

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1:616.36

## Органопротективные свойства комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

**М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Волгоградский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Волгоград, Россия

**Контактная информация:**  
Стаценко Михаил Евгеньевич,  
ФГБОУ ВО ВолГМУ  
Минздрава России,  
д. 1, пл. Павших борцов,  
Волгоград, Россия, 400131.  
Тел.: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.  
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию  
18.10.21 и принята к печати 02.12.21.*

### Резюме

**Цель исследования** — оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на структурно-функциональное состояние сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени у больных артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (Fatty liver index (FLI) > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты. После этого 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 и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю). Проводили клиническое обследование, измерение «офисного» артериального давления (АД), суточного мониторирования АД (СМАД), центрального АД (ЦАД), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), эхокардиографии и вариабельности сердечного ритма. Также оценивали функциональное состояние почек и структурно-функциональное состояние печени до и после лечения. **Результаты.** На фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (в средней суточной дозировке  $4,04 \pm 1,24$  и  $1,01 \pm 0,31$  мг соответственно) у больных АГ и НАЖБП достигнуты целевые значения АД. При оценке СМАД установлено статистически значимое снижение как систолического, так и диастолического АД в дневные и ночные часы. Кроме того, применение комбинированной терапии привело к снижению ЦАД и индекса аугментации. В процессе лечения также отмечались уменьшение жесткости артериальной стенки в сосудах мышечного типа ( $p = 0,0166$ ) и снижение числа пациентов с парадоксальной пробой ( $p = 0,0320$ ), что говорит об уменьшении эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. При оценке функционального состояния почек через 6 месяцев антигипертензивной терапии отмечено увеличение клиренса креатинина (Кокрофт–Голт) после

проведенного лечения ( $p = 0,0439$ ), но не отмечено повышения скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) ( $p = 0,1617$ ). Отмечены изменения структурно-функциональных показателей сердца: повысилась фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ( $p = 0,0398$ ), уменьшились толщина задней стенки ЛЖ ( $p = 0,0457$ ), конечно-систолический размер ( $p = 0,0286$ ), относительная толщина стенки ( $p = 0,0419$ ) и индекс массы миокарда ЛЖ ( $p = 0,0002$ ). При оценке вариабельности ритма сердца выявлена положительная динамика показателей (уменьшилось число пациентов с  $SDNN < 50$  ( $p < 0,0001$ ) и вырос показатель  $RMSSD$  ( $p < 0,0001$ )), что говорит об уменьшении тонуса симпатической регуляции и увеличении парасимпатического тонуса на фоне проведенного лечения. Это подтверждается значимым увеличением пациентов с нормотоническим типом вегетативной реактивности. На фоне полугодовой комбинированной терапии рамиприлом/индапамидом и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни и снижению массы тела снизились расчетные индексы стеатоза ( $p = 0,0278$ ) и фиброза печени ( $p = 0,0166$ ). **Заключение.** Комбинированная антигипертензивная терапия рамиприлом и индапамидом хорошо переносится пациентами, обладает высокой антигипертензивной эффективностью и демонстрирует органопротективные свойства в отношении органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, антигипертензивная терапия, скорость распространения пульсовой волны, рамиприл, индапамид, органопротекция, центральное аортальное давление, вариабельность сердечного ритма, индекс аугментации, суточное мониторирование артериального давления

*Для цитирования:* Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Органопротективные свойства комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):591–601. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-591-601

---



---

## Organoprotective properties of combination therapy with ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease

M. E. Statsenko, A. M. Streltsova, M. I. Turovets  
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Corresponding author:**  
Mikhail E. Statsenko,  
Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov sqr., Volgograd,  
400131 Russia.  
Phone: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.  
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Received 18 October 2021;  
accepted 2 December 2021.*

---



---

### Abstract

**Objective.** To assess the effect of combined antihypertensive therapy with ramipril and indapamide on the structural and functional state of the heart, blood vessels, kidneys, autonomic nervous system and liver in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Design and methods.** We performed a prospective controlled study including 30 patients with hypertension (HTN) stages I–II, 1–2 degrees with NAFLD (fatty liver index (FLI) > 60) aged 45 to 65 years. Five-seven days before the initial examination, patients discontinued antihypertensive drugs, after the washout period one of the fixed combinations of ramipril

(2,5/5 mg/day) and indapamide (0,625/1,25 mg) was prescribed depending on the required dosage and recommendations on lifestyle changes and weight loss were given. Clinical examination, measurement of “office” blood pressure (BP), ambulatory BP monitoring (ABPM), central aortic pressure (CAP), pulse wave velocity (PWV), echocardiography and heart rate variability assessment were performed. The functional state of the kidneys and the structural and functional state of the liver were also assessed before and after treatment. **Results.** After 24-week therapy with a fixed combination of ramipril and indapamide (an average dosage  $4,04 \pm 1,24$  and  $1,01 \pm 0,31$  mg, respectively) target BP levels was achieved. According to ABPM, both daytime and nocturnal systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) decreased. In addition, CAP (SBPao, DBPa) and augmentation index decreased. There was also a decrease in the stiffness of the arterial wall in muscle-type vessels (PWVm) ( $p = 0,0166$ ) and in the number of patients with paradoxical test ( $p = 0,0320$ ). There was a significant increase in creatinine clearance (Cockcroft–Gault) after treatment ( $p = 0,0439$ ) with no increase in glomerular filtration rate (CKD-EPI) ( $p = 0,1617$ ). There was a significant change in the structural and functional indicators of the heart: increased left ventricular (LV) ejection fraction ( $p = 0,0398$ ), decreased LV posterior wall thickness ( $p = 0,0457$ ), LV end-systolic diameter ( $p = 0,0286$ ), relative wall thickness ( $p = 0,0419$ ) and LV myocardial mass index ( $p = 0,0002$ ). There was a decrease in SDNN  $< 50$  ( $p < 0,0001$ ) and increase in RMSSD ( $p < 0,0001$ ), which indicates a decrease in the sympathetic activity and an increase in parasympathetic regulation. Also the number of patients with normotonic type of autonomic reactivity in the orthostatic test increased after treatment (12 (24,0%) vs 19 (63,3%),  $p = 0,0456$ ). The liver function and structure also improved showing decrease in total bilirubin ( $p = 0,0038$ ) and gamma-glutamyltransferase ( $p = 0,0498$ ), as well as the indices of liver steatosis ( $p = 0,0278$ ) and fibrosis ( $p = 0,0166$ ). **Conclusions.** Thus, combined antihypertensive therapy with ramipril and indapamide is well tolerated by patients, highly effective and demonstrates organoprotective properties regarding the heart, blood vessels, kidneys, autonomic nervous system and liver.

**Key words:** hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, antihypertensive therapy, pulse wave velocity, ramipril, indapamide, organoprotection, central aortic pressure, heart rate variability, augmentation index, 24-hour blood pressure monitoring

*For citation: Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. Organoprotective properties of combination therapy with ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):591–601. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-591-601*

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одну из ведущих позиций среди неинфекционных заболеваний, признана самостоятельным фактором риска других сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, почечных заболеваний и значительно повышает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [1, 2].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последнее десятилетие также заняла одно из первых мест среди заболеваний печени по всему миру [3]. Ожидается, что рост числа больных с ожирением и метаболическим синдромом, а также отсутствие единых доказанных методов лечения НАЖБП приведут к еще более высоким темпам распространения данного заболевания среди разных возрастных групп [4, 5]. Общие звенья патогенеза, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентность, данные о высокой вероятности совместного развития эссенциальной АГ и НАЖБП приводят к росту числа больных с сочетанной патологией [6–9]. Нарушения функции и структуры печени могут способствовать изменению течения сердечно-со-

судистых заболеваний, в том числе АГ. Поэтому улучшение структурно-функционального состояния печени является одной из задач в терапии больных АГ и НАЖБП.

Повышенное артериальное давление (АД) способствует развитию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и ремоделированию сердца, а также ведет к росту жесткости магистральных артерий, что признано неблагоприятными прогностическими признаками и увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий [1]. Ряд исследований говорят, что наличие НАЖБП также снижает эластичность магистральных артерий и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [10–12].

Взаимоотношения между АГ и поражением почек носят многогранный характер. АГ может быть как причиной, так и следствием повреждения почек. В то же время даже незначительное снижение функции почек связано с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний и смертности независимо от других факторов риска [13].

Кроме того, у пациентов с АГ наблюдается дисбаланс работы вегетативной нервной системы с развитием симпатикотонии, что рассматривается, с од-

ной стороны, как часть патогенеза АГ, а с другой — как фактор риска развития осложнений [14].

Все вышесказанное диктует необходимость поиска варианта терапии, который будет обладать не только антигипертензивными свойствами, но и оказывать благоприятное влияние на структурно-функциональное состояние сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени у пациентов с АГ и НАЖБП.

В современных клинических рекомендациях отсутствуют данные о фенотипе больного АГ и НАЖБП, но для других групп коморбидных пациентов одной из основных комбинаций антигипертензивной терапии предложен вариант совместного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика [1, 2].

В доступных источниках мы не обнаружили данных, посвященных всестороннему изучению органопротективных свойств фиксированной комбинации рамиприла и индапамида у пациентов с АГ и НАЖБП.

Таким образом, **целью исследования** являлась оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на структурно-функциональное состояние сердца, а также сосудов, почки, вегетативную нервную систему и печень у больных АГ и НАЖБП.

### Материалы и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (индекс стеатоза печени (Fatty liver index, FLI) > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

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). На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP).

За 5–7 дней до первичного обследования включенным в исследование больным отменяли антигипертензивные препараты. 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®, АО ВЕРТЕКС, Россия)

и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю). При необходимости в процессе лечения 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 [5].

При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование: сбор анамнеза, измерение «офисного» АД, антропометрических показателей. Суточное мониторирование АД (СМАД) и центральное аортальное давление (ЦАД) оценивали с помощью комплекса VPLab и программного обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Определяли следующие параметры: среднесуточные, дневные и ночные значения систолического АД (САД и САДао), диастолического АД (ДАД и ДАДао), пульсового аортального давления (ПАДао) и индекса аугментации (IAx). В исследовании включались протоколы СМАД и ЦАД с валидностью более 70%.

Эластичность стенки магистральных артерий измеряли с использованием аппарата «Поли-Спектр-8/Е» с модулем скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (Нейрософт, Россия). Сфигмографию на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегменте проводили для оценки СРПВ в сосудах эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов. Для анализа функционального резерва мышечного сегмента выполняли трехминутную компрессионную пробу (СРПВ проба) [15].

Структурно-функциональные параметры сердца анализировали методом эхокардиографии на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) была рассчитана по формуле Американского общества эхокардиографии (ASE):  $ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times [(МЖПд + КДР + ТЗСЛЖд) \times 3 - КДР \times 3] + 0,6$ , где МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР — конечно-диастолический размер. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле:  $ОТС = ТЗСЛЖд \times 2 / КДР$ . Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (г/м<sup>2</sup>) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Stela) (норма для женщин до 95 г/м<sup>2</sup>, для мужчин до 115 г/м<sup>2</sup>) [16].

Анализ вариабельности сердечного ритма производился с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с компьютерным модулем «ВНС–Спектр» (Нейрософт, Россия) по последовательности RR интервалов в течение 20 минут с вычислением стандартных временных и спектральных характеристик в соответствии с методическими рекомендациями Р. М. Баевского и соавторов (2001) [17].

Также проведена оценка структурно-функциональных показателей печени до и после лечения: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатамино-трансфераза (АсАТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза. Для определения стеатоза и фиброза печени использовали расчет индекса стеатоза печени (Fatty Liver Index, FLI) [18] и индекс фиброза печени (NAFLD fibrosis score, NFS) [19].

Статистический анализ проведен с применением непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной статистики применяли медиану (Me) с нижней и верхней квартилями [IQR]. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона (для количественных значе-

ний), точный критерий Фишера (для качественных переменных). По результатам р-значения  $\leq 0,05$  различие в группе считали статистически значимым.

### Результаты

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

При оценке СМАД (табл. 2), установлено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД в дневные и ночные часы. Также уменьшилась доля пациентов с неблагоприятным типом суточного индекса (non-dipper).

Кроме того, 24-недельное применение комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом привело к снижению ЦАД (САДао, ДАДао, ПАДао), а также индекса аугментации IАх (табл. 3).

В процессе лечения отмечалось снижение жесткости артериальной стенки в сосудах мышечного типа (СРПВм) (11,6 [8,9; 13,9] против 9,8 [8,4; 10,7] м/с,  $p = 0,0166$ ) и уменьшение числа пациентов с парадоксальной пробой (16 (53,3%) против 8 (26,7%),  $p = 0,0320$ ), что говорит о нарушении эндотелиальной функции у данной категории больных.

При оценке функционального состояния почек отмечено увеличение клиренса креатинина (Ко-

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 <sup>2</sup>	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 <sup>-1</sup>	71,0 [67,0; 77,0]
ПАД, мм рт. ст.	60,0 [55,0; 69,0]
Курение табака, n (%)	13 (43,3)

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

**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
День	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*
Ночь	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
	Overdipper, n (%)	—	3 (10,0)	0,1186
	Nightpeaker, n (%)	3 (10,0)	3 (10,0)	1,000
	Nondipper, n (%)	18 (60,0)	9 (30,0)	0,0185*
СИ ДАД	Dipper, n (%)	18 (60,0)	21 (70,0)	0,2944
	Overdipper, n (%)	—	—	—
	Nightpeaker, n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)	0,2944
	Nondipper, n (%)	—	—	—

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

**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
День	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*
Ночь	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*
	IAx, %	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; \* — статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ).

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА 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
ФВ ЛЖ, %	67,0 [59,0–69,0]	68,5 [64,0–72,0]	0,0398*
ФВ ЛЖ < 50%, n (%)	3 (10,0)	0 (0,0)	0,1186
ТЗСЛЖ, см	11,0 [10,0–12,5]	10,0 [9,5–10,5]	0,0457*
МЖП, см	12,0 [11,0–12,5]	11,8 [11,0–12,5]	0,9713
КСР, см	29,0 [27,0–34,0]	27,0 [25,0–31,0]	0,0286*
КДР, см	45,5 [43,0–48,0]	44,5 [41,0–46,0]	0,4973
ОТС	0,51 [0,46–0,58]	0,45 [0,42–0,48]	0,0419*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	135,5 [129,0–142,0]	115,0 [113,0–140,0]	0,0002*
ИММЛЖ > 95 г/м <sup>2</sup> у женщин и > 115 г/м <sup>2</sup> у мужчин, n (%)	27 (90,0)	20 (66,7)	0,0287*
IVRT, м/сек	107,5 [100,0–120,0]	102,5 [100,0–120,0]	0,2942
Е/А	1,2 [0,7–1,3]	1,1 [0,7–1,3]	0,6436
DT, мс	200 [190–210]	195 [180–215]	0,8977

**Примечание:** ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; ОТС — относительная толщина стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; IVRT — время изоволюметрического расслабления; Е/А — соотношение пиков трансмитрального кровотока; DT — время диастолы.

крофт–Голт) после проведенного лечения (73,5 [57,0; 87,0] против 78,5 [62,0; 98,0] мл/мин,  $p = 0,0439$ ), однако статистически значимого повышения скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) выявлено не было (64 [53,0; 71,0] против 69 [60,0; 78,0] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,1617$ ).

Динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, представлена в таблице 4. После лечения повысилась фракция выброса (ФВ) ЛЖ ( $p = 0,0398$ ), понизились ТЗСЛЖ ( $p = 0,0457$ ), конечно-систолический размер ( $p = 0,0286$ ), относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ ( $p = 0,0419$ ) и ИММЛЖ ( $p = 0,0002$ ). Также уменьшилась доля как мужчин, так и женщин с ИММЛЖ больше принятых пороговых значений, отражающих наличие гипертрофии миокарда ЛЖ ( $p = 0,0287$ ).

При оценке вариабельности ритма сердца отмечается положительная динамика показателей после проведения ортостатической пробы. Так, уменьшилось число пациентов с SDNN < 50 (30 (100,0%) против 15 (50,0%),  $p < 0,0001$ ) и вырос показатель RMSSD (26,5 (14,0; 45,0) против 32,0 (24,0; 58,0),  $p < 0,0001$ ), что говорит об уменьшении тонуса симпатической регуляции и увеличении парасимпатической регуляции на фоне проведенного лечения. Также статистически больше стало пациентов с нор-

мотоническим типом вегетативной реактивности в ответ на ортостатическую пробу в исследуемой группе (12 (24,0%) против 19 (63,3%),  $p = 0,0456$ ).

На фоне комбинированной полугодовой терапии рамиприлом/индапамидом снизились показатели общего билирубина (10,8 [9,1; 15,2] против 9,3 [8,7; 10,3] мкмоль/л,  $p = 0,0038$ ) и ГГТП (29,6 [19,0; 47,5] против 18,4 [10,1; 25,2] Ед/л,  $p = 0,0498$ ), а также расчетные индексы стеатоза (FLI) (82 [75; 93] против 77,5 [68; 79] ед.,  $p = 0,0278$ ) и фиброза печени (NFS) (–1,8[–2,1; –1,5] м/с против –2,3 [–2,9; –1,7] ед.,  $p = 0,0166$ ). Кроме того, снизилось число пациентов с АлАТ > 40 Ед/л (5 (16,7%) против 0,  $p = 0,0261$ ).

За весь период наблюдения нежелательные явления в процессе терапии фиксированной комбинацией рамиприлом и индапамидом зарегистрированы не были.

### Обсуждение

24-недельная комбинированная терапия рамиприлом и индапамидом (Консилар-Д24®) показала высокую антигипертензивную эффективность, безопасность и хорошую переносимость среди пациентов с АГ и НАЖБП.

В ряде крупных исследований установлено, что рамиприл и индапамид являются высокоэффективными средствами для снижения САД и ДАД как

в дневные, так и в ночные часы, что также было подтверждено в нашей работе согласно динамике показателей СМАД и офисного измерения АД [26, 27]. Уменьшилось число пациентов с неблагоприятным видом суточного индекса (non-dipper), что говорит о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [20]. Кроме того, статистически значимо уменьшилось ЦАД, которое, по мнению ряда авторов, является более информативным в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем показатели АД на плечевой артерии [21, 22]. В исследованиях HOPE и MICRO-HOPE рамиприл в сравнении с плацебо не только приводил к нормализации АД у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, но и снижал риск фатальных осложнений за счет ангио- и нефропротективных свойств [23]. В отношении индапамида также ряд работ демонстрируют его органопротективные свойства. Так, в исследовании МИНОТАВР, которое включало в себя пациентов с метаболическим синдромом и АГ, индапамид показал себя как препарат, обладающий доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием [24, 25]. Кроме того, в других исследованиях его применение способствовало значительному снижению высокой вариабельности АД, скорости пульсовой волны и ЦАД [26, 27].

Полученные нами данные об уменьшении гипертрофии ЛЖ на фоне приема рамиприла и индапамида свидетельствуют о кардиопротективных свойствах данной комбинации препаратов, что подтверждается рядом исследований [28, 29]. Так, R. E. Foster и соавторы (1998) в своей работе показали, что применение рамиприла у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда привело к выраженному уменьшению ИММЛЖ [30], а у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие высокого уровня АД способствовало уменьшению ТЗСЛЖ [31].

В исследуемой группе больных АГ и НАЖБП после 24-недельного применения фиксированной комбинации рамиприла и индапамида отмечено повышение клиренса креатинина, что говорит о ренопротективном эффекте. Также отмечено уменьшение индекса аугментации и СРПВ по сосудам мышечного типа, что свидетельствует об увеличении эластичности сосудистой стенки, а значит, и об ангиопротективных свойствах данной комбинации. Кроме того, снижение числа пациентов с парадоксальной пробой отражает уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции.

Изучение вариабельности сердечного ритма позволяет оценить нейровегетативный дисбаланс, который признается одним из наиболее ранних

и чувствительных осложнений, развивающихся у больных АГ [32–34]. В литературе представлены данные, в которых ИАПФ оказывали положительное влияние на показатели вариабельности сердечного ритма у больных АГ, снижая степень симпатикотонии, что также подтверждено и в нашем исследовании [35].

Известно, что ИАПФ — неоднородная группа лекарственных средств, отличающихся по разнообразным характеристикам, в том числе по липо- и гидрофильности. Рамиприл относится к высоколипофильным лекарственным веществам, что способствует блокированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровне адипоцитов [36]. Таким образом, у больных АГ и НАЖБП рамиприл обладает не только выраженным антигипертензивным эффектом, но и, благодаря влиянию на инсулинорезистентность и системное воспаление (компоненты патогенеза НАЖБП), оказывает благоприятное действие на структурно-функциональное состояние печени [37, 38].

Ранее установлено, что фиброз печени связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний и макрососудистыми осложнениями [39, 40], а повышение ГГТП увеличивает выраженность эндотелиальной дисфункции и риск распространенного атеросклероза у больных АГ [41, 42]. Комбинированная терапия рамиприлом и индапамидом в течение 24 недель способствовала снижению выраженности фиброза печени и активности ГГТП, что уменьшало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у больных АГ и НАЖБП.

#### *Ограничения исследования*

В исследовании отсутствовала контрольная группа, что является ограничением исследования. Эффект терапии оценивался по анализу показателей до и после проводимого лечения на одной группе пациентов.

#### **Заключение**

Лечение фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида в течение 24 недель привело к достижению целевых значений АД, снижению АД и ЦАД, как днем, так и ночью и уменьшению числа пациентов с неблагоприятным типом суточного индекса (non-dipper). Также уменьшились индекс аугментации и скорость пульсовой волны по сосудам мышечного типа, что говорит о снижении жесткости сосудистой стенки магистральных артерий, а значит и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП. Уменьшение числа пациентов с парадоксальной пробой свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции в результате проведенного лечения.



Кроме того, отмечалась положительная динамика в показателях, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда: увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ. Установлено благоприятное влияние изученной терапии рамиприлом и индапамидом на функцию почек. Также в процессе 24-недельного лечения наблюдаются снижение тонуса симпатической активности, увеличение парасимпатической активности в ответ на ортостатическую пробу и рост числа пациентов с нормотоническим типом вегетативной реактивности.

Получены данные о снижении уровня ГГТП, расчетных показателей стеатоза и фиброза печени на фоне терапии рамиприлом и индапамидом, а также соблюдении рекомендаций по изменению образа жизни и снижению массы тела, что способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП.

В заключение, фиксированная комбинированная антигипертензивная терапия рамиприлом и индапамидом хорошо переносится пациентами с АГ и НАЖБП, является высокоэффективной и проявляет клинически значимые органопротективные свойства в отношении сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени.

#### Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет средств гранта молодых ученых ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, приказ 29-КО от 02.06.2020. / The study was carried out with the support of the grant of young scientists of Volgograd State Medical University, order 29-KO of 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 Vertex JSC, Russia. The company was not involved in obtaining the data and writing the article. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

#### Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian]

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

3. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3):531–544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033

4. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin Med. 2018;18(3):245–250. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-245

5. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. In Russian].

6. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

7. 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

8. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(9):979–985. doi:10.1097/meg.0000000000001191

9. Ono M, Ochi T, Munekage 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

10. Villela-Nogueira C, Leite N, Cardoso C, Salles G. NAFLD and increased aortic stiffness: parallel or common pathophysiological mechanisms? Int J Mol Sci. 2016;17(4):460. doi:10.3390/ijms17040460

11. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankeo A, Rattanawong P, Wijarnpreecha K, Upala S. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(9):e28–e35. doi:10.1097/meg.0000000000000909

12. 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. Arkhiv Vnutrennei Meditsiny = Russian Archive of Internal Medicine. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. In Russian].

13. Чихладзе Н. М., Чазова И. Е. Артериальная гипертензия и почки. Consilium Medicum. 2015;17(10):8–12. doi:10.26442/2075-1753\_2015.10.8-12 [Chikhladze NM, Chazova IE. Arterial hypertension and the kidney. Consilium Medicum. 2015;17(10):8–12. doi:10.26442/2075-1753\_2015.10.8-12. In Russian].

14. Шляхто Е. В., Конради А. О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003;9(3):81–88. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Causes and consequences of activation of the sympathetic nervous system in arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2003;9(3):81–88. In Russian].
15. 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 ВолГМУ. 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. Vestnik VolIGMU = Bulletin of Volgograd State Medical University. 2006;1(17):3–8. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-3-8. In Russian].
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233–270. doi:10.1093/ehjci/jev014
17. Баевский П. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалецкий П. Я., Кукушкин Ю. А. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001;24:65–87. [Baevsky RM, Ivanov GG, Chireikin LV, Gavrilyushkin AP, Dovgalevskiy PY, Kukushkin YuA et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 2001;24:65–87. In Russian].
18. 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
19. 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
20. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis. Circulation. 2020;142(19):1810–1820.
21. Бойцов С. А. Следствия и уроки исследования ASCOT. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(6):91–97. [Boytsov SA. ASCOT study: consequences and lessons. Cardiovasc Ther Preve. 2007;6(6):91–97. In Russian].
22. Wójtowicz J, Lempicka A, Łuczyński W, Szczepański W, Zomerfeld A, Semeran K et al. Central aortic pressure, arterial stiffness and echocardiographic parameters of children with overweight/obesity and arterial hypertension. Adv Clin Exp Med. 2017;26(9):1399–404. doi:10.17219/acem/65485
23. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355(9200):253–259. doi:10.1016/S0140-6736(99)12323-7
24. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(2):81–88. [Chazova IE, Mychka VB. Open, multicenter, randomized, scientific and practical program MINOTAUR: intermediate analysis of results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(2):81–88. In Russian].
25. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19(6):637–645. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
26. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens. 2006;19(1):113–21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027
27. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. Hypertension. 2001;38(4):922–26. doi:10.1161/hy1001.095774
28. Стаценко М. Е., Щербакова Т. Г., Беленкова С. В., Спорова О. Е. Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста: возможности кардионепротекции и влияние на качество жизни. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(5):22–28. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-5-22-28 [Statsenko ME, Shcherbakova TG, Belenkova SV, Sporova OE. Long-term therapy with indapamide in elderly and senile patients with hypertension: cardiorenoprotective effects and influence on quality of life. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;5(5):22–28. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-5-22-28. In Russian].
29. Стаценко М. Е., Щербакова Т. Г., Спорова О. Е., Беленкова С. В., Калашникова Ю. В. Эффективность лечения артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2008;6(6):27–32. [Statsenko ME, Shcherbakova TG, Sporova OE, Belenkova SV, Kalashnikova Yu V. Arterial hypertension treatment effectiveness in elderly patients. Russian Journal of Cardiology. 2008;6(6):27–32. In Russian].
30. Foster RE, Johnson DB, Barilla F, Blackwell GG, Orr R, Roney M et al. Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. Am Heart J. 1998;136(2):269–275. doi:10.1053/hj.1998.v136.89405
31. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, Bosch J, Sullivan B, Tanser P et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12):2200–2206. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.073
32. Brown L, Karmakar C, Gray R, Jindal R, Lim T, Bryant CJ. Heart rate variability alterations in late life depression: a meta-analysis. J Affect Disord. 2018;235:456–466. doi:10.1016/j.jad.2018.04.071
33. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016;64:288–310. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.007
34. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Тыщенко И. А., Туровец М. И. Variability сердечного ритма и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапия. 2021;85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85–93 [Statsenko ME, Streltsova AM, Tishchenko IA, Turovets I. Heart rate variability and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. Terapiya = Therapy. 2021;85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85–93. In Russian].
35. Кляшев С. М., Кляшева Ю. М., Рычков А. Ю., Кузьмина Е. Н., Близнякова Е. В. Влияние эналаприла на состояние кардиореспираторной системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и артериальной гипертензией. Вестник аритмо-

гии. 2001;2:26–9. [Klyashev SM, Klyasheva YuM, Rychkov AYu, Kuzmina EN, Bliznyakova EV. The effect of enalapril on the state of the cardiorespiratory system in patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive bronchitis and arterial hypertension. *Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 2001;2:26–9. In Russian].

36. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129–137. doi:10.1016/j.mena.2016.08.009

37. Zidek W, Schrader J, Lüders S, Matthaei S, Hasslacher C, Hoyer J et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:1. doi:10.1186/1475-2840-11-1

38. Mitrovic V, Klein HH, Krekel N, Kreuzer J, Fichtlscherer S, Schirmer A et al. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with documented atherosclerosis. *Z Kardiol*. 2005;94(5):336–342. doi:10.1007/s00392-005-0222-5

39. Lombardi R, Airaghi L, Targher G, Serviddio G, Maffi G, Mantovani A et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2020;40(2):347–354. doi:10.1111/liv.14274

40. Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, Itakura Y, Inada K, Kirino S et al. Liver fibrosis and fatty liver are independently associated with cardiovascular disease risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(10):2960–2966. doi:10.1111/jgh.15589

41. Perticone M, Maio R, Caroleo B, Sciacqua A, Suraci E, Gigliotti S et al. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase concentration predicts endothelial dysfunction in naïve hypertensive patients. *Biomedicines*. 2020;8(7):207. doi:10.3390/biomedicines8070207

42. Spoto B, D'Arrigo G, Tripepi G, Bolignano D, Zoccali C. Serum gamma-glutamyltransferase, oxidized LDL and mortality in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(5):1393–1397. doi:10.1007/s40520-019-01391-4

#### Информация об авторах

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

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

Туровец Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реанимации, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, e-mail: turovets\_aro@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0793-5098.

#### Author information

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DSc, 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;

Mikhail I. Turovets, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Transfusiology and Emergency Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0003-0793-5098, e-mail: turovets\_aro@mail.ru.