

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: фокус на магистральные артерии

М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. В. Деревянченко

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Волгоград, Россия

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич,
ФГБОУ ВО Волгоградский
ГМУ Минздрава России,
пл. Павших борцов, д. 1,
Волгоград, Россия, 400131.
Тел.: 8 (8442) 38–53–57.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
07.04.21 и принята к печати 14.07.21.

Резюме

Цель исследования — оценить влияние антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и хроническим низкоинтенсивным воспалением у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное контролируемое исследование: включено 30 больных АГ I–II стадии в сочетании с НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60) в возрасте 45–65 лет. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки (Консилар-Д24 ВЕРТЕКС АО, Россия) и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела. Проводили клиническое обследование, анализировали показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и центрального аортального давления (ЦАД), скорости пульсовой волны, липидного и углеводного обмена, хронического низкоинтенсивного воспаления и выраженность инсулинорезистентности до и после лечения. **Результаты.** В результате проведенного исследования было отмечено, что на фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно у 100 % пациентов с АГ и НАЖБП достигнуты целевые уровни артериального давления (АД). По данным СМАД наблюдалось снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), как в дневные ($\Delta 12$ мм рт. ст., $p = 0,0001$; $\Delta 5,5$ мм рт. ст., $p = 0,0019$ соответственно), так и в ночные часы ($\Delta 13,5$ мм рт. ст., $p = 0,0006$; $\Delta 5,5$ мм рт. ст., $p = 0,0054$ соответственно). Кроме того, отмечено снижение ЦАД в дневные (САДао $p = 0,0011$, ДАДао $p = 0,0022$) и ночные часы (САДао $p = 0,0015$, ДАДао $p = 0,00124$) и статистически значимое снижение IАх (день $p = 0,0460$, ночь $p = 0,0182$). При оценке клинических данных и биоимпедансометрии установлено снижение окружности талии ($p = 0,0000$), окружности бедер ($p = 0,0001$), доли подкожного ($p = 0,0134$) и висцерального жира ($p = 0,0019$), что может свидетельствовать об уменьшении степени выраженности

висцерального ожирения. Также на фоне лечения отмечается снижение выраженности инсулинорезистентности (НОМА-IR и метаболический индекс (МИ) — $p = 0,0021$, $p = 0,0300$ соответственно) и концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($p < 0,0001$) и С-реактивного белка ($p = 0,0002$) в плазме крови. Наконец, применение фиксированной комбинации рамиприла и индапамида привело к снижению жесткости в сосудах мышечного типа ($p = 0,0166$) и уменьшению доли пациентов с парадоксальной пробой ($p = 0,0320$). Корреляционный анализ исходных параметров показал, что повышение ригидности магистральных артерий у больных с АГ и НАЖБП тесно взаимосвязано с инсулинорезистентностью и показателями липидного обмена. При этом на фоне 24-недельной терапии с применением фиксированной комбинации рамиприла и индапамида установлено, что уменьшение жесткости сосудистой стенки в группе больных с АГ и НАЖБП коррелирует с концентрацией ФНО- α . **Заключение.** Прием фиксированной комбинации рамиприла и индапамида у пациентов с АГ и НАЖБП в течение 24 недель привел к стойкому снижению АД и ЦАД, как в дневные, так и ночные часы. Отмечено снижение жесткости сосудистой стенки в сосудах мышечного типа. На фоне лечения и рекомендаций по изменению образа жизни выявлено снижение выраженности абдоминального ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой группе. Также получены данные об уменьшении выраженности низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с АГ и НАЖБП и установлена связь между снижением ФНО- α и повышением эластичности сосудистой стенки как мышечного, так и эластического типов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, жесткость сосудов, скорость распространения пульсовой волны, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, инсулинорезистентность

Для цитирования: Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Деревянченко М. В. Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: фокус на магистральные артерии. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):365–375. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-365-375

Fixed combination of ramipril and indapamide in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease: focus on the large arteries

M. E. Statsenko, A. M. Streltsova, M. V. Derevyanchenko
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Mikhail E. Statsenko,
Volgograd State Medical University,
1 Pavshih Bortscov sq., Volgograd,
400131 Russia.
Phone: 8(8442)38–53–57.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Received 7 April 2021;
accepted 14 July 2021.

Abstract

Objective. To assess the effect of antihypertensive therapy with ramipril and indapamide on the elasticity of the vascular wall of the large arteries in relation to insulin resistance and chronic low-intensity inflammation in patients with hypertension (HTN) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Design and methods.**

An open prospective controlled study was conducted: 30 patients with HTN stage I–II in combination with NAFLD (Fatty Liver Index (FLI) > 60) at the age of 45–65 years were included. Washout period was scheduled 5–7 days before the baseline examination, followed by the prescription of one of the fixed combinations of ramipril (2,5/5 mg/day) and indapamide (0,625/1,25 mg), depending on the required dosage (Konsilar-D 24 VERTEX AO, Russia) and were given recommendations on lifestyle changes and weight loss. A clinical examination was carried out, indicators of daily blood pressure (BP) monitoring and central aortic pressure (CAP), pulse wave velocity (PWV), lipid and carbohydrate metabolism, chronic low-intensity inflammation and the severity of insulin resistance before and after treatment were analyzed. **Results.** After 24-week therapy with a fixed combination of ramipril and indapamide at an average dosage of $4,04 \pm 1,24$ and $1,01 \pm 0,31$ mg, respectively, 100% of patients with HTN and NAFLD achieved target BP levels. According to 24-hour BP monitoring data, a significant decrease in systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) was observed, both in the daytime ($\Delta 12$ mm Hg, $p = 0,0001$; $\Delta 5,5$ mm Hg, $p = 0,0019$, respectively), and at night ($\Delta 13,5$ mm Hg, $p = 0,0006$; $\Delta 5,5$ mm Hg, $p = 0,0054$, respectively). In addition, there was a significant decrease in CAP in the daytime (SBPao $p = 0,0011$, DBPao $p = 0,0022$) and night hours (SBPao $p = 0,0015$, DBPao $p = 0,00124$), and a statistically significant decrease in augmentation index (day $p = 0,0460$, night $p = 0,0182$). When evaluating clinical data and bioimpedance measurements, a decrease in waist circumference ($p = 0,0000$), hip circumference ($p = 0,0001$), the proportion of subcutaneous ($p = 0,0134$) and visceral ($p = 0,0019$) fat was found, which may indicate a decrease in the severity of visceral obesity. Also, during treatment, there is a decrease in the severity of insulin resistance (and the concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ($p < 0,0001$) and CRP ($p = 0,0002$) in blood plasma. Finally, fixed combination of ramipril and indapamide led to a significant decrease in vascular stiffness ($p = 0,0166$) and a decrease in the proportion of patients with PWV paradoxical test ($p = 0,0320$). Correlation analysis showed that increased stiffness of the large arteries in patients with HTN and NAFLD is closely related to insulin resistance and lipid metabolism. At the same time, after 24-week therapy by a fixed combination of ramipril and indapamide, a decrease in the vascular stiffness in patients with HTN and NAFLD significantly correlated with the TNF- α concentration. **Conclusions.** A 24-week therapy by the fixed combination of ramipril and indapamide in patients with HTN and NAFLD is associated with the persistent decrease in BP and CAP, both during the day and at night. There was a decrease in the vascular rigidity in muscular arteries. The treatment and recommendations for changing the lifestyle are associated with the decrease in the severity of abdominal obesity and insulin resistance, as well as the decrease in the severity of low-intensity systemic inflammation in patients with HTN and NAFLD, and a significant correlation was established between a decrease in TNF- α and an increase in the vascular elasticity of muscle and elastic type arteries.

Key words: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, vascular stiffness, pulse wave velocity, 24-hour blood pressure monitoring, central aortic pressure, chronic low-intensity systemic inflammation, insulin resistance

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM, Derevyanchenko MV. Fixed combination of ramipril and indapamide in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease: focus on the large arteries. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3):365–375. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-365-375

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Повышенное артериальное давление (АД) остается основной причиной смерти во всем мире, что составляет 10,4 млн смертей в год [1, 2]. По данным Российского кардиологического общества, распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45 % [3]. Кроме того, АГ признана независимым и ведущим фактором риска развития других сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных и почечных заболеваний и увеличивает риск преждевременной смерти [4, 5]. Несмотря на актуальность проблемы и большое количество лекарственных препаратов, предложенных для лечения, ожидается дальнейшее увеличение числа больных с АГ к 2025 году [4].

Также по всему миру отмечается увеличение числа больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [6, 7]. Проведенные в России масштабные исследования DIREG 1 (2007) и DIREG 2 (2014) продемонстрировали рост числа больных с НАЖБП с 27% до 37,3%, что говорит о том, что НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени в России [8]. Некоторые исследования доказали единые звенья патогенеза АГ и НАЖБП [9]. Резистентность к инсулину и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) рассматриваются как потенциально возможные патофизиологические механизмы совместного возникновения АГ и НАЖБП [10, 11]. В литературе представлены данные, демонстрирующие высокий риск развития эссенциальной АГ при наличии НАЖБП и наоборот [12, 13].

Инсулинорезистентность, являясь важнейшим звеном патогенеза НАЖБП, воздействует на ряд механизмов регуляции АД и способствует увеличению жесткости сосудистой стенки [14–16]. При этом снижение эластичности сосудистой стенки, по мнению ряда авторов, может быть признано одним из предикторов общей и сердечно-сосудистой смертности [17]. Ранее нами установлено, что для лиц с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными с изолированной АГ, характерны более выраженная инсулинорезистентность, увеличение ригидности артериальной стенки в сосудах мышечного и эластического типов, ночная гипертензия и большая величина центрального аортального давления (ЦАД) [18, 19].

В литературе представлены данные, подтверждающие положительное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на структурно-функциональное состояние печени, уменьшение лобулярного воспаления и стеатоза печени [20, 21]. При этом ни в одних клинических рекомендациях не рассмотрен фенотип больного АГ и НАЖБП, несмотря на данные о высоких рисках сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у данной категории больных [22, 23].

В доступных источниках мы не обнаружили исследований, посвященных изучению влияния фиксированной комбинации рамиприл/индапамид на магистральные артерии, инсулинорезистентность и системное воспаление у пациентов с АГ и НАЖБП.

Целью исследования являлась оценка влияния антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и хроническим низкоинтенсивным воспалением у пациентов с АГ и НАЖБП.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование: включено 30 больных АГ I–II стадии в сочетании с НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60) в возрасте 45–65 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001–2019, экспертное заключение № 001/5).

У всех пациентов, которые принимали антигипертензивные препараты до включения в исследование, не был достигнут целевой диапазон АД (АД < 140/90 мм рт. ст. в результате офисного измерения АД) [4]. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки (Консилар-Д24 ВЕРТЕКС АО, Россия) и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела. При необходимости проводили титрацию доз рамиприла и индапамида до достижения целевого уровня АД.

НАЖБП диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020): повышение активности сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина, характерные ультразвуковые изменения (диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала), отклонения в липидном профиле (увеличение триглицеридов (ТГ) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [24]. Для оценки стеатоза и фиброза печени использовали расчет индекса Fatty Liver Index (FLI) [25] и NAFLD fibrosis score (NFS) [26].

При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование: сбор анамнестических данных, оценку общего состояния, измерение офисного АД, анализ антропометрических параметров: роста, массы тела, индекса массы тела. АД измеряли в положении обследуемого сидя, после не менее чем 5-минутного отдыха и не менее чем через 30 минут после курения, дважды с интервалами в 2 минуты; если показатели АД различались более чем на 5 мм рт. ст., проводили дополнительное третье измерение. За величину АД принимали средние значения всех измерений. Уровень АД оценивали согласно критериям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2018 года [4]. Оптимальным считалось АД ниже 120/80 мм рт. ст., нормальным — 120–129/80–84 мм рт. ст., высоконормальным — 130–139/85–89 мм рт. ст., АГ — 140/90 мм рт. ст. и выше.

Суточное мониторирование АД (СМАД) и ЦАД проводили с помощью комплекса BPLab и программного обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин»,

Россия). АД в дневное время измерялось с интервалом 15 минут, в ночное время — с интервалом 30 минут. Определяли следующие параметры: среднесуточные, дневные и ночные значения систолического АД (САД и САДаорта), диастолического АД (ДАД и ДАДаорта), пульсового аортального давления и индекса аугментации (АІх). В исследование включались протоколы СМАД и ЦАД с валидностью более 70%.

Для определения инсулинорезистентности использовали индексы, характеризующие чувствительность тканей к инсулину: индекс НОМА-IR: глюкоза натощак (ммоль/л) $\times$ инсулин натощак (мЕ/мл) / 22,5, отношение ТГ к ХС ЛПВП, метаболический индекс (МИ): $МИ = [ТГ \text{ натощак (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / (ХС \text{ ЛПВП}^2) \text{ натощак (ммоль/л)}$. При значении индекса НОМА-IR > 2 у.е. соотношения ТГ/ХС ЛПВП $> 1,37$ у.е. и $МИ \geq 7$ у.е. говорили о наличии резистентности к инсулину. О выраженности хронического системного воспаления судили по концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови (определяли с помощью иммуноферментного метода на плащечном автоматизированном фотометре Immunochem-2100, США).

Эластичность стенки магистральных артерий определяли с использованием аппарата «Поли-Спектр-8/Е» с модулем скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (Нейрософт, Россия). Сфигмографию на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегменте проводили для определения СРПВ в артериях эластического и мышечного типов (СРПВэ и СРПВм). Для оценки функционального резерва мышечного сегмента выполняли трехминутную компрессионную пробу (СРПВ проба) [27, 28].

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (Stat Soft Inc., USA). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной статистики применяли медиану Me [Q25; Q75], где Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона (для количественных значений), точный критерий Фишера (для качественных переменных). По результатам показателя p менее 0,05 различие в группе считали статистически значимым.

Результаты

В таблице 1 представлены основные клинико-демографические показатели пациентов с АГ и НАЖБП, включенных в исследование.

На фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно у 100% пациентов с АГ и НАЖБП достигнуты целевые уровни АД. По данным СМАД наблюдалось снижение САД и ДАД, как в дневные, так и в ночные часы. Также отмечено уменьшение числа пациентов с суточным индексом САД по типу non-dipper (ночное снижение АД менее 10%) (табл. 2).

Кроме того, отмечается снижение ЦАД в дневные и ночные часы и статистически значимое снижение АІх, который признается одним из показателей, отражающих жесткость сосудистой стенки (табл. 3).

При оценке клинических данных и биоимпедансометрии установлено снижение окружности талии ($104,0 [100,0; 112,0]$ против $101,0 [98,0; 109,0]$ см, $p = 0,0000$) и окружности бедер ($116,0 [111,0; 121,0]$ против $114,0 [108,0; 116,0]$ см, $p = 0,0001$), доли подкожного ($43,0 [37,2; 46,0]$ против $41,5 [36,0; 45,0]\%$, $p = 0,0134$) и висцерального жира ($12,0 [10,0; 13,0]$ против $10,5 [9,0; 11,0]\%$, $p = 0,0019$), что может свидетельствовать об уменьшении степени выраженности висцерального ожирения. Кроме того, отмечается увеличение ХС ЛПВП ($1,5 [1,3; 1,6]$ против $1,7 [1,5; 2,1]$ ммоль/л, $p = 0,0270$). Также на фоне лечения отмечается снижение выраженности инсулинорезистентности (НОМА-IR и МИ) и концентрации ФНО- α и СРБ в плазме крови, которые характеризуют низкоинтенсивное системное воспаление (табл. 4).

Наконец, применение фиксированной комбинации рамиприла и индапамида привело к снижению жесткости в сосудах мышечного типа и уменьшению доли пациентов с парадоксальной пробой (табл. 5).

Корреляционный анализ исходных параметров показал, что повышение ригидности магистральных артерий у больных с АГ и НАЖБП тесно взаимосвязано с инсулинорезистентностью (для СРПВэ и НОМА-IR ($r = 0,47$; $p = 0,0093$), МИ ($r = 0,46$; $p = 0,0113$), ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,47$; $p = 0,0093$), для СРПВм и МИ ($r = 0,36$; $p = 0,0341$)). При этом на фоне 24-недельной терапии с применением фиксированной комбинации рамиприла и индапамида установлено, что уменьшение жесткости сосудистой стенки в группе больных с АГ и НАЖБП коррелирует с концентрацией ФНО- α (СРПВэ ($r = 0,59$; $p = 0,0006$), СРПВм ($r = 0,45$; $p = 0,0137$)).

Обсуждение

Данные о выраженном антигипертензивном эффекте рамиприла и индапамида представлены в многочисленных крупных международных исследованиях. Так, в исследовании CARE (1996) отмечено достижение целевых уровней АД у 86% пациентов

Таблица 1

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель	Больные АГ + НАЖБП (n = 30) Me [IQR]
Возраст, годы	56,0 [52,0; 58,0]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	6 (20,0) / 24 (80,0)
ИМТ, кг/м ²	33,0 [31,3; 34,7]
ОТ/ОБ	0,92 [0,87; 0,95]
Длительность АГ, годы	5,0 [2,0; 10,0]
АГ I стадии, n (%)	4 (13,3)
АГ II стадии, n (%)	26 (86,7)
АГ 1-й степени, n (%)	9 (30,0)
АГ 2-й степени, n (%)	21 (70,0)
«Офисное» САД, мм рт. ст.	154,5 [148,0; 160,0]
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	94,0 [90,0; 99,0]
ЧСС, мин ⁻¹	71,0 [67,0; 77,0]
ПАД, мм рт. ст.	60,0 [55,0; 69,0]
Курение табака, n (%)	13 (26,0)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель		До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
САД среднее, мм рт. ст.		143,0 [141,5; 147,0]	131,0 [129,0; 135,0]	0,0001*
ДАД среднее, мм рт. ст.		83,0 [81,0; 91,0]	77,5 [75,0; 85,0]	0,0068*
ЧСС среднее, уд/мин		74,5 [69,0; 80,0]	75,5 [67,0; 77,0]	0,8712
Дневные часы	СрСАД, мм рт. ст.	142,0 [140,0; 147,0]	132,0 [125,0; 135,0]	0,0001*
	СрДАД, мм рт. ст.	92,5 [91,0; 95,0]	86,5 [83,0; 88,0]	0,0019*
Ночные часы	СрСАД, мм рт. ст.	128,5 [119,0; 135,0]	115,0 [110,0; 121,7]	0,0006*
	СрДАД, мм рт. ст.	74,0 [65,0; 84,0]	68,5 [60,0; 73,0]	0,0054*
СИ САД	Dipper, n (%)	9 (30,0)	15 (50,0)	0,0936
	Over-dipper, n (%)	—	3 (10,0)	0,1186
	Night-peaker, n (%)	3 (10,0)	3 (10,0)	1,000
	Non-dipper, n (%)	18 (60,0)	9 (30,0)	0,0185*
СИ ДАД	Dipper, n (%)	18 (60,0)	21 (70,0)	0,2944
	Over-dipper, n (%)	—	—	—
	Night-peaker, n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)	0,2944
	Non-dipper, n (%)	—	—	—

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СИ — суточный индекс; * — статистически значимое различие (p < 0,05).

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель		До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
Дневные часы	САДао, мм рт. ст.	127,0 [123,0; 139,0]	118,5 [116,0; 126,0]	0,0011*
	ДАДао, мм рт. ст.	86,5 [77,0; 94,0]	81,0 [76,0; 85,0]	0,0022*
	ПАДао, мм рт. ст.	44,0 [37,0; 49,0]	37,0 [35,0; 43,0]	0,0008*
	IAx, (%)	26,0 [17,0; 35,0]	21,0 [14,0; 24,0]	0,0460*
Ночные часы	САДао, мм рт. ст.	123,5 [113,0; 130,0]	111,0 [107,0; 117,0]	0,0015*
	ДАДао, мм рт. ст.	76,5 [68,0; 85,0]	73,0 [66,0; 75,0]	0,0124*
	ПАДао, мм рт. ст.	45,0 [37,0; 49,0]	41,5 [35,0; 45,0]	0,0264*
	AIx, (%)	28,0 [22,0; 36,0]	26,0 [16,0; 31,0]	0,0182*

Примечание: САДао — систолическое аортальное давление; ДАДао — диастолическое аортальное давление; ПАДао — пульсовое аортальное давление; AIx (augmentation index) — индекс аугментации; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
И ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель	До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
Инсулин, мкМЕ/мл	5,2 [3,5; 5,7]	4,6 [2,6; 5,3]	0,0822
ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	1,5 [1,0; 1,8]	1,3 [1,0; 1,7]	0,4165
ТГ/ХС ЛПВП > 1,37 у.е., n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)	0,2944
МИ, у.е.	5,0 [3,5; 7,4]	4,3 [3,1; 5,7]	0,0300*
МИ > 7,0 у.е., n (%)	8 (26,7)	3 (10,0)	0,0903
НОМА-IR, у.е.	1,4 [1,0; 3,2]	1,0 [0,6; 1,4]	0,0021*
НОМА-IR > 2 у.е., n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	0,1802
ФНО-α, пг/мл	7,6 [5,6; 9,7]	2,6 [1,8; 2,9]	0,0000*
ФНО-α > 6 пг/мл, n (%)	18 (60,0)	3 (10,0)	0,0001*
СРБ, мг/л	14,5 [12,7; 15,2]	7,6 [3,6; 11,0]	0,0002*
СРБ ≥ 3 мг/л, n (%)	30 (100,0)	27 (90,0)	0,1186

Примечание: ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; МИ — метаболический индекс; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — индекс инсулинорезистентности; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; СРБ — С-реактивный белок; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель	До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
СРПВэ, м/с	9,2 [8,4; 13,3]	8,8 [8,4; 11,5]	0,2289
СРПВм, м/с	11,6 [8,9; 13,9]	9,8 [8,4; 10,7]	0,0166*
СРПВ более 10 м/с:			
СРПВэ, n (%)	12 (40,0)	11 (36,7)	0,5000
СРПВм, n (%)	19 (63,3)	13 (43,3)	0,0977
СРПВ проба, м/с	10,2 [8,5; 15,1]	8,9 [8,2; 11,8]	0,0428*
Парадоксальная СРПВ проба, n (%)	16 (53,3)	8 (26,7)	0,0320*

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны: э — по сосудам эластического типа, м — по сосудам мышечного типа; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

с АГ 1–2-й степени на фоне терапии рамиприлом [29]. Также метаанализ 72 исследований (2005) продемонстрировал, что индапамид обладает наиболее выраженным антигипертензивным эффектом в отношении САД среди 16 антигипертензивных препаратов различных классов, и сравнимой с ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторами эффективностью в отношении ДАД [30]. В нашем исследовании комбинированная терапия рамиприлом и индапамидом тоже привела к снижению САД и ДАД в дневные и ночные часы, что способствовало достижению целевых значений АД у 100 % больных с АГ и НАЖБП.

Увеличение жесткости сосудистой стенки признано одним из важнейших предикторов сердечно-сосудистой смертности [17]. ИАПФ обладают вазодилатирующим эффектом, а также вызывают структурные изменения в артериальной стенке [31]. Так, для рамиприла продемонстрировано снижение жесткости артериальной стенки по данным СРПВ и AIx у больных с АГ 1–2-й степени в сравнении с доксазозином [32]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с АГ и перемежающейся хромотой прием рамиприла привел к значимому, по сравнению с плацебо, снижению СРПВ и улучшению качества жизни [33]. В свою очередь, прямое сосудистое воздействие индапамида связано со снижением перегрузки сосудистой стенки ионами натрия и снижением поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Одно из крупнейших исследований ONTARGET (2013) продемонстрировало, что применение рамиприла способствует улучшению функции эндотелия у пациентов с АГ и сахарным диабетом [34]. Полученные

нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии фиксированной комбинации рамиприла/индапамида на состояние стенки магистральных артерий, особенно мышечного типа, у больных АГ и НАЖБП при 24-недельном лечении. Также в нашей работе отмечается уменьшение доли пациентов с парадоксальной пробой, что может говорить о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции у лиц с АГ и НАЖБП при лечении комбинацией рамиприл/индапамид.

В литературе доказано, что ФНО- α , активируя провоспалительные пути, является главным медиатором повышения резистентности к инсулину [35]. Кроме этого, известно, что на фоне повышения уровня сывороточного ФНО- α нарушается регуляция липогенеза, что влечет за собой нарушение архитектоники печени и сосудистой стенки [36, 37]. Таким образом, при уменьшении выраженности системного воспаления можно ожидать улучшения показателей, характеризующих инсулинорезистентность и состояние сосудистой стенки. Полученные данные о снижении СРВ, ФНО- α , индексов инсулинорезистентности на фоне рекомендаций по нормализации массы тела и лечения рамиприлом/индапамидом у больных с АГ и НАЖБП подтверждают данные литературы о влиянии рамиприла на показатели хронического низкоинтенсивного воспаления [38].

Заключение

Прием фиксированной комбинации рамиприла и индапамида у пациентов с АГ и НАЖБП в течение 24 недель привел к стойкому снижению АД и ЦАД, как в дневные, так и в ночные часы. Отмечено снижение жесткости сосудистой стенки в сосудах мы-

шечного типа, что подтверждается данными измерения СРПВ и снижением АІх. На фоне лечения и рекомендаций по изменению образа жизни выявлено снижение выраженности абдоминального ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой группе. Также получены данные об уменьшении выраженности низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с АГ и НАЖБП и установлена достоверная корреляционная связь между снижением ФНО-α и повышением эластичности сосудистой стенки как мышечного, так и эластического типов.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено за счет средств гранта молодых ученых ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, приказ № 29-КО от 02.06.2020. / The study was carried out with the support of the grant for young scientists of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, No. 29-KO dated 02.06.2020.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Вертекс», Россия. Компания не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании. / The article was published with the financial support of JSC «Vertex», Russia. The company was not involved in obtaining the data and writing the article. The opinions of the authors may not be the same as those of the company.

Список литературы / References

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D. International society of hypertension global hypertension practice guidelines. 2020;75(6):1334–1357.
2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–1994.
3. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVDRE. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
5. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemniye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
6. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/18196446.2016.12.4424429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/18196446.2016.12.4424429. In Russian].
7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А., Тыщенко И. А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мульти-системное заболевание. Вестник ВолгГМУ. 2016;2(58):8–14. [Statsenko ME, Turkina SV, Kosivtsova MA, Tyshchenko IA. Nonalcoholic fatty liver disease as a multisystem disease. *Bulletin of VolgGMU*. 2016;2(58):8–14. In Russian].
8. Пальгова Л. К., Барановский А. Ю., Ушакова Т. И., Юркина А. С., Блинов Д. В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2017;12(2):118–135. [Palgova LK, Baranovsky AYU, Ushakova TI, Yurkina AS, Blinov DV. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia. 2017;12(2):118–135. In Russian].
9. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J*. 2013;6(6):325–330. doi:10.4066/AMJ.2013.1648
10. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Eur J Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(9):979–985. doi:10.1097/meg.0000000000001191
11. Ono M, Ochi T, Muneke K, Ogasawara M, Hirose A, Nozaki Y et al. Angiotensinogen gene haplotype is associated with the prevalence of Japanese non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2011;41(12):1223–1229. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00883
12. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. 2014;60(5):1040–1045. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.009
13. Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17932–17940. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17932
14. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511–540. doi:10.1007/5584_2016_90
15. Бойцов С. А., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Кругликова А. С., Ткачева О. Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):91–97. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-91-97 [Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Kruglikova AS, Tkacheva ON. Insulin resistance:

good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(4):91–97. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-91-97. In Russian].

16. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3752. doi:10.15829/1560-4071-2020-3752 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes. *Russ J Cardiol*. 2020;25(4):3752. doi:10.15829/1560-4071-2020-3752. In Russian].

17. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016;15(2):4–19. doi: 10.15829/1728-8800-216-2-4-19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-216-2-4-19. In Russian].

18. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304 [Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. The influence of non-alcoholic fatty liver disease on indicators of arterial stiffness and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. In Russian].

19. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Тыщенко И. А., Туровец М. И. Вариабельность сердечного ритма и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапия*. 2021;2:85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85-93 [Statsenko ME, Streltsova AM, Tyschenko IA, Turovets MI. Heart rate variability and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Therapy*. 2021;2:85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85-93. In Russian].

20. Soares Sturzeneker MC, Precoma DB, Noronha L, Olandoski M, Broday GA, Scheidt BJ et al. Potential benefits of antihypertensive therapy in NAFLD: results from an experimental model. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl.2):ehaa946.2782. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.2782

21. Borém LMA, Neto JFR, Brandi IV, Lelis DF, Santos SHS. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. *Hypertens Res*. 2018;41(6):394–405. doi:10.1038/s41440-018-0040-6

22. Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79 2019;18(5):74–79. [Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, Polyakov VY. Risk factors for cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease with polymorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79 2019. In Russian].

23. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-

сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. In Russian].

24. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Tikhonov IN, Shirokova YN, Buyeverov AO et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. In Russian].

25. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006;6:33–38. doi:10.1186/1471-230X-6-33

26. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. doi:10.1002/hep.21496

27. Илюхин О. В., Лопатин Ю. М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. *Вестник ВолгГМУ*. 2006;1(17):3–8. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-3-8 [Ilyukhin OV, Lopatin Yu M. Pulse wave velocity and elastic features of magistral arteries: factors, affecting their mechanical properties and possibilities of their diagnostic evaluation. *J Volgograd State Medical University*. 2006;1(17):3–8. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-3-8. In Russian].

28. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11. In Russian].

29. Kaplan NM. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. *Clin Therapeut*. 1996;18(4):658–670. doi:10.1016/s0149-2918(96)80216-5

30. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(2):131–140. doi:10.2165/00129784-200505020-00007

31. Heeneman S, Sluimer JC, Mat JAP, Daemen MJ. Angiotensin converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res*. 2007;101(5):441–454. doi:10.1161/circresaha.107.148338

32. Jekell A, Kahan T. The usefulness of a single arm cuff oscillometric method (Arteriograph) to assess changes in central aortic blood pressure and arterial stiffness by antihypertensive treatment: results from the Doxazosin-Ramipril Study. *Blood Press*. 2017;27(2):88–98. doi:10.1080/08037051.2017.1394791

33. Shahin Y, Cockcroft JR, Chetter IC. Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. 2013;100(9):1154–1163. doi:10.1002/bjs.9198

34. Викулова О. К., Шестакова М. В. Исследование ONTARGET: Телмисартан не уступает по эффективности

рампиприлу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений/сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2008;11(2):86–87. doi:10.14341/2072-0351-5768 [Vikulova OK, Shestakova MV. ONTARGET: Telmisartan is non-inferior versus Ramipril in high-risk patients and diabetes mellitus. Diabetes Mellitus. 2008;11(2):86–87. doi:10.14341/2072-0351-5768. In Russian].

35. Ajmal MR, Yaccha M, Malik MA, Rabbani MU, Ahmad I, Isalm N et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- α . Indian Heart J. 2014;66(6):574–579. doi:10.1016/j.ihj.2014.08.006

36. Zhu Z, Li S. Association between tumor necrosis factor- α and the risk of hepatic events: a Median 3 Years Follow-Up Study. Hepat Mon. 2018;18(7):e65537. doi:10.5812/hepatmon.65537

37. Niederreiter L, Tilg H. Cytokines and fatty liver diseases. Liver Res. 2018;2:14–20. doi:10.1016/j.livres.2018.03.003

38. Urhan Küçük M, Sucu N, Şahan Firat S, Aytacıoğlu BN, Vezir Ö, Bozali C et al. Role of ACE I/D gene polymorphisms on the effect of ramipril in inflammatory response and myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass grafts. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(12):1443–1451. doi:10.1007/s00228-014-1751-5

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3306-0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Стрельцова Анастасия Михайловна — аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9016-3011, e-mail: nastyc03@mail.ru;

Деревянченко Мария Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6232-4583, e-mail: derevjanchenko@gmail.com.

Author information

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research, Head, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-3306-0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Anastasia M. Streltsova, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0001-9016-3011, e-mail: nastyc03@mail.ru;

Maria V. Derevyanchenko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-6232-4583, e-mail: derevjanchenko@gmail.com.