

Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Юлия Александровна Данилогорская*, Елена Анатольевна Железных, Екатерина Алексеевна Привалова, Юрий Никитич Беленков, Анастасия Александровна Щендрыгина, Мария Владимировна Кожевникова, Гаянэ Андрониковна Шакарьянц, Вита Юрьевна Зекцер, Алексей Сергеевич Лишута, Ирина Сергеевна Ильгисонис

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить морфофункциональные и гуморальные маркеры сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование включены больные АГ с повышением артериального давления (АД) 1-2 степени с/без СД 2 типа (30 и 32 человека, соответственно). У всех пациентов оценивали морфо-функциональные параметры сосудистого ремоделирования методом фотоплетизмографии крупных сосудов (индекс жесткости, сдвиг фаз) и микроциркуляторного русла (индекс отражения, индекс окклюзии). С помощью компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа определялась плотность капиллярной сети (ПКС) в покое и после пробы с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. Определение уровня гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла (металлопротеиназа 9, ингибитор металлопротеиназы 9, Е-селектин, эндотелин, трансформирующий фактор роста [ТФР-β1], эндотелиальный фактор роста А) проводилось с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В группе больных АГ+СД 2 типа по сравнению с больными только АГ выявлены статистически значимо более высокий индекс жесткости (11,15 [10,05; 12,35] против 10,15 [8,83; 11,83] м/с; $p=0,04$) и статистически значимо более низкая ПКС как в покое (26,4 [24,2; 27,6] против 35,1 [33,0; 45,0] кап/мм²; $p=0,00$), так и после пробы с реактивной гиперемией (29 [24; 33,3] против 40,0 [35,0; 43,3] кап/мм²; $p=0,00$) и венозной окклюзией (32,5 [27,8; 34,5] против 40,0 [33,0; 45,0] кап/мм²; $p=0,00$). При сравнении уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в группе АГ+СД 2 типа определялись статистически значимо более высокие уровни ТФР-β1 (11648 [4117,8; 37933,8] против 3938,5 [1808,8; 7694] пг/мл; $p=0,00$) и статистически значимо более низкие уровни эндотелина-1 (0,46 [0,29; 1,3] против 1,73 [0,63; 2,3] нг/мл; $p=0,01$), чем в группе больных только АГ.

Заключение. В обеих группах были выявлены признаки сосудистого ремоделирования на уровне как крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла (артериол и капилляров). Однако в группе АГ+СД 2 типа отмечались статистически значимо более выраженные изменения параметров артериальной жесткости, плотности капиллярной сети, а также уровней гуморальных маркеров фиброза и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сосудистое ремоделирование, артериальная жесткость, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: 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

Vascular Remodeling Markers in Patients with Essential Arterial Hypertension Depending on Presence of Type 2 Diabetes Mellitus

Yulia A. Danilogorskaya*, Elena A. Zheleznykh, Ekaterina A. Privalova, Yuri N. Belenkov, Anastasia A. Shchendrygina, Maria V. Kozhevnikova, Gayane A. Shakaryants, Vita Y. Zektser, Alexey S. Lishuta, Irina S. Ilgisonis
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study some vascular remodeling markers in hypertensive patients depending on the presence of type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. The study included patients with essential hypertension 1-2 degrees of increase in blood pressure with/without type 2 diabetes (30 and 32 patients respectively). Using photoplethysmography in combination with reactive hyperemia test structural and functional markers of vascular remodeling were determined: in large vessels – stiffness index and phase shift; in microvessels – reflection index and the occlusion index. Using the computer video capillaroscopy of the nail bed the density of the capillary network at rest, after venous occlusion and after the test with reactive hyperemia was determined. ELISA was used for determining the level of humoral markers of endothelium dysfunction and vascular bed remodeling: metalloproteinase 9, metalloproteinase 9 inhibitor, E-selectin, endothelin, transforming growth factor (TGF-β1), endothelial growth factor A.

Results. In compare with hypertensive patients in hypertensive patients with type 2 diabetes significantly higher stiffness index values (11.15 [10.05; 12.35] vs 10.15 [8.83; 11.83] m/s; $p=0.04$) were found as well as significantly lower ($p=0.00$) capillary network density at rest (26.4 [24.2; 27.6] vs 35.1 [33.0; 45.0] cap/mm²; $p=0.00$) after the tests with reactive hyperemia (29 [24; 33.3] vs 40.0 [35.0; 43.3] cap/mm²; $p=0.00$) and venous occlusion (32.5 [27.8; 34.5] vs 40.0 [33.0; 45.0] cap/mm²). In hypertensive patients with type 2 diabetes significantly higher levels of TGF-β1 (11648 [4117.8; 37933.8] vs 3938.5 [1808.8; 7694] pg/ml; $p=0.00$) and significantly lower levels of endothelin-1 (0.46 [0.29; 1.3] vs 1.73 [0.63; 2.30] ng/ml; $p=0.01$) was detected in compare with hypertensive patients without type 2 diabetes.

Conclusion. In both groups some signs of vascular remodeling were found at the level of both large arteries and microvessels (arterioles and capillaries). However, the group of hypertension + type 2 diabetes mellitus had statistically significantly more pronounced changes in arterial stiffness, capillary network density, as well as humoral markers levels of fibrosis and endothelial dysfunction.

Keywords: vascular remodeling, arterial stiffness, diabetes mellitus type 2, hypertension, endothelial dysfunction.

For citation: Danilogorskaya Y.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.A., Belenkov Y.N., Shchendrigina A.A., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Zektser V.Y., Lishuta A.S., Ilgisonis I.S. Vascular Remodeling Markers in Patients with Essential Arterial Hypertension Depending on Presence of Type 2 Diabetes Mellitus Type 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):328-334. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): julia_dan@mail.ru

Received / Поступила: 19.05.2019

Accepted / Принята в печать: 03.06.2019

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. По прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения к 2020 г. число взрослых с повышенным артериальным давлением увеличится с 1 до 1,5 млрд человек [1]. Значимость АГ обусловлена ее ролью в развитии таких состояний, как сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, заболевания периферических артерий, когнитивные расстройства. Другой значимой медико-социальной проблемой во всех странах является сахарный диабет (СД). По данным международной федерации диабета (IDF) глобальная распространенность СД среди лиц старше 18 лет на 2014 г. составила 8,5%. При этом показатели заболеваемости СД будут только расти. Число людей больных диабетом возрастет к 2040 г. до 642 млн человек [2]. АГ и СД взаимно отягощают течение друг друга, встречаемость АГ у больных СД в 2 раза выше, чем у лиц без СД, у которых в 90% случаев выявляется СД 2 типа. Значимость сочетания АГ и СД 2 типа заключается в сходном повреждающем действии данных патологий на органы-мишени, что способствует экспоненциальному росту риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3].

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

Артериальное русло неоднородно по своей структуре и функциям. Являясь сосудами эластического типа, аорта и ее крупные ветви выполняют чисто транспортную и амортизирующую функции, обеспечивая

равномерный ток крови от сердца к органам и тканям. Артерии следующего порядка – артериолы относятся к сосудам мышечного типа, на уровне которых осуществляется регуляция кровотока в зависимости как от функционального состояния эндотелия, активности ренин-ангиотензиновой и симпатно-адреналовой систем, так и морфологического состояния меди (среднего слоя), которые представлены в основном гладкомышечными клетками и межклеточным матриксом. Изменения микроциркуляторного русла при длительном повышении АД представлены следующими изменениями: стойкий спазм артериол, утолщение стенок резистивных сосудов, редукция капилляров. Разреженность капиллярного русла обуславливает недостаточное поступление крови к клеткам, что влечет за собой появление ишемии в тканях.

Ключевая роль в изменении структуры и свойств сосудистой стенки принадлежит как гладкомышечным клеткам, преобладающему виду клеток в составе сосудистой стенки, так и компонентам экстрацеллюлярного матрикса. Гладкомышечные клетки играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и подвергаются изменениям под воздействием гипертонии: их фенотип меняется с контрактильного на пролиферативный и остеогенный, что приводит к отложению кальция в стенке сосудов, и таким образом увеличивает сосудистую жесткость.

Кроме того, была выявлена положительная корреляция между сосудистой жесткостью и нарастанием уровня фибронектина и интегрина в стенке сосудов, что свидетельствует об усилении адгезии гладкомышечных клеток и экстрацеллюлярного матрикса при наличии артериальной гипертонии [5].

Увеличению накопления белков соединительнотканного матрикса при АГ может способствовать и изменение активности металлопротеиназ (ММП), эндопептидаз, которые непосредственно расщепляют коллаген. Полностью активированные ММП могут быть ингибированы взаимодействием со специфическими ингибиторами – тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые активируются разными типами клеток и присутствуют во многих тканях

и жидкостях организма. В настоящее время активно изучают клиническую значимость ММП-9 и ТИМП 1-го типа в патогенезе АГ и других сердечно-сосудистых нарушений [6-8].

Активация нейро-гуморальных систем также прямо и опосредованно участвует в процессах сосудистого ремоделирования. Так, ангиотензин II стимулирует выработку коллагена 1 типа гладкомышечными клетками, а также трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), фибробластный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста. ТФР- $\beta 1$ стимулирует фиброзные изменения сердечно-сосудистой системы [9,10]. Еще одним важным нейро-гуморальным фактором сосудистого ремоделирования при АГ является эндотелин-1 (ЭТ-1), синтез которого активно происходит в эндотелии сосудов. Связываясь с эндотелиновыми рецепторами гладкомышечных клеток, он вызывает вазоконстрикцию, а впоследствии – их пролиферацию и гипертрофию [10,11]. Наконец, нарушение эндотелиальной функции в виде уменьшения синтеза вазорелаксирующих факторов, прежде всего оксида азота, также играет роль в повышении сосудистой жесткости [12].

Ряд исследований показал, что наличие СД 2 типа у пациентов с АГ значительно усугубляет процессы сосудистого ремоделирования. При этом гипергликемия и инсулинорезистентность тканей являются основными триггерами патогенетических процессов, которые усугубляют артериальную жесткость и повышают восприимчивость сосудистой стенки к развитию атеросклероза [13].

Одними из наиболее важных механизмов этих изменений являются активация фиброза, в том числе, через повышение синтеза ТФР- $\beta 1$, и нарушение миогенной ауторегуляции просвета сосуда [14,15].

Таким образом, ремоделирование сердечно-сосудистой системы при АГ, с одной стороны, является ее осложнением, а с другой – механизмом прогрессирования. Имеются данные, что повышение сосудистой жесткости является причиной резистентной АГ, плохо поддающейся лечению.

Целью исследования было изучение маркеров сосудистого ремоделирования у больных АГ в зависимости от наличия СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Сеченовского Университета. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. В исследование были включены пациенты с АГ без или в сочетании с СД 2 типа в фазе компенсации, госпитализированные в отделение кардиологии. Больные с АГ 1-2 степени повышения АД были разделены

на 2 группы: 30 больных АГ 1-2 степени с СД 2 типа (19 женщин и 11 мужчин) и 32 пациента с АГ без СД 2 (18 женщин, 14 мужчин).

Все пациенты прошли клиническое обследование в условиях кардиологического отделения, включавшее в себя исследование гемодинамических параметров (систолическое [САД] и диастолическое артериальное давление [ДАД], частота сердечных сокращений [ЧСС]), биоэлектрической активности сердца (по данным электрокардиографии [ЭКГ]), морфо-функциональных параметров сердца (эхокардиография), биохимических показателей крови. Также у них проводилась оценка структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов (аорта, плечевая артерия, лучевая артерия) и функционального состояния микроциркуляторного русла (артериолы) методом фотоплетизмографии («Ангиоскан-01», Ангиоскан, Россия) в соответствии с алгоритмом оценки состояния сосудистого русла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. Исследовались параметры ремоделирования стенки крупных сосудов – индекс жесткости (SI) и микроциркуляторного русла – индекс отражения (RI). Для оценки функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией (РГ) (нагнетание воздуха в манжету до 220 мм рт.ст. на 5 мин). О функции эндотелия крупных сосудов судили по параметру сдвиг фаз (СФ), сосудов микроциркуляторного русла – по индексу окклюзии (ИО).

С помощью компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа изучалось структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца на аппарате «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008; «Новые энергетические технологии», Россия). Определялись следующие параметры структурного состояния капиллярной сети: плотность капиллярной сети (ПКС) в покое (ПКСп), ПКС после пробы венозной окклюзией (ПКСво), параметры функции капиллярной сети – ПКС после пробы с РГ (ПКСрг).

Определение уровня гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла: ММП-9, ТИМП-1, Е-селектин, эндотелин-1, ТФР- $\beta 1$, эндотелиальный фактор роста-А (VEGF-A), фактора Виллебранда проводилось с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программного пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные характеристики – абсолютными (n) и относительными значениями (%). Статистическая значимость различий количественных показателей определялась при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статисти-

Table 1. Comparative characteristics of hypertensive patients with/without type 2 diabetes

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

Параметр	АГ+СД 2 типа (n=30)	АГ (n=32)	p
Возраст, лет	60,5 (56;64,75)	58,5 (54,75;65,0)	0
Мужчины, n (%)	11 (36,7)	14 (43,8)	>0,05
Длительность АГ, лет	12(9,25;15)	12,0 (9,0;14,25)	0,00
ИБС, n (%)	21 (70)	15 (47)	
ИМТ, кг/м ²	35,6 (33,7;37,8)	28,66 (26,82;29,83)	0,00
ОХС, ммоль/л	5,9 (5,3;6,4)	5,5 (5,1;6,4)	0,36
ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,2;4,3)	3,7 (2,52;4,2)	0,39
ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,8;1,15)	1,12 (0,98;1,4)	0,02
Триглицериды, 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)	0,00
Гликированный гемоглобин, %	6,65 (6,23;6,98)	-	-
Креатинин, мг/дл	1,14 (0,9;1,25)	0,86 (0,8;0,99)	0,00
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,1 (52,7;71,7)	77,0 (72,0;94,0)	0,00
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
Фракция выброса, %	55 (54;57,8)	62(59;65)	0,00
САД, мм рт.ст.	158 (156;163,5)	156 (153;160)	0,02
ДАД, мм рт.ст.	94 (90;97,5)	88 (86;90)	0,00

Данные представлены в виде Ме (25%;75%), если не указано иное

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

ческую значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивали с применением точного критерия Фишера (таблицы 2×2). Проверка гипотез осуществлялась при уровне статистической значимости 0,05.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика изучаемых групп пациентов представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности течения АГ, уровню общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. В группе больных АГ+СД 2 типа отмечалось значимо более высокие значения индекса массы тела, что сочеталось со статистически значимо более низким уровнем липопротеидов высокой плотности и более высоким уровнем триглицеридов. При сравнении средне-суточного уровня АД (по данным суточного мониторингирования) в группе АГ+СД 2 типа с таковым в группе только с АГ отмечались статистически значимо более высокие значения как САД (158 [156; 163,5] мм рт.ст. против 156 [153; 160] мм рт. ст., соответ-

ственно; $p=0,02$), так и ДАД (94 [90; 97,5] мм рт. ст. против 88 [86; 90] мм рт.ст., соответственно; $p=0,0$).

При оценке состояния органов-мишеней (сердце и почки) группы не отличались по степени гипертрофии миокарда левого желудочка, однако в группе больных АГ+СД 2 типа по сравнению с группой больных только АГ отмечены статистически значимо более низкие значения фракции выброса (55 [54,0; 57,8] % против 62 [59; 65] %, соответственно; $p=0,0$), а также более высокие уровни креатинина (1,14 [0,89; 1,25] мг/дл против 0,86 [0,8; 0,99] мг/дл, соответственно; $p=0,0$) и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (62,1 [52,7; 71,7] мл/мин/1,73м² против 77,0 [72,0; 94,0] мл/мин/1,73м², соответственно; $p=0,0$). В группе АГ+СД 2 типа пациенты статистически значимо чаще страдали ишемической болезнью сердца (70% против 47% в группе только АГ).

При оценке структурно-функциональных изменений сосудистого русла выявлены изменения как макро, так и микрососудов (табл. 2). В группе АГ+СД 2 типа отмечено увеличение индекса жесткости (SI) и снижение показателя сдвига фаз (SF), что свидетельствует о структурно-функциональных изменениях на уровне крупных сосудов (аорта, артерии). В то же время зарегистрировано увеличение индекса отражения (RI), что в сочетании со снижением индекса окклюзии и снижением плотности капиллярной сети как в покое, так и после проб с реактивной гиперемией и венозной окклюзией, свидетельствует о структурно-функциональных изменениях на уровне микроциркуляторного русла (табл. 2).

В группе с только АГ выявлено увеличение индекса жесткости (SI) и снижение показателя сдвига фаз (SF), что также свидетельствует о структурно-функциональных изменениях на уровне крупных сосудов (аорта, артерии). Зарегистрированное увеличение индекса отражения (RI) в сочетании со снижением индекса окклюзии и снижением плотности капиллярной сети как в покое, так и после проб с реактивной гиперемией и венозной окклюзией также свидетельствовали о структурно-функциональных изменениях на уровне микроциркуляторного русла (табл.2)

При сравнении показателей фотоплетизмографии в группе больных АГ+СД 2 типа выявлены статистически значимо более высокие показатели индекса жесткости (SI; $p=0,035$) по сравнению с группой больных только АГ. Остальные показатели, характеризующие эндотелиальную функцию на уровне крупных и мелких артерий (сдвиг фаз [SF] и индекс окклюзии [IO]), а также индекс отражения (RI; показатель структурных изменений на уровне артериол), статистически значимо не отличались. При этом плотность капиллярной сети как в покое, так и при пробах с реактивной

Table 2. Structural and functional changes in the arterial bed in hypertensive patients, depending on the presence of type 2 diabetes

Таблица 2. Структурно-функциональные изменения артериального русла у больных АГ в зависимости от наличия СД 2 типа

Параметр	АГ+СД 2 типа (n=30)	АГ (n=32)	p
Структурные изменения сосудистой стенки			
<i>Крупные сосуды</i>			
Индекс жесткости, м/с (норма <8 м/с)	11,15 (10,05;12,35)	10,15 (8,83;11,83)	0,04
<i>Сосуды микроциркуляторного русла</i>			
Индекс отражения, % (норма <30%)	37,6 (26,58;48,03)	38,0 (32;43)	>0,05
<i>На уровне капилляров</i>			
ПКС кожи в покое, п (норма >45 кап/мм ²)	26,35 (24,23;27,6)	35,1 (33,0;45,00)	0,00
ПКС после пробы с венозной окклюзией, п (норма >56 кап/мм ²)	32,5(28,25;35,5)	40,0 (35,0;43,25)	0,00
Функциональные изменения сосудистой стенки			
<i>Крупные сосуды</i>			
Сдвиг фаз, мс (норма >10мс)	5,8 (4,0;7,8)	5,2(3,15;7,03)	>0,05
<i>Сосуды микроциркуляторного русла</i>			
Индекс окклюзии (норма >1,8)	1,4 (1,3;1,6)	1,3 (1,1;1,53)	>0,05
<i>На уровне капилляров</i>			
ПКС после пробы с реак- тивной гиперемией, п (норма >56 кап/мм ²)	30 (26,25;33,75)	40,0 (33,0;45,0)	0,00
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)			
ПКС – плотность капиллярной сети			

гиперемией и венозной окклюзией была статистически значимо ниже в группе больных АГ+СД 2 типа (p=0,00).

В табл. 3 представлены уровни сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования в исследуемых группах. При сравнении показателей уровня сывороточных маркеров, характеризующих состояние экстрацеллюлярного матрикса, ММП-9 и ТИМП-1, в обеих группах были выявлены повышенные по сравнению с нормой показатели, которые статистически значимо не отличались друг от друга. Кроме того, уровень ТФР-β1, маркера фиброза, в группе больных АГ+СД 2 типа статистически значимо превышал таковой в группе только АГ (p=0,0), хотя эти показатели и находились в пределах референсных значений. В обеих группах выявлены повышенные по сравнению с нормой уровни эндотелина-1, однако, в группе только АГ определялись статистически значимо более высокие показатели по сравнению с группой АГ+СД 2 типа (p=0,011). Что касается другого маркера эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда) – его уро-

Table 3. The levels of humoral markers of vascular remodeling in hypertensive patients, depending on the presence of type 2 diabetes

Таблица 3. Уровни гуморальных маркеров сосудистого ремоделирования у пациентов с АГ в зависимости от наличия СД 2 типа

Параметр	АГ+СД 2 типа (n=30)	АГ (n=32)	p
ММП-9, нг/мл (норма <139,4)	223,5 (172,5;254)	218,5 (189,0;276)	0,67
ТИМП-1, нг/мл (норма = 9-321)	459,5(286,75;726,5)	431,5(386,75;488,5)	0,78
Е-селектин, нг/мл (норма = 25,7-37,9)	51,35(31,93;65,15)	36,2(28,5;50,01)	0,12
ТФР-β1, пг/мл (норма = 5222-13731)	11648 (4117,75;37933,75)	3938,5 (1808,75;7694)	0,00
VEGF-A, нг/мл (норма <128,9)	35,4(7,9;66,53)	12,35(7,9;35,3)	0,19
Эндотелин-1, нг/мл (норма <0,26)	0,46 (0,29;1,3)	1,73 (0,63;2,3)	0,01
Фактор фон Виллебранда, МЕ/мл (норма=0,5-1,5)	0,95 (0,63;1,18)	0,58 (0,5;0,73)	0,02
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)			
ММП – металлопротеиназа, ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназ, ТФР – трансформирующий фактор роста, VEGF – эндотелиальный фактор роста			

вень в обеих группах не выходил за пределы референсных значений, но был статистически значимо выше в группе АГ+СД 2 по сравнению с группой только АГ (0=0,02).

Обсуждение

В обеих группах больных АГ были выявлены признаки сосудистого ремоделирования как на уровне крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла (артериол и капилляров), однако артериальная жесткость была статистически значимо выше в группе больных АГ+СД 2 типа. Это является, по всей видимости, следствием более выраженных изменений в стенке артерий крупного калибра, прежде всего, в результате перестройки экстрацеллюлярного матрикса, а также фиброза и эндотелиальной дисфункции. Об этих процессах мы можем судить по повышению уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования: ММП-9 и ТИМП-1, ТФР-β1, эндотелин-1. Так, ММП и ТИМП играют существенную роль в деградации и реорганизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и таким образом вовлечены в процессы ремоделирования сердечно-сосудистой

системы [17]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при АГ также повышает продукцию металлопротеиназ [18]. В нашем исследовании мы как раз и наблюдали активацию как ММП-9, так и ТИМП-1, которая имела место в обеих группах больных, что подтверждает заинтересованность пары ММП-9 и ТИМП-1 в процессах сосудистого ремоделирования.

Кроме того, в литературе имеются убедительные данные о роли ММП-9 в развитии стеноза коронарных артерий при ишемической болезни сердца, прогрессирования аневризмы брюшного отдела аорты, неблагоприятного исхода острого нарушения мозгового кровообращения и кардиоваскулярной смерти [19]. В нашем исследовании значительная часть пациентов страдала ишемической болезнью сердца (70% в группе больных АГ+СД 2 типа и 47% – в группе только АГ).

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

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

Так, хорошо известен тот факт, что на уровне микрососудов АГ ассоциирована с внутренним эутрофическим ремоделированием, когда наружный диаметр и просвет сосуда уменьшены, а толщина медиального слоя не изменена. Это – физиологическое свойство артериол реагировать сокращением в ответ на внутрисосудистое давление. Данный ауторегуляторный ответ обеспечивает стабилизацию дистального капиллярного давления, и таким образом предотвращает поражение органов-мишеней. Следует отметить, что описанный тип сосудистого ремоделирования является обратимым на фоне антигипертензивной терапии [20]. В то же время, по данным литературы, длительное течение АГ, сочетание АГ с СД 2 типа ассоциировано с истощением и выраженным нарушением механизмов миогенной ауторегуляции, что сопровождается развитием гипертрофии стенок артериол

без уменьшения просвета сосудов. Таким образом, отсутствует защитный механизм, предотвращающий повреждающее влияние повышенного давления на состояние капиллярного русла, что и сопровождается поражением органов-мишеней (в частности, почек, сетчатки) [21-24]. Результаты нашего исследования, которые показали статистически значимо более значимое снижение плотности капиллярной сети как в покое, так и после функциональных проб в группе пациентов АГ+СД 2 типа в сочетании со статистически значимо более низкими показателями скорости клубочковой фильтрации согласуются с приведенными данными.

Заключение

У больных АГ, в том числе, в сочетании с СД 2 типа, выявлены признаки сосудистого ремоделирования как на уровне крупных, так и мелких сосудов, что, по всей видимости, обусловлено реорганизацией сосудистой стенки и изменением сосудистого тонуса. Однако при наличии СД 2 типа наблюдались более выраженные изменения, отражающие увеличение артериальной жесткости, что может указывать на усугубление изменений в стенке артерий крупного калибра, прежде всего, в результате перестройки экстрацеллюлярного матрикса, а также фиброза и эндотелиальной дисфункции. О негативном влиянии СД у больных АГ свидетельствовало и более выраженное снижение плотности капиллярной сети как в покое, так и при функциональных пробах по сравнению с больными только АГ. Помимо статистически значимого отличия по ряду инструментальных показателей у пациентов с АГ и СД 2 типа отмечались более выраженные сдвиги уровней маркеров фиброза (ТФР- β 1) и эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда) по сравнению с больными только АГ. Все описанные изменения указывают на более выраженное поражение органов-мишеней при наличии СД 2 типа у пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

The publication is supported by the "Russian Academic Excellence Project 5-100"

Публикация поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров»

References / Литература

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
2. Tarasenko N.A. Diabetes mellitus: reality, prognosis, prevention. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;6 [cited by May 05, 2019]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27144> (In Russ.) [Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2017;6 [цитировано 08.05.2019]. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27144>]
3. Kozakova M., Palombo C. Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):201. DOI:10.3390/ijerph13020201.
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). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehf151.
5. Castorena-Gonzalez J.A., Staiculescu M.C., Foote C., Martinez-Lemus L.A. 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.
6. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):372. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.03.072.
7. Tan J., Huan Q., Xing X., et al. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007;30(10):959-63. DOI:10.1291/hyres.30959.
8. 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;34(9):1815-22. DOI:10.1097/HJH.0000000000001024.
9. 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;45:890-8. DOI:10.1007/s00125-002-0843-4.
10. Pohlert D., Brenmoehl J., Löffler I., et al. TGF- β and fibrosis in different organs — molecular pathway. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1792:746-56. DOI:10.1016/j.bbdis.2009.06.004.
11. Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A., et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659-68. DOI:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
12. Fels J., Jeggle P., Liashkovich I., et al. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res*. 2014;355:727-37. DOI:10.1007/s00441-014-1853-5.
13. Adeva-Andany M.M., Ameneiros-Rodríguez E., Fernández-Fernández C., et al. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. *World J Diabetes*. 2019;10(2):63-77. DOI:10.4239/wjd.v10.i2.63.
14. Cardoso C.R., Salles G.F. Aortic Stiffness as a Surrogate Endpoint to Micro and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2016;17:piiE2044. DOI:10.3390/ijms17122044.
15. Shah A.S., Urbina E.M. Vascular and Endothelial Function in Youth with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2017;17(6):36. DOI:10.1007/s11892-017-0869-0.
16. The patent of the Russian Federation №2012156011/14; Dec 24, 2012. Belenkov Y.N., Schendrygina A.A., Privalova E.V., et al. A method for assessing the state of the vascular bed in healthy individuals with risk factors for developing cardiovascular diseases and patients with cardiovascular diseases. The patent of Russia №2508900 C1.2014. Bulletin №7 (In Russ.) [Патент РФ №2012156011/14, 24.12.2012. Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В. и др. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент России №2508900 C1. 2014. Бюллетень №7].
17. Chen Q., Min J., Feng Y., et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:928315. DOI:10.1155/2013/928315.
18. Castro M.M., Tanus-Santos J.E. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. *Curr Drug Targets*. 2013;14(3):335-43. DOI:10.2174/1389450111314030005.
19. Sandstrom J., Vasan R.S. Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(1):45-53. DOI:10.1097/01.mol.0000203891.34890.b5.
20. Hlubocká Z., Umnerová V., Heller S., 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. *J Hum Hypertens*. 2002;16(8):557-62. DOI:10.1038/sj.jhh.1001403.
21. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary microvascular disease Pathogenic Mechanism and Therapeutic options. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625-2641. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.042.
22. Belin de Chantemèle E.J., Vessières E., Guihot A.L., et al. Type 2 diabetes severely impairs structural and functional adaptation of rat resistance arteries to chronic changes in blood flow. *Cardiovasc Res*. 2009;81(4):788-96. DOI:10.1093/cvr/cvn334.
23. Mulvany M.J. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(5):461-7. DOI:10.1007/s11517-008-0305-3.
24. Sonoyama K., Greenstein A., Price A., et al. Vascular remodeling: implications for small artery function and target organ damage. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2007;1(2):129-37. DOI:10.1177/1753944707086358.

About the Authors:

Yulia A. Danilogorskaya – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Elena A. Zheleznykh – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Ekaterina A. Privalova – MD, Cardiologist, Department of Cardiology №1, University Hospital №1, Sechenov University

Yuri N. Belenkov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Anastasia A. Shchendrigina – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Maria V. Kozhevnikova – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Gayane A. Shakaryants – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Vita Y. Zektser – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Irina S. Ilgisonis – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University

Сведения об авторах:

Данилогорская Юлия Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Железных Елена Анатольевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Привалова Екатерина Алексеевна – кардиолог, отделение кардиологии №1, УКБ №1, Сеченовский Университет

Беленков Юрий Никитич – академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Щендрыгина Анастасия Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Кожевникова Мария Владимировна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Шакарьянц Гаяне Андрониковна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Зекцер Вита Юрьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет

Ильгисонис Ирина Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет