры

структурно-функционального состояния и уровня биомаркеров из числа изученных имеют значимые корреляции с течением ГБ с/без СД 2 типа.

Среди ФР исследовались: пол, возраст, ИМТ, уровень АД, уровень ТГ, ОХС, ЛПНП, глюкозы, креатинин. Определялись следующие биомаркеры: MMP-9, TIMP 1, MMP-9/ TIMP 1, TGF β -1, Эндотелин -1, E-селектин.

Удалось выявить следующие корреляционные зависимости:

При изучении связи структурных изменений стенки сосудов в группе больных ГБ выявлена положительная корреляция слабой силы на уровне микроциркуляторного русла: индекса отражения (RI) с ср. САД (0,453, $p = 0,009$) (Рисунок 12).

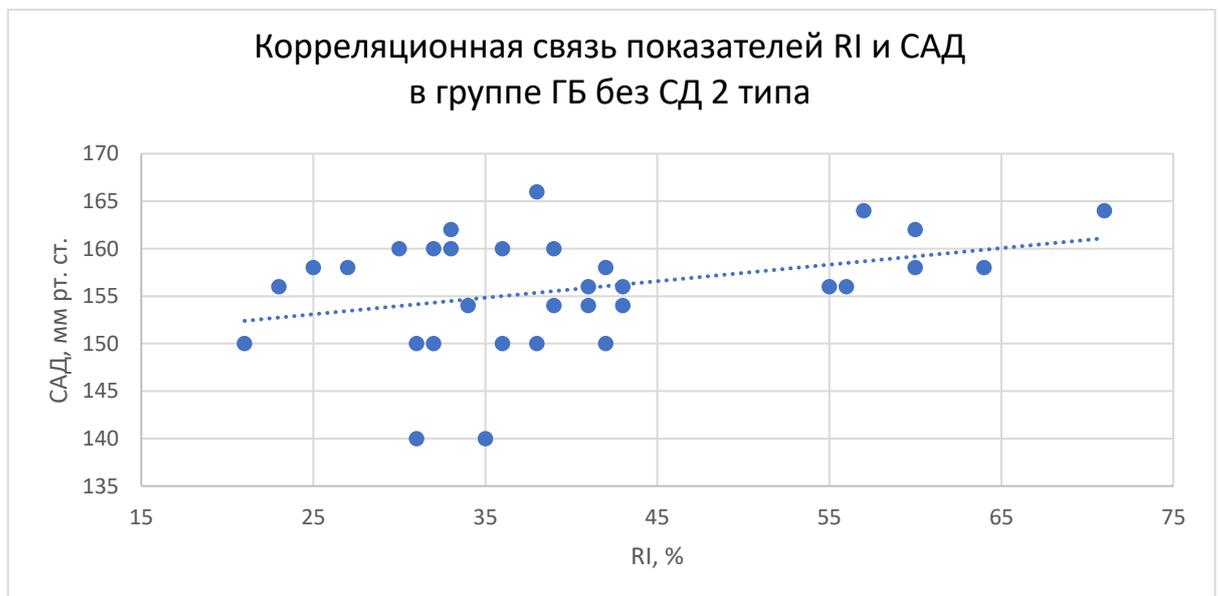


Рисунок 12 – Корреляционная связь показателей RI и САД в группе ГБ без СД 2 типа

Выявленная корреляционная зависимость свидетельствует о том, что индекс отражения определяет уровень САД.

В ходе оценки связей структурных изменений стенки сосудов разного уровня с клинико-функциональными параметрами в группе больных ГБ с СД 2 типа выявлена положительная корреляция слабой силы толщины МЖП со структурным изменением на уровне крупных сосудов - индексом жесткости (SI) (0,380, $p = 0,038$) (Рисунок 13).

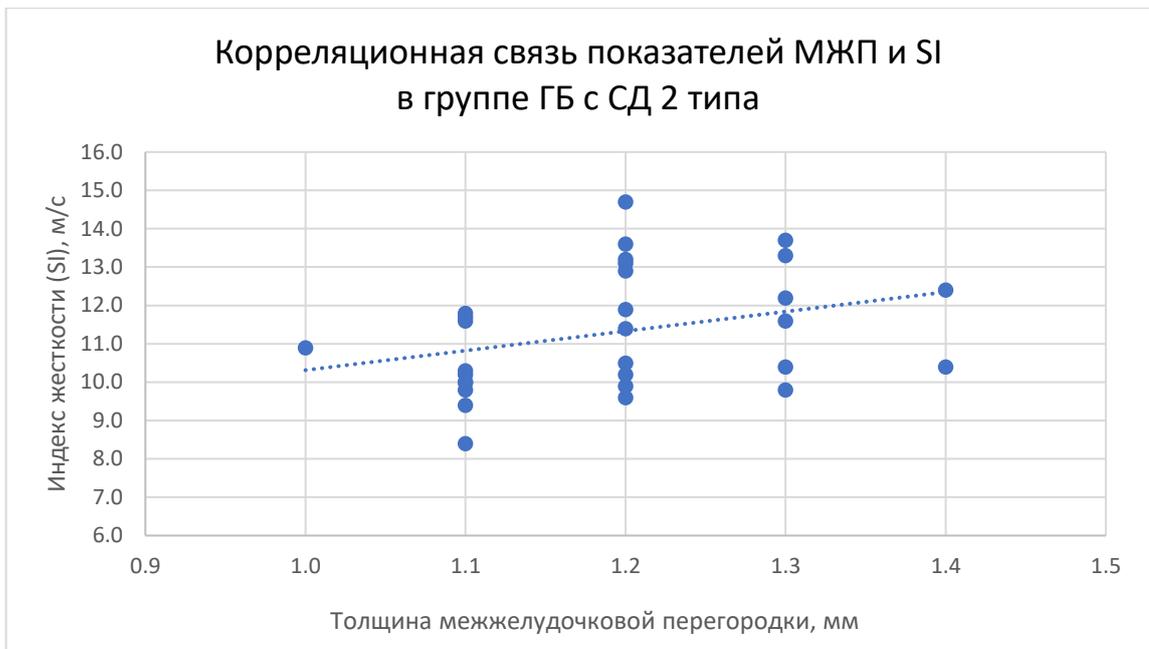


Рисунок 13 – Корреляционная связь показателей МЖП и SI в группе ГБ с СД 2 типа

Таким образом, выявленная положительная корреляционная связь свидетельствует о зависимости степени гипертрофии ЛЖ от индекса жёсткости крупных сосудов.

Также в группе больных ГБ без СД 2 типа отмечена положительная корреляция слабой силы Эндотелина - 1 ($0,439$, $p = 0,035$) с ср. САД (Рисунок 14).

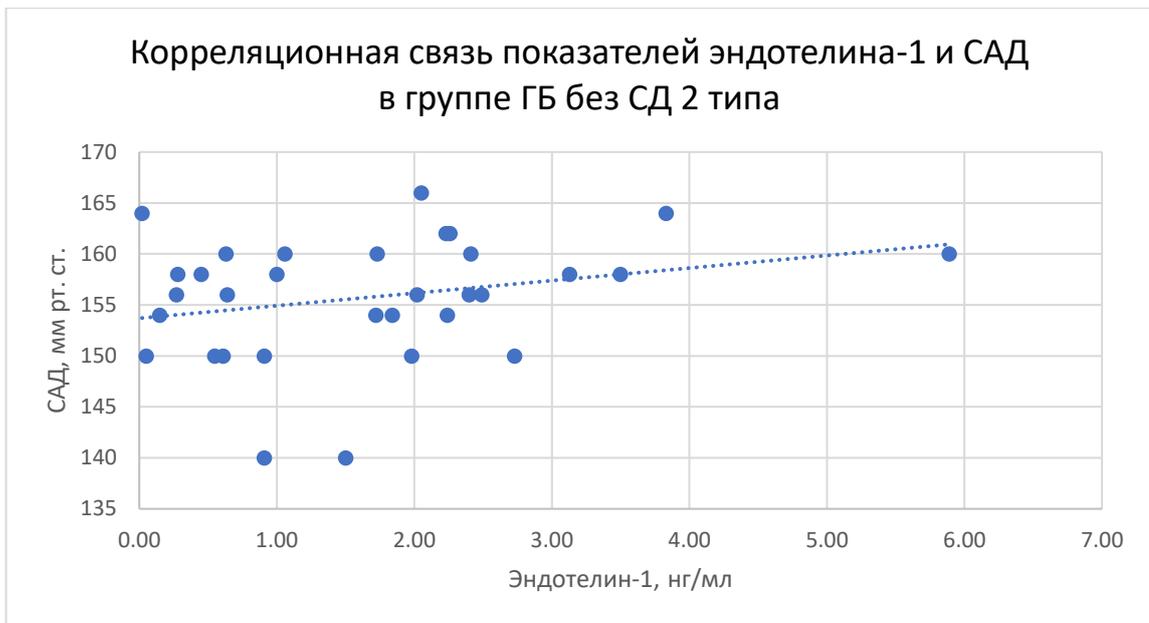


Рисунок 14 – Корреляционная связь показателей эндотелина-1 и САД в группе ГБ без СД 2 типа

Выявленная положительная корреляционная зависимость свидетельствует о значимом влиянии вазоконстрикции в механизме повышения АД у пациентов с ГБ.

Таким образом, у больных ГБ без СД 2 типа, при изучении корреляций между показателями структурного и функционального состояния сосудистой стенки на разных уровнях с факторами риска, уровнем биомаркеров, а также данными клинического обследования выявлена положительная корреляционная связь между индексом отражения и уровнем САД. Так же в этой группе выявлена положительная корреляционная связи между уровнем эндотелина – 1 и САД. Что свидетельствует о значении механизмов формирования жёсткости и вазоконстрикции в определении уровня САД.

У больных в группе ГБ с СД 2 типа выявлена положительная корреляция между индексом жёсткости и толщиной МЖП, что отражает зависимости поражений органов мишеней от степени жёсткости крупных сосудов.

**ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.
ДИНАМИКА МАРКЕРОВ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У
БОЛЬНЫХ ГБ С/БЕЗ СД 2 ТИПА НА ФОНЕ 12-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ
ПЕРИНДОПРИЛОМ А**

**4.1. Динамика артериального давления и морфофункциональных
параметров сердца у больных ГБ с/без СД 2 типа на фоне приема
Периндоприла А**

Все пациенты из 2-х групп при контроле через 3 месяца от начала исследования достигли целевых значений АД на фоне терапии Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки. Через 12 месяцев от начала исследования при опросе пациентов получены данные о хорошей переносимости препарата, так же побочных эффектов в том числе кашля не отмечалось. Пациенты обеих групп отметили улучшение качества жизни, уменьшение головных болей, нормализация АД, увеличение толерантности к бытовым физическим нагрузкам.

Все включенные в исследование больные ГБ с/без СД 2 типа были повторно обследованы через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки. В исследуемых группах оценивали динамику биохимических показателей крови, уровней ср. САД и ср. ДАД, показателей ремоделирования сердца.

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% ($p < 0,05$), (Рисунок 15).

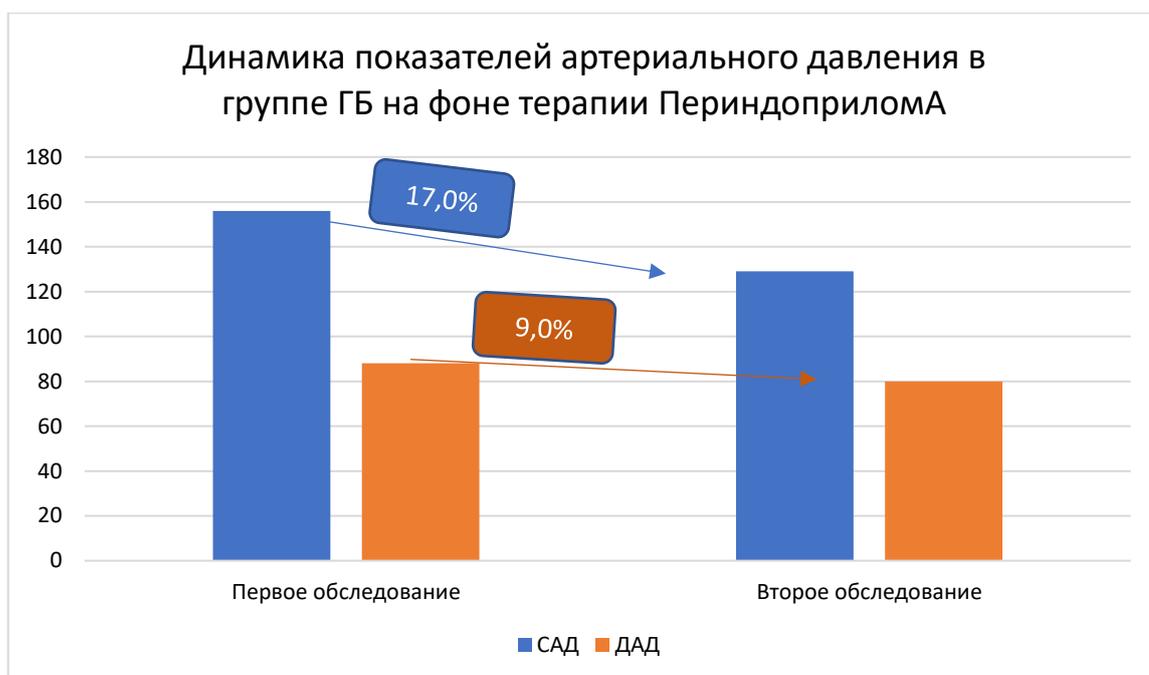


Рисунок 15 – Динамика показателей артериального давления в группе ГБ на фоне терапии Периндоприлом А

При оценке показателей среднего АД в группе больных ГБ с СД 2 типа выявлено статистически значимое снижение среднего САД на 12,7% ($p < 0,05$), среднего ДАД на 8,5% ($p < 0,05$). Таким образом, на фоне лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в обеих группах было отмечено значимое снижение АД (Рисунок 16).

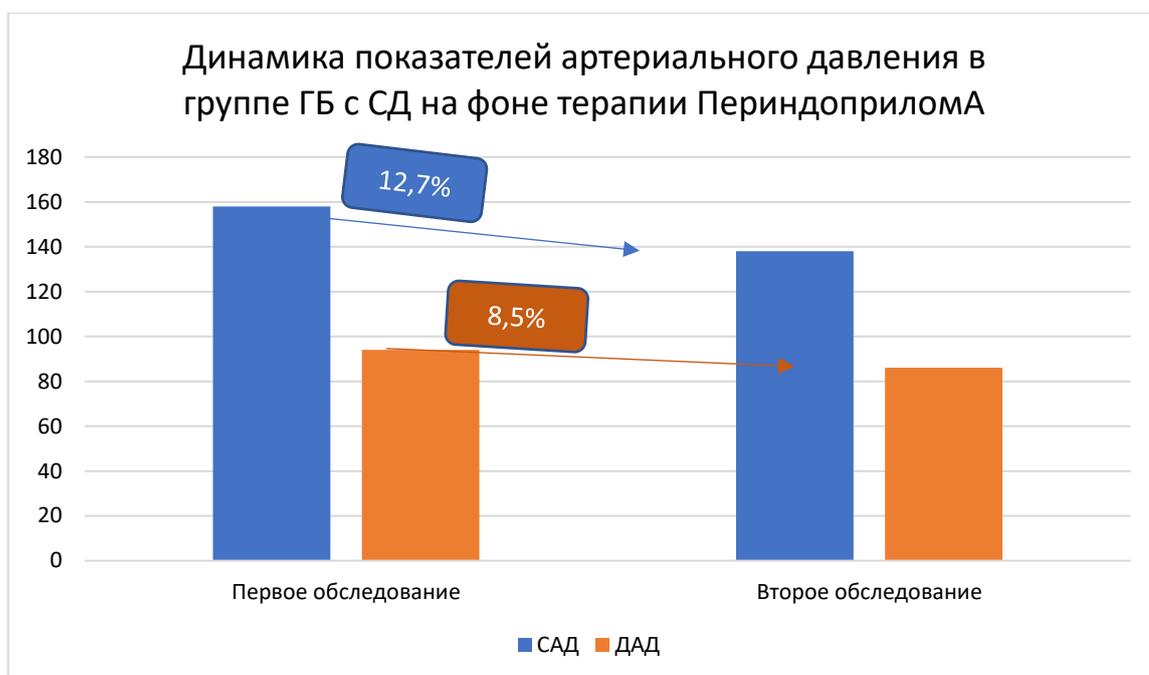


Рисунок 16 – Динамика показателей артериального давления в группе ГБ с СД на фоне терапии Периндоприлом А

Таким образом эффективность Периндоприла А как антигипертензивного препарата неоспорима. Целевые значения достигнуты в обеих группах (менее 140/90 мм.рт.ст.).

4.1.1. Показатели лабораторных и инструментальных методов обследования в группе ГБ без СД

Аналогичный анализ был проведен в группе больных ГБ, результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – 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
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

Продолжение Таблицы 9

Параметр	Исходно	Через 12 месяцев	p
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
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 рт ст	156 (153;160)	129(121,5;134)	P<0.05
ДАД, мм рт ст	88 (86;90)	80(78;86)	P<0.05

Изучая результаты лабораторно-инструментального обследования в группе ГБ после 12-месячной терапии Периндоприлом А получены достоверно значимые результаты по снижению САД и ДАД и достижению целевых значений. Так же отмечалось достоверное снижение ИМТ, улучшение показателей липидного спектра, снижение глюкозы, креатинина и повышение СКФ. В отличие от группы ГБ с СД при контрольной Эхо КГ не отмечалось возрастание ФВ, показатели ГЛЖ (толщина ЗС и МЖП) не изменились (Таблица 9).

4.1.2. Показатели лабораторных и инструментальных методов обследования в группе ГБ с СД

Сравнительная характеристика показателей представлена в таблице 10

Таблица 10 – 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
ИМТ	35,64 (33,71;37,81)	34,79 (32,51;36,86)	P<0,01
ОХС, ммоль/л	5,9 (5,3;6,4)	5,4 (5,1;5,8)	P<0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,78 (3,17;4,34)	3,39 (2,64;3,80)	P<0,01
ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,8;1,15)	0,95 (0,8;1,11)	0,43
Параметр	Исходно	Через 12 месяцев	P
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
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 рт ст	158 (156;163,5)	138 (132;140)	P<0.05
ДАД, мм рт ст	94 (90;97,5)	86(84;89,5)	P<0.05

При оценке данных по измерениям САД и ДАД после 12-месячной терапии Периндоприлом А получено достоверное снижение по отношению к первоначальным результатам. Достигнуты целевые уровни САДи ДАД. К 12 месяцу в группе ГБ с СД получено достоверное снижение показателей индекса массы тела, липидного профиля, уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, а также снижение креатинина и повышение скорости клубочковой

филтрации ($p = 0,00$). При контрольной Эхо КГ не получено достоверного уменьшения толщины МЖП и ЗС ЛЖ ($p = 0,07$ и $p = 0,08$ соответственно). Отмечалось улучшение морфо-функциональных параметров сердца в виде статистически значимого увеличения ФВ левого желудочка на 1,8% ($p = 0,000$). Таб 11.

Всем включенным в исследование больным ГБ с/без СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки повторно проводилась фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия для оценки состояния структурно - функциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, а также оценка уровней биомаркеров.

4.2. Оценка структурно-функциональных изменений артериального русла у больных ГБ с/без СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А

В обеих группах через 12 месяцев лечения Периндоприлом А на фоне статистически значимого снижения среднего САД и ДАД с достижением целевых уровней АД отмечено улучшение структурно-функциональных параметров сосудистого русла.

4.2.1. Оценка структурно-функциональных изменений артериального русла у больных ГБ без СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А

В таблице 11 представлены сравнительные результаты оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла до и после лечения Периндоприлом А 10 мг/сут в группе ГБ, без СД.

Таблица 11 – Динамика структурно-функциональных изменений артериального русла у пациентов группы ГБ без СД 2 типа до лечения и через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки

Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения (RI), % (N < 30%)	38 (32;43)	31(27;37)	P<0,01
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, (ПКСп), кап/ мм² (N>45 кап/мм²)	35,0 (30,8;43,0)	40,5(34,9;46,0)	P<0,01
ПКС после пробы с венозной окклюзией, (ПКСво), кап/ мм² (N>56 кап/мм²)	39,5 (135,8;45,0)	40,5(36,8;44,3)	0,01
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз (SF), мс, (N>10мс)	5,2(3,2;7,0)	7,4(5,6;9,1)	P<0,01
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии (OI), (N >1,8)	1,3 (1,1;1,5)	1,75(1,7;1,9)	P<0,01
На уровне капилляров			
ПКС после пробы с реактивной гиперемией, (ПКСрг), кап/ мм² (N>56 кап/мм²)	37,0 (32,8;43,0)	38,5 (33,8;42,3)	0,02

При статистическом анализе параметров в группе ГБ без СД 2 типа выявлено улучшение на уровне крупных сосудов: структурный показатель - индекс жесткости (SI) снизился в среднем на 8,9% ($p = 0,000$), достигнув нормальных показателей. Показатель функционального состояния сосудистой стенки - сдвиг фаз (SF) - увеличился в среднем на 29,7% ($p = 0,000$), но не достигнув нормальных значений. Таким образом, динамика вышеперечисленных параметров

свидетельствует об значительном улучшении эластичности крупных сосудов у больных ГБ на фоне терапии Периндоприлом А 10 мг/сут.

Оценивая состояния среднего звена сосудистого русла, отмечалось достоверное снижение индекса отражения от 38 (32;43) до 31(27;37) (р 0,000), такая же достоверная динамика получена по индексу окклюзии на фоне терапии (от 1,3 (1,1;1,5) до 1,75 (1,7;1,9) соответственно р 0,000). Это свидетельствует о полноценном восстановлении структурно-функциональных свойств сосудов среднего звена на фоне 12-месячной терапии иАПФ.

Изучая данные исследования на уровне капилляров, так же отмечена достоверная положительная динамика в виде увеличения плотности капиллярной сети как в покое (от 35,0 (30,8;43,0) до 40,5(34,9;46,0) р 0,000), так и после проб с венозной окклюзией (от 39,5 (135,8;45,0) до 40,5 (36,8;44,3) р 0,01) и реактивной гиперемией (от 37,0 (32,8;43,0) до 38,5 (33,8;42,3) р 0,02). Полученные результаты позволяют судить о эффективном обратном ремоделировании сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с ГБ на фоне терапии Периндоприлом А 10 мг/сут.

4.2.2. Оценка структурно-функциональных изменений артериального русла у больных ГБ с СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А

На фоне лечения пациентов из группы ГБ с СД отмечена значительная положительная динамика основных показателей ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях. Основные результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Динамика структурно-функциональных изменений артериального русла у пациентов группы ГБ с СД 2 типа до лечения и через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	p
Структурные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости (SI), м/с (N<8 м/с)	11,15 (10,1;12,4)	9,8 (9,1;10,6)	P<0,01
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения (RI), % (N < 30%)	37,6 (26,6;48,0)	34 (25,9;45,5)	P<0,01
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, (ПКСп), кап/ мм ² (N>45 кап/мм ²)	26,6 (24,2;27,6)	31,6 (27,7;34,7)	P<0,01
ПКС после пробы с венозной окклюзией, (ПКСво), кап/ мм ² (N>56 кап/мм ²)	32,5 (28,3;35,5)	36,5 (33,0;39,8)	0,24
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз (SF), мс, (N>10мс)	5,8 (4,0;7,8)	7,0 (5,1;10,1)	P<0,01
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии (OI), (N >1,8)	1,4 (1,3;1,6)	1,4 (1,3;1,6)	0,16
На уровне капилляров			
ПКС после пробы с реактивной гиперемией, (ПКСрг), кап/ мм ² (N>56 кап/мм ²)	30,0 (26,3;33,8)	34,0 (31,3;36,8)	0,51

Статистический анализ параметров в группе **ГБ с СД 2 типа** показал значимое улучшение на уровне крупных сосудов: структурный показатель -индекс

жесткости (SI) снизился в среднем на 12,1% ($p = 0,000$), не достигнув нормальных показателей. Показатель функционального состояния сосудистой стенки - сдвиг фаз (SF) - увеличился в среднем на 16,6% ($p = 0,000$), также не достигнув нормальных значений. Таким образом, динамика вышеперечисленных параметров свидетельствует об значительном улучшении эластичности крупных сосудов у больных ГБ с СД на фоне терапии Периндоприлом А 10 мг/сут.

При оценке состояния среднего звена сосудистого русла отмечалось достоверное снижение индекса отражения от 37,6 (26,6;48,0) до 34 (25,9;45,5) ($p = 0,000$), приотсутствии значимой динамики индекса окклюзии на фоне терапии. Это свидетельствует о меньшей динамике обратного ремоделирования сосудов среднего звена у больных ГБ с СД, что вероятно связано с их изначально более значимыми изменениями.

На уровне капилляров при контрольном исследовании так же отмечена положительная динамика в виде увеличения плотности капиллярной сети в покое, достоверное различие (от 26,6 (24,2;27,6) до 31,6 (27,7;34,7) $p = 0,000$). После пробы с венозной окклюзией и реактивной гиперемией существенной положительной динамики выявлено не было ($p = 0,24$ и $p = 0,51$ соответственно). Выявленные изменения отражают положительную динамику по восстановлению плотности капиллярной сети без полноценного восстановления функции.

4.2.3. 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, 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 (Рисунок 17).

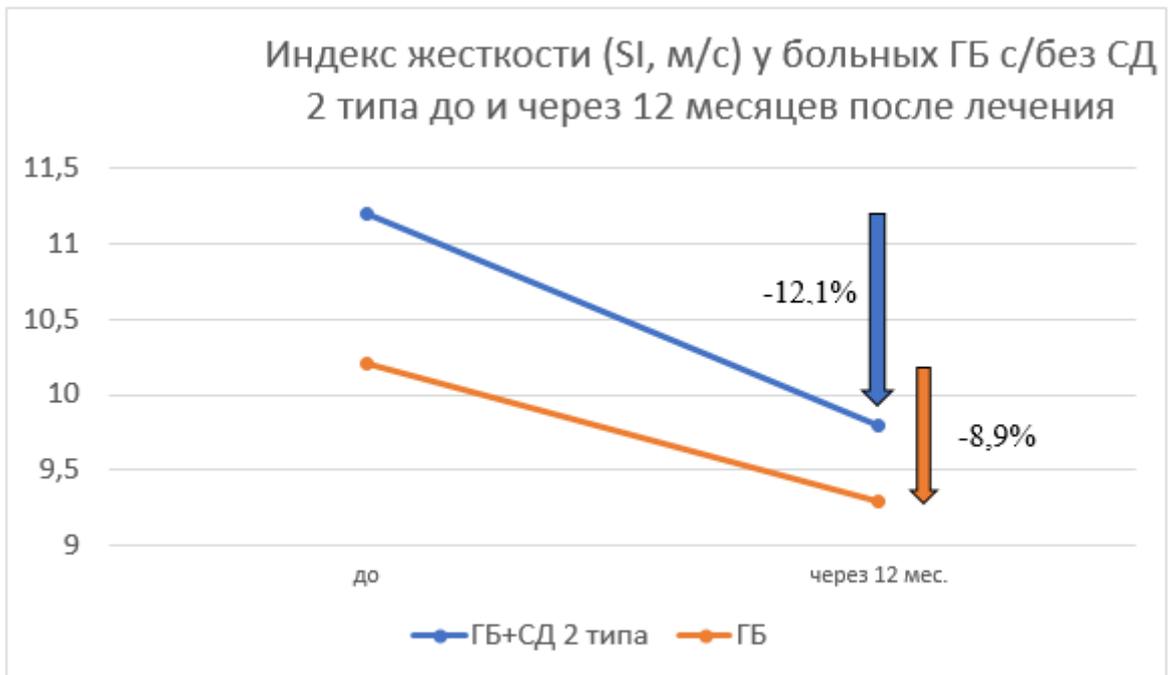


Рисунок 17 – Индекс жесткости (SI, м/с) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

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 (Рисунок 18).

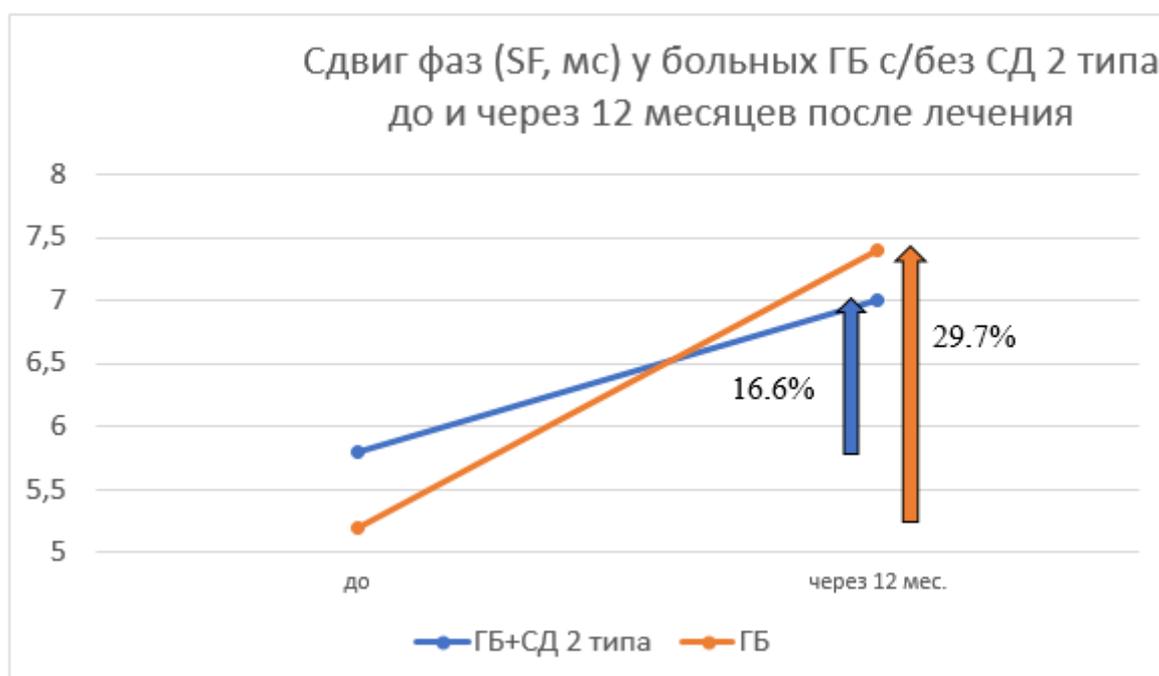


Рисунок 18 – Сдвиг фаз (SF, мс) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

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

4.2.4. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов микроциркуляторного русла на уровне артериол у пациентов ГБ с/без СД 2 типа

Показатель структурного состояния на уровне артериол - 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%, ($p = 0,000$), Рисунок 19.

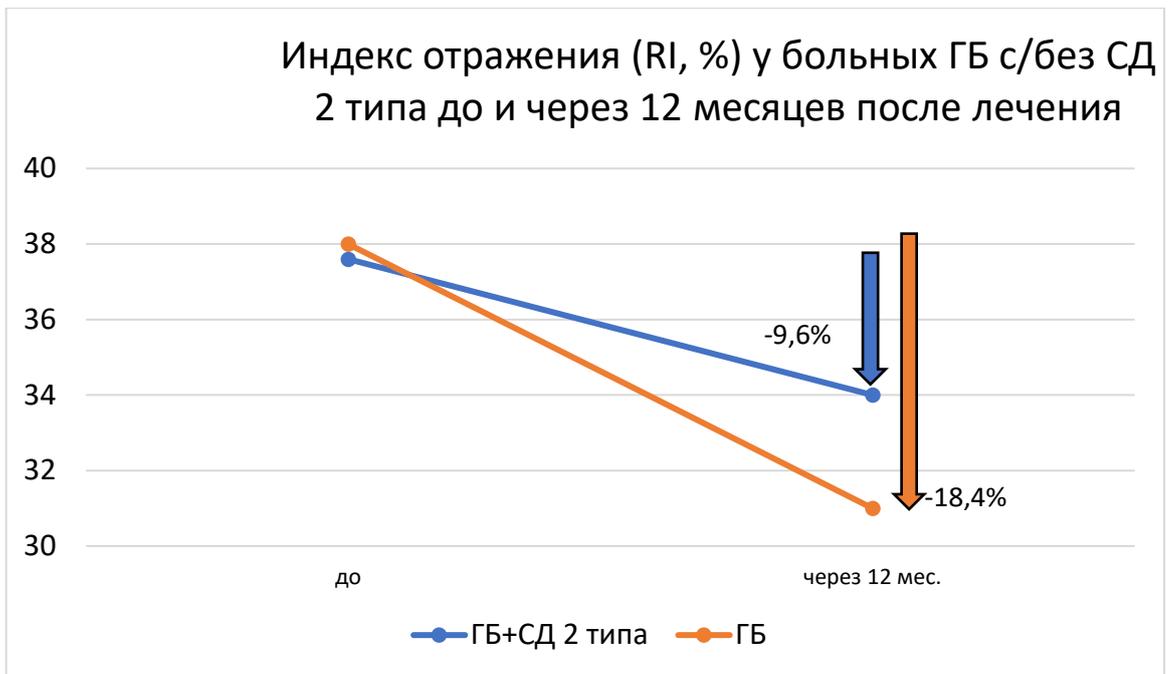


Рисунок 19 – Индекс отражения (RI, %) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

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), Рисунок 20.

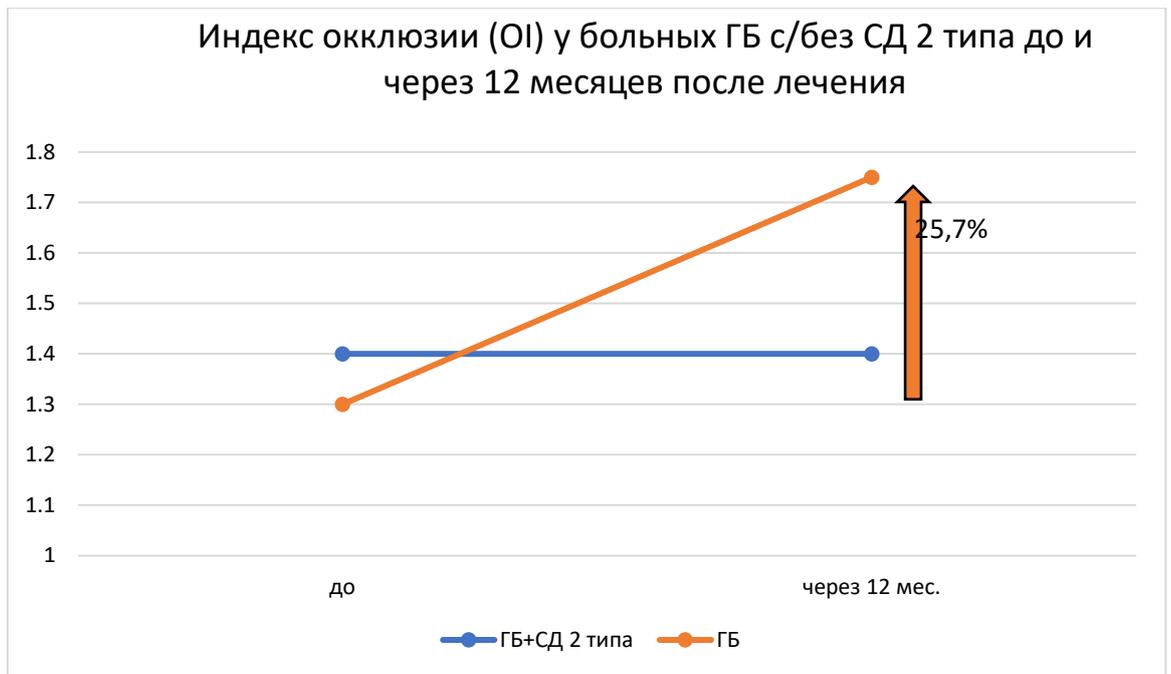


Рисунок 20 – Индекс окклюзии (OI) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

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.

4.2.5. Оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов микроциркуляторного русла на уровне капилляров у пациентов ГБ с/без СД 2 типа

Терапия Периндоприлом А 10 мг/сут повлияла также на состояние капиллярного русла в исследуемых группах.

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% ($p = 0,000$), Рисунок 21.

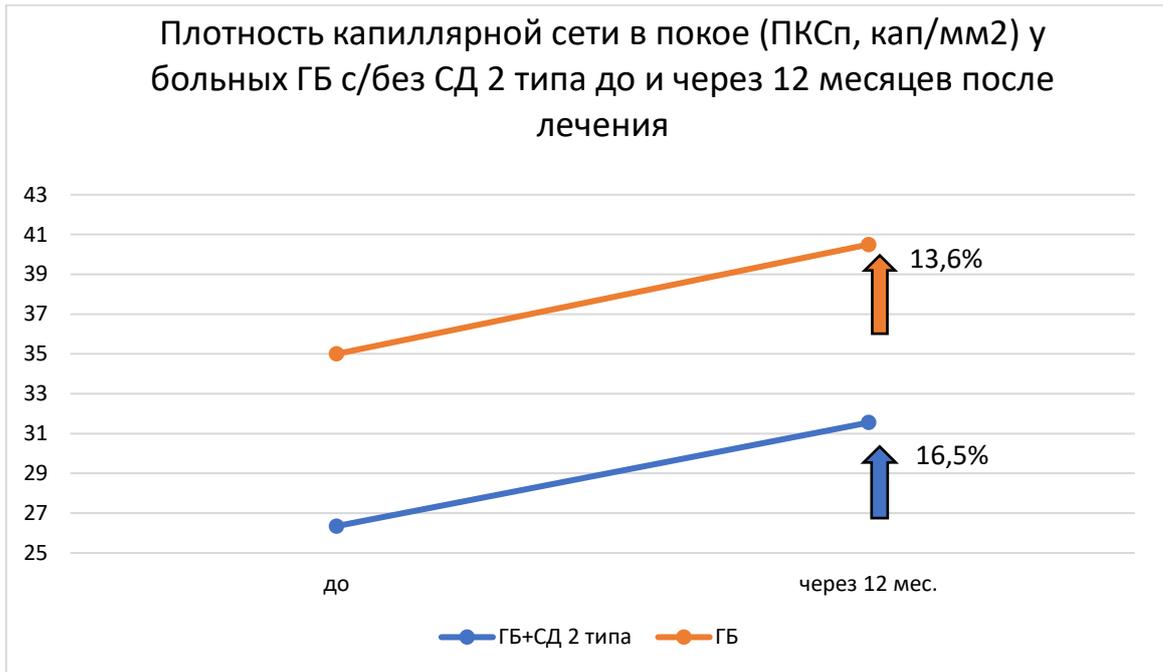


Рисунок 21– Плотность капиллярной сети в покое (ПКСп, кап/мм²) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

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. ($p = 0,24$), Рисунок 22.

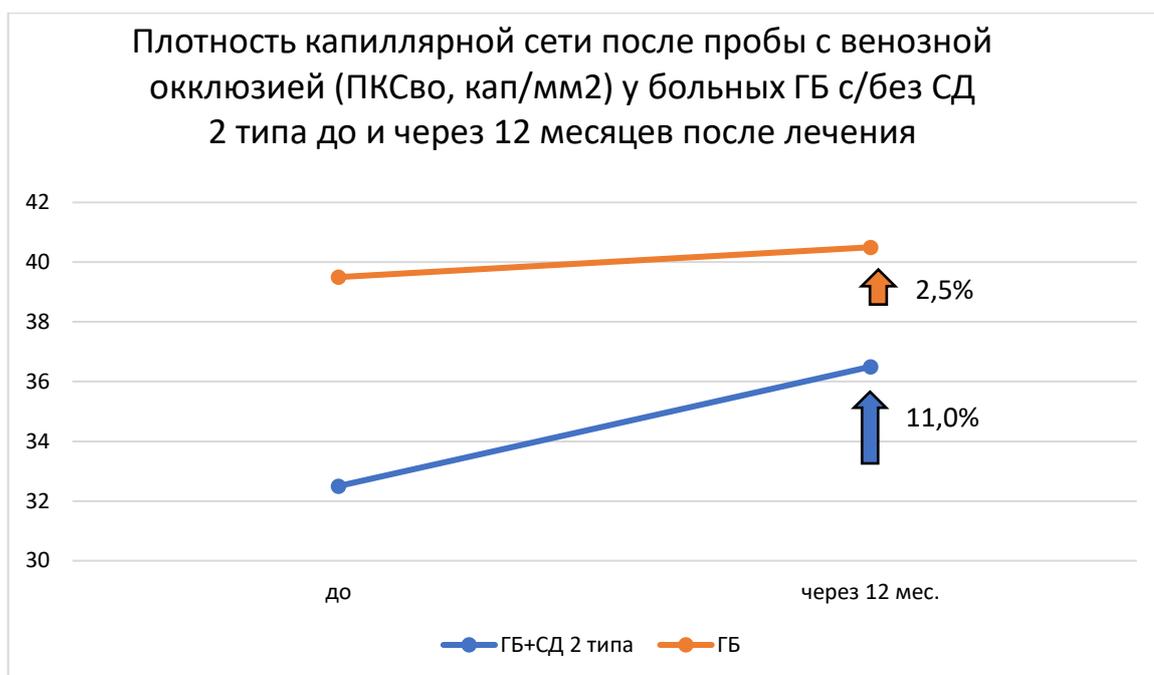


Рисунок 22 – Плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво, кап/мм²) у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

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.

4.3. 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

В исследуемых группах проводилась оценка динамики уровней сывороточных маркеров. В таблице 13 представлено сравнение результатов биомаркеров до и после терапии в группе ГБ.

Таблица 13 – Динамика уровней биомаркеров у пациентов группы ГБ до лечения и через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки

Показатель	исходно	через 12 месяцев лечения	P<0.05
Матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9) (N< 139,4 нг/мл)	218,5 (189,0; 276,0)	146,0 (114,3; 216,3)	P<0,01
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1) (N 9-321 нг/мл)	431,5 (386,8; 488,5)	262,0 (225,8; 342,3)	0,005
Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1) (N 5222-13731нг/мл)	3938,5 (1808,8;7694,0)	2526,5 (1726,3; 4253,8)	0,076
Эндотелин-1 (N <0,26 нг/мл)	1,73 (0,63; 2,30)	0,38 (0,20; 1,19)	0,009
Е-селектин (N 21-186 нг/мл)	36,2 (28,5; 50,1)	35,7 (22,9; 41,9)	0,16
Фактор Виллебранда (vWF) (N 0,5-1,5 IU/мл)	0,58 (0,50;0,73)	0,58 (0,47; 0,73)	0,67

При анализе полученных данных выявлено достоверное снижение MMP9 и Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 ($p = 0,000$ и $p = 0,005$), 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.

Таким образом, в группе ГБ отмечается достоверное снижение маркеров, отражающих процессы фиброза и вазоконстрикции.

В Таблице 14 представлена динамика уровней биомаркеров в группе ГБ с СД до и после 12-месячного лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг/сут.

Таблица 14 – Динамика уровней биомаркеров у пациентов группы ГБ с СД 2 типа до лечения и через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки

Показатель	исходно	через 12 месяцев лечения	P<0.05
Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) (N< 139,4 нг/мл)	223,5 (172,5; 254,0)	159,5 (115,3; 228,8)	0,011
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1) (N 9-321 нг/мл)	459,5 (286,8; 726,5)	419,0 (310,5; 505,8)	0,26
Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1) (N 5222-13731 нг/мл)	116489,0 (4117,8; 37933,8)	2933,5 (1571,8; 11286,5)	0,05
Эндотелин-1 (N<0,26 нг/мл)	0,46 (0,29; 1,30)	0,74(0,45; 1,13)	0,94
Е-селектин (N 21-186 нг/мл)	51,4 (31,9; 65,2)	45,8 (32,2; 61,2)	0,14
Фактор Виллебранда (vWF) (N 0,5-1,5 IU/мл),	0,95 (0,63; 1,18)	0,78 (0,57;1,01)	0,32

При сопоставлении 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.

Таким образом, значимой динамики по исследуемым биомаркерами в группе ГБ с СД не получено, что вероятнее всего обусловлено более выраженным поражением сосудистого русла. Однако снижение ММР9 может свидетельствовать о уменьшении процессов фиброза в стенках артерий.

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 ($p = 0,66$), Рисунок 23.

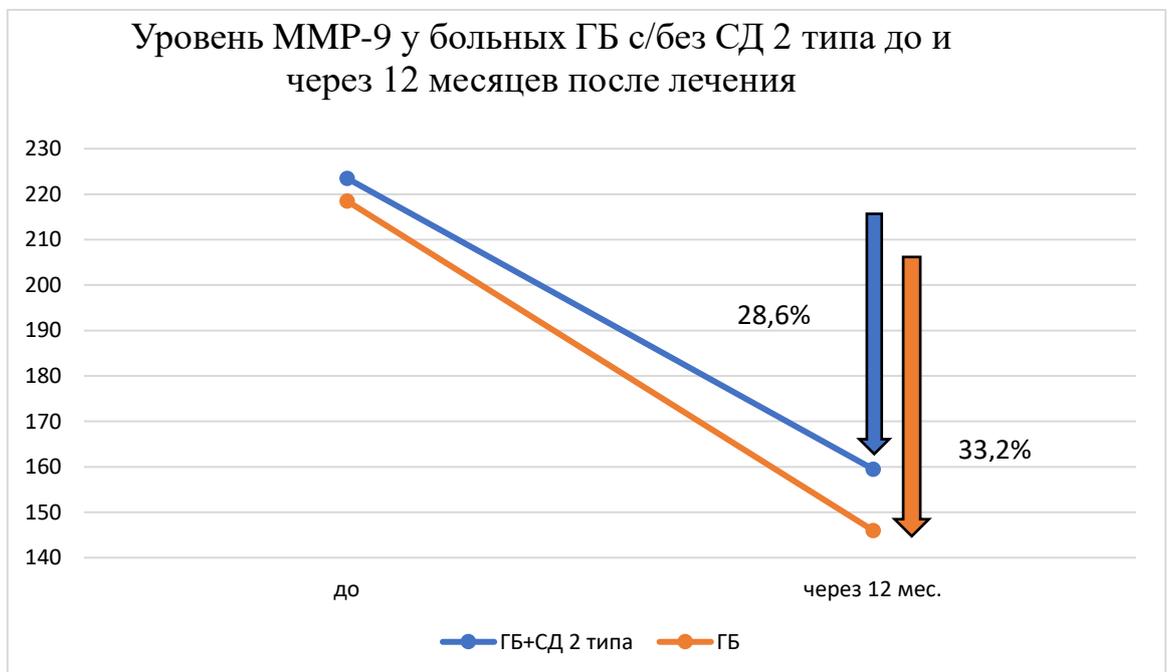


Рисунок 23 – Уровень ММР - 9 у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

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 TIMP-1 уменьшился на 39,3%, достигнув нормальных значений ($p = 0,005$), Рисунок 24.

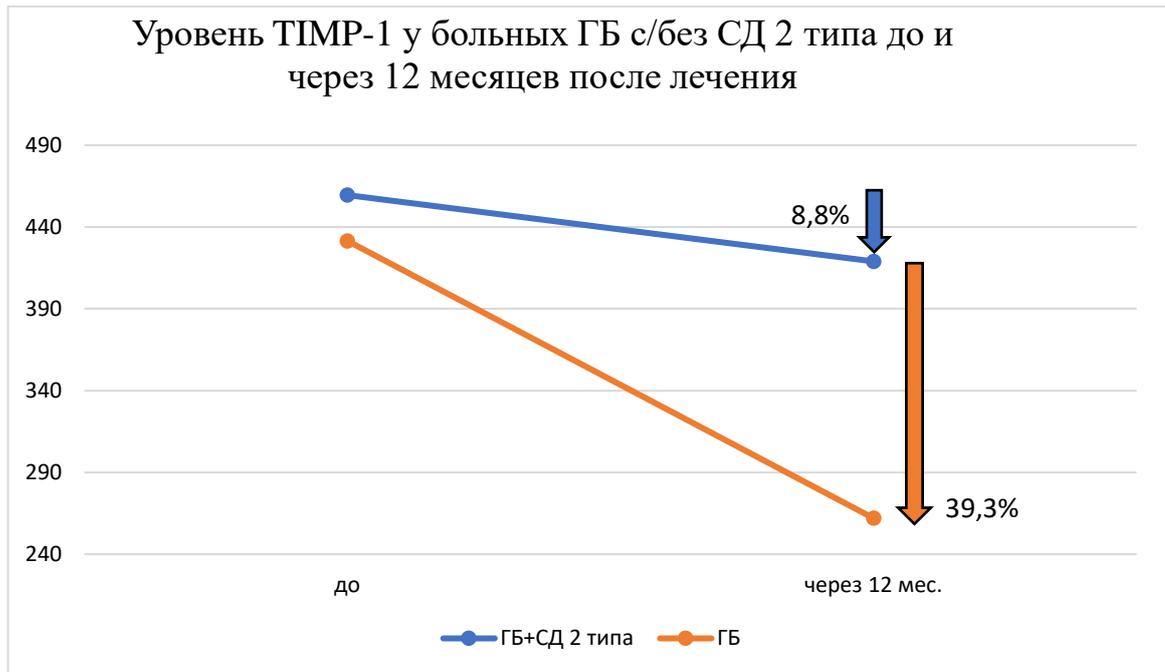


Рисунок 24 – Уровень TIMP-1 у больных ГБ с/без СД 2 типа до и через 12 месяцев после лечения

При сравнении стехиометрического соотношения маркера фиброза и его ингибитора MMP-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) ($p = 0,009$).

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.

4.4. Оценка связи дисфункции эндотелия и параметров ремоделирования сосудистой стенки крупных и микрососудов с факторами риска, биомаркерами, клинико-anamнестическими и клинико-функциональными характеристиками у больных ГБ с/без СД 2 типа через 12 месяцев лечения

В данном исследовании был проведен корреляционный анализ исследуемых параметров до и через 12 месяцев лечения. У больных 2 группы исходно была выявлена корреляция слабой силы толщины МЖП с структурным показателем на уровне крупных артерий SI. Через 12 месяцев на фоне терапии Периндоприлом А значительно ослабевает и становится незначимой корреляционная связь между толщиной МЖП и SI.

У больных 1 группы на фоне терапии Периндоприлом А значительно ослабевает и становится незначимой корреляционная связь между ср. САД и структурным показателем на уровне артериол – RI.

Таким образом, у больных ГБ с/без СД 2 типа при значимом снижении уровня АД через 12 месяцев лечения улучшается исходно нарушенная функция эндотелия, о чем свидетельствует улучшение структурных параметров на уровне крупных сосудов и артериол, функциональных параметров - на уровне крупных сосудов. Отмечается улучшение структурно-функциональных параметров в группе ГБ без СД 2 типа. В группе ГБ с СД 2 типа выявлена положительная тенденция функциональных параметров на уровне артериол и капилляров.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенность АГ в Российской Федерации велика и составляет 30-45% взрослого населения. Учитывая тот факт, что процент достижения целевых уровней в этой популяции остается относительно низким (14% у мужчин и 30% у женщин) согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, оптимизация диагностики и лечения АГ, являющейся основой прогрессирования сердечно-сосудистого континуума, можно назвать проблемой не только медицинской, но и социальной. Согласно новым Российским клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» от 2020 года среди взрослого населения России распространенность АГ составляет до 45% [162-169]. Причём среди мужчин в среднего возраста распространенность АГ в некоторых регионах она достигает 47%, среди женщин распространенность АГ – около 40% [170]. С возрастом увеличивается распространенность АГ, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [171]. Причем согласно прогнозу ВОЗ, к 2025 году число пациентов АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 миллиардов [172].

Аналогичная динамика распространенности наблюдается и для сахарного диабета. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в мире в 2018 г. превысила 425 млн [173]. В Российской Федерации (РФ) распространенность СД согласно регистру, значительная и составляет более 4,5 млн человек, более 90% из которых это пациенты с СД 2 типа [174]. Существует мнение что приведённые выше данные не полностью отражают реальную картину заболеваемости, так как согласно исследованиям, в частности, NATION показало, что в клинической практике диагностируются лишь чуть более 50% случаев СД 2 типа и немногим более 40% при активном скрининге [175]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ может превышать 9 млн. человек.

В связи с этим, выбор изучения пациентов ГБ с и без СД является актуальным, так как разработка и усовершенствование алгоритмов диагностики, и оптимизация терапии являются насущными задачами отечественного здравоохранения.

В 2017 году экспертами ESC впервые была сформулирована концепция раннего сосудистого старения, определяющего прогрессирование сердечно-

сосудистого континуума начиная с АГ и ФР и заканчивая ранним развитием сердечно-сосудистых исходов и смерти больного. Значение сосудистого ремоделирования не вызывает сомнения в прогрессирование кардиоваскулярной патологии. Таким образом, участие сосудистой стенки занимает ведущее место в прогрессировании поражения органов мишеней и развития осложнений. Поэтому изучение состояния функции эндотелия на всех уровнях сосудистого русла, оценка морфофункциональных особенностей поражения сосудистой стенки крупных и микрососудов является важнейшей задачей. Получаемая комплексная картина поражения эндотелия, позволит на ранних сроках определить оптимальную тактику лечения этих пациентов, а также, улучшить прогноз. На сегодняшний день существует множество неинвазивных методов оценки функции эндотелия, ремоделирования сосудистой стенки (ультразвуковой метод [176], лазерная флоуметрия, фотоплетизмография, артериальная тонометрия [177], компьютерная видеокапилляроскопия [15, 178-180].

Исследуется так же большое количество биомаркеров сосудистого ремоделирования [181-184]. В настоящее время можно найти множество выполненных исследований по изучению ДЭ. Однако нет единого подхода для оценки состояния всего сосудистого русла. В основном работы, проведенные ранее, делятся в подходе исследований на определение функциональных нарушений [185, 186], либо исследования на молекулярном уровне [187, 188].

Выбранные нами методы обследования больного - ФПГ и ВКК отвечают основным требованиям: методики не инвазивные, просты в исполнении, доступны, не требуют дорогостоящего оборудования, а получаемые результаты воспроизводимы. В течение последних десятилетий осуществляется активный поиск биомаркеров ДЭ и сосудистого ремоделирования. Нами были выбраны биомаркеры, которые на основании данных предшествующих исследований продемонстрировали свою вероятную эффективность в сосудистом ремоделировании.

Таким образом целью настоящего исследования явилось изучение сосудистого ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом на фоне лечения Периндоприлом.

Были отобраны 2 группы пациентов с ГБ и ГБ с СД 2 типа, сопоставимые по возрасту, длительности ГБ, гендерному составу. На первом этапе все пациенты прошли первичное обследование до назначения Периндоприла А в дозе 10 мг в сутки.

При первичном обследовании групп больных ГБ и ГБ с СД выявлены структурные изменения на уровне крупных сосудов в обеих группах, которые свидетельствуют о наличии их ремоделирования, проявляющегося в снижении эластичности. Зарегистрировано нарастание индекса жёсткости и снижение сдвига фаз в обеих группах. Однако, наличие СД 2 типа у пациентов с ГБ приводит к более значимым структурным изменениям. Так при проведении ФПГ в группе ГБ с СД структурные изменения стенки крупных сосудов (индекс жесткости (SI)) был достоверно выше, чем в группе ГБ. Сосудистая стенка была впервые обозначена как орган мишень при АГ и не инвазивные методы исследования (СПВ, ФПГ) включены в необходимый перечень обследования в 2007 г. в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Этот показатель сохраняет свою значимость и в новом пересмотре Европейских рекомендаций, принятых в 2013 г., 2018 г. [189] и Российских (2008 г.) [190]. Во множестве ранее проведенных обследованиях было доказано, что изменения сосудистой стенки на уровне крупных сосудов, выявленные при обследовании пациентов с ГБ, являются не только следствием повышенного АД, но и мощным предиктором тяжелых осложнений [191, 192]. Исследования показали, что повышение сосудистой жесткости при СД это результат комплекса изменений включающих в себя генетические, метаболические и гормональные. Так же было показано, что нарастание жесткости у пациентов с СД развивается раньше, чем проявляются ангиопатии. При сравнении показателей фотоплетизмографии в группе больных ГБ с СД 2 типа выявлены значимо более высокие показатели индекса жесткости (SI) по сравнению с группой больных ГБ без СД 2 типа [1, 193-

197]. По всей видимости, это является следствием более, выраженных изменений в стенке артерий крупного калибра [1].

При исследовании на уровне артериол так же были получены данные за ЭДв виде снижения индекса окклюзии и повышения выше нормы индекса отражения. Однако изучение структурных и функциональных особенностей сосудистого русла на уровне артериол не показало значимых различий между группами. Состояние микроциркуляторного русла определяет величину периферического сосудистого сопротивления и является потенциальной мишенью у больных АГ.

Уровень микроциркуляторного русла представленный мелкими артериями и артериолами основная точка приложения в формировании сопротивления [198]. Морфологические изменения, происходящие на этом уровне в виде гипертрофии меди и утолщения стенки, приводящие к сужению просвета, приводят к расстройствам микроциркуляции. За счёт структурно-функциональных изменений изменяется баланс вазоконстрикторных и вазодилатирующих механизмов, отмечается усиление продукции вазоконстрикторных медиаторов [199]. Также выявляемый эффект разряжения т.е. снижение плотности капиллярной сети увеличивает сопротивление на уровне микроциркуляторного русла [200].

При исследовании сосудов на уровне микроциркуляции всем пациентам проводилась видеокапилляроскопия и определялось плотность капиллярной сети в покое, а также поле проб: с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. Выявлено достоверное различие между группами: ПКС в покое достоверно меньше в группе ГБ с СД, чем в группе ГБ. При проведении проб с венозной окклюзией и реактивной гиперемией получено так же достоверное снижение ПКС в группе ГБ с СД. Разрежение капилляров считают одним из важнейших факторов сосудистого ремоделирования при АГ [201]. Снижение ПКС можно рассматривать как предиктор, характеризующий поражение органов мишеней, и в частности, почек в условиях АГ. Степень поражения этого органа - мишени можно оценить по снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [202, 203]. Результаты нашего исследования показали, что, у пациентов ГБ с СД 2 типа наряду с достоверно более значимым снижением плотности капиллярной сети как в покое, так и после

функциональных проб, наблюдаются достоверно более низкие показатели СКФ, что, несомненно, отражает взаимосвязь плотности капиллярной сети и функциональными способностями органа. Генез тяжёлых осложнений многостадийный и многофакторный. Каскад событий начинающийся с оксидативного стресса, метаболических нарушений и дисфункции почечных сосудов приводят к ишемии почечной ткани и нарушению функции органа [204].

Всем пациентам в обеих группах проводилась оценка сывороточных биомаркеров: матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), отношение ММП-9/ТИМП-1, а также трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), Эндотелин-1, Е-селектина 1 и фактора Виллебранда до начала терапии и АПФ. При оценке уровней биомаркеров фиброза: матричной ММП-9 и ТИМП-1, а также отношение ММП-9/ТИМП-1 достоверных различий между исследуемыми группами не было выявлено, однако получены данные о превышении концентрации ММП 9 и ТИМП-1 в обеих группах. Учитывая повышение уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования: ММП-9 и ТИМП-1, ТФР β 1, эндотелин- 1, данные изменения прежде всего обусловлены морфологическими изменениями в стенке сосудов - перестройкой экстрацеллюлярного матрикса, прогрессированием фиброза и эндотелиальной дисфункции. В каскаде этих процессов биомаркеры ММП-9 и её ингибитор ТИМП-1 играют существенную роль в перестройке экстрацеллюлярного матрикса [1, 205]. Из данных ранее проведённых исследований так же активация РААС при АГ также повышает продукцию металлопротеиназ [1, 205]. При обследовании пациентов в наших группах мы наблюдали активацию как ММП-9, так и ТИМП-1, что подтверждает заинтересованность пары ММП-9 и ТИМП-1 в процессах сосудистого ремоделирования. Уже существуют работы, где описаны повышения ММП-9 при развитии стеноза коронарных артерий, ИБС, прогрессирования аневризмы брюшного отдела аорты, неблагоприятного исхода ОНМК и кардиоваскулярной смерти [1, 206]. Именно повышение ММП-9 и ТИМП-1 может явиться предиктором развития ИБС и других сосудистых заболеваний.

Значимого повышения трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) (выше референсных значений) нами не было получено. Однако стоит отметить повышение этого показателя в группе ГБ с СД. Учитывая то, что TGF- β 1 является одним из факторов повышения сосудистой жесткости, и его продукция возрастает в условиях гипергликемии, выявленная особенность отражает более выраженное ремоделирование сосудистого русла в этой группе пациентов что, вероятнее является закономерным, так как при оценке маркеров эндотелиальной функции (Эндотелин-1, Е-селектина 1 и фактора Виллебранда), изменения в обеих группах обнаружены только при оценке уровня эндотелина-1. Наиболее значимые изменения уровня эндотелина-1 выявлено в группе ГБ без СД, что, вероятно, обусловлено преобладанием функциональных нарушений эндотелия, выраженностью вазоконстрикции, что соответствует более ранним этапам его ремоделирования. Известно, что степень повышения эндотелина-1 ассоциирована с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [207-209]. Повышение уровня эндотелина-1 в исследуемых группах свидетельствует о дисфункции эндотелия и преобладание вазоконстрикции. Достоверно более высокий уровень ЭТ-1 в группе больных ГБ подтверждает данные о типе реакции резистивных сосудов в ответ на повышение внутрисосудистого давления [1]. Это же было подтверждено функциональными методами: структурные изменения на уровне мелких резистивных сосудов – артериол. Индекс отражения (RI) превышал нормальные ($N < 30\%$) популяционные значения в обеих группах. В ходе исследования на уровне артериол также выявлена дисфункция эндотелия. Индекс окклюзии (OI) был ниже нормальных значений ($N \geq 1,8$), определенных по данным других работ, в обеих группах больных (у 97% больных в 1 группе и у 88% больных во 2 группе). Описано, что при АГ наблюдаются специфические изменения МРЦ в виде уменьшением наружного диаметра и просвета сосуда [210]. Подобные изменения на начальных этапах являются результатами ауторегуляции направленными на защиту органов мишеней, однако при сохранении основного триггера этого процесса – АГ, дальнейшее ремоделирование сосудистого русла

приводит к необратимому ремоделированию и запустеванию МРЦ и формированию клинических признаков ПОГ [211-214].

У больных ГБ, в ходе изучения связи показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла с факторами риска, уровнем биомаркеров, клинико-анамнестическими и клинико-функциональными параметрами выявлена положительная корреляционная связь между индексом отражения и уровнем САД [15]. Это свидетельствует о взаимосвязи нарастания жесткости крупных сосудов с повышением систолического артериального давления. Так же в этой группе выявлена положительная корреляционная связь между уровнем эндотелина – 1 и САД. Это отражает значение механизмов формирования вазоконстрикции в определении уровня САД.

У больных в группе ГБ с СД 2 типа выявлена положительная корреляционная связь между индексом жесткости и толщиной МЖП, что соответствует зависимости поражения органов мишеней от степени жесткости крупных сосудов.

Все включенные в исследование больные были повторно обследованы через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки. Выбор препарата был обусловлен его доказанной эффективностью в исследованиях PREFER, OPTIMAX, STRATHE, PROGRESS [215-217].

В исследуемых группах мы оценивали динамику биохимических показателей крови, уровней ср. САД и ср. ДАД, показателей ремоделирования сердца. В обеих группах достигнуты целевые уровни САД и ДАД < 140/90 мм.рт.ст., что соответствует отечественным и Европейским рекомендациям, основанным на результатах таких исследований, как SHEP, HOT, ALLHAT [218-222] и соответствующих первичной задаче проведения антигипертензивной терапии. Через 12 месяцев терапии в группе ГБ с СД получено достоверное снижение показателей индекса массы тела, липидного профиля, уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, что свидетельствует о положительных метаболических эффектах проводимой терапии. Также было отмечено снижение уровня креатинина и повышение скорости клубочковой фильтрации. Полученные

результаты являются отражением нефропротективных свойствах проводимой терапии Периндоприлом А 10 мг. В данном случае речь идет о вторичной профилактике поражения почек. Подобные эффекты Периндоприла в сочетании с индопамидом были продемонстрированы в многоцентровом исследовании ADVANCE, в котором принимали участие 20 стран. В этом исследовании участвовали больные СД с и без АГ и была доказана возможность как первичной, так и вторичной профилактики поражения почек у этих больных. При этом очень важно, что подобная терапия приводила не только к нефропротекции, а к улучшению прогноза – на 14% снижался риск развития смерти от всех причин по сравнению с группой плацебо [223]. В этой же группе отмечалось улучшение морфофункциональных параметров сердца в виде статистически значимого увеличения ФВ левого желудочка на 1,8%.

Всем включенным в исследование больным ГБ с/без СД 2 типа через 12 месяцев лечения Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки повторно проводилась фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия для изучения состояния структурно - функциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, а также оценка уровней биомаркеров. На фоне лечения пациентов из группы ГБ с СД отмечена значительная положительная динамика основных показателей ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях.

Через 12 месяцев терапии в обеих группах было выявлено, что более значимые улучшения состояния сосудистого русла получены в группе ГБ с СД: так индекс жесткости (SI) снизился в среднем на 12,1% ($p = 0,000$), в то время как в группе ГБ - SI снизился в среднем на 8,9%. 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% ($p = 0,000$). Оба показателя не достигли нормальных значений в обеих группах. Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте проводимой терапии на состояние сосудистой стенки и функции эндотелия крупных сосудов. В проведенных ранее исследованиях была показана эффективность влияния терапии иАПФ на состояние сосудистой стенки и жесткие конечные точки. Так в

исследовании EUROPA [224-227] и ряде подисследований, таких как **PERSPECTIVE**, было доказано влияние Периндоприла на состояние коронарных артерий по данным КАГ и ВСУЗИ. В этом исследовании было доказано также положительное влияние терапии Периндоприлом на стабилизацию атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, что отражает улучшение функции эндотелия. В подисследовании **PERFECT** изучалось состояние эндотелиальной функции плечевой артерии по результатам УЗИ высокого разрешения [228, 229].

Это исследование продемонстрировало благоприятное влияние терапии Периндоприлом на улучшение сосудистого тонуса через влияние на эндотелиальную регуляцию, подтверждённое данными ультразвуковых исследований. В исследовании **PERSUADE** было проанализировано влияние терапии Периндоприлом на исходы ИБС у больных с сопутствующим СД. По данным этого исследования так же было показано положительное влияние применения Периндоприла на уменьшение количества осложнений. Доказано снижение риска возникновения первичной комбинированной точки – относительного риска смерти от кардиоваскулярных причин на фоне приема Периндоприла на 19% [230]. Вазопротективные свойства Периндоприла было доказано в исследовании **COMPLIOR** [230], согласно которому он обладает положительным влиянием на эластичность сосудов за счёт накопления в адвентиции и снижения фиброобразования в стенках сосудов.

При повторном исследовании состояния сосудистого русла на уровне артериол после 12-месячной терапии Периндоприлом в группе ГБ с СД индекс отражения статистически значимо снизился, но не достиг нормальных значений. А в группе ГБ он не только достоверно снизился, но и попал в референсные средне-популяционные показатели. Индекс окклюзии в группе ГБ с СД значимо не изменился, тогда как в группе ГБ, этот показатель достоверно увеличился. Таким образом, в группе ГБ после 12-месячного лечения также отмечена значимая положительная динамика в восстановлении функциональных способностей артериолярного звена.

Всем пациентам повторно выполнена видеокапилляроскопия для оценки микроциркуляторного русла. После проведенного 12-месячного лечения иАПФ в обеих группах отмечено статистически значимое увеличение плотности капиллярной сети в покое. При проведении пробы с венозной окклюзией получены данные о достоверном увеличении ПКС в группе ГБ, однако в группе ГБ с СД значимых изменений не обнаружено. Подобное распределение положительной динамики наблюдалось и при пробе с реактивной гиперемией. Таким образом, 12-месячная терапия Периндоприлом А положительно влияет на плотность капиллярной сети, особенно в группе ГБ. Менее выраженная эффективность в группе ГБ с СД, вероятнее всего, обусловлена более выраженным исходным поражением микроциркуляторного русла в связи с наличием СД. Состояние микроциркуляторного русла и, особенно, плотность капиллярной сети имеет огромное значение для понимания механизма поражения органов - мишеней. Скорее всего, именно увеличение плотности капиллярной сети в нашем исследовании привело к снижению на фоне терапии у больных обеих групп уровней креатинина и увеличению скорости клубочковой фильтрации – восстановлению функциональных способностей почек. Описанный механизм, вероятно, является ведущим в обеспечении первичной и вторичной профилактики поражения почек у больных ГБ с/без СД. О значимости состояния микроциркуляции и возможности ее восстановления свидетельствует исследование Ostroumova T. Etal [231], в котором было показано что 12 недельное лечение Периндоприлом/индапамидом приводило к увеличению церебрального кровотока в корковых пластинках лобных долей по данным МРТ.

При контроле биомаркеров в обеих группах отмечено значительное снижение уровня ММР 9, однако нормальных значений достигнуто не было. При оценке концентрации TIMP-1 выявлено достоверное снижение и достижение нормальных значений в группе ГБ, тогда как в группе ГБ с СД значимого уменьшения не получено. При изучении уровня Эндотелина-1 отмечено достоверно значимое снижение в группе ГБ. Таким образом, терапия Периндоприлом А в дозе 10 мг/сут. более эффективно влияла на снижение

маркеров фиброза и вазоспазма в группе без СД, что в свою очередь позволяет подтвердить вывод, сделанный ранее, о более выраженном поражении сосудистого русла у пациентов с СД.

У больных группы ГБ исходно была выявлена корреляция слабой силы между толщиной МЖП и структурным показателем на уровне крупных артерий SI. Через 12 месяцев на фоне терапии Периндоприлом А эта взаимосвязь значительно ослабевает и становится незначимой, что свидетельствует о том, что по мере уменьшения жёсткости сосудов снижается и влияние этого фактора на степень гипертрофии ЛЖ.

У больных группы ГБ с СД на фоне терапии Периндоприлом значительно ослабевает и становится незначимой корреляционная связь между ср. САД и структурным показателем на уровне артериол – RI.

Таким образом, у больных ГБ с/без СД 2 типа при адекватном снижении уровня АД через 12 месяцев лечения с достижением целевых уровней, улучшается исходно нарушенная функция эндотелия, о чем свидетельствует динамика структурных параметров на уровне крупных сосудов и артериол, и функциональных параметров - на уровне крупных сосудов. При этом положительная динамика на всех уровнях сосудистого русла отмечена у больных ГБ без СД 2 типа. А в группе ГБ с СД 2 типа следует особо отметить улучшение функциональных параметров на уровне артериол и капилляров. Ранее в нескольких исследованиях уже были приведены доказательства об улучшении микроциркуляции на примере различных органов мишеней [232, 19].

Результаты нашего исследования показали, что длительная терапия иАПФ Периндоприлом А способна приводить к обратному ремоделированию тех изменений сосудистого русла, которые мы сегодня называем «ранним сосудистым старением». Это проявляется в снижении жесткости сосудов на всех уровнях, частичном восстановлении функциональных способностей эндотелия, увеличении или даже, как у больных ГБ, восстановлении плотности капиллярной сети. Все эти положительные сдвиги, будучи суррогатными точками, тем не менее вскрывают механизмы защиты органов-мишеней, снижение риска развития сердечно-

сосудистых осложнений и исходов и, в конечном счете, должны работать на улучшение прогноза этих пациентов.

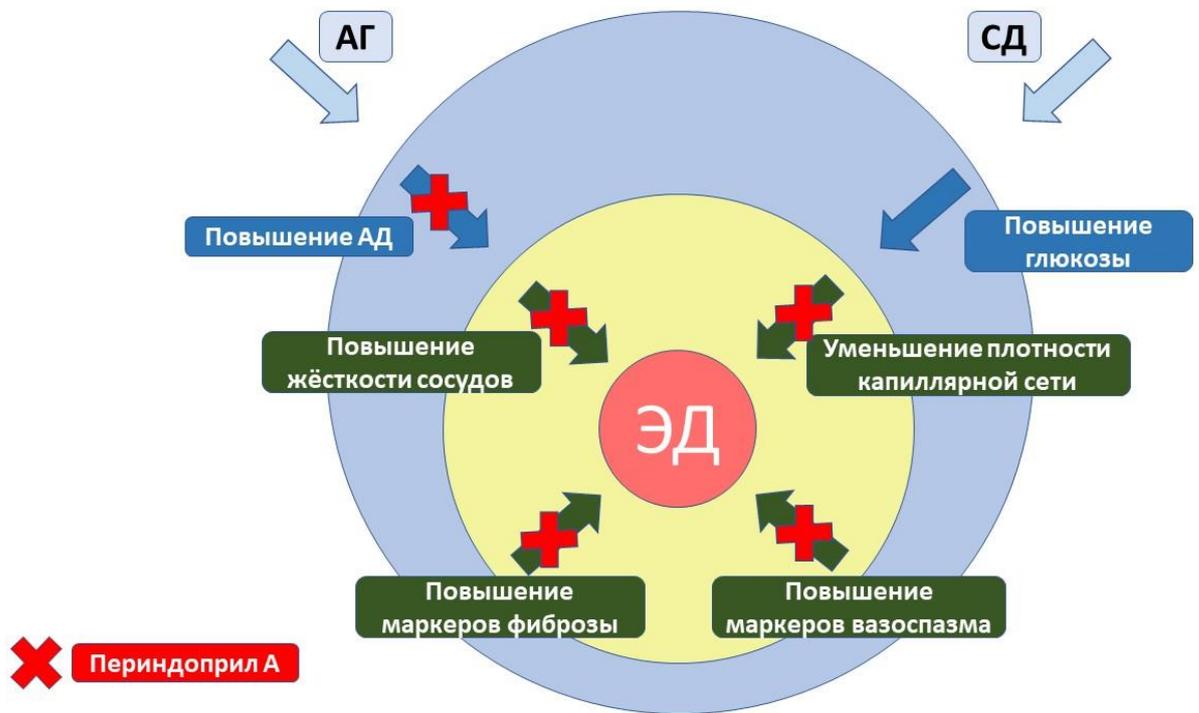


Рисунок 25 – Влияние Периндоприла А на ЭД

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-месячной терапия Периндоприлом А в дозе 10 мг в сутки привела к достоверному снижению САД и ДАД в обеих группах с достижением целевых значений, улучшению морфофункциональных параметров сосудистого русла (уменьшению жесткости крупных сосудов, артериол, и увеличению плотности капиллярной сети). В обеих группах отмечено снижение концентрации маркеров фиброза, вазоспазма и ЭД. В группе ГБ с СД 2 типа 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.

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 морфофункционального 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АО	артериальный отдел капилляра
АРА	антагонисты рецепторов к ангиотензину II
БАБ	бета-адреноблокаторы
БАВ	биологически активные вещества
БМКК	блокаторы медленных кальциевых каналов
ВНОК	всероссийское научное общество кардиологов
ВО	венозный отдел капилляра
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГМК	гладкомышечные клетки
ДЭ	дисфункция эндотелия
ДКМ	дисфункция эндотелия коронарных микрососудов
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИА	индекс аугментации
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИММ	индекс массы миокарда
ИО	индекс окклюзии по амплитуде
ИФА	иммуноферментный анализ
КА	коронарные артерии

Кво/ао	коэффициент ремоделирования капиллярно петли
КАГ	коронароангиография
КВ	коэффициент вариации
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечно диастолический размер
КК	компьютерная видеокапилляроскопия
КСО	конечно систолический объем
КШ	коронарное шунтирование
ЛДФ	лазерная доплеровская флуометрия
ЛСКК	линейная скорость капиллярного кровотока
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МВС	микроваскулярная стенокардия
МЖП	межжелудочковая перегородка
МЦР	микроциркуляторное русло
НУП	натрийуретический пептид
ОХС	общий холестерин
ОНЛ	околоногтевое ложе
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПЗВД	потокзависимая вазодилатация
ПКСП	плотности капиллярной сети в покое
ПКСрг	плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии
ПКСво	плотность капиллярной сети после венозной окклюзии
ПКВ	процент капиллярного восстановления
ППК	процент перфузируемых капилляров

РААС	ренин-ангиотензин-алдостероновая система
РГ	реактивная гиперемия
РФ	Российская Федерация
САС	симпатоадреналовая система
СД II	сахарный диабет 2 типа
Ск	структурные изменения крупных сосудов
См	структурные изменения микрососудов
СРБ	С-реактивный белок
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
СРПВкф	скорость распространения пульсовой волны каротидно-феморальная
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно сосудистые осложнения
ССС	сердечно - сосудистые события
СтСт	стабильная стенокардия
СФ	сдвиг фаз
ТГ	триглицериды
ФР ССЗ	факторы риска ССЗ
ФК	функциональный класс
Фк	функциональные изменения крупных сосудов
Фк	функциональные изменения микрососудов
ФВ	фракция выброса
ФПГ	фотолетизмография
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧКВ	чрезкожное вмешательство

ЭЗВД	эндотелий-зависимой вазодилатации
ЭК	эндотелиальные клетки
FDA	food and drug administration
NO	nitric oxide - оксид азота
NT-proBNP	N-terminal-pro-BNP – неактивный N-концевой фрагмент МНУП
SCORE	systematic Coronary Risk Evaluation – оценка коронарного риска
RH-ratio	reactive hyperemia ratio – отношение реактивной гиперемии
sICAM-1	soluble intracellular adhesion molecule 1 – растворимая форма молекулы межклеточная адгезии 1
sVCAM-1	soluble vascular adhesion molecule 1 – растворимая форма молекулы сосудистой адгезии 1
Vasa vasorum	сосуды сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова 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):328-334. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334
2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Щендрыгина А.А. Коррекция поражений сосудистого русла при артериальной гипертонии с акцентом на периндорил. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №3. – С.85-88.
3. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012 - 2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6).
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219 doi:10.1093/eurheartj/eht151 Orge A. Castorena-Gonzales, Marius C. Staiculescu, Christopher Foote et al. Mechanisms of the inward remodeling process in resistance vessels: Is the actin cytoskeleton involved? Microcirculation 2014 Apr;21(3):219-29 doi:10.1111/micc.12105.
5. Yasmin; Carmel M McEniery; Sharon Wallace; Zahid Dakham; Pawan Pulsalkar; Pusalkar Pusalkar; Kaisa Maki-Petaja; Mike J Ashby; John R Cockcroft; Ian B Wilkinson Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. Am J Cardiol 96:339–345. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.072.
6. Tan J, Huan Q, Xing X, Wen J, Liu R, Yang Z Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with

essential hypertension *Hypertens Res.* 2007 Oct;30(10):959-63 doi: 10.1291/hypres.30959.

7. Niemirska A, Litwin M, Trojanek J et al. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension *J Hypertens.* 2016 Sep;34(9):1815-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000001024.

8. Weigert, K. Brodbeck, K. Klopfer, H. U. Häring, E. D. Schleicher Angiotensin II induces human TGF- β 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia. *Diabetologia* (2002) 45:890–898 doi 10.1007/s00125-002-0843-4.

9. Dirk Pohlers, Julia Brenmoehl, Ivonne Löffler et al. TGF- β and fibrosis in different organs — molecular pathway *Biochimica et Biophysica Acta* 1792 (2009) 746–756 doi:10.1016/j.bbadis.2009.06.004.

10. Adam Harvey, Augusto C. Montezano, Rheure Alves Lopes et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications *Canadian Journal of cardiology* 32 (2016) 659-668 doi 10.1016/j.cjca.2016.02.070.

11. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25 - 64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 4: 4 - 14. doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.

12. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012 - 2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6): 4 – 11.

13. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217 - 223.

14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 8th ed. Brussels: IDF; 2017; 148 p.

15. Щендрыгина, Анастасия Александровна. Изучение эффективности использования нового диагностического алгоритма комплексной неинвазивной оценки дисфункции эндотелия на разных уровнях сосудистого русла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: диссертация ... кандидата медицинских

наук: 14.01.05 / Щендрыгина Анастасия Александровна; [Место защиты: ГОУВПО "Московская медицинская академия"]. - Москва, 2013.- 129 с.: ил.

16. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет [Internet]. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.

17. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.

18. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension: A Mendelian Randomization Study Sabine van Oort, Joline W J Beulens, Adriana J van Ballegooijen, Diederick E Grobbee Susanna C Larsson *Hypertension*. 2020; 76: 1971-1979. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761.

19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853 [Erratum, *Lancet* 1999; 354:602.]

20. Зимин В.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // *Терапевтический архив*. – 1998. – № 10. – С. 15–20.

21. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88:1444–1455.112.

22. Parving H.H. Initiation and progression of diabetic nephropathy // *Engl J Med*. 1996 Nov 28. Vol. 335(22). P. 1682–1683.

23. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

24. Van Harten B, de Leeuw F, Weinstein HC, et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2006;29:2539—48.

25. Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129–2200.

26. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий – “DEVICE-BASED TREATMENT”. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(6):623-627. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627>.

27. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage / J. Z. Xu [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* - 2009. - № 23 (11). - P. 751-757.

28. Possible role of the vascular rennin-angiotensin system in hypertension and vascular hypertrophy / R. Morishita [et al.] // *Hypertension.* - 1992. - № 19, Suppl. II. -P. 62-67.

29. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target // *Amer. J. Cardiol.* 1997. 79:3-8. 2.

30. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // *Русский медицинский Журнал*. 2002. 1: 11-15.

31. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б., Федотова Н.М. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста // *Consillium Medicum*. 2005. 11(1):17-23.

32. Iketani T., Iketani Y, Takazawa K., Yamashina A. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension // *Hypertens. Res.* 2000. 23(5):451-458].

33. Van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L., et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis // *Stroke*. 2001. 32:454-460.

34. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension // *Stroke*. 2003. 34:1203–1206.
35. Boutouyrie P., Tropeano A. I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients // *Hypertension*. 2002. 39:10-15.
36. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pederson C. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // *Circulation*. 2006. 113:664- 670.
37. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. 2001. 37:1236-1241.
38. A system for noninvasive measurement of arterial pulse velocity in different vascular territories / O. Infante [et al.] // *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* - 1999. - Vol. 69, № 4. - P. 330-337.
39. Left ventricular mass and arterial compliance: relation to coronary heart disease and its risk factors in South Indian adults / K. Kumaran [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 83, № 1. - P. 1-9.
40. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives / C. D. Gatzka [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 4. - P. 573-577.
41. Mombouli J-V., Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy // *J. Mol. Cell.*
42. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analyses based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III / S. S. Franklin [et al.] // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 37. - P. 869-874.
43. Plasma homocysteine, aortic stiffness and renal function in hypertensive patients / L. A. Bortolotto [et al.] // *Hypertension*. - 1999. - Vol. 34, № 4. - P. 837-842.
44. Angiotensine II type 1 receptor-153 A/G and 1166 A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects / M. Lajemi [et al.] // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 407-413.

45. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives / M. Lajemi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 14. - P. 755-760.
46. Lund-Johansen P. Haemodynamics of essential hypertension // *Textbook of hypertension* / ed. J. D. Swales. - Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994. - P. 61-76. 37.
47. Mayet I., Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension // *Heart.* - 2003. - № 89. - P. 1104-1109.
48. Stout R. W. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease // *Amer. J. Med.* – 1991. – № 90 (Suppl. 2A). – P. 62–65.
49. Foley R. N., Perfey P. S., Sarnak M. J. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Amer. J. Kid. Dis.* – 1998. – № 32(Suppl. 3). – P. 112–119.
50. Шарипов Р.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. РГМУ, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва, Российский кардиологический журнал № 3 (71) / 2008, 71-75.
51. Kubo S.H. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure/ S.H. Kubo, T.S. Rector, A.J. Bank et al. // *Circulation.* – 1991. – V.84. –P. 1589–1596.
52. Shamim-Uzzaman, Q.A. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses. / Q.A. Shamim-Uzzaman, D. Pfenninger, C. Kehrer // *Clin. Sci.* – 2002. – V.103. – P.267–273.
53. Heffernan K.S., R.H. Karas, E.A. Patvardhan et al. Peripheral arterial tonometry for risk stratification in men with coronary artery disease/ K.S. Heffernan, R.H. Karas, E.A. Patvardhan et al. // *Clinical Cardiology.* – 2010. – V.33. – 2. – P.94–98.
54. Katz, S.D. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. / S.D. Katz, M. Schwarz, J. Yuen et al // *Circulation.* – 1993. – V.88. – P. 55–61.

55. Karsan, A. Harlan JM. The blood vessel wall in: Hoffman R, ed Hematology: Basic Principles and Practice. 4th edn. - Philadelphia: Elsevier, 2005, - P 1921–1925.
56. Oliver, J.J. Stimulated tissue plasminogen activator-release as a marker of endothelial function in humans / J.J. Oliver, D.J. Webb, D.E. Newby // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – V.25. – P.2470–2479.
57. Garg, U.C. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. / U.C. Garg, A. Hassid // *J. Clin. Invest.* - V. 83. – P. 1774–1777.
58. Lefer, A.M. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. / A.M. Lefer, D.J. Lefer // *Cardiovasc. Res.* - 1996. – V. 32. P. 743–751.
59. Minamino, T. Endogenous adenosine inhibits P-selectin-dependent formation of coronary thromboemboli during hypoperfusion in dogs. / T. Minamino, M. Kitakaze, H. Asanuma et al. // *J. Clin. Invest.* - 1998. - V. 101. 1643–1653.
60. Martin, B.J. Risk prediction in cardiovascular disease: The prognostic significance of endothelial dysfunction/ B.J. Martin, T.J. Anderson/ // *Can J Cardiol.* – 2009. Suppl / - P.15-20, 56.
61. Perticone, F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia et.al. // *Circulation.* – 2001. – 104. –P. 191–196.
62. Fichtlscherer, S. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. / S. Breuer, A.M. Zeiher // *Circulation.* - 2004. V.110. P. 1926–1932.
63. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87(10):840–844.
64. Kang DH, Anderson S, Kim YG, Mazzal M, Suga S, Jefferson JA et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: Potential role of VEGF and TSP–1 in renal disease. *Am J Kid Disl* 2001; 37:601–611.

65. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:664–71.
66. Duprez, D. Impaired microcirculation in heart failure. / D. Duprez, M. De Buyzere, E. Dhondt et al. // *Int J Microcirc Clin Exp.* - 1996. – V.16. – P. 137-142.
67. Dzau, V.J. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. / V.J. Dzau.
68. Вериго Яна Игоревна, Демко Ирина Владимировна, Петрова Марина Михайловна, Собко Елена Альбертовна, Мамаева Марина Геннадьевна Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца // Сибирское медицинское обозрение. 2014. №5 (89). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-villebranda-i-ego-rol-v-disfunktsii-endoteliya-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa> (дата обращения
69. Ярилин А.А. Роль молекул адгезии в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2000;38(1):61-68. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2000-789>
70. Burdick M.M., Bochner B.S., Collins B.E. et al. Glycolipids support E-selectin-specific strong cell tethering under flow // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 284. — P. 42–49.
71. Hamstein A. The haemostatic system and coronary heart disease // *Throm. Res.* – 1993. – Vol. 70. – P. 1-38.
72. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // *Кардиология.* 2013. № 3. С. 25–30.
73. Over J., Sixma J.J., Doucet de Bruine M.H. et al. Survival of 125-iodine labeled factor VIII in normals and patients with classical haemophilia. Observations on the heterogeneity of human factor VIII // *J. Clin. Invest.* – 1978. – Vol. 62. – P. 223-234.

74. Moiseev S.I. The role of haemostasis and reology properties of blood in stable and progressive excretion – induced stenocardia // *Kardiologia*. – 1988. – Vol. 59. – P. 67-71.
75. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // *Биоорганическая химия*. 1998. № 24. С. 245–255. 10.
76. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly // *Circ Res*. 2002. No. 90. P. 251–262
77. Skeda U., Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases // *Clin Cardiol*. 2003. No. 26. P. 55–59.
78. Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Биохимические, патофизиологические аспекты. М.: Наука; Интерпериодика, 2001. 490 с.
79. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinases 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // *Circulation*. 2003. No. 107 (12). P. 1579–1585.
80. Хасигов П.З., Подобед О.В., Кцоева С.А. Металлопротеиназы матрикса нормальных тканей человека // *Биохимия*. 2001. Т. 66, вып. 2. С. 167–179.
81. Orgaard O. S., Cantera L., Ander M., Edvinsson L. Endothelin - A and -B receptors in human coronary arteries and veins // *Regulatory Peptides*. -1996. - Vol. 63, №5. - P. 149-156.
82. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования Попова А.А. Березникова Е.Н. Маянская С.Д. Номер: 4 (64) Год: 2010 Страницы: 7-11 УДК: 616-018.74-092
83. Pintosietma S. J., Paul M. A role for endothelin in the pathogenesis of hypertension: Fact or fiction // *Kidney Int*. - 1998. - Vol. 54, № 67. - P. 115121.
84. Khalil N. TGF- β : from latent to active // *Microbes Infect*. – 1999. – Vol. 1, N 15. – P. 1255- 1263.
85. Chen Y.G., Meng A.M. Negative regulation of TGF-beta signaling in development // *Cell. Res*. – 2004. –Vol. 14, N 6. – P. 441-449. Licona-Lim n P., Soldevila G. The role of TGF-beta superfamily during T cell development: new insights // *Immunol. Lett*. – 2007. – Vol. 109, N 1. – P. 1-12.

86. Burnett J. C. Jr. Coronary endothelial function in health and disease // *Drugs*. - 1997. - Vol. 53, № 1. - P. 20-29.
87. Panza J. A., Casino P. R., Kilcoyne C. M. et al. Role of endothelium -derived nitric oxide in the abnormal endothelium - dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 1468-1474.
88. Touyz R. M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2000. - Vol. 2. - P. 98-105.
89. Lip G. Y., Blann A. D., Zarifis J. et al. Soluble adhesion molecule P -selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? // A preliminary report. *J. Hypertension*. - 1995. - Vol. 13, №12. - P. 1674-1678.
90. Panza J. A., Casino P. R., Kilcoyne C. M. et al. Role of endothelium -derived nitric oxide in the abnormal endothelium - dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 1468-1474.
91. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // *Review Cardiovasc. Res.* - 1999. - Vol. 43, №3. - P. 572-579.
92. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600–1607.
93. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial.
94. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220:128–133

95. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950; 85:727–750.
96. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without. *Stroke* 2009; 40:1229–1236.
97. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1:1103–1106.
98. Longstreth WT Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274–1282.
99. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6:611–619.
100. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A, American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68: e67–e94.
101. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229–1236.
102. Ibata J, Sasaki H, Kakimoto T, et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80(2): 265-70.
103. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006; 13(2): 101-7.

104. Okura T, Watanabe S, Kurata M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30(4): 335-40.
105. Okura T, Wang L, Fang P, et al. Evaluation on cardio-ankle vascular index derived from ultrasound. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36(8): 750-3.
106. Trifonova, S, Gaisenak OV, Sidorenko BA. Application of methods of assessment of vascular stiffness in clinical practice: the possibility of cardio-ankle vascular index (CAVI). *Kardiologiya* 2015; (4): 55-61. Russian (Трифоновна С.С., Гайсёнок О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI). *Кардиология* 2015; (4): 55-61).
107. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
108. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14: e1002389.
109. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016; 67:693-700.
110. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Макарова М.А., Виллевальде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(6); 10-14.
111. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012; 30:449-56.

112. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.,

113. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Герасимова А.С. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2006; 2 (58): 36-41).

114. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–615.

115. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–967.

116. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34:2159–2219.

117. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33:1321–1341.

118. Стуров Н.В. Ингибиторы АПФ в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: место лизиноприла, Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва трудный пациент декабрь 2005.

119. Re RN. Mechanisms of disease: local renin-angiotensin-aldosterone systems and the pathogenesis and treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2004 Nov;1(1):42-7.

120. Lob H., Rosenkranz A.C., Breitenbach T. et al. Antioxidant and Nitric Oxide-Sparing Actions of Dihydropyridines and ACE Inhibitors Differ in Human Endothelial Cells. *Pharmacology*. 2005 Oct 10;76(1):8-18.
121. Goldsmith S.R. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2004 Jul;1(2):45-50.
122. Elmer P.J., Grimm R. Jr., Laing B. Et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med*. 1995 Jul;24(4):378-88.
123. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):698-706.
124. Niskanen L., Hedner T., Hansson L. et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001 Dec;24(12):2091-6.
125. Niklason A., Hedner T., Niskanen L. et al. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients – a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *J Hypertens*. 2004 Mar;22(3):645-52.
126. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*, 1997, 349 (9068), 1787-1792.
127. Omata K, Kanazawa M, Sato T, et al. Therapeutic advantages of angiotensin-converting enzyme inhibitors in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1996;49(suppl. 55): S57-S62.
128. Chiurciu C., Remuzzi G., Ruggenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16 Suppl 1: S58-63.
129. Wittmann I., Molnar G.A., Degrell P. et al. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jun;68 Suppl1:S36-42.

130. Мельникова О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) - результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2008;11(4):91-92. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5599>
131. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the HOT randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
132. ADVANCE trial study group rationale and design of the study: ADVANCE randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2001.
133. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358:1033–41.
134. Hall A.S. Ace inhibition and target organ protection 1998; Hoechst Marion Roussel. Chapter 7.
135. The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC7), the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (2003 ESH-ESC) и the Japanese Society of Hypertension (JSH2004).
136. Nishijama K., Igari T., Nanda S., Ishii M. Long-term effects of delapril on renal function and urinary excretion of kallikrein, prostaglandin E2, and thromboxan B2 in hypertensive patients. Am J Hypertens 1991; 4: 52S-3S. 20.
137. Matsuda H., Hayashi K., Wakino S. et al. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ACE inhibitor-induced renal vasodilation in vivo. Hypertension. 2004;43(3):603-609.
138. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015; 162:184-91.
139. Сторжаков Г.И., Томилина Н. А., Шило В.Ю. и др. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2005; 3: 100–104.

140. Дедов И.И., Шестакова М.Н. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000.
141. The EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study.
142. Pedram Ali, Razandi Mahnaz, An Ren - Ming. Vasoactive peptides modulate vascular endothelial cell growth factor production and endothelial cell proliferation and invasion. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 27, 17097-17103.
143. Perella M. A., Hildebrand G.F.L. Margulis K.B. Endotelium - derived relaxing factor in regulation of basal cardio - pulmonary and renal function. *Am J. Physiology*, 261, 1991, 323-328.
144. Pratt R.E. Itoh H., Gibbons G.H., Dzan V. J. Role of angiotensine in the control of vascular smooth muscle cell growth. *J. Of Vsc. Med. And Biol.*, 1991, 3, 25-29.
145. Fabris B., Chen B., Pupie V. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J. Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 15, Suppl., 6-13.
146. Gibbons G.H. Endotelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *Am J. Cardiol*, 1997, 79, 5a, 3-8.
147. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. 2006. Vol. 113. № 15. P. 1888–1904. [Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W. et al.]
148. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or how insulin affects blood pressure, and why) // *J. Hypertens*. 2001. Vol. 19. № 3. Pt. 2. P. 523–528.
149. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27(19). — P. 2338-2345.
150. Activation and vasodilation in normal humans // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87. № 6. P. 2246–2252., 37.

151. Fox K.M.; EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386); 782-788.

152. Daly C., Fox K., Remme W. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1369-1378.

153. Levey A.S., Coresh J. Chronic kidney disease // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9811. P. 165–180.

154. Busse R., Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1991;344(1):126-9.

155. Celermajer, D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of symptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. –V. 24(6). –P. 1468–1474.

156. Доклад, тезисы «Связь дисфункции эндотелия со степенью когнитивных нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью» Привалова Е.В., Щендрыгина А.А., Павлов Н.А., Железных Е.А., Данилогорская Ю.А. II Национальный конгресс «Кардионеврология». (Россия, Москва, 2012).

157. Парфенов, А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний/ А.С. Парфенов // *Мир измерений.* - 2008.-№ 6. – С. 74- 82.

158. Гурфинкель, Ю.И. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой/ Ю.И. Гурфинкель, О.В. Макеева, В.А. Острожинский // *Функциональная диагностика.* - 2010. - №2. - С.18-25.

159. Noon, J.P. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. / J.P. Noon, B.R. Walker, D.J. Webb et al // *J Clin Invest.* – 1997. - V. 99. – P.1873- 1879.

160. Serné E.H. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction. / E.H. Serné, R. O.B. Gans, J. C. ter Maaten et al. //Hypertension. – 2001. V. 38. – P.238-245.

161. Antonios, T.F.T. Maximization of skin capillaries during intravital video-microscopy in essential hypertension: comparison between venous congestion, reactive hyperaemia and core heat load tests/ T.F.T. Antonios, F.E. Rattray, D.R. Singer et al. // Clin Sci.- 1999. –V. 97. –P. 523–528.

162. Orge A. Castorena-Gonzales, Marius C. Staiculescu, Christopher Foote et al. Mechanisms of the inward remodeling process in resistance vessels: Is the actin cytoskeleton involved. Microcirculation 2014 Apr; 21(3): 219-29 doi:10.1111/micc.12105.

163. Yasmin; Carmel M McEniery; Sharon Wallace; Zahid Dakham; Pawan Pulsalkar; Pusalkar Pusalkar; Kaisa Maki-Petaja; Mike J Ashby; John R Cockcroft; Ian B Wilkinson Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. Am J Cardiol 96:339–345. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.072.

164. Tan J, Huan Q, Xing X, Wen J, Liu R, Yang Z Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension Hypertens Res..2007 Oct;30(10):959-63 doi: 10/1291/hypres.30959.

165. Niemirska A, Litwin M, Trojanek J at al. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension J Hypertens. 2016 Sep;34(9):1815-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000001024.

166. Weigert, K. Brodbeck, K. Klopfer, H. U. Häring, E. D. Schleicher Angiotensin II induces human TGF- β 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia. Diabetologia (2002) 45:890–898 doi 10.1007/s00125-002-0843-4.

167. Dirk Pohlers, Julia Brenmoehl, Ivonne Löffleretal. TGF- β and fibrosis in different organs — molecular pathway Biochimica et BiophysicaActa 1792 (2009) 746–756 doi: 10.1016/j.bbadis.2009.06.004.

168. Adam Harvey, Augusto C. Montezano, Rheure Alves Lopes et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications *Canadian Journal of cardiology* 32 (2016) 659-668 doi 10.1016/j.cjca.2016.02.070.

169. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25 - 64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4 – 14. doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.

170. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012 - 2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4 - 11.

171. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217 - 223.

172. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: IDF; 2017; 148 p.

173. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет [Internet]. 2019;22(1S). doi: 10.14341/DM221S1.

174. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет [Internet]. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.

175. Celermajer D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of symptomatic subjects relates to coronary risk factors and the ir interaction / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bullethal. // *JAmCollCardiol.* – 1994. –V. 24(6). –P. 1468–1474.

176. Kuvin J.T. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude / J.T. Kuvin, A.R. Patel, K.A. Sliney et al. // *Am Heart J.* – 2003 – V.146. – P. 168–174.

177. Barac A. Methods for Evaluating Endothelial Function in Humans / A. Barac; U. Campia, JA. Panza // Hypertension. - 2007. –V. 49.- P. 748-760.

178. Шабров А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. – V. 12. – P. 733-742.

179. Bonetti P.O. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. / P.O. Bonetti, G.M. Pumper, S.T. Higano, et al // JAmCollCardiol. – 2004. – V. 44. – P. 2137-2141.

180. Constans J. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. / J. Constans, C. Conri // Clinica Chimica Acta. 2006. – V. 368. – P. 33-47.

181. Daka B. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skovde Cohort. / B. Daka, J. Olausson, C.A. Larsson, et al // BMC Cardiovasc Disord. 2015. – V. 15. – P. 146.

182. Siller-Matula, J. Interdependence between osteoprotegerin and active von Willebrand factor in long-term cardiovascular mortality prediction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. / J. Siller-Matula, I.M. Lang, C. Schoergenhofer, et al // Thrombosis and haemostasis. – 2017. – V. 117. – P. 1730-1738.

183. Brana, I. Cardiotoxicity. / I. Brana, J. Tabernero // Ann Oncol. – 2010. – V. 21. – P. vii173-179. Folsom, A.R. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. / A.R. Folsom, W.D. Rosamond, E. Shahar, et al // Circulation. – 1999. – V. 100. – P. 736-742.

184. Федорович А. А. Капиллярная гемодинамика в эпонихии верхней конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 1 (19). – С. 20–29.

185. Gurfinkel YuI, Atkov OYu, Sasonko ML, Sarimov RM. A new approach to the integral assessment of the state of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2014;1(105):101–106. (In Russ.)

186. Morillas P, Quiles J, de Andrade H, et al. Circulating biomarkers of collagen metabolism in arterial hypertension: relevance of target organ damage. *J Hypertens* 2013; 31:1611-7 [Crossref] [PubMed].
187. Sato Y, Yamamoto E, Sawa T, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in essential hypertension. *J Cardiol* 2011; 58:226-31 [Crossref] [PubMed].
188. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
189. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика (Прил. 2). 2008; 7 (6).
190. Oganov RG. Modern strategies for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Cardiology*. 2007;47(12):4- 9. (In Russian). 19. Vasjuk JuA, Galjavich AS, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (InRussian). doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
191. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK et al. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993; 27(6): 942–5.
192. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27 (2): 97–108.
193. Lehmann ED. Arterial wall compliance in diabetes. *Diab Med* 1992; 9 (2): 114–9.
194. Schram MT, Henry RM, Van Dijk RA et al. Increased central arterial stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2005; 43: 176–81. 33.
195. Schram MT, Schalwijk CG, Bootsma AH et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005; 46: 232–7. 34.

196. McEavey OD, McCallum RW, Petrie JR et al. Higher carotidradial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. *DiabMed* 2004; 21 (3): 262–6.
197. Imig J. D. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension / J. D. Imig, G. L. Anderson // *Ibid.* – 1991. – Vol. 17. – P. 317- 322.
198. Шляхто Е.В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью / Е. В. Шляхто, О. М. Моисеева, Е. А. Лясникова // *Кардиология.* – 2004. - № 4. – С. 20-23.
199. Struijser A. Microcirculation in hypertension / A. Struijser, H. A. Boudier // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1. – P. 32-37.
200. Гогин Е.Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии / Е.Е. Гогин // *Тер. архив.* – 2006. – № 4. – С. 5-9.
201. Lopez-Vargas P., Tong A., Sureshkumar P., et al. Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2013; doi:10.1111.
202. Chang A., Kramer H. Should eGFR and Albuminuria Be Added to the Framingham Risk Score. *Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Risk Prediction. NephronClinPract* 2011; 119:171-178.
203. Cerasola G., Guarneri M., Cottone S. Inflammation, oxidative stress and kidney function in arterial hypertension. *G Ital Nefrol* 2009; 26: Suppl 46:8-13., Nanchikeeva M., Kozlovskaja L., Rameev V. Determination of urinary markers of proteolysis/fibrinolysis and fibroangiogenesis in the kidney in hypertensive patients *TerArkh* 2011; 83(6): 23-7.
204. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril- based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
205. Brugts JJ1, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ, Ferrari R, Fox K, Simoons ML; EUROPA Investigators. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable

coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial. *J Am CollCardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2148-55. Epub 2007 Nov 13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.029.

206. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2017. № 4. С. 107-111.

207. Giles L.V., Tebbutt S.J., Carlsten C., Koehle M.S. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure. *PLoS ONE.* 2018. vol. 13. no. 2:e0192419.

208. Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза // *Медицинские новости.* 2013. № 10. С. 12–18.

209. Hlubocka Z, Umnerová V, Heller S et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin and von Willebrand factor - markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens.* 2002 Aug;16(8):557-62. doi:10.1038/sj.jhh.1001403.

210. Viviany R., Taqueti Marcelo F. Di Capli Coronary microvascular disease. Pathogenic Mechanism and the raprticoptions. *J Am Coll Cardiol,* 2018 VOL. 72, NO. 21, 2625-41 doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.

211. Belin de Chantemèle EJ, Vessières E, Guihot AL et al. Type 2 diabetes severely impairs structural and functional adaptation of rat resistance arteries to chronic changes in blood flow *Cardiovasc Res* 2009 Mar 1;81(4):788-96. doi: 10.1093/cvr/cvn33.

212. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications *Med Biol Eng Comput* 2008 May;46(5):461-7. doi: 10.1007/s11517-008-0305-3.

213. Sonoyama K, Greenstein A, Price A et al. Vascular remodeling: implications for small artery function and target organ damage *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2007 Dec;1(2):129-37. doi: 10.1177/1753944707086358.

214. PREFER - Mourad JJ, Nguyen V, Lopez-Sublet M, et al. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with

perindopril/indapamide combination: results of the OPTIMAX trial. *Vasc. Health Risk Manag* 2007;3(1):173–80.

215. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/ indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004;22(12):2379–86.

216. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. PROGRESS Collaborative Group. *EurHeart J* 2003;24(5):475–84.

217. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2017; HYP.0000000000000066. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066. 2.

218. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39):2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272. The LOW CBP study (Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomised controlled trial).

219. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107 (3): 363-9. 19. Yusuf S, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2021-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176. 20.

220. Ridker PM. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207. 21.

221. Roberts ER, Green D, Kadam UT. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. *BMJ Open* 2014; 4 (7): e005429. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005429.

222. ADVANCE Collaborative Group. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44:1118–20.

223. Gomma AH, Fox KM on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 169–79.

224. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA PERTINENT Investigators. PERTINENT – perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 (1): 83–91.

225. Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary atherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.

226. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA PERTINENT Investigators. PERTINENT – perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 (1): 83–91.

227. Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Perspective Effect on Coronary atherosclerosis by Angiography and Intra Vascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.

228. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM et al. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. *Heart* 2006; 92: 388–91.

229. Daly CA, Fox KM, Remme WJ et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *EurHeartJ* 2005; 26: 1369–78.

230. Asmar RG, Topouchian J, Pannier Betal. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. *J Hypertens* 2001; 19: 813–8.

231. Ostroumova T. Et al (effect of perindopril/in dapamideon Cerebral Blood Flow in Middle- Aged, Treatment- Naïve Patients with Hypertension. *AdvTher* 2020 Dec; 37(12): 4930-4943.

232. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112(11):1644–50.