

Привалова Е. А., Беленков Ю. Н., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А.,
Кожевникова М. В., Зекцер В. Ю., Лишута А. С., Ильгисонис И. С.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, НА ФОНЕ 12-МЕСЯЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ А

Цель	Изучить динамику сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертензией (АГ), в том числе в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, на фоне 12-месячной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприлом А.
Материал и методы	В исследование включены больные АГ 1–2-й степени с СД 2-го типа или без СД (30 и 32 соответственно), которым амбулаторно проведена коррекция исходно неэффективной антигипертензивной терапии с назначением периндоприла А в дозе 10 мг/сут. У всех пациентов исходно и через 12 мес оценивали уровни биомаркеров: матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), Е-селектина, эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β -1 (TGF- β 1), фактор Виллебранда (ФВ). Лабораторные исследования проводили с помощью иммуноферментного анализа.
Результаты	Через 12 мес терапии периндоприлом А (периндоприл аргинин) в дозе 10 мг/сут в обеих группах были достигнуты целевые цифры уровня артериального давления. При оценке динамики биомаркеров на фоне терапии периндоприлом А в группе АГ выявлено статистически значимое снижение ММП-9 и ТИМП-1, эндотелина-1, при этом уровень ТИМП-1 вернулся в пределы нормы ($p < 0,05$). При оценке этих показателей в группе АГ с СД 2-го типа выявлено статистически значимое снижение концентрации ММП-9 ($p < 0,05$), по остальным показателям в этой группе не было статистически значимых различий. Отмечено статистически значимое уменьшение уровня ММП-9 в обеих группах: на 28,6% ($p = 0,01$) в 1-й группе, на 33,2% ($p = 0,00$) во 2-й. Следует отметить, что ни в одной группе показатель не достиг нормальных значений. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий данного показателя между группами ($p = 0,66$). Необходимо отметить, что наблюдалось статистически значимое различие в уменьшении показателя ТИМП-1 между группами ($p = 0,001$). Так, у больных АГ с СД 2-го типа статистически значимого уменьшения данного биомаркера не выявлено ($p = 0,26$), тогда как в 1-й группе (гипертоническая болезнь без СД) уровень ТИМП-1 уменьшился на 39,3%, достигнув нормы ($p = 0,005$).
Заключение	В обеих группах отмечалось снижение уровней биомаркеров. Однако в группе АГ отмечается статистически значимое снижение уровня маркеров, отражающих процессы фиброза и вазоконстрикции. При этом статистически значимой динамики по исследуемым биомаркерам в группе АГ с СД не получено, что, вероятнее всего, обусловлено более выраженным поражением сосудистого русла. Однако снижение содержания ММП-9 может свидетельствовать об уменьшении процессов фиброза в стенках артерий. С учетом полученных данных можно сделать вывод, что длительная терапия ингибитором АПФ периндоприлом А способна приводить к обратному ремоделированию тех изменений сосудистого русла, которые мы называем «ранним сосудистым старением».
Ключевые слова	Биомаркеры; сахарный диабет 2-го типа; артериальная гипертензия; дисфункция эндотелия; периндоприл
Для цитирования	Privalova E.A., Belenkov Yu.N., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Kozhevnikova M.V., Zektser V.Yu. et al. To study the dynamics of serum levels of vascular remodeling in patients with hypertension, including in combination with type 2 diabetes mellitus during 12-month therapy with perindopril A. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):24–31. [Russian: Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Кожевникова М.В., Зекцер В.Ю. и др. Оценка динамики уровня сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, на фоне 12-месячного лечения периндоприлом А. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):24–31]
Автор для переписки	Привалова Екатерина Алексеевна. E-mail: e_a_privalova@bk.ru

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) в России велика и продолжает расти, а в недалеком будущем может приобрести размеры пандемии. Среди взрослого населения число больных АГ достигает 45%, и лишь 14% мужчин и 30% женщин достигают целевых уровней артериального давления (АД) [1, 2]. СД диагностирован у более 425 миллионов людей, при этом около 90% этих пациентов страдают СД 2-го типа [3]. Такая распространенность обусловлена значительными изменениями в образе жизни (условий жизни) современного человека: высококалорийная легкодоступная еда, низкая физическая активность, а недостаточная эффективность лечения обусловлена низкой приверженностью к терапии. Число пациентов с АГ будет продолжать увеличиваться и, по прогнозам ВОЗ, к 2025 г. составит 15–20% [4]. Таким образом, изучение этих групп пациентов крайне актуально для формирования и усовершенствования существующих алгоритмов в диагностике с учетом множества появляющихся возможностей, в том числе благодаря изучению биологических маркеров [5].

Впервые понятие «раннее сосудистое старение» было сформулировано экспертами Европейского общества кардиологов в 2017 г., и в настоящее время является одной из ведущих концепций прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. Сосудистая стенка – не только орган-мишень для многих заболеваний, но и «лакмусовая бумажка» для определения тяжести происходящих изменений [6]. В связи с этим подробное изучение процессов, происходящих на молекулярном уровне и характеризующихся повышением или понижением концентрации различных биомаркеров, может значительно повысить эффективность лечения [7, 8]. Таким образом, прогноз у пациентов с АГ и СД определяется не только уровнем АД и глюкозы в крови, но и активностью биомаркеров, изменяющихся на фоне модулирования функции эндотелия и ремоделирования сосудистого русла [9].

АГ и СД служат основными общепризнанными факторами риска развития дисфункции эндотелия (ДЭ) так же, как и табакокурение и гиперлипидемия. Под ДЭ принято понимать комплекс связанных между собой изменений, а ведущую роль занимают регуляторные механизмы биомаркеров, которые влияют на процессы ремоделирования сосудистой стенки.

К основным биомаркерам, активно участвующим в формировании ДЭ, можно отнести следующие группы:

- 1) факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (оксид азота, простациклин);
- 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда – ФВ, Е-селектин, тканевый активатор плазминогена). Эти

факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении;

- 3) факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1);
- 4) факторы, синтезируемые и накапливаемые в эндотелии (t-РА), либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Проведена оценка следующих биомаркеров: Е-селектин, эндотелина-1, матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), отношения ММП-9/ТИМП-1, трансформирующего фактора роста β -1 (TGF- β 1), ФВ.

Е-селектин – белок, который активно участвует в связывании лейкоцитов с эндотелиальной стенкой под воздействием различных факторов, в том числе при повреждении целостности эндотелия и экспрессии воспалительных цитокинов [10]. Таким образом, определение уровня концентрации Е-селектина в крови у пациентов играет значительную роль не только в определении ДЭ, но и в прогнозировании развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ФВ – один из активнейших участников сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [11]. Как ранее было доказано, ФВ играет огромную роль при формировании тромбов в мелких артериях [12]. Таким образом, повышение концентрации ФВ в плазме крови можно считать основным предиктором гиперкоагуляции у пациентов с ДЭ. Группа ММП занимает ведущую позицию в формировании таких процессов, как морфогенез, резорбция, ремоделирование тканей, ангиогенез. Таким образом, увеличение концентрации ММП влияет на прогрессирование атеросклероза, дестабилизацию бляшек, ремоделирование сосудистого русла (за счет деградации различных белковых компонентов) [13–15]. ТИМП-1 относится к семейству молекул, снижающих активность ММП. ТИМП-1 регулирует ферментативную активность ММП-9. Соблюдение равновесия между активностью ММП и их ингибиторов необходимо для процессов реорганизации внеклеточного матрикса [16]. В связи с этим крайне важно соблюдение баланса между ММП и ТИМП, экспрессия которых позволяет предотвращать избыточную активацию. Эндотелин-1 является одним из значительных провоцирующих факторов в формировании вазоспазма, воздействуя на рецепторы мышц и провоцируя их сокращение, что приводит к повышению АД и увеличению жесткости сосудов [17]. В результате была позднее постулирована его наиважнейшая роль в оценке стадии и характера патологического процесса, происходящего в сосудистом русле [18]. Таким образом, определение уровней концентрации эндотелина-1 может

играть принципиальную роль в определении патофизиологических механизмов, преобладающих в формировании АГ. TGF- β 1 относится к огромному семейству белков, которые регулируют множество процессов пролиферации, дифференцировки, адгезии различных клеток, участие в процессах репродукции, эмбрионального развития и т.д. Ранее доказано, что повышение концентрации TGF- β 1 чаще всего связано с повреждением эндотелия, в связи с чем определение его концентрации крайне информативно для выявления ДЭ.

Все перечисленные факторы тесно взаимосвязаны и представляют собой практически замкнутую систему, в которой бесконечно запускаются круги взаимосвязанных процессов. В связи с этим изучение ДЭ посредством определения различных биомаркеров имеет большое прогностическое значение.

Таким образом, эффективность лечения и прогноз для пациентов с АГ, в том числе и в сочетании с СД 2-го типа, могут определяться не только уровнем АД, но и степенью уменьшения ДЭ, что в первую очередь влияет на прогноз у этих пациентов. Согласно ранее проведенным исследованиям, именно воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) является в настоящее время одним из самых эффективных методов лечения пациентов с АГ. К основным препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), среди множества которых в нашей работе использовался периндоприл аргинин (А). В настоящее время он обладает большой доказательной базой (исследования EUROPE, ADVANCE, HYVET, ASCOT, PROGRESS) [19–21], значительными органопротективными свойствами, имеющими принципиальное значение для пациентов как с АГ, так и с СД [22].

Цель

Изучение динамики сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных АГ, в том числе в сочетании с СД 2-го типа, на фоне 12-месячной терапии ингибитором АПФ периндоприлом А.

Материал и методы

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование на базе отделения кардиологии № 1 УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). В исследование включали пациентов с АГ 1–2-й степени, разделенных на сопоставимые группы по численности в зависимости от наличия СД 2-го типа. Все пациенты проходили клинико-диагностическое обследование до назначения периндоприла А и через 12 мес терапии. Пациенты были сопоставимы по получаемой сопутствующей терапии (блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы) до включе-

ния в исследование. Пациенты с СД были компенсированы и сопоставимы по уровням гликемии, 90% пациентов получали терапию бигуанидами. На этапе включения в исследование пациентам, получавшим терапию ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II, отменялась терапия препаратами этих классов, и через 2 нед отмывочного периода был назначен периндоприл А в суточной дозе 10 мг. Контрольные визиты с оценкой эффективности терапии проводили 1 раз в 3 мес. К критериям не включения отнесены вторичные формы АГ, СД 1-го типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, системные заболевания, онкологические заболевания, клинически значимые нарушения ритма и проводимости, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$, тяжелые нарушения функции печени.

Больные АГ были разделены на 2 группы в зависимости от наличия СД 2-го типа: 1-я группа – больные АГ без СД ($n=32$; 18 женщин и 14 мужчин); 2-я группа – больные АГ и СД 2-го типа ($n=30$; 19 женщин и 11 мужчин). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности течения АГ. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Определение уровня биомаркеров ДЭ и ремоделирования сосудистого русла – ММП-9, ТИМП-1, Е-селектина, эндотелина-1, TGF- β 1, ФВ – проводилось с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы IBM SPSS, версии 22.0. Для анализа данных использовали непараметрические критерии. Для описания количественных признаков рас-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа АГ и СД 2-го типа ($n=30$)	Группа АГ ($n=32$)	p
Возраст, годы	60,5 [56; 64,75]	58,5 [54,75; 65,0]	0,311
Мужчины/женщины,	11/19	14/18	0,570
Длительность АГ, годы	12 [9,25; 15]	12,0 [9,0; 14,25]	0,799
ИМТ, кг/м ²	35,6 [33,7; 37,8]	28,66 [26,82; 29,83]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [6,0; 7,43]	5,1 [4,8; 5,2]	<0,001
Креатинин, мг/дл	1,14 [0,9; 1,25]	0,86 [0,8; 0,99]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,09 [52,73; 71,65]	76,99 [72,00; 94,01]	<0,001
САД, мм рт. ст.	158 [156; 163,5]	156 [153; 160]	0,024
ДАД, мм рт. ст.	94 [90; 97,5]	88 [86; 90]	<0,001

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

считывали медиану (Me), нижний и верхний квартили [LQ; UQ], минимальное и максимальное значения. Статистическую значимость различий двух выборок определяли с помощью критерия Манна–Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для связанных выборок, т. е. сравнения «до/после»). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При контрольном обследовании пациентов через 12 мес терапии периндоприлом А в обеих группах были достигнуты целевые уровни АД. В исследуемых группах проводили оценку динамики уровней сывороточных маркеров. В табл. 2 представлено сравнение результатов биомаркеров до и после терапии в группе больных АГ.

При оценке уровней биомаркеров до и после лечения периндоприлом А в дозе 10 мг/сут выявлено статистически значимое снижение уровней ММП-9 и ТИМП-1 ($p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно), при этом концентрация ТИМП-1 вернулась в пределы нормы. Положительная динамика отмечена также при оценке уровня эндотелина-1 – статистически значимое снижение, однако норма не достигнута. По остальным параметрам статистически значимых различий не получено (см. табл. 2). Таким образом, в группе больных АГ отмечается снижение уровня маркеров, отражающих процессы фиброза и вазоконстрикции.

При оценке динамики биомаркеров в группе больных АГ с СД 2-го типа при сопоставлении концентрации ММП-9 до и после терапии получено статистически значимое снижение концентрации, однако референсные значения не достигнуты ($p = 0,011$). Статистически значи-

мых различий по концентрации ТИМП-1, эндотелина-1, Е-селектина и ФВ ($p = 0,260$; $p = 0,940$, $p = 0,140$ и $p = 0,320$ соответственно) на фоне терапии не выявлено. При оценке уровня TGF- β 1 обнаружено статистически значимое снижение, однако все показатели находились в пределах референсных значений (табл. 3).

Таким образом, статистически значимой динамики при оценке исследуемых биомаркеров в группе больных АГ с СД не получено; вероятнее всего, это обусловлено более тяжелым поражением сосудистого русла. Однако снижение уровня ММП-9 может свидетельствовать об уменьшении процессов фиброза в стенках артерий.

Отмечено статистически значимое уменьшение уровня ММП-9 в обеих группах: на 28,6% ($p = 0,010$) в 1-й группе, на 33,2% ($p = 0,001$) – во 2-й. Нужно отметить, что ни в одной группе не было достигнуто нормальных значений. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий данного показателя ($p = 0,660$) между группами (рис. 1).

Матриксная металлопротеиназа-9

Необходимо отметить, что наблюдалось статистически значимое отличие в уменьшении уровня ТИМП-1 между группами ($p = 0,001$). Так, у больных АГ с СД 2-го типа статистически значимого уменьшения уровня данного биомаркера не выявлено ($p = 0,260$), тогда как в 1-й группе уровень ТИМП-1 уменьшился на 39,3% ($p = 0,005$), достигнув нормы (рис. 2).

При сравнении стехиометрического соотношения маркера фиброза и его ингибитора ММП-9/ТИМП-1 через 12 мес лечения в обеих группах статистически значимых изменений не выявлено. Не отмечено также статистически значимых изменений уровня ФВ в обеих группах ($p > 0,05$).

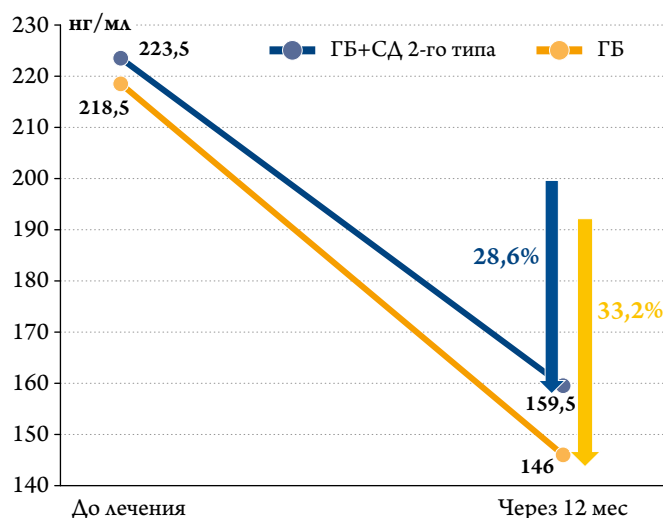
Таблица 2. Динамика уровней биомаркеров у пациентов группы АГ до лечения и через 12 мес лечения периндоприлом А в дозе 10 мг/сут

Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 12 мес лечения	p
Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	<139,4	218,5 [189,0; 276,0]	146,0 [114,3; 216,3]	<0,001
Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, нг/мл	9–321	431,5 [386,8; 488,5]	262,0 [225,8; 342,3]	0,005
Трансформирующий фактор роста β -1, нг/мл	5222–13731	3938,5 [1808,8; 7694,0]	2526,5 [1726,3; 4253,8]	0,076
Эндотелин-1, нг/мл	<0,26	1,73 [0,63; 2,30]	0,38 [0,20; 1,19]	0,009
Е-селектин, нг/мл	21–186	36,2 [28,5; 50,1]	35,7 [22,9; 41,9]	0,160
Фактор Виллебранда, МЕ/мл	0,5–1,5	0,58 [0,50; 0,73]	0,58 [0,47; 0,73]	0,670

Таблица 3. Динамика уровней биомаркеров у пациентов группы АГ с СД 2-го типа до лечения и через 12 мес лечения периндоприлом А в дозе 10 мг/сут

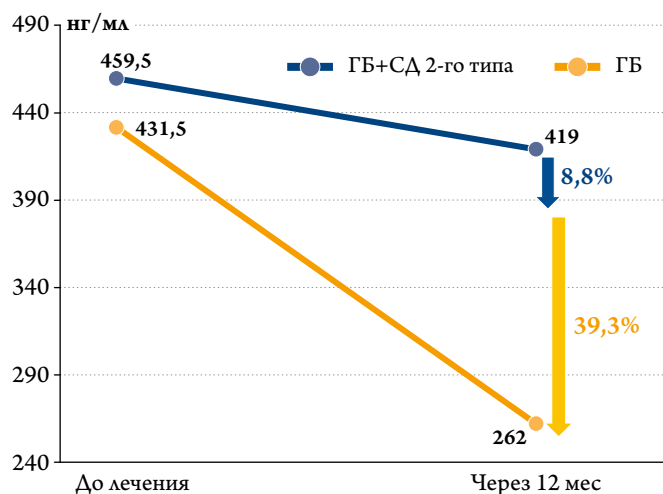
Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 12 мес лечения	p
Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	<139,4	223,5 [172,5; 254,0]	159,5 [115,3; 228,8]	0,011
Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, нг/мл	9–321	459,5 [286,8; 726,5]	419,0 [310,5; 505,8]	0,260
Трансформирующий фактор роста β -1, нг/мл	5222–13731	116489,0 [4117,8; 37933,8]	2933,5 [1571,8; 11286,5]	0,050
Эндотелин-1, нг/мл	<0,26	0,46 [0,29; 1,30]	0,74 [0,45; 1,13]	0,940
Е-селектин, нг/мл	21–186	51,4 [31,9; 65,2]	45,8 [32,2; 61,2]	0,140

Рисунок 1. Уровень ММП-9 у больных АГ с/без СД 2-го типа до и через 12 мес после лечения



ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь.

Рисунок 2. Уровень ТИМП-1 у больных АГ с/без СД 2-го типа до и через 12 мес после лечения



ТИМП-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназы-1; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь.

Оценка динамики выраженности ДЭ выявила статистически значимое снижение уровня эндотелина-1 только в группе больных АГ без СД 2-го типа до 0,38 [0,2; 1,2] нг/мл ($p=0,009$).

Таким образом, терапия периндоприлом А в дозе 10 мг/сут более эффективно влияла на снижение уровня маркеров фиброза в группе больных без СД. Также отмечалось значимое снижение маркера вазоконстрикции в группе без СД, что позволяет подтвердить сделанный ранее вывод о более выраженном поражении сосудистого русла у пациентов с СД.

Обсуждение

Такие заболевания, как АГ и СД, лежат в основе нарушений функции эндотелия и ремоделирования сосудистого русла, что находит отражение в повышении экспрессии белков внеклеточного матрикса. В экспериментальном исследовании М. Flamant и соавт. показано, что начальная стадия АГ связана с индукцией матриксных металлопротеиназ и распадом коллагена [23].

Среди антигипертензивных препаратов наибольшую доказательную базу в отношении влияния на ремоделирование сосудистого русла имеют ингибиторы АПФ. Необходимо также отметить эффективность препаратов данного класса у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе с СД. Кроме того, данные клинических исследований показывают большую роль ингибиторов АПФ в профилактике прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Согласно 7-му докладу Joint National Committee (JNC7), the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (2003 ESH-ESC) и the Japanese Society of Hypertension, ингибиторы АПФ рекомендованы для лечения пациентов с сочетанием АГ и ХБП [24]. Среди класса ингибиторов АПФ для проведения данного исследования был выбран периндоприл, который имеет огромную доказательную базу по влиянию на прогноз у пациентов с ССЗ (EUROPE, ADVANCE, HYVET, ASCOT, PROGRESS). Более того, роль ингибиторов АПФ в улучшении функции эндотелия продемонстрирована в исследовании PERTINENT [25].

В нашей работе мы продемонстрировали изменения концентраций биомаркеров на фоне терапии периндоприлом 10 мг/сут в течение 12 мес. При оценке биомаркеров фиброза ММП-9 и ТИМП-1, а также отношения ММП-9/ТИМП-1 статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено, однако получены данные о превышении концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в обеих группах. С учетом повышения уровней сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла ММП-9 и ТИМП-1, TGF- β 1, эндотелина-1 данные изменения прежде всего могут быть обусловлены перестройкой внеклеточного матрикса, а также прогрессированием фиброза и ДЭ. Так, биомаркеры ММП-9 и ТИМП-1 играют существенную роль в процессах пролиферации (деградации и реорганизации) компонентов внеклеточного матрикса, что может служить основой для прогрессирования фиброза сосудистой стенки [26]. Вовлеченность металлопротеиназ в механизмы изменений в сосудистой стенке неоднократно изучалась и ранее, доказано значительное влияние на ремоделирование сосудистой стенки за счет миграции, пролиферации и апоптоза гладкомышечных, эндотелиальных и воспалительных клеток, тем самым определяющих

24 часа

2 в 1

Телмиста® АМ 24

амлодипин/телмисартан
5/40 мг, 5/80 мг, 10/80 мг №28

Оптимальный выбор для стабильного
контроля АД 24 часа!^{3,4}



Надежное снижение АД 24 часа,
включая опасные утренние часы^{1,3}



Снижение* рисков сердечно-
сосудистых осложнений²



Новый** союз двух молекул в одной
таблетке для удобства терапии АГ³

ТЕЛМИСАРТАН  АМЛОДИПИН



* обусловлено эффектами телмисартана по данным исследования ONTARGET
** В линейке препаратов под торговой маркой KRKA

Источники информации: 1. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004;17 (4): 347-53. 2. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or both in Patients at high risk for vascular events N Engl J Med 2008, 358:1547 – 1559. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Телмиста® АМ. 4. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Буторов В.Н., Кроткова И.Ф. Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации телмисартана и амлодипина. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020; 16 (4).

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

www.krka.ru

 KRKA

На правах рекламы.

формирование интимы [27]. По данным ранее проведенных исследований, активация РААС при АГ также повышает продукцию металлопротеиназ [28]. 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 ремоделирования сосудистого русла. Наши данные согласуются с результатами исследования Flavia Mariana Valente, выявивших значительное повышение уровня ММП-9 при гипертоническом кризе [25]. Ранее описано повышение уровня ММП-9 при развитии и прогрессировании атеросклероза, приводящего к неблагоприятным исходам и кардиоваскулярной смерти [29]. Именно повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 может служить предиктором развития ИБС и других сосудистых заболеваний.

Уровень TGF- β 1 оставался в пределах референсных значений. Однако при межгрупповом сравнении концентрация TGF- β 1 в группе АГ с СД была значительно выше, чем в группе АГ. Ввиду того что TGF- β 1 считается одним из факторов повышения жесткости сосудистой стенки и его продукция возрастает в условиях гипергликемии, выявленная особенность отражает более выраженное ремоделирование сосудистого русла в этой группе пациентов, что, вероятно, закономерно, так как при оценке маркеров функции эндотелия (эндотелин-1, Е-селектин и ФВ) изменения в обеих группах обнаружены только при оценке уровня эндотелина-1. Кроме того, нами выявлено статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 в группе АГ без СД 2-го типа по сравнению с таковым у больных АГ с СД 2-го типа. Предполагается, что, являясь мощным вазоконстриктором, эндотелин-1 во многом определяет степень ДЭ и служит предиктором клинических проявлений различных заболеваний. Эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести тече-

ния ССЗ, который способствует развитию атеросклеротического повреждения сосудов, ишемическому повреждению головного мозга, возникновению легочной и системной гипертензии [30–32]. Таким образом, повышение уровня эндотелина-1 в исследуемых группах может свидетельствовать о ДЭ и преобладании процессов вазоконстрикции. В ранее проведенных исследованиях также показано, что повышение в сыворотке крови эндотелина-1 ассоциировано с более высокими уровнями систолического и диастолического АД [33]. В нескольких исследованиях также приведены доказательства улучшения микроциркуляции на примере различных органов-мишеней [28].

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что длительная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом А способна приводить к замедлению ремоделирования тех изменений сосудистого русла, которые мы называем ранним сосудистым старением. Это проявляется в снижении уровней биомаркеров, отвечающих за фиброз, пролиферацию и вазоконстрикцию, что уменьшает жесткость сосудов на всех уровнях. Снижение уровней биомаркеров, безусловно, играет значительную роль в органопротективных свойствах периндоприла А, что имеет непосредственное отношение к прогнозу у этих больных. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования участия матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста β -1 в ремоделировании сосудистой стенки для подбора оптимально эффективной терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yasmin, Wallace S, McEniery CM, Dakham Z, Pusalkar P, Maki-Petaja K et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and Serum Elastase Activity Are Associated With Systolic Hypertension and Arterial Stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(2):372–8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41
2. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *Archive of internal medicine*. 2017;7(1):30–4. [Russian: Ватутин Н.Т., Складная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(1):30–4]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1–121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
4. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(5):659–68. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.070
6. Castorena-Gonzalez JA, Staiculescu MC, Foote C, Martinez-Lemus LA. Mechanisms of the Inward Remodeling Process in Resistance Vessels: Is the Actin Cytoskeleton Involved? *Microcirculation*. 2014;21(3):219–29. DOI: 10.1111/micc.12105

7. Sato Y, Yamamoto E, Sawa T, Toda K, Hara T, Iwasaki T et al. High-sensitivity cardiac troponin T in essential hypertension. *Journal of Cardiology*. 2011;58(3):226–31. DOI: 10.1016/j.jcc.2011.07.009
8. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M 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). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
9. Oliver JJ, Webb DJ, Newby DE. Stimulated Tissue Plasminogen Activator Release as a Marker of Endothelial Function in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(12):2470–9. DOI: 10.1161/01.ATV.0000189309.05924.88
10. Burdick MM, Bochner BS, Collins BE, Schnaar RL, Konstantopoulos K. Glycolipids Support E-Selectin-Specific Strong Cell Tethering under Flow. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;284(1):42–9. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4899
11. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thrombosis Research*. 1993;70(1):1–38. DOI: 10.1016/0049-3848(93)90221-9
12. Over J, Sixma JJ, Bruïne MH, Trieschnigg MC, Vlooswijk RA, Beeser-Visser NH et al. Survival of 125Iodine-labeled Factor VIII in normals and patients with classic hemophilia. Observations on the heterogeneity of human Factor VIII. *Journal of Clinical Investigation*. 1978;62(2):223–34. DOI: 10.1172/JCI109120
13. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases. *Clinical Cardiology*. 2003;26(2):55–9. DOI: 10.1002/clc.4960260203
14. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2015;13(10):423–44. DOI: 10.1089/met.2015.0095
15. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G et al. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579–85. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12
16. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2011;18(2):86–9. [Russian: Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(2):86–9]
17. Opgaard OS, Cantera L, Adner M, Edvinsson L. Endothelin-A and -B receptors in human coronary arteries and veins. *Regulatory Peptides*. 1996;63(2–3):149–56. DOI: 10.1016/0167-0115(96)00036-5
18. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4–15. [Russian: Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4–15]. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
19. Mourad J-J, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andréjak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *Journal of Hypertension*. 2004;22(12):2379–86. DOI: 10.1097/00004872-200412000-00021
20. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Boussier MG, Chalmers J, Colman S et al. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History: The PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004;35(1):116–21. DOI: 10.1161/01.STR.0000106480.76217.6F
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Denison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
22. Toto RD, Rinner S, Ram CVS. ACE inhibitors and target organ protection: An expanded role for these antihypertensive agents? *Postgraduate Medicine*. 2004;116(2):11–48. DOI: 10.3810/pgm.2004.08.1567
23. Flamant M, Placier S, Dubroca C, Esposito B, Lopes I, Chatziantoniou C et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Early Hypertensive Vascular Remodeling. *Hypertension*. 2007;50(1):212–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089631
24. 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. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2003;17(1):83–91. DOI: 10.1023/a:1024394610648
25. 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). *The Lancet*. 1998;352(9131):837–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
26. Brugs JJ, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2148–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.029
27. Moskalenko M.I. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):53–69. [Russian: Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):53–69]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69
28. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Zyubanova I.V., Sitkova E.S. et al. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):34–45. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С. и др. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):34–45]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45
29. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction: Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(12):1591–619. DOI: 10.1111/bph.13517
30. Giles LV, Tebbutt SJ, Carlsten C, Koehle MS. 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;13(2):e0192419. DOI: 10.1371/journal.pone.0192419
31. Stepanova Yu.I., Gonchar I.A. Endothelin-dependent effects in cerebrovascular pathology of ischemic genesis. *Medical news*. 2013;10:12–8. [Russian: Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза. Медицинские новости. 2013;10:12–8]
32. Hlubocká Z, Umnerová V, Heller S, Peleska J, Jindra A, Jáchymová M et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(8):557–62. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001403
33. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, Cesarino CB, Guimarães SM, Guimarães VB et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):132. DOI: 10.1186/s12872-020-01412-5