

Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта

Осипова О. А.¹, Гостева Е. В.², Белоусова О. Н.¹, Горелик С. Г.¹, Ключников Н. И.^{1,3},
Лыков Ю. А.¹, Хачатуров А. Н.², Букатов В. В.¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород; ²ФГАОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко». Воронеж; ³БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8». Воронеж, Россия

Цель. Сравнительный анализ влияния фармакотерапии бета-адреноблокаторами (бисопролол и небиволол) на динамику маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) после перенесенного ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 75 больных с ГБ, поступившие в стационар в остром периоде ИИ. Средний возраст больных — 67±6 лет. Средний балл по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — 7±3. Длительность наблюдения — 6 мес. Контрольная группа — 20 человек пожилого возраста с ГБ без ИМ в анамнезе. Пациенты разделены на группы по признаку медикаментозной терапии: первая (n=38) получала бисопролол; вторая (n=37) — небиволол. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISAKit, США). Ультразвуковое (УЗ) исследование сосудов проводили на УЗ-сканере LOGIQP9 (GE) по методу Celermajer.

Результаты. При применении небиволола в течение 6 мес. выявлено снижение уровня ММП-9 на 30,2% (p<0,01), ТИМП-1 — на 15,6% (p<0,05); при приеме бисопролола уровень ММП-9 снизился на 14,5% (p<0,05), ТИМП-1 — не изменился. При межгрупповом сравнении установлено, что при применении небиволола снижение уровня ММП-9 на 15,7% (p<0,05), ТИМП-1 на 9,7% (p<0,05), ММП-9/ТИМП-1 на 7,8% (p<0,05) выше чем на фоне бисопролола. Через 6 мес. фармакотерапии бисопрололом отмечено снижение доли больных, имеющих значительную степень дисфункции эндотелия

(ДЭ) на 7,9% (p<0,05). Двое больных из группы принимавших небиволол, перешли в категорию незначительной ДЭ, количество больных с умеренной ДЭ увеличилось на 19% (p<0,01), значительной ДЭ — уменьшилось на 24,4% (p<0,01).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что бета-адреноблокатор небиволол в средней дозе 8,55±1,75 мг/сут. достоверно снижает фиброз сосудистой стенки, нормализует соотношение маркеров синтеза и деградации коллагена, улучшает вазодилатирующие свойства эндотелия плечевой артерии по сравнению с бисопрололом у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, фиброз, дисфункция эндотелия, бисопролол, небиволол.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/10-2021

Рецензия получена 10/11-2021

Принята к публикации 30/11-2021



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Горелик С. Г., Ключников Н. И., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Букатов В. В. Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3087. doi:10.15829/1728-8800-2021-3087

Dynamics of fibrotic and vascular endothelial dysfunction markers in elderly hypertensive patients after ischemic stroke receiving beta-blockers

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Belousova O. N.¹, Gorelik S. G.¹, Klyushnikov N. I.^{1,3}, Lykov Yu. A.¹, Khachaturov A. N.², Bukatov V. V.¹

¹Belgorod National Research University. Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; ³Voronezh City Clinical Emergency Hospital № 8. Voronezh, Russia

Aim. To compare the effect of beta-blocker therapy (bisoprolol and nebivolol) on the dynamics of fibrotic and vascular endothelial dysfunction markers in elderly hypertensive patients after ischemic stroke (IS).

Material and methods. This prospective cohort study included 75 hypertensive patients who were admitted to the hospital due to IS. The mean age of patients was 67±6 years. The average National

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Горелик С. Г. — д.м.н., доцент, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-5288-9874, Ключников Н. И. — соискатель кафедры госпитальной терапии, зав. неврологическим отделением, ORCID: 0000-0001-6337-7129, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Хачатуров А. Н. — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-5183-4273, Букатов В. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1122-1816].

Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 7 ± 3 . The follow-up period was 6 months. The control group consisted of 20 elderly people with hypertension without prior myocardial infarction. The patients were divided into groups based on received therapy: group 1 ($n=38$) — bisoprolol; group 2 ($n=37$) — nebivolol. The level of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISAKit, USA). Vascular ultrasound was carried out using a LOGIQP9 (GE) system according to the Celermajer method.

Results. After 6-month nebivolol, we revealed a decrease in the level of MMP-9 by 30,2% ($p<0,01$), TIMP-1 by 15,6% ($p<0,05$). After 6-month bisoprolol therapy, the level of MMP-9 decreased by 14,5% ($p<0,05$), while TIMP-1 did not change. Intergroup comparison found that when using nebivolol, there was a higher decrease in the level of MMP-9 by 15,7% ($p<0,05$), TIMP-1 by 9,7% ($p<0,05$), MMP-9/TIMP-1 by 7,8% ($p<0,05$) than with bisoprolol therapy. After 6-month bisoprolol therapy, there was a decrease in the proportion of patients with severe endothelial dysfunction (ED) by 7,9% ($p<0,05$). Two patients from the nebivolol group moved into mild ED category. The number of patients with moderate ED increased by 19% ($p<0,01$), while prevalence of severe ED decreased by 24,4% ($p<0,01$).

Conclusion. The results obtained indicate that the beta-blocker nebivolol at an average dose of $8,55 \pm 1,75$ mg/day significantly reduces the vascular fibrosis, normalizes the ratio of collagen synthesis and degradation markers, improves the vasodilation brachial artery

properties in comparison with bisoprolol in elderly hypertensive patients after IS.

Keywords: hypertension, ischemic stroke, fibrosis, endothelial dysfunction, bisoprolol, nebivolol.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Gorelik S. G. ORCID: 0000-0001-5288-9874, Klyushnikov N. I. ORCID: 0000-0001-6337-7129, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Khachaturov A. N. ORCID: 0000-0001-5183-4273, Bukatov V. V. ORCID: 0000-0002-1122-1816.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 13/10-2021

Revision Received: 10/11-2021

Accepted: 30/11-2021

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Belousova O. N., Gorelik S. G., Klyushnikov N. I., Lykov Yu. A., Khachaturov A. N., Bukatov V. V. Dynamics of fibrotic and vascular endothelial dysfunction markers in elderly hypertensive patients after ischemic stroke receiving beta-blockers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3087. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3087

БАБ — бета-адреноблокатор, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ДПА — диаметр плечевой артерии, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ММП — матриксные металлопротеиназы, ПА — плечевая артерия, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, УЗ — ультразвуковой(-ые), ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелий-независимая вазодилатация, ОШ — отношение шансов, NO — оксид азота, NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта национальных институтов США).

У лиц пожилого возраста распространенность гипертонической болезни (ГБ) достигает 60% [1]. Повышенный уровень артериального давления имеет прямую и независимую связь с частотой развития цереброваскулярных заболеваний — ишемического (ИИ) или геморрагического инсульта [2]. Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения [3]. Частота ИИ составляет 80-85% среди всех инсультов [4].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является универсальным механизмом патогенеза ГБ, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Причем ДЭ как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет повреждение сосудистого эндотелия [6]. ДЭ считается признаком многих сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию и диабет и проявляется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), повышенным окислительным стрессом, хроническим воспалением, адгезией лейкоцитов и повышенной проницаемостью, а также старением эндотелиальных клеток [5]. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии ИИ связан с нарушением регуляции сосудистого тонуса и прогрессированием атеросклероза. В течение

первых суток после ИИ признаки ДЭ наблюдаются у всех пациентов, а к концу первой недели ее степень нарастает [7].

Значимыми в отношении понимания патогенеза и профилактики сосудистых осложнений при ГБ являются маркеры фиброза сосудистой стенки, такие как матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) [8, 9]. Избыточная активность матриксных металлопротеиназ (ММП) выявляется на всех основных этапах сердечно-сосудистого континуума [10], вплоть до развития хронической сердечной недостаточности [11].

ММП являются цинкзависимыми эндопептидазами, которые катализируют деградацию белков внеклеточного матрикса, оказывая, тем самым, влияние на ремоделирование тканей. При этом ММП — это провоспалительный медиатор, инициирующий и влияющий на прогрессирование ДЭ, латентные процессы ремоделирования сосудистой стенки [12]. Значимыми в отношении понимания патогенеза и профилактики сердечно-сосудистых нарушений при ГБ являются маркеры фиброза сосудистой стенки, такие как ММП-9, которая участвует в перестройке различных внеклеточных белков матрикса, а также белков базальной мембраны [13]. Гистологические исследования атеросклеротически измененных артерий пациентов с ИБС показали, что избыточный уровень ММП-9 приводит

к нестабильности бляшек и их разрывам [14], что вызывает тяжелейшие осложнения атеросклероза. Доказано, что сывороточный уровень ММП-9 является чувствительным маркером неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Для поддержания должного уровня активности ММП чрезвычайно важен баланс ММП/ТИМП, а его нарушение может лежать в основе патологических процессов, таких как дестабилизация атеросклеротической бляшки и развитие острых сердечно-сосудистых осложнений [15].

Степень выраженности ДЭ можно оценить при помощи уровня сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и неинвазивных ультразвуковых (УЗ) методов путем оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла. В ряде работ по ультразвуковой оценке ДЭ у пациентов с цереброваскулярной патологией показано, что УЗ-признаки обнаруживаются уже на начальных стадиях сосудистой патологии мозга, и их выраженность нарастает по мере прогрессирования заболевания [7]. У пациентов с перенесенным ИИ УЗ-признаки ДЭ коррелируют с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов, а также тяжестью ишемического повреждения мозга [7].

В лечении пожилых больных ГБ для коррекции ДЭ необходимо устранить агрессивные для эндотелия факторы (гиперлипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность, постменопаузальные гормональные изменения у женщин, высокое артериальное давление, курение, малоподвижный образ жизни, ожирение), что приведет к уменьшению окислительного стресса и нормализации синтеза эндотелиального оксида азота (NO) [16]. При этом бета-адреноблокаторы (БАБ), которые являются одной из основных групп, назначаемых пациентам при ГБ на фоне ИБС, и обладают вазодилатирующими свойствами за счет активации синтеза NO, активации системы L-аргинин/NO, а также способностью стимулировать активность NO-синтазы в эндотелиальных клетках [17], требуют дальнейших исследований.

Цель исследования — сравнительный анализ влияния фармакотерапии БАБ (биспролол и небиволол) на динамику маркеров фиброза сосудистой стенки (ММП-9, ТИМП-1) и ДЭ у пожилых пациентов с ГБ после перенесенного ИИ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе лаборатории “Проблемы старения” НИУ БелГУ, неврологического отделения больницы скорой помощи № 8 г. Воронежа. Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 76 больных. Критерии включения: пожилые пациенты с ГБ, поступившие в стационар в остром периоде первого церебрального инсульта и не принимавшие регулярно БАБ. Критерии исключения:

тяжелые соматические заболевания, отказ от участия в исследовании. В течение 6 мес. из исследования был исключен 1 больной из-за развития повторного инсульта. Таким образом, оценка изучаемых показателей проведена у 75 (98,7%) человек. Средний возраст больных — 67 ± 6 лет. Для оценки тяжести состояния, а также определения патогенетического подтипа ИИ всем пациентам проводились неврологический и терапевтический осмотры, а также использовались лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза (общий и биохимический анализы крови, электрокардиография, эхокардиография, УЗ-исследование экстра- и интракраниальных артерий, магниторезонансная томография головного мозга). Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести ИИ у пациентов была использована унифицированная международная шкала оценки неврологического дефицита — NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [18]. Средний балл по NIHSS составил 7 ± 3 , что соответствовало легкой/средней степени тяжести. Длительность наблюдения — 6 мес. Контрольную группу для определения референтных значений изучаемых показателей составили 20 человек пожилого возраста с ГБ без инсульта в анамнезе. Все пациенты ($n=75$) были разделены на две группы по признаку медикаментозной терапии: первую группу составили больные, получавшие биспролол (Конкор, “Мерк КГаА”,) — 38 (50,7%) человек; вторую — получавшие небиволол (Небилет, “Берлин-Хеми”) — 37 (49,3%). Все пациенты получали идентичную по составу и длительности приема базовую терапию, которая различалась только назначенными БАБ. Анализируемые группы полностью сопоставимы по клинико-лабораторным характеристикам. Начальные дозы биспролола и небиволола составляли 1,25–2,5 мг в сутки. Титрование доз биспролола и небиволола проводилось на 7-е и 30-е сут. терапии. Оценка медикаментозной терапии БАБ (контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, клиническое состояние пациента, наличие побочных эффектов) проводилась в промежуточный визит через 3 и 6 мес. от начала лечения. Через 6 мес. терапии средние дозы составили для небиволола $8,55 \pm 1,75$ мг/сут., биспролола — $8,45 \pm 1,65$ мг/сут.

Уровень ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом иммуноферментного анализа (ELISAKit, США). Больные обследованы на 2-е сут. (± 1 день) и спустя 6 мес. после инсульта. Исследование ЭЗВД проводили на УЗ-сканере LOGIQ-P9 (GE) по методу Celermajer DS, et al. [19] в модификации [20]. В положении пациента лежа на спине, плечевая артерия (ПА) сканировалась в продольном сечении на протяжении 3–5 см выше локтевого сгиба с оптимальной визуализацией границы раздела “интимпросвет сосуда” передней и задней стенок. Измеряли исходный диаметр ПА (ДПА) в покое, а затем на 5 мин нагнетали воздух в манжету сфигмоманометра до давления, превышавшего исходное систолическое артериальное давление больного на 50 мм рт.ст. ДПА измеряли сразу после снятия манжеты и через 30 и 60 сек после восстановления кровотока. В норме просвет артерии расширяется $\geq 10\%$ по сравнению с исходным. Меньшая степень расширения или сужение сосуда является проявлением ДЭ. Для определения эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) ПА использовали пробу с нитроглицерином. ДПА и кровоток оценивали исходно и в течение 5 мин

Таблица 1

Основные демографические, анамнестические, клинические и лабораторные показатели включенных в исследование больных

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа, n=20	Бисопролол, n=38	Небиволол, n=37
Мужчины/женщины, n	7/13	16/22	14/23
Возраст, лет	64±3	66±5	67±6
ГБ 1 ст., n	5	7	5
ГБ 2 ст., n	12	21	23
ГБ 3 ст., n	3	10	9
Стенокардия I-II ФК, n (%)	6 (30)	35 (92,1)	34 (91,9)
ХСНсФВ I-II ФК, n (%)	13 (65)	26 (68,4)	25 (67,6)
NIHSS, балл	-	7±3	7±3
общий ХС, ммоль/л	5,8±0,8	6,7±1,0	6,8±1,0
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4±0,7	3,3±0,5	3,2±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,0±0,2	1,1±0,2
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	96±6	77±4	78±5
HbA _{1c} , %	5,8±0,3	6,4±0,4	6,3±0,5

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Уровень ММП-9, ТИМП-1 у больных ГБ после перенесенного ИИ
исходно и через 6 мес. фармакотерапии [Me (Q25%; Q75%)]

Группа	Сроки исследования	Показатель, ед. измерения		
		ММП-9, нг/мл	ТИМП-1, нг/мл	ММП-9/ТИМП-1
Контрольная группа	исходно	108 (84; 132)	216 (178; 256)	0,50 (0,45; 0,53)
	через 6 мес.	-	-	-
Бисопролол (n=38)	исходно	256 (221; 284)	388 (347; 429)	0,66 (0,62; 0,69)
	через 6 мес.	219 (187; 244)	365 (327; 396)	0,60 (0,55; 0,60)
Небиволол (n=37)	исходно	258 (215; 282)	397 (345; 430)	0,65 (0,61; 0,69)
	через 6 мес.	180 (144; 223)	335 (285; 364)	0,54 (0,54; 0,57)

Примечание: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

после приема 500 мкг нитроглицерина сублингвально. Изменения ДПА и показателей кровотока оценивали в процентном соотношении с исходной величиной; ДЭ считали увеличение ДПА <21% после приема нитроглицерина. Для стандартизации результатов пробы вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига по формуле $[K=(ДПА_1/ДПА_2)/\tau_1/\tau_2]$, где τ — изменение напряжения сдвига, ДПА — соответствующее ему изменение ДПА. Этот коэффициент позволяет учитывать выраженность дилатации артерии в зависимости от изменения скоростных показателей кровотока в ней.

Все больные получали идентичную терапию, направленную на коррекцию центральной и церебральной гемодинамики, нормализацию гомеостаза, улучшение перфузии ткани мозга.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы, интерквартильных размахов (Me, Q25%; Q75%). Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова, непрерывные количественные значения выражали как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для зависимых переменных (динамика лечения) сравнение проводили с помощью

критерия рангов Вилкоксона, для независимых групп (распределение на подгруппы по признаку) — критерий Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязей между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена и линейный регрессионный анализ.

Результаты

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных, физикальное, лабораторно-инструментальное обследование больных. Речевые нарушения были у 42 (56%) больных, в основном, по типу дизартрии от умеренной до легкой степени выраженности. Нарушения глотания, дисфония выявлены у 22 (29,3%) больных. Легкое нарушение артикуляции речи — у 5 (6,7%) пациентов, рефлексы орального автоматизма — у 15 (20%). У 47 (62,7%) человек выявлены двигательные нарушения в виде легкого, равномерного гемипареза, неравномерный гемипарез (преимущественно в руке) у 10 (13,3%) больных. Чувствительные расстройства (гемигипестезия) имели 21 (28%) больной, вестибу-

Таблица 3

Показатели ЭЗВД (по результатам манжеточной пробы)
у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, исходно и через 6 мес. фармакотерапии

Показатель		Сроки наблюдения	Бисопролол (n=38)		Небиволол (n=37)	
Степень тяжести ДЭ	Степень дилатации ПА, %		n	%	n	%
I	9,0-7,5	исходно	0	0	0	0
		через 6 мес.	0	0	2	5,4
II	7,5-3,0	исходно	13	34,2	12	35,1
		через 6 мес.	16	42,1	20	54,1
III	3,0-2,0	исходно	25	65,8	25	64,9
		через 6 мес.	22	57,9	15	40,5
IV	<2,0	исходно	0	0	0	0

Примечание: ДЭ — дисфункция эндотелия, ПА — плечевая артерия.

ло-атактические нарушения выявлены у 36 (48%) человек. Анализируемые группы больных были сопоставимы по основным показателям (таблица 1).

Проведена оценка степени выраженности фиброза сосудистой стенки с помощью определения уровней сывороточных маркеров фиброза — ММП-9 и ТИМП-1 в обеих группах пожилых больных ГБ, перенесших ИИ. Уровни ММП-9, ТИМП-1, а также их соотношение при поступлении в стационар и через 6 мес. фармакотерапии представлены в таблице 2.

Установлено, что в группе пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, принимавших бисопролол, уровень ММП-9 был в 2,37 раза ($p<0,001$), ТИМП-1 в 1,80 раза ($p<0,001$), соотношение ММП-9/ТИМП-1 в 1,32 ($p<0,01$) раза выше по сравнению с группой контроля. У пожилых больных ГБ, перенесших ИИ и принимавших небиволол, уровень ММП-9 был в 2,39 раза ($p<0,001$), ТИМП-1 в 1,84 раза ($p<0,001$), соотношение ММП-9/ТИМП-1 в 1,30 ($p<0,01$) раза выше по сравнению с группой контроля.

В настоящем исследовании через 6 мес. применения бисопролола определено снижение уровня ММП-9 на 14,5% ($p<0,05$), небиволола — на 30,2% ($p<0,01$) по сравнению с исходными данными. При межгрупповом сравнении установлено, что через 6 мес. фармакотерапии более значимое влияние на уровень ММП-9 оказывал небиволол, разница составила 15,7% ($p<0,05$) по сравнению с бисопрололом.

Анализ влияния бисопролола на уровень ТИМП-1 через 6 мес. фармакотерапии (таблица 2) показал статистически незначимое снижение (на 5,9%; $p>0,05$), при применении небиволола — на 15,6% ($p<0,05$) по сравнению с исходными данными. При межгрупповом сравнении более значимое влияние на ТИМП-1 оказывал небиволол, разница составила 9,7% ($p<0,05$).

Значимые изменения соотношения ММП-9/ТИМП-1 отмечались через 6 мес. терапии; в группе больных, принимавших бисопролол, оно снизилось на 9,1% ($p<0,05$), в группе принимавших небиволол — на 16,9% ($p<0,05$). При межгрупповом сравнении установлено более выраженное снижение

ММП-9/ТИМП-1 в группах небиволола через 6 мес. фармакотерапии: разница составила 7,8% ($p<0,05$).

До начала терапии установили исходное состояние ЭЗВД ПА у включенных в исследование больных. По степени дилатации ПА, которую оценивали по манжеточной пробе, больные имели II-III ст. ДЭ. Ко второй степени тяжести ДЭ были отнесены больные, у которых степень дилатации ПА в манжеточной пробе составляла от 7,5 до 3%, к третьей — 3,0-2,0%. Исходно группы были сопоставимы по изучаемым показателям, результаты представлены в таблице 3. Через 6 мес. фармакотерапии бисопрололом отмечено уменьшение доли больных, имеющих значительную (III ст.) ДЭ на 7,9% ($p<0,05$). При применении небиволола двое больных перешли в категорию незначительной (I ст.) ДЭ (5,4%), количество больных, имеющих умеренную (II ст.) ДЭ, увеличилось на 19% ($p<0,01$), а имеющих значительную (III ст.) — снизилось на 24,4% ($p<0,01$). При межгрупповом сравнении установлено, что через 6 мес. применения небиволола умеренную степень ДЭ имели на 12% ($p<0,05$) больше больных, а значительную ДЭ на 17,4% ($p<0,01$) меньше больных, чем при применении бисопролола.

Активация свободно-радикальных процессов и нарушение внутриклеточного энергетического обмена ускоряют атеросклеротический процесс, усиливают ДЭ, что приводит к снижению эффективности терапии.

Результаты анализа изменения ДПА, ЭЗВД, ЭНВД ПА и коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, представлены в таблице 4.

При оценке результатов лечения в группе больных, имевших умеренную ДЭ (II ст.) и получавших в качестве БАБ небиволол, установлен прирост ДПА на 7,8% ($p<0,05$), достоверное увеличение ДПА при ЭЗВД на 9,6% ($p<0,05$), при ЭНВД на 12,0% ($p<0,05$), повышение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией на 16,7% ($p<0,05$); в груп-

Таблица 4

Показатели изменения ДПА и коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией и пробе с нитроглицерином у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, исходно и через 6 мес. фармакотерапии ($M \pm m$)

Показатель, ед. измерения	Бисопролол, n=38		Небиволол, n=37	
	I ст. тяжести ДЭ			
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Количество больных, n	n=0	n=0	n=0	n=2
ДПА, мм	-	-	-	5,50±0,10
ДПА при ЭЗВД, мм	-	-	-	6,16±0,04
К, усл. ед.	-	-	-	0,13±0,05
ДПА при ЭНВД, мм	-	-	-	6,38±0,12
	II ст. тяжести ДЭ			
Количество больных, n	n=13	n=16	n=12	n=20
ДПА, мм	4,91±0,16	5,11±0,14	5,10±0,12	5,50±0,13
ДПА при ЭЗВД, мм	5,15±0,03	5,51±0,09	5,40±0,09	6,03±0,07
К, усл. ед.	0,11±0,020	0,12±0,011	0,12±0,014	0,14±0,011
ДПА при ЭНВД, мм	5,20±0,06	5,37±0,08	5,56±0,12	6,16±0,08
	III ст. тяжести ДЭ			
Количество больных, n	n=25	n=22	n=25	n=15
ДПА, мм	4,78±0,17	4,85±0,13	4,76±0,14	4,86±0,14
ДПА при ЭЗВД, мм	4,97±0,05	5,09±0,04	4,96±0,02	5,15±0,02
К, усл. ед.	0,04±0,006	0,04±0,008	0,04±0,004	0,04±0,005
ДПА при ЭНВД, мм	4,99±0,06	5,06±0,07	5,09±0,07	5,31±0,03

Примечание: К — коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. ДПА — диаметр плечевой артерии, ДЭ — дисфункция эндотелия, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелий-независимая вазодилатация.

пе больных, имевших значительную ДЭ (III ст.), отмечено увеличение ДПА при ЭЗВД на 6,3%, при ЭНВД на 9,2% ($p < 0,05$), при отсутствии повышения коэффициента чувствительности и прироста ДПА.

В группе больных, имевших умеренную ДЭ (II ст.) и получавших в качестве БАБ бисопролол, установлено достоверное увеличение ДПА при ЭЗВД на 7,8% ($p < 0,05$), повышение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией на 9,0% ($p < 0,05$), при отсутствии достоверной динамики ДПА при ЭНВД и прироста ДПА; в группе больных, имевших значительную ДЭ (III ст.), достоверных изменений не выявлено.

При оценке неврологического дефицита через 6 мес. фармакотерапии у больных, принимавших небиволол, средний балл по NIHSS составил 4 ± 1 ; у принимавших бисопролол — 5 ± 1 ($p < 0,01$), что соответствовало легкой степени тяжести.

Обсуждение

Ремоделирование сосудистого русла, одним из механизмов которого является ДЭ, играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений у пожилых больных ГБ.

ММП-9 представляет собой фермент, который расщепляет большинство белков экстрацеллюлярного матрикса, играя важную роль в разрушении гема-

тоэнцефалического барьера и разрыве атеросклеротических бляшек в сонных артериях с последующим развитием ИИ [21]. В исследованиях, посвященных изучению маркеров фиброза сосудистой стенки, была продемонстрирована значительная экспрессия ММП-9 и ТИМП-1 после острой церебральной ишемии, при этом их уровень коррелировал с функциональным исходом, что позволяет считать ММП-9 возможным маркером продолжающейся ишемии головного мозга [21-23]. В связи с этим было проведено изучение связи маркеров фиброза сосудистой стенки и ДЭ у пожилых больных ГБ после ИИ. Установлены более высокие значения ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови пожилых больных ГБ после ИИ ($p < 0,001$) по сравнению с лицами контрольной группы.

Протеолитическая активность ММП контролируется ее ингибированием при участии ТИМП-1. В норме активность ММП скоординирована их взаимодействием с ТИМП. При сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как артериальная гипертония, атеросклероз происходит нарушение баланса ММП/ТИМП, что может определять развитие фиброза за счет повреждения экстрацеллюлярного матрикса и ремоделирования тканей [24].

Нарушение строго регулируемого баланса между синтезом и деградацией коллагена приводит к структурным и функциональным нарушениям

сосудистой стенки, что играет важнейшую роль в развитии острых сердечно-сосудистых осложнений [15]. Оборот внеклеточного матрикса играет важную роль в изменении механических свойств крупных артерий при гипертензии. Однако связь системы ММП-9/ТИМП-1 и жесткости артерий не является однозначной, а существующие данные довольно ограничены [24].

Одним из преимуществ настоящего исследования было определение у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, соотношения маркера фиброза и его ингибитора ММП-9/ТИМП-1, которое оказалось достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

На моделях грызунов установлена убедительная нейропротекция при применении БАБ. В исследовании Phelan C, et al. (2015) [25] показано, что БАБ оказывают защитное действие после ИИ, уменьшая окислительный стресс и апоптоз клеток, стабилизируя мембраны, ослабляя экспрессию фактора некроза опухоли α и интерлейкина $1-\beta$ наряду с уменьшением показателей неврологического дефицита и снижением объема инфаркта, инсульта. В исследованиях на животных показано снижение степени отложения фиброзной ткани у крыс, получавших небиволол, что обусловлено ингибированием экспрессии воспалительных белков, ММП и ТИМП [26]. Наблюдательные и интервенционные исследования на людях, касающиеся эффектов БАБ в остром периоде инсульта, весьма противоречивы. С одной стороны, метаанализ Balla HZ, et al. (2021) [27] не подтверждает предполагаемые положительные эффекты БАБ в острой фазе инсульта. С другой стороны, Zhang Y, et al. (2017), проведя всесторонний систематический обзор и сетевой метаанализ, показали значительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти при применении липофильных БАБ (отношение шансов (ОШ) 0,72, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,54-0,97), тен-

денцию к снижению риска смерти от всех причин (ОШ 0,86, 95% ДИ: 0,72-1,03) и ИБС по сравнению с гидрофильным БАБ. При оценке риска инсульта с использованием возрастной стратификации липофильные БАБ показали значительное снижение риска инсульта (ОШ 0,63, 95% ДИ: 0,41-0,99) по сравнению с гидрофильными БАБ у пациентов в старших возрастных группах [28].

Применение небиволола способствовало переходу 19,0% ($p < 0,01$) больных из категории значительных нарушений ДЭ (III ст.) в категорию умеренных (II ст.), при этом еще 5,4% — в категорию незначительной (I ст.) ДЭ. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют об уменьшении ДЭ при применении в течение 6 мес. небиволола у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, за счет блокирования активности ММП-9, что подтверждалось увеличением прироста ДПА при пробе с ЭЗВД и ЭНВД.

В группе биспролола подобной динамики не наблюдалось, отмечено лишь сокращение количества больных, имевших значительную (III ст.) на 7,9%; в совокупности полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности небиволола у данной категории больных.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, небиволол в средней дозе $8,55 \pm 1,75$ мг/сут. более эффективно влиял на снижение фиброза сосудистой стенки, нормализацию соотношения маркеров синтеза и деградации коллагена, улучшение вазодилатирующих свойств эндотелия ПА по сравнению с биспрололом.

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

Литература/References

1. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020 Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Chazova IE, Zhernakova YuV. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) 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.
3. WHO regions — WHO data. Health statistics and information systems. Causes of mortality. (In Russ.) WHO regions — данные ВОЗ. Статистика здравоохранения и информационные системы. Причины смертности. URL: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en (дата обращения: 07.07.2021).
4. Machinskiy PA, Plotnikova NA, Ul'yankin VE, et al. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke in Russia. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2019;2(50):112-32. (In Russ.) Мачинский П. А., Плотникова Н. А., Ульянов В. Е. и др. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019;2(50):112-32. doi:10.21685/2072-3032-2019-3-10.
5. Little PJ, Askew CD, Xu S, et al. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: History and Analysis of the Clinical Utility of the Relationship. Biomedicines. 2021;9(6):699. doi:10.3390/biomedicines9060699.
6. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021;73(3):924-67. doi:10.1124/pharmrev.120.000096.

7. Domashenko MA, Chechetkin AO, Suslina ZA. Ultrasound endothelium dysfunction assessment in patients with acute period of an ischemic insult. Ultrasound and functional diagnostics. 2007;2:73-81. (In Russ.) Домашенко М.А., Чечеткин А.О., Суслина З.А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007;2:73-81.
8. Fedin AI, Strykh EP, Putilina MV, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction. Lechaschi Vrach. 2015;5:15-20. (In Russ.) Федин А.И., Стрых Е.П., Путилина М.В. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции. Лечащий врач. 2015;5:15-20.
9. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovasc Res. 2006;69(3):562-73. doi:10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
10. Osipova OA, Golovin AI, Belousova ON, et al. Age-associated level of myocardial fibrosis markers and chemokines in patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2985. (In Russ.) Осипова О.А., Головин А.И., Белоусова О.Н. и др. Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2985. doi:10.15829/1728-8800-2021-2985.
11. Osipova OA, Gosteva EV, Chefranov ZhYu, et al. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease, Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
12. Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I, et al. Correlation between immunological inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. Med Hypotheses. 2018;115:72-6. doi:10.1016/j.mehy.2018.04.001.
13. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. Physiol Rev. 2005;85(1):1-31. doi:10.1152/physrev.00048.2003.
14. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. Circulation. 1995;91(8):2125-31. doi:10.1161/01.cir.91.8.2125.
15. Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. Cardiovasc Transl Res. 2018;11(3):210-20. doi:10.1007/s12265-018-9789-x.
16. Mudau M, Genis A, Lochner A, et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. Cardiovasc J Afr. 2012;23(4):222-31. doi:10.5830/CVJA-2011-068.
17. Parenti A, Filippi S, Amerini S, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292(2):698-703.
18. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. Arch. Neurol. 1989;46(6):660-2. doi:10.1001/archneur.1989.00520420080026.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340(8828):1111-5. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f.
20. Zateyshchikov DA, Minushkina LO, Kudryashova OYu, et al. Functional state of endothelium in patients with hypertension and ischemic heart disease. Cardiology. 2000;40(2):14-7. (In Russ.) Затеишчиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезни сердца. Кардиология. 2000;40(2):14-7.
21. Chang JJ, Stanfill A, Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. Int J Mol Sci. 2016;17(8):1323. doi:10.3390/ijms17081323.
22. Ge J, Li R, Yuan P, et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischemic stroke. J Cell Mol Med. 2020;24(13):7470-8. doi:10.1111/jcmm.15369.
23. Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011;20(1):47-54. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008.
24. Liu J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;148:355-420. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.04.003.
25. Phelan C, Alaigh V, Fortunato G, et al. Effect of β -Adrenergic Antagonists on In-Hospital Mortality after Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(9):1998-2004. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.035.
26. Balla HZ, Cao Y, Ström JO. Effect of Beta-Blockers on Stroke Outcome: A Meta-Analysis. Clin Epidemiol. 2021;13:225-36. doi:10.2147/CLEP.S268105.
27. Zhang Y, Sun N, Jiang X, et al. Comparative efficacy of β -blockers on mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a systematic review and network meta-analysis. J Am Soc Hypertens. 2017;11(7):394-401. doi:10.1016/j.jash.2017.05.001.
28. Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. Arch. Med. Sci. 2018;14(6):1450-8. doi:10.5114/aoms.2018.79008.