

Персонализированный подход в терапии больных с артериальной гипертензией: фокус на прогностические биомаркеры

Лямина С. В.¹, Калиш С. В.¹, Лямина Н. П.²

Цель. Провести анализ динамики уровня циркулирующих биомаркеров фактора роста эндотелия сосудов плазмы (VEGF) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) на фоне 3-месячной терапии фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО "Вертекс", Россия) и оценки гипотензивной эффективности фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО "Вертекс", Россия) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), имеющих сахарный диабет (СД) 2 типа.

Материал и методы. В проспективное открытое исследование было включено 44 пациента (в возрасте от 35 до 60 лет) обоих полов с эссенциальной АГ 1-2 степени тяжести и сопутствующим СД 2 типа в стадии компенсации, не достигших целевого уровня артериального давления (АД) на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, не принимавшие антигипертензивную терапию. Всем включенным в исследование пациентам исходно выполнялся комплекс стандартных клинико-лабораторных и функциональных исследований в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с АГ и СД 2 типа, а также выполнялась оценка уровня С-реактивного белка, уровней VEGF и TNF- α . Наблюдение за пациентами и терапия препаратом Консилар-Д24 проводились в течение 3 мес.

Результаты. У 93,2% пациентов индивидуальные целевые значения АД были достигнуты в течение первых 2-4 нед. терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24), в последующий период наблюдения до 3 мес. среднесуточный уровень АД у всех пациентов находился в пределах от 129/79 мм рт.ст. до 110/70 мм рт.ст. Через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 отмечалось уменьшение микроальбуминурии: медиана значений микроальбуминурии снизилась в 2 раза, а снижение максимальных зарегистрированных значений достигло 40% от исходных показателей. Снижение средних значений TNF- α через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 33% от исходных значений, при этом максимальные зарегистрированные значения в течение указанного периода снизились на 17%. Снижение медианных значений VEGF от исходных через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 28%, максимальное значение снизилось на 7%, минимальное — на 8%.

Заключение. Консилар-Д24 улучшает прогноз у больных с АГ не только за счет снижения АД до целевых значений, но и за счет снижения уровня биомаркеров VEGF и TNF- α , определяющих прогрессирование эндотелиальной дисфункции, диабетической ретинопатии, микроальбуминурии.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов плазмы, фактор некроза опухоли- α , биомаркер, фиксированная комбинация рамиприла/индапамида.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ²ГАУЗ г. Москвы Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Лямина С. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, зав. лабораторией молекулярной патологии пищеварения, Институт биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0001-8300-8988, Калиш С. В. — м.н.с. лаборатории молекулярной патологии пищеварения, Институт биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0002-2781-9396, Лямина Н. П.* — профессор, д.м.н., зав. отделом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-6939-3234.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lyana_n@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИФА — иммуноферментный анализ, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, TNF- α — фактор некроза опухоли- α , VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

Рукопись получена 21.03.2022

Рецензия получена 14.04.2022

Принята к публикации 16.04.2022



Для цитирования: Лямина С. В., Калиш С. В., Лямина Н. П. Персонализированный подход в терапии больных с артериальной гипертензией: фокус на прогностические биомаркеры. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):5017. doi:10.15829/1560-4071-2022-5017. EDN BCGFTS

Personalized management of hypertensive patients: focus on prognostic biomarkers

Lyamina S. V.¹, Kalish S. V.¹, Lyamina N. P.²

Aim. To analyze level of circulating biomarkers of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) during 3-month therapy with a fixed-dose combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24, AO Vertex, Russia), as well as to evaluate the antihypertensive efficacy of a fixed-dose combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24, JSC "Vertex", Russia) in hypertensive (HTN) patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. This prospective open-label study included 44 patients (aged 35 to 60 years) of both sexes with essential grade 1-2 HTN and concomitant compensated T2D, who did not reach the target blood pressure (BP) level using single or dual antihypertensive therapy, as well as patients who did not take antihypertensives. All patients included in the study initially underwent a set of standard clinical, laboratory and functional examinations in accordance with the clinical guidelines for the management of patients with HTN and T2D, as well as an assessment of the level of C-reactive protein, VEGF and TNF- α . Patients were monitored and treated with Konsilar-D24 for 3 months.

Results. In 93,2% of patients, individual target BP values were achieved during the first 2-4 weeks of therapy with a fixed combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24). In the subsequent 3-month follow-up, the average daily BP level in all patients ranged from 129/79 mm Hg to 110/70 mm Hg. Three-month Konsilar-D24 therapy showed a decrease in microalbuminuria: the median values of microalbuminuria decreased by 2 times, and the decrease in the maximum recorded values reached 40% of the baseline. Decrease in mean TNF- α values after 3-month therapy with Konsilar-D24 was 33% of the baseline values, while the maximum recorded values during the specified period decreased by 17%. Decrease in median VEGF values after 3-month Konsilar-D24 therapy was 28%, while the maximum value decreased by 7%, the minimum — by 8%.

Conclusion. Konsilar-D24 improves the prognosis in hypertensive patients not only by reducing BP to target values, but also by reducing the level of VEGF and TNF- α biomarkers that determine the progression of endothelial dysfunction, diabetic retinopathy, and microalbuminuria.

Keywords: plasma vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor- α , biomarker, ramipril/indapamide fixed-dose combination.

*Corresponding author:
lyana_n@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 21.03.2022 **Revision Received:** 14.04.2022 **Accepted:** 16.04.2022

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ²Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia.

For citation: Lyamina S. V., Kalish S. V., Lyamina N. P. Personalized management of hypertensive patients: focus on prognostic biomarkers. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):5017. doi:10.15829/1560-4071-2022-5017. EDN BCGFTS

Lyamina S. V. ORCID: 0000-0001-8300-8988, Kalish S. V. ORCID: 0000-0002-2781-9396, Lyamina N. P.* ORCID: 0000-0001-6939-3234.

Опираясь на результаты глобальных исследований, значительная часть инвалидизации, летальных исходов, финансового бремени, связанного со здоровьем, обусловлены хроническими неинфекционными заболеваниями, в т.ч. заболеваниями сердечно-сосудистой системы и, прежде всего, артериальной гипертензией (АГ) [1]. АГ — серьезная проблема здравоохранения, поскольку является основным фактором риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, почечной недостаточности, сердечной недостаточности и заболеваний периферических сосудов, поэтому ранняя диагностика и своевременное эффективное терапевтическое вмешательство имеют решающее значение в улучшении клинического прогноза пациентов с АГ [2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ и Национального регистра АГ, распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа среди больных АГ составляет ~14%, что значительно выше, чем в популяции, и, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, 5,2% лиц с повышенным артериальным давлением (АД) не знают о наличии у них СД [3, 4]. Установлено, что присутствие СД снижает вероятность достижения целевых уровней АД в 1,5 раза, а повышение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. у больных с СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%. У пациентов с АГ и СД 2 типа общая смертность в 4-7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД без СД [5].

Как один из ключевых и распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти АГ предотвратима и тщательный контроль АД до целевых показателей, установленных текущими рекомендациями, является ключом к предотвращению и лечению возникающих нарушений и ассоциированных заболеваний [6]. Очевидно, что поддержание здоровья и профилактика заболеваний сегодня приобретают все более приоритетный характер [7].

Для оптимального использования потенциала стратегий поддержания состояния здоровья и улучшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях необходим анализ объективных маркеров, свидетельствующих о возможности развития повреждений. Фокус последних десятилетий на пер-

сонализацию диагностики с помощью инструментов молекулярных, мультиомикных исследований, включая данные геномики, протеомики, метаболомики, выявил множество потенциальных биомаркеров АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений [8-10]. Сегодня четко определяется значительный интерес к разработке усовершенствованных инструментов и панелей как для скрининга, так и динамической оценки параметров пациентов с целью определения прогноза и вероятных осложнений с использованием различных подходов, включая как клинические и функциональные показатели, так и различные типы биомаркеров, к тому же, очевидно, предпочтение отдается наиболее воспроизводимым и простым в исполнении методикам. В настоящее время уже идентифицирован ряд циркулирующих биомаркеров крови, активно участвующих в возникновении, развитии и прогрессировании АГ и ее осложнений. Определение биомаркеров у пациентов сегодня рассматривается и как дополнительный инструмент для выделения различных фенотипов заболеваний, в т.ч. может использоваться и для реклассификации пациентов, особенно при “промежуточных позициях” в оценке риска повреждения органов-мишеней, прогрессирования заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений [11, 12].

Учитывая накопленные к сегодняшнему времени данные, для пациентов с АГ в качестве дополнительных циркулирующих биомаркеров для оценки сосудистого повреждения, эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений, инициирующих СД, повышения риска развития и прогрессирования атеросклероза предлагается рассматривать такие белки, как фактор роста эндотелия сосудов плазмы (VEGF) [13, 14] и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [15, 16].

Выбор указанных параметров был обусловлен имеющимися данными об участии этих белков — биомаркеров в патогенезе СД и хроническом неспецифическом воспалении, связанном с дисфункцией эндотелия при АГ.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе динамики уровня циркулирующих биомаркеров VEGF и TNF- α на фоне 3 мес. терапии фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО “Вертекс”, Россия) и оценки гипотензивной эф-

фективности фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО “Вертекс”, Россия) у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование носило проспективный характер, было открытым. На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 35 лет до 60 лет с АГ 1-2 степени тяжести и сопутствующим СД 2 типа, не достигшие целевого уровня АД на фоне моноили двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, не принимавшие антигипертензивную терапию. В исследование было включено 44 пациента (медиана возраста 53 года, Q_1 - Q_3 48-57 лет; min возраст 35 лет, max возраст 60 лет) обоих полов с эссенциальной АГ 1-2 степени тяжести ($n=14$ для 1 степени, $n=30$ для 2 степени) и сопутствующим СД 2 типа в стадии компенсации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с симптоматическими формами АГ, с АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне лечения гипотензивным препаратом в монотерапии или $\geq 160/100$ мм рт.ст. на фоне лечения комбинацией двух или трех гипотензивных препаратов в виде свободной или фиксированной комбинации, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или нарушение мозгового кровообращения давностью < 1 года, с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, при наличии противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или диуретиков, а также при наличии противопоказаний к назначению Консилар-Д24 в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Выбор препарата Консилар-Д24 был определен доказанной высокой эффективностью и безопасностью лечения у пациентов с АГ разного возраста и пола при наличии и отсутствии сопутствующих заболеваний, удобной формой приема препарата (фиксированная комбинация рамиприла и индапамида, прием 1 раз/сут.) [17].

Пациенты переводились на Консилар-Д24 по решению лечащего врача в силу недостаточной эффективности предшествующей терапии или в случае её отсутствия в соответствии с показаниями. Подбор дозы препарата Консилар-Д24 (0,625 мг/2,5 мг или 1,25 мг/5 мг) проводился с учетом действующих клинических рекомендаций и индивидуальных характеристик пациентов [18].

Все включенные в исследование пациенты получали терапию сахароснижающими препаратами

в индивидуально подобранных дозах в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [19]. Протокол исследования включал скрининговую оценку соответствия пациента критериям включения в исследование и отсутствие критериев исключения из исследования, оценку уровня АД, клинико-лабораторные исследования. Измерение уровня АД пациентам проводилось по методу Короткова в кабинете врача утром до приема очередной дозы лекарственных препаратов или через 24 ч после приема, сидя, на правой руке пациента, после 3-5 мин отдыха трижды с определением среднего АД двух последних измерений. Всем включенным в исследование пациентам исходно выполнялся комплекс стандартных функциональных исследований в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с АГ и СД 2 типа, а также лабораторные исследования, включавшие биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, липидного профиля, выполнялась оценка уровня С-реактивного белка (СРБ), микроальбуминурии, а также проводился забор крови из вены для получения сыворотки с последующим определением в ней уровней VEGF и TNF- α . Наблюдение за пациентами и терапия препаратом Консилар-Д24 проводились в течение 3 мес. В указанный период пациентами осуществлялся самоконтроль АД в домашних условиях с ведением дневников самоконтроля. У всех пациентов в течение 2-4 нед. терапии Консилар-Д24 были достигнуты целевые уровни АД. Через 3 мес. применения препарата Консилар-Д24 в подобранных дозировках всем включенным в исследование пациентам были повторно выполнены лабораторные исследования, включавшие биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, липидного профиля, оценивался уровень СРБ, микроальбуминурии. Также был выполнен забор крови для получения сыворотки с последующим определением в ней уровня VEGF и TNF- α для оценки возможных динамических изменений показателей за период наблюдения.

Для количественного анализа биомаркеров взятие крови у пациентов проводили натощак в утренние часы из кубитальной вены с использованием систем для забора крови “Vacuette” с активатором свертывания крови и разделительным гелем. Аликвоты сыворотки крови переносили в пробирки с крышками типа “Eppendorf” объемом 1,5 мл и хранили до проведения исследования при температуре -70°C .

Определение концентрации VEGF и TNF- α проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) реактивами ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск, Россия (8756- α — TNF- α — ИФА — БЕСТ; 8784 — VEGF — ИФА — БЕСТ) в соответствии с инструкцией производителя и последующей оценкой результатов на микропланшетном фотометре Bio-RAD 680 (США).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исходно

Показатели	n	M±SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	Min значение	Max значение
Возраст, Me, лет	44	53	48-57	35	60
ИМТ исходно, M±SD, абс.	44	27±3	26-28	22	34
САД, Me, мм рт.ст.	44	148	143-152	135	165
ДАД, Me, мм рт.ст.	44	92	90-98	80	115
СРБ, M±SD, мг/л	44	7±4	6-8	2	18
Глюкоза, M±SD, ммоль/л	44	6±1	6-6	5	7
Микроальбуминурия, Me, мг/л	44	20	10-22	0	50

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, Me — медиана, M — среднее, SD — среднеквадратичное отклонение, Q₁-Q₃ — квартили 1-3.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов через 3 мес. терапии Консилар-Д24

Показатели	n	M±SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	Min значение	Max значение
Возраст, Me, лет	44	53	48-57	35	60
ИМТ, M±SD, абс.	44	27±3	26-28	22	33
САД, Me, мм рт.ст.	44	125	122-127	117	130
ДАД, Me, мм рт.ст.	44	75	70-76	70	85
СРБ, M±SD, мг/л	44	6±3	5-6	2	11
Глюкоза, M±SD, ммоль/л	44	6±1	6-6	5	7
Микроальбуминурия, Me, мг/л	44	10	0-20	0	30

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, Me — медиана, M — среднее, SD — среднеквадратичное отклонение, Q₁-Q₃ — квартили 1-3.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Statistica v13.3 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка с учетом объема анализируемой выборки <50 человек. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

В проведенном открытом проспективном исследовании приняли участие 44 пациента с АГ 1-2 степени тяжести, имеющих СД 2 типа, обоих полов, из

них женщины составили 43,2% (n=19), мужчины — 56,8% (n=25). Средний возраст участников составил 53 года (Q₁-Q₃ 48-57 лет). Подробная клиническая характеристика пациентов при включении в исследование представлена в таблице 1.

До включения в исследование 90,9% пациентов получали лечение антигипертензивными препаратами, из них монотерапию 38,6% и 2-компонентную антигипертензивную терапию 52,3%, в т.ч. фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов 6,8%.

Продолжительность лечения пациентов, включенных в исследование, фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) составила 3 мес. Одну капсулу препарата Консилар-Д24 в дозе 2,5 мг/0,625 мг принимали 19 пациентов и одну капсулу препарата Консилар-Д24 в дозе 5 мг/1,2 мг принимали 25 пациентов. Целевые значения АД у 93,2% пациентов были достигнуты в течение первых 2-4 нед. терапии, в последующий период наблюдения до 3 мес. среднесуточный уровень АД у всех пациентов находился в пределах от 129/79 мм рт.ст. до 110/70 мм рт.ст. Через 3 мес. применения препарата Консилар-Д24 в подобранных в соответствии с индивидуальными характеристиками пациентов дозировках оценивалась клиническая характеристика пациентов с включением параметров, аналогичных исходной выполненной оценке (табл. 2).



КОНСИЛАР-Д24

рампиприл + индапамид

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И ИНДАПАМИДА¹ ДЛЯ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ²

- ✓ Контроль АД 24 часа²
- ✓ Соответствует российским и международным рекомендациям по лечению АГ³
- ✓ Защита от сердечно-сосудистых катастроф⁴



2,5 мг рамиприла
0,625 мг индапамида



5 мг рамиприла
1,25 мг индапамида

30 и 60 капсул в упаковке

¹ Патент на изобретение №2618471.

² Инструкция по медицинскому применению.

³ Клинические рекомендации РК0 2020 Артериальная гипертензия у взрослых.

⁴ The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000 Mar;1(1):18-20. doi: 10.3317/jraas.2000.002.

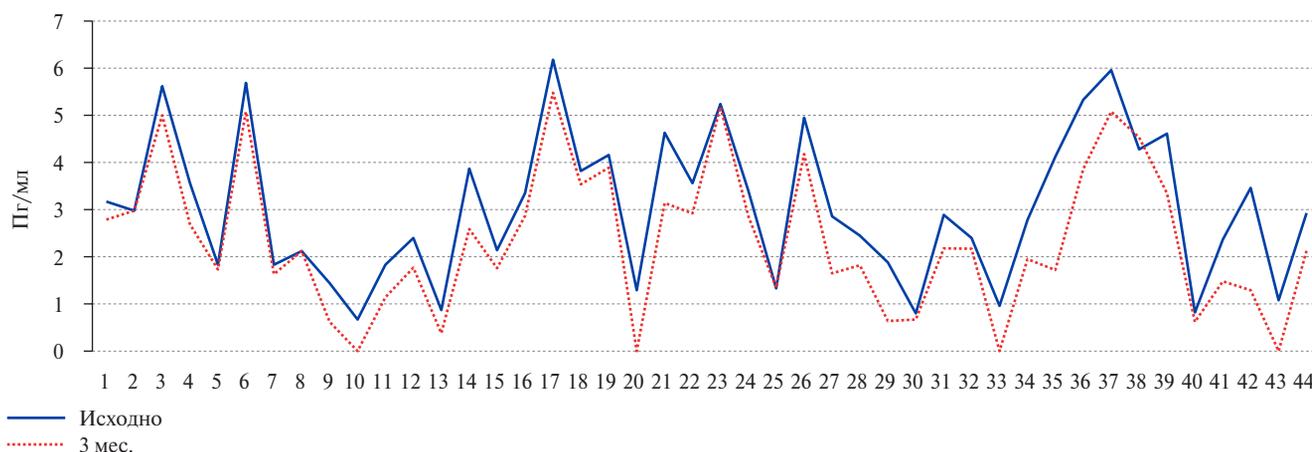


Рис. 1. Динамика изменения концентрации TNF-α (пг/мл) в сыворотке крови в течение 3 мес. на фоне применения пациентами Консилар-Д24.

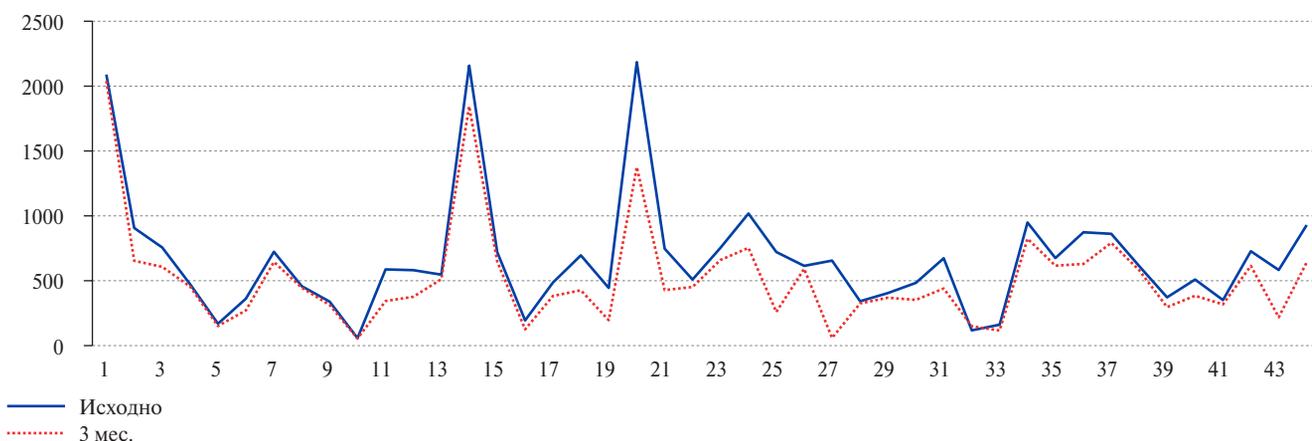


Рис. 2. Динамика изменения концентрации VEGF (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов в течение 3 мес. на фоне приема Консилар-Д24.

Таблица 3

Динамика изменения показателей TNF-α и VEGF на фоне применения Консилар-Д24 в течение 3 мес.

Показатели	n	M±SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	Min значение	Max значение	Достоверность различий, p
Исходно TNF-α, M±SD, пг/мл	44	3±2	3-4	1	6	0,034
Через 3 мес. TNF-α, M±SD, пг/мл	44	2±2	2-3	0	5	
Исходно VEGF, Me, пг/мл	44	601	435-748	58	2184	0,095
Через 3 мес. VEGF, Me, пг/мл	44	433	309-633	55	2039	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы, Me — медиана, M — среднее, SD — среднеквадратичное отклонение, Q₁-Q₃ — квартили 1-3.

Кроме указанных показателей, исходно и через 3 мес. применения препарата у пациентов оценивалась концентрация белков-биомаркеров TNF-α (пг/мл) и VEGF (пг/мл) в сыворотке крови (рис. 1, 2).

Динамика изменения биомаркеров TNF-α и VEGF за период наблюдения и терапии препаратом Консилар-Д24 в течение 3 мес. демонстрирует снижение этих показателей (табл. 3). Снижение средних показателей TNF-α через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 33% от исходных значений,

при этом максимальные зарегистрированные значения в течение указанного периода снизились на 17%. Снижение медианных значений VEGF от исходных через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 28%, максимальное снизилось на 7%, минимальное — на 8%. В анализируемой выборке пациентов статистически значимое снижение за указанный временной период было достигнуто для биомаркера TNF-α.

Оценка возможных взаимосвязей между показателями TNF-α, VEGF и другими анализируемыми

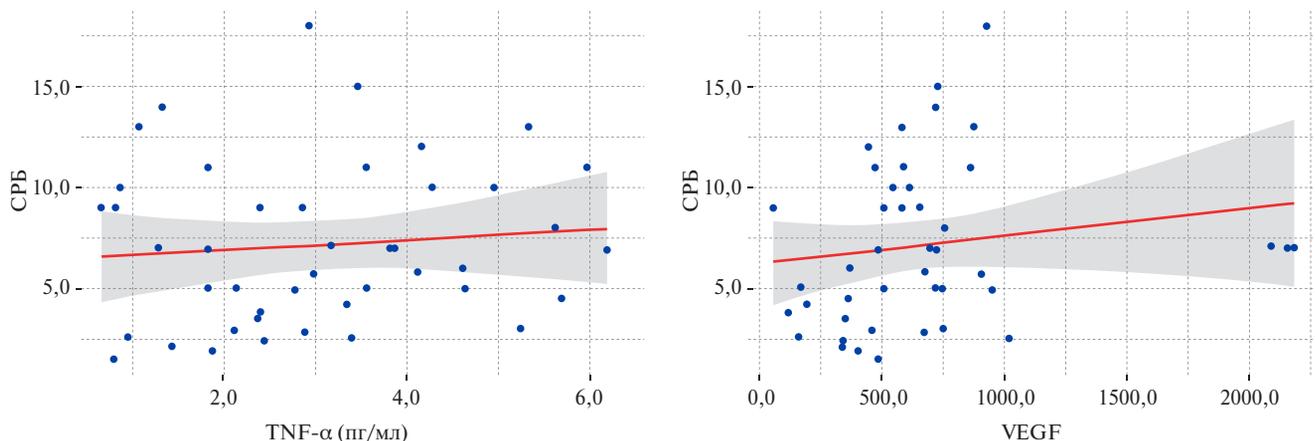


Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателей TNF-α и СРБ — слева, VEGF и СРБ — справа.
Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей TNF-α и СРБ и VEGF и СРБ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
TNF-α — СРБ	0,105	Слабая	0,497
VEGF — СРБ	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
	0,334	Умеренная	0,027*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей VEGF и TNF-α

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
VEGF — TNF-α	0,311	Умеренная	0,040*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Сокращения: TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

лабораторными параметрами позволила выявить слабую корреляционную связь между концентрацией TNF-α и уровнем СРБ и умеренную корреляционную связь между концентрацией VEGF и уровнем СРБ (табл. 4, рис. 3).

Учитывая наличие взаимосвязи обоих показателей с уровнем СРБ, был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи исходных показателей VEGF и TNF-α (табл. 5).

Наблюдаемая зависимость показателя TNF-α от показателя VEGF описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{TNF\alpha} = 0 \times X_{VEGF} + 2,764.$$

Установленная зависимость справедлива для данной выборки и позволит прогнозировать возможные изменения концентраций данных биомаркеров у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа.

Обсуждение

Среди различных провоспалительных цитокинов TNF-α является одним из наиболее важных провоспалительных медиаторов, который критически участвует в развитии инсулинорезистентности и патогенезе СД 2 типа. Повышение уровня TNF-α непосредственно связано с развитием метавоспаления,

тканеспецифического воспаления за счет генерации активных форм кислорода и активации различных путей транскрипции. Известно, что повышенный уровень TNF-α способствует развитию метаболических нарушений, инсулинорезистентности в адипоцитах и периферических тканях, нарушая передачу сигналов инсулина через фосфорилирование серина и за счет прямого воздействия на сигнальный путь инсулина, что приводит к развитию СД 2 типа, а при его наличии — может являться неблагоприятным фактором течения и прогноза [20, 21]. Полученное в исследовании снижение уровня TNF-α у больных АГ, имеющих СД 2 типа, через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 может свидетельствовать об уменьшении на фоне данной терапии метавоспаления и более благоприятном течении СД 2 типа.

Белки семейства VEGF специфичны для эндотелия и приводят к митозам, миграции, образованию стрессовых волокон и повышенной проницаемости эндотелиальных клеток [22, 23]. Установленная тенденция к снижению уровня VEGF при приеме фиксированной комбинации индапамида/рамиприла (препарат Консилар-Д24) у больных АГ, имеющих СД 2 типа, обосновывает позитивное влияние этой фиксированной комбинации в форме Консилар-Д24 на эндотелиальную дисфункцию.

Кроме того, VEGF — основной положительный регулятор ангиогенеза при диабетической ретинопатии и атеросклерозе, а также биомаркер, который сегодня рассматривается в качестве одного из вероятных предикторов и факторов риска микроальбуминурии и зарождающейся диабетической нефропатии [24, 25]. Выявленная в исследовании у пациентов АГ с сопутствующим СД 2 типа тенденция к уменьшению VEGF после терапии в течение 3 мес. препаратом Консилар-Д24 указывает на позитивный нефропротективный эффект препарата Консилар-Д24, что подтверждалось уменьшением микроальбуминурии: медиана значений микроальбуминурии через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 снизилась в 2 раза, а снижение максимальных зарегистрированных значений достигло 40% от исходных показателей. Известно, что VEGF является основным ангиогенным фактором, активирующим фосфатидилинозитол-3-киназу/Akt (Akt — это один из белков комплекса протеинкиназы B) и выживание, пролиферацию клеток эндотелия. Akt фосфорилирует эндотелиальную синтазу NO, что приводит к стойкой кальций-независимой активации ферментов и усилению эндотелиального синтеза NO, тем самым влияя на долгосрочное регулирование роста сосудов. С учетом этих позиций, полученные данные в исследовании по уменьшению уровня VEGF при приеме препарата Консилар-Д24 могут обосновывать его позитивный ангиопротективный эффект.

Таким образом, динамическое наблюдение за концентрациями TNF- α и VEGF у лиц с АГ, имеющих СД 2 типа, в течение 3 мес. применения фиксированной комбинации рамиприла и индапамида позволило выявить общую тенденцию к снижению

уровня TNF- α у пациентов, что позволяет предполагать снижение общего уровня выраженности хронического неспецифического воспаления, снижение уровня выраженности метавоспаления и возможное позитивное влияние на течение СД 2 типа. Несмотря на слабо выраженную корреляционную связь с другим неспецифическим острофазовым показателем — уровнем СРБ, следует отметить, что в динамике у пациентов отмечено также снижение и этого показателя на фоне применения Консилар-Д24. Учитывая, что имеющиеся у пациентов с АГ и СД 2 типа изменения не являются свидетельством острых воспалительных реакций, а существуют в течение определенного времени, данный факт, очевидно, можно рассматривать как начало тренда снижения данных показателей, при этом следует отметить, что период наблюдения не является длительным и 3-мес. динамика изменений может отражать лишь начальные изменения биомаркеров.

Заключение

Консилар-Д24 у больных АГ не только снижает уровень АД, но и уменьшает уровень циркулирующих биомаркеров VEGF и TNF- α .

Консилар-Д24 улучшает прогноз у больных с АГ не только за счет снижения АД до целевых значений, но и за счет снижения уровня VEGF и TNF- α , определяющих прогрессирование эндотелиальной дисфункции, диабетической ретинопатии, микроальбуминурии, а также риск развития атеросклероза.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- WHO. World Health Statistics 2020. A Visual Summary. (2020). Available online at: <https://www.who.int/data/gho/whs-2020-visual-summary> (accessed September 21, 2020).
- Nguyen TN, Chow CK. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932-3. doi:10.1016/S0140-6736(21)01688-3.
- Zhernakova YV, Chazova IE, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56-62. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56-62. doi:10.26442/2075-082X_15.1.56-62.
- Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29-34. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29-34. doi:10.26442/SG29179.
- Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YV, et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7-45. (In Russ.) Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7-45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
- Peng H, Li C, Li C. New Biomarkers of Hypertension and Related Vascular Disorders. *Int J Hypertens*. 2020;2020:5075242. doi:10.1155/2020/5075242.
- WHO. Disease Prevention. (2020). Available online at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention> (accessed September 21, 2020).
- Arnett DK, Claas SA. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res*. 2018;122(10):1409-19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311342.
- Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:91. doi:10.3389/fcvm.2019.00091.
- Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):587-99. doi:10.1016/S1474-4422(19)30043-2.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- Bauer Y, de Bernard S, Hickey P, et al. Identifying early pulmonary arterial hypertension biomarkers in systemic sclerosis: machine learning on proteomics from the DETECT cohort. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002591. doi:10.1183/13993003.02591-2020.
- Murukesh N, Dive C, Jayson GC. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *Br J Cancer*. 2010;102(1):8-18. doi:10.1038/sj.bjc.6605483.
- Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1-e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
- Tsai WC, Li YH, Huang YY, et al. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1):39-43. doi:10.1042/CS20040307.
- Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586.

17. Konradi AO, Galyavich AS, Kashtalap VV, et al. Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4651. (In Russ.) Конради А.О., Галаявич А.С., Кашталап В.В. и др. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651.
18. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
19. Clinical recommendations. Type 2 diabetes mellitus in adults. 2021. (In Russ.) Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2021г. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinicheskie_rekomendacii_sd2_vzroslye_31.07.2021_final.pdf
20. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):105-10. doi:10.1002/jcb.26174.
21. Qiao YC, Chen YL, Pan YH, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176157. doi:10.1371/journal.pone.0176157.
22. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13(1):9-22.
23. Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482>.
24. Arcadu F, Benmansour F, Maunz A, et al. Deep learning algorithm for patient-level prediction of diabetic retinopathy (DR) response to vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019;60(9):2806.
25. Hovind P, Tarnow L, Oestergaard PB, Parving HH. Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2000;75:S56-61.