

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.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Кафедра госпитальной терапии № 1, Москва, Россия

ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ А У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Цель исследования	Изучалась динамика морфофункциональных 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 периндоприлом А.
Материал и методы	В исследование включены больные АГ 1–2-й степени с/без СД 2-го типа (30 и 32 человека соответственно), которым амбулаторно проведена коррекция исходно неэффективной антигипертензивной терапии с назначением периндоприла А 10 мг/сут. У всех пациентов исходно и через 12 мес оценивались морфофункциональные параметры ремоделирования сосудистого русла методом фотоплетизмографии: крупных сосудов – индекс жесткости (SI, stiffness index), сдвиг фаз (PS, phase shift) и микроциркуляторного русла – индекс отражения (RI, reflection index), индекс окклюзии (OI, occlusion index). С помощью компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа определялась плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), ПКС после пробы с венозной окклюзией (ПКСво) и с реактивной гиперемией (ПКСрг).
Результаты	Через 12 мес терапии периндоприлом А в группе пациентов с АГ отмечалось статистически значимое улучшение структурно-функциональных параметров ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях: снижение SI до 7,4 [7,08; 7,93] м/с, увеличение PS до 7,4 [5,6; 9,05] мс. На уровне микроциркуляторного русла отмечено статистически значимое снижение RI до 31 [27; 36,5] % и увеличение показателя, характеризующего функцию эндотелия – OI до 1,75 [1,68; 1,9]. На уровне капилляров отмечалось статистически значимое увеличение ПКСп до 40,5 [34,93; 46] кап/мм ² , а также на фоне функциональных проб (ПКСво, ПКСрг). В то же время в группе больных АГ в сочетании с СД 2-го типа показано их статистически значимое улучшение на уровне крупных сосудов: SI снизился до 9,8 [9,08; 10,58] м/с, PS увеличился до 6,95 [5,13; 10,08]. На уровне артериол показатель структурного состояния – RI статистически значимо снизился до 34 [25,9; 45,53] %, а показатель, характеризующий функцию эндотелия, остался без статистически значимых изменений: OI 1,4 [1,3; 1,6]. На уровне капилляров отмечалось статистически значимое увеличение ПКСп до 42,55 [38,63; 46,91] кап/мм ² , однако ПКСво и ПКСрг статистически значимо не изменились.
Заключение	В обеих группах было выявлено улучшение структурных показателей на всех уровнях артериального русла, однако по сравнению с пациентами группы АГ в группе пациентов с АГ в сочетании с СД 2-го типа не отмечено улучшения функции эндотелия на уровне артериол и капилляров, что отражает более выраженное нарушение функции эндотелия при сопутствующем СД 2-го типа.
Ключевые слова	ремоделирование сосудистого русла, жесткость артерий, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, дисфункция эндотелия, периндоприл
Для цитирования	Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. A., Privalova E. A., Belenkov Yu. N., Shchendrigina A. A., Kozhevnikova M. V., Shakaryants G. A., Zektser V. Yu., Lishuta A. S., Khabarova N. V. Vasoprotective Effects of Prolonged Therapy With Perindopril A in Patients with Hypertension Including Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Kardiologiya</i> . [Russian: 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. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. <i>Кардиология</i> .] 2020;60(1):4–9
Автор для переписки	Данилогорская Юлия Александровна. E-mail: julia_dan@mail.ru

В XXI веке артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) приобрели характер пандемии, и распространенность их будет только расти [1, 2]. Доказано, что АГ и СД взаимно отягощают течение друг друга. Зна-

чимось сочетание АГ и СД 2-го типа заключается в сходном повреждающем действии данных патологий на органы-мишени, что способствует росту риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3].

Изучение механизмов поражения органов-мишеней при АГ привело исследователей к выводу, что ключевая роль принадлежит ремоделированию сосудистой стенки, которое характеризуется повышением артериальной жесткости, снижением эластичности, дисфункцией эндотелия и повышением сосудистого тонуса. Уже в рекомендациях ESH/ESC (European Society of Hypertension / European Society of Cardiology) по лечению АГ от 2013 г. было указано, что артериальная жесткость является независимым фактором риска развития ССО [4].

Изменение структуры и свойств сосудистой стенки – сложный многофакторный процесс, при котором изменяются свойства гладкомышечных клеток и компонентов экстрацеллюлярного матрикса [5]. Наиболее изученным фактором, приводящим к трансформации компонентов сосудистой стенки, является активация следующих систем:

- металлопротеиназы/тканевые ингибиторы металлопротеиназ, которые регулируют содержание коллагена в стенке артерий и артериол и таким образом принимают участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [6–8];
- нейрогуморальные системы, прежде всего ренин-ангиотензивная, поскольку ангиотензин II стимулирует выработку коллагена 1-го типа гладкомышечными клетками, а также трансформирующий фактор роста β_1 (ТФР- β_1), который потенцирует фиброзные изменения сердечно-сосудистой системы [9, 10];
- эндотелий в виде усиления синтеза эндотелина-1 и снижения синтеза NO. Связываясь с эндотелиновыми рецепторами гладкомышечных клеток, он вызывает вазоконстрикцию, а впоследствии – их пролиферацию и гипертрофию [10–12]. Наличие СД 2-го типа у пациентов с АГ значительно усугубляет процессы ремоделирования сосудистого русла и ускоряет развитие атеросклероза [13]. При этом гипергликемия и инсулинорезистентность тканей – важнейшие факторы активации фиброза, в том числе через повышение синтеза ТФР- β_1 и нарушение миогенной ауторегуляции просвета сосуда [14, 15].

Таким образом, эффективность лечения и прогноз для больных АГ, особенно в сочетании с СД, определяются не только возможностью корректировать уровень артериального давления (АД), но и снижать степень ремоделирования сосудистого русла. В многочисленных многоцентровых исследованиях (HOPE, PROGRESS, EUROPE, ADVANCE) было доказано, что из всех групп антигипертензивных препаратов именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способны не только эффективно контролировать уровень АД, но и снижать риск развития таких исходов, как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность [16–20].

По всей видимости, это обусловлено способностью ингибиторов АПФ положительно влиять на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки наряду с контролем АД.

Цель исследования: изучение динамики структурных и гуморальных маркеров ремоделирования сосудистого русла у пациентов с АГ, в том числе в сочетании с СД 2-го типа на фоне терапии ингибитором АПФ периндоприлом А.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе № 1 УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В открытое нерандомизированное наблюдательное исследование включались пациенты с АГ 1–2-й степени, в том числе в сочетании с СД 2-го типа в фазе компенсации, которым на амбулаторном приеме кардиологом была проведена коррекция антигипертензивной терапии в связи с ее неэффективностью, и которые ранее не принимали препараты периндоприла. Изменение терапии касалось только ранее принимаемых ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, вместо которых назначался периндоприл А в дозе 10 мг/сут. При этом другая сопутствующая терапия не изменялась.

Пациенты дважды проходили обследование в условиях кардиологического отделения (исходно и через 12 мес антигипертензивной терапии с применением периндоприла А 10 мг/сут), которое включало физическое обследование (систолическое АД – САД, диастолическое АД – ДАД, частота сердечных сокращений), электрокардиографию, эхокардиографию, биохимические показатели крови. Кроме того, дважды у них проводилась оценка структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов (аорта, плечевая артерия, лучевая артерия) и функционального состояния микроциркуляторного русла (артериолы) методом фотоплетизмографии (аппарат Ангиоскан-01). Исследовали параметры ремоделирования стенки крупных сосудов – индекс жесткости (SI, stiffness index) и микроциркуляторного русла – индекс отражения (RI, reflection index). Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией (РГ; нагнетание воздуха в манжету до 220 мм рт. ст. на 5 мин). О функции эндотелия крупных сосудов судили по параметру сдвига фаз (PS, phase shift), сосудов микроциркуляторного русла – по индексу окклюзии (OI, occlusion index).

С помощью компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа изучали состояние капиллярной сети кожи пальца на аппарате «Капилляроскан-1 ТУ 9442-001-82402834-2008». Определяли следующие параметры структурного состояния капиллярной сети:

плотность капиллярной сети (ПКС) в покое (ПКСп), ПКС после пробы с венозной окклюзией (ПКСво), параметры функции капиллярной сети – ПКС после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) до и через 12 мес наблюдения.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного пакета Statistica 7.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные характеристики – абсолютными (n) и относительными значениями (%). Статистическую значимость различий количественных показателей определяли при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивали с применением точного критерия Фишера (таблицы сопряженности 2×2). Проверку гипотез осуществляли при уровне статистической значимости 0,05.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных АГ с/без СД 2-го типа

Показатель	Группа АГ+СД 2-го типа (n=30)	Группа АГ (n=32)	p
Возраст, годы	60,5 [56; 64,75]	58,5 [54,75; 65,0]	<0,01
Мужчины/женщины	11/19	14/18	–
Длительность АГ, годы	12 [9,25; 15]	12,0 [9,0; 14,25]	<0,01
ИБС, %	70	47	–
ИМТ, кг/м ²	35,6 [33,7; 37,8]	28,66 [26,82; 29,83]	<0,01
ОХС, ммоль/л	5,9 [5,3; 6,4]	5,5 [5,1; 6,4]	0,36
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8 [3,2; 4,3]	3,7 [2,52; 4,2]	0,39
ХС ЛВП, ммоль/л	0,96 [0,8; 1,15]	1,12 [0,98; 1,4]	0,02
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,49; 2,96]	2,0 [1,1; 2,8]	0,53
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [6,0; 7,43]	5,1 [4,8; 5,2]	<0,01
Гликированный гемоглобин, %	6,65 [6,23; 6,98]	–	–
Креатинин, мг/дл	1,14 [0,9; 1,25]	0,86 [0,8; 0,99]	<0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,09 [52,73; 71,65]	76,99 [72,00; 94,01]	<0,01
Толщина ЗС ЛЖ, мм	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,1; 1,2]	0,14
Толщина МЖП, мм	1,2 [1,1; 1,28]	1,2 [1,1; 1,2]	0,06
ФВ ЛЖ, %	55 [54; 57,8]	62 [59; 65]	<0,01
САД, мм рт. ст.	158 [156; 163,5]	156 [153; 160]	0,02
ДАД, мм рт. ст.	94 [90; 97,5]	88 [86; 90]	<0,01

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЗС – задняя стенка; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Характеристика больных, включенных в исследование

Больные АГ 1–2-й степени были разделены на 2 группы (табл. 1): АГ с СД 2-го типа (n=30; 19 женщин и 11 мужчин) и АГ без СД 2-го типа (n=32; 18 женщин и 14 мужчин). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности течения АГ, уровню общего холестерина (ОХС) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Однако больные в группе АГ с СД 2-го типа страдали ожирением, у них регистрировали достоверно более высокие уровни АД и в 1,5 раза чаще встречалась ишемическая болезнь сердца.

При оценке состояния сосудистого русла в обеих группах были выявлены признаки структурно-функциональных изменений как на уровне крупных сосудов – увеличение SI в сочетании со снижением PS, так и микрососудистого русла – увеличение RI в сочетании со снижением ОI и ПКСп и после проведения функциональных проб (табл. 2).

Таблица 2. Структурно-функциональные изменения артериального русла у больных АГ, в том числе с СД 2-го типа

Показатель	Группа АГ+СД 2-го типа (n=30)	Группа АГ (n=32)	p
Структурные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости (SI), м/с (норма <8 м/с)	11,15 [10,05; 12,35]	10,15 [8,83; 11,83]	0,04
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения (RI), % (норма <30%)	37,6 [26,58; 48,03]	38,0 [32; 43]	0,42
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, кап/мм ² (норма >45 кап/мм ²)	26,35 [24,23; 27,6]	35,1 [33,0; 45,00]	<0,01
ПКС после пробы с венозной окклюзией, кап/мм ² (норма >56 кап/мм ²)	32,5 [28,25; 35,5]	40,0 [35,0; 43,25]	<0,01
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз (PS), мс (норма >10 мс)	5,8 [4,0; 7,8]	5,2 [3,15; 7,03]	0,38
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии (OI) (норма >1,8)	1,4 [1,3; 1,6]	1,3 [1,1; 1,53]	0,34
На уровне капилляров			
ПКС после пробы с реактивной гиперемией, кап/мм ² (норма >56 кап/мм ²)	30 [26,25; 33,75]	40,0 [33,0; 45,0]	<0,01

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ПКС – плотность капиллярной сети.

Результаты

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

Выявлено статистически значимое улучшение морфофункциональных параметров как на уровне крупных сосудов: SI снизился до 7,4 [7,08; 7,93] м/с, а PS увеличился до 7,4 [5,6; 9,05] мс, так и микроциркуляторного русла: RI снизился до 31 [27; 36,5] %, в то время как показатель, характеризующий функцию эндотелия – ОI вырос до 1,75 [1,68; 1,9], на уровне капилляров отмечалось статистически значимое увеличение ПКСп до 40,5 [34,93; 46] кап/мм², а также ПКСрг на фоне реактивной гиперемии и ПКСво (табл. 4).

В группе больных АГ с СД 2-го типа отмечено статистически значимое снижение САД на 12,7% ($p < 0,05$), ДАД на 8,5% [80; 84], что сопровождалось улучшением морфофункциональных параметров сердца в виде статистически значимого увеличения ФВ ЛЖ на 1,8%, уменьшения степени гипертрофии ЛЖ (см. табл. 4). Оценка структурно-функциональных параметров макро- и ми-

Таблица 3. Динамика показателей лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентов группы АГ без СД 2-го типа за время наблюдения

Параметр	Исходно	Через 12 мес	p
ИМТ, кг/м ²	28,66 [26,82; 29,83]	28,31 [26,53; 29,61]	0,02
ОХС, ммоль/л	5,5 [5,1; 6,4]	5,26 [4,94; 5,88]	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7 [2,52; 4,2]	3,25 [2,48; 3,74]	<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12 [0,98; 1,4]	1,25 [1,1; 1,4]	<0,01
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]	<0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,99 [72,00; 94,01]	86,68 [77,77; 97,67]	<0,01
Толщина ЗС ЛЖ, мм	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,13]	<0,01
Толщина МЖП, мм	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,1]	<0,01
ФВ ЛЖ, %	62 [59; 65]	68 [63,5; 70]	0,37
САД, мм рт. ст.	156 [153; 160]	129 [121,5; 134]	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	88 [86; 90]	80 [78; 86]	<0,01

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЗС – задняя стенка; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

крососудов выявила их статистически значимое улучшение на уровне крупных сосудов: SI снизился до 9,8 [9,08; 10,58] м/с, в то время как показатель сдвига фаз увеличился до 6,95 [5,13; 10,08], на уровне артериол показатель структурного состояния RI статистически значимо снизился до 34 [25,9; 45,53] %, однако показатель, характеризующий функцию эндотелия (OI), статистически значимо не изменился и остался на уровне 1,4 [1,3; 1,6], на уровне капилляров отмечалось статистически значимое увеличение ПКСп до 42,55 [38,63; 46,91] кап/мм², однако ПКСрг и ПКСво статистически значимо не изменились (табл. 5).

К концу исследования в обеих группах отмечено статистически значимое снижение индекса массы тела, улучшение показателей липидного профиля, снижение уровня креатинина и увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации, что свидетельствует об улучшении функции почек (см. табл. 3, 6).

Обсуждение

Анализ динамики показателей лабораторных и инструментальных исследований показал положительное влияние периндоприла А, прежде всего, на состо-

Таблица 4. Динамика структурно-функциональных изменений артериального русла у больных АГ за время наблюдения

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p
Структурные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости (SI), м/с (норма <8 м/с)	10,15 [18,83; 11,83]	9,25 [7,8; 10,93]	<0,01
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения (RI), % (норма <30%)	38 [32; 43]	31 [27; 36,5]	<0,01
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, кап/мм ² (норма >45 кап/мм ²)	35,0 [30,75; 43,03]	40,5 [34,93; 46]	<0,01
ПКС после пробы с венозной окклюзией, кап/мм ² (норма >56 кап/мм ²)	39,5 [135,75; 45,0]	40,5 [36,75; 44,25]	0,01
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз (SF), мс (норма >10 мс)	5,2 [3,15; 7,03]	7,4 [5,6; 9,05]	<0,01
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии (OI) (норма >1,8)	1,3 [1,1; 1,53]	1,75 [1,68; 1,9]	<0,01
На уровне капилляров			
ПКС после пробы с реактивной гиперемией, кап/мм ² (норма >56 кап/мм ²)	37 [32,75; 43]	38,5 [33,75; 42,25]	0,02

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ПКС – плотность капиллярной сети.

Таблица 5. Динамика структурно-функциональных изменений артериального русла у больных АГ с СД 2-го типа за время наблюдения

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p
Структурные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости (SI), м/с (норма <8 м/с)	11,15 [10,05; 12,35]	9,8 [9,1; 10,58]	<0,01
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения (RI), % (норма <30%)	37,6 [26,58; 48,03]	34 [25,9; 45,53]	<0,01
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, кап/мм ² (норма >45 кап/мм ²)	26,35 [24,23; 27,6]	31,55 [27,68; 34,7]	<0,01
ПКС после пробы с венозной окклюзией, кап/мм ² (норма >56 кап/мм ²)	32,5 [28,25; 35,5]	36,5 [33,0; 39,75]	0,24
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз (SF), мс (норма >10 мс)	5,8 [4,0; 7,8]	6,95 [5,13; 10,08]	<0,01
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии (ИО), (норма >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, кап/мм ² (норма >56 кап/мм ²)	30 [26,25; 33,75]	34 [31,25; 36,75]	0,51

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ПКС – плотность капиллярной сети.

яние органов-мишеней: артерий различного уровня, сердца, почек, а также на метаболические показатели в исследуемых группах. Примечательно, что в группе больных АГ без СД 2-го типа удалось проследить положительную динамику показателей структурных изменений артериальных сосудов всех уровней, а также капилляров, в то время как у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа на фоне терапии периндоприлом А не удалось достичь статистически значимого улучшения функции эндотелия на уровне артериол и капилляров, даже несмотря на статистически значимую положительную динамику метаболических показателей. Данный факт может иметь несколько причин: состояние стенки сосудов, прежде всего ее жесткость, определяется как структурным компонентом (соотношение коллагена и эластина в стенке сосуда, а также молекул адгезии), так и динамическим компонентом, который определяется тонусом гладкомышечных клеток. Он определяется вазоактивными веществами, которые выделяются эндотелием под воздействием различных факторов – прежде всего, повышенного АД.

Таблица 6. Динамика показателей лабораторных и инструментальных исследований у пациентов группы АГ с СД 2-го типа за время наблюдения

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p
ИМТ, кг/м ²	35,64 [33,71; 37,81]	34,79 [32,51; 36,86]	<0,01
ОХС, ммоль/л	5,9 [5,3; 6,4]	5,4 [5,1; 5,8]	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,78 [3,17; 4,34]	3,39 [2,64; 3,80]	<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	0,96 [0,8; 1,15]	0,95 [0,8; 1,11]	0,43
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,49; 2,96]	1,93 [1,5; 2,9]	0,04
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [6,0; 7,43]	6,1 [5,8; 6,3]	<0,01
Гликированный гемоглобин, %	6,65 [6,23; 6,98]	6,4 [6,2; 6,58]	<0,01
Креатинин, ммоль/л	1,14 [0,9; 1,25]	1,1 [0,9; 1,2]	<0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,09 [52,73; 71,65]	65,75 [56,08; 75,08]	0,01
Толщина ЗС ЛЖ, мм	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,1; 1,2]	<0,01
Толщина МЖП, мм	1,2 [1,1; 1,28]	1,2 [1,1; 1,2]	0,07
ФВ ЛЖ, %	55 [54; 57,8]	56 [55; 58]	<0,01
САД, мм рт. ст.	158 [156; 163,5]	138 [132; 140]	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	94 [90; 97,5]	86 [84; 89,5]	<0,01

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЗС – задняя стенка; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таким образом, подавление ренин–ангиотензин–альдостероновой системы опосредованно снижает тонус гладкомышечных клеток, приводя к улучшению структурных показателей ремоделирования сосудистого русла (в нашем исследовании SI и RI) на уровне крупных сосудов и артериол, что в сочетании с гипотензивным действием снижает гемодинамическую нагрузку на эндотелий, улучшая его функцию (в нашем исследовании показатели PS и OI). Однако не только повышенное АД способствует развитию дисфункции эндотелия. Как демонстрируют экспериментальные и клинические данные, гиперинсулинемия и гипергликемия повреждают эндотелиальные клетки, приводят к снижению выработки NO, что в сочетании с повышенным АД усугубляет процессы ремоделирования сосудистой стенки за счет как динамического компонента, так и структурных изменений [21–23]. По всей видимости, наличие этих факторов не позволило добиться статистически значимого улучшения функции эндотелия на уровне артериол и капилляров в группе пациентов с АГ с СД 2-го типа.

Сочетание мощных механизмов повреждения эндотелия в этой группе больных определяет более жесткие критерии эффективности лечения, включая более низкие целевые уровни АД, ХС ЛНП в сочетании с эффективной гипогликемической терапией.

Заключение

Антигипертензивная терапия, основанная на периндоприле А 10 мг/сут в течение года у пациентов с артериальной гипертонией, продемонстрировала не только статистически значимое снижение артериального давления, но и положительное влияние на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, функцию эндотелия, функцию почек. Кроме того, отмечено положительное влияние периндоприла на метаболические показатели плазмы

крови. Использование фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии является эффективным методом не только для оценки параметров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертонией, но и способом оценки эффективности проводимой терапии.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 25.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 2005;365(9455):217–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- Tarasenko N.A. Diabetes: reality, forecasts, prevention. *Modern problems of science and education*. 2017;6:34. [Russian: Тарасенко Н.А. Сахарный Диабет: Действительность, Прогнозы, Профилактика. Современные Проблемы Науки И Образования. 2017;6:34]
- Kozakova M, Palombo C. Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(2):201. DOI: 10.3390/ijerph13020201
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 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(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs151
- 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
- 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
- Tan J, Hua 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. *Hypertension Research*. 2007;30(10):959–63. DOI: 10.1291/hypres.30.959
- Niemirska A, Litwin M, Trojanek J, Gackowska L, Kubiszewska I, Wierzbicka A et al. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension. *Journal of Hypertension*. 2016;34(9):1815–22. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001024
- Weigert C, Brodbeck K, Klopfer K, Häring H, Schleicher E. Angiotensin II induces human TGF- β 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2002;45(6):890–8. DOI: 10.1007/s00125-002-0843-4
- Pohlars D, Brenmoehl J, Löffler I, Müller CK, Leipner C, Schultze-Mosgau S et al. TGF- β and fibrosis in different organs – molecular pathway imprints. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2009;1792(8):746–56. DOI: 10.1016/j.bbadi.2009.06.004
- 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
- Fels J, Jeggle P, Liashkovich I, Peters W, Oberleithner H. Nano-mechanics of vascular endothelium. *Cell and Tissue Research*. 2014;355(3):727–37. DOI: 10.1007/s00441-014-1853-5
- Adeva-Andany MM, Ameneiros-Rodríguez E, Fernández-Fernández C, Domínguez-Montero A, Funcasta-Calderón R. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. *World Journal of Diabetes*. 2019;10(2):63–77. DOI: 10.4239/wjd.v10.i2.63
- Cardoso C, Salles G. Aortic Stiffness as a Surrogate Endpoint to Micro and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2044. DOI: 10.3390/ijms17122044
- Shah AS, Urbina EM. Vascular and Endothelial Function in Youth with Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2017;17(6):36. DOI: 10.1007/s11892-017-0869-0
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(3):145–53. DOI: 10.1056/NEJM200001203420301
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
- Brugts 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2148–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.029
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *European Heart Journal*. 2012;33(16):2088–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs075
- Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9590):829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
- Belin de Chantemèle EJ, Vessières E, Guihot A-L, Toutain B, Maquignau M, Loufrani L et al. Type 2 diabetes severely impairs structural and functional adaptation of rat resistance arteries to chronic changes in blood flow. *Cardiovascular Research*. 2009;81(4):788–96. DOI: 10.1093/cvr/cvn334
- Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2008;46(5):461–7. DOI: 10.1007/s11517-008-0305-3
- Sonoyama K, Greenstein A, Price A, Khavandi K, Heagerty T. Review: Vascular remodeling: implications for small artery function and target organ damage. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2007;1(2):129–37. DOI: 10.1177/1753944707086358