

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОВСЯННИКОВА ВЕРА ВИКТОРОВНА

**КОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА  
И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор

Кузнецов Сергей Иванович

Воронеж 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
<b>Глава 1. Обзор литературы. Современные представления о поражении сосудистого русла и миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа .....</b>	<b>15</b>
1.1. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: современный взгляд на состояние проблемы коморбидности.....	15
1.2. Концепция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа .....	22
1.3. Структурное ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа как предиктор сердечно- сосудистой смертности.....	35
1.4. Новые подходы в лечении больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа.....	39
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования .....</b>	<b>44</b>
2.1. Критерии установления диагноза, общая характеристика больных, критерии отбора и исключения пациентов, дизайн исследования .....	44
2.2. Методы исследования больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета .....	48
2.3. Лечение больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа .....	53
2.4. Статистическая обработка данных.....	53
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований .....</b>	<b>56</b>
3.1. Лабораторные и инструментальные характеристики больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа .....	56
3.1.1. Общая характеристика групп.....	56
3.1.2. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа .....	60

3.1.3. Анализ связей показателей структурно-функционального состояния миокарда и жесткости сосудов с уровнем АД у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа .....	62
3.1.4. Многофакторный анализ связей показателей диастолической дисфункции миокарда и жесткости сосудистой стенки с уровнем артериального давления .....	65
3.2. Влияние мексидола на эхокардиографические показатели у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа.....	66
3.3. Влияние мексидола на показатели жесткости сосудистой стенки у больных на фоне сахарного диабета 2 типа .....	69
3.4. Влияние мексидола на показатели артериального давления у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа.....	72
<b>Глава 4. Обсуждение полученных результатов .....</b>	<b>75</b>
Заключение .....	87
Выводы .....	89
Практические рекомендации .....	91
Перспективы дальнейшей разработки темы .....	91
Список литературы .....	92

## **Список сокращений и условных обозначений**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТІ – ангиотензин І

АТІІ – ангиотензин ІІ

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина ІІ

ДАД – диастолическое артериальное давление

и-АПФ – ингибиторы АПФ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММ – индекс массы миокарда

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ - коронарноангиография

КДР – конечно-диастолический размер

КИМ – комплекс интима-медия

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ОТС – относительная толщина стенок

ОХС - общий холестерин

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет 2 типа

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СН – сердечная недостаточность

СПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

УЗДГ – ультразвуковое дуплексное исследование

ФВ – фракция выброса

ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ХС ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭФР – эндотелиальный фактор роста

Эхо-КГ – эхокардиография

A – скорость кровотока в систолу в левом предсердии

САVI – кардио-лодыжечный сосудистый индекс жёсткости

IVRT – время изоволюмического расслабления

E – интеграл скорости кровотока раннего диастолического наполнения

E/A – соотношение интеграла скорости кровотока раннего диастолического наполнения к скорости кровотока в систолу в левом предсердии

DTe- время замедления раннего трансмитрального потока

NO – оксид азота

R-AI – индекс аугментации, или индекс прироста пульсовой волны

## **Введение**

### **Актуальность темы исследования**

Согласно данным европейского общества кардиологов, глобальная распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения в 2013 г. составляла 40-45% (Mancia G. et al., 2013). В мире около 1,2 миллиарда людей страдают этим заболеванием (Бойцов С.А. и соавт., 2014). АГ вносит значительный вклад в показатели сердечно-сосудистой смертности. Так, во всем мире по причине повышенного артериального давления (АД) регистрируется почти 13% всех случаев смертей в год (Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика», ВНОК, 2011). Сложность и недостаточная изученность механизмов регуляции АД, патогенетическая неоднородность АГ, отмеченная еще Г.Ф. Лангом в 1950 году, есть причина отсутствия универсальной схемы ее патогенеза. Как следствие - оптимизация терапии АГ не теряет свою актуальность и на сегодняшний день (Зидека В., 2009; Вёрткин А.Л., 2016).

Не менее актуальную проблему для мирового здравоохранения представляет сахарный диабет (СД), распространенность которого удваивается каждые 10-15 лет, и по прогнозам, в 2030 г. этим заболеванием будет страдать каждый 15-20-й житель планеты, т.е. количество болеющих возрастет более чем до 400 млн. человек (Аскеров М.М., 2013). По материалам Международной федерации диабета (IDF), распространенность СД среди взрослого населения в 2014 г. составляла 8,5% (Смирнов И.И. и соавт., 2007).

Интерес к изучению взаимосвязи и взаимного отягощения АГ и СД в последние годы постоянно возрастает. Частота встречаемости АГ у больных СД в 2 раза выше, чем у лиц без СД. При коморбидном сочетании АГ с СД у 90% больных выявляется 2-й тип СД (Смирнов И.И. и соавт., 2007). Повышенное АД ассоциируется с 2–3 кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД2 типа по сравнению с

лицами без диабета. (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2000). Проблема АГ в сочетании с СД 2 типа находится в фокусе внимания врачей-клиницистов и исследователей, что обусловлено более ранней инвалидизацией этого контингента больных, повышенным риском развития у них сердечно-сосудистых осложнений и более высоким уровнем смертности, чем в популяции в целом (Надеева Р.А. и соавт., 2014, Ермакова Е.А. и соавт., 2015).

Среди механизмов, с помощью которых СД 2 типа ухудшает течение АГ, привлекают внимание эластические свойства сосудистой стенки как «орган-мишени» АГ (Дедов И.И. и соавт., 2011). Известно, что с жесткостью артерий ассоциированы классические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (АГ, дислипидемия, СД, абдоминальное ожирение) (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2010, Nilsson P.M. et al., 2008). В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) показано, что жесткость сосудистой стенки - предиктор развития АГ. В исследовании SMART было показано, что увеличение показателей жесткости артерий и толщины интима-медиа является маркером риска сердечно-сосудистых осложнений (Simons P.C. et al., 1999). Одним из механизмов, повышающих сосудистую жесткость при СД 2 типа является инсулинорезистентность, которая увеличивает риск развития АГ на 15% (Liao D. et al., 1999).

Данные положения обуславливают актуальность изучения эластических свойств артерий у больных АГ с СД 2 типа с позиций возможного воздействия на это звено при медикаментозном лечении.

Одним из ранних проявлений поражения сердца при АГ является диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (Кулик Н.А., 2014). При этом следует обратить внимание на тот факт, что при СД 2 типа также развивается нарушение диастолической функции ЛЖ как раннее проявление диабетической кардиомиопатии (Аметов А.С. и соавт., 2008; Гнатик С.И. и соавт., 2017). Очевидно, что сочетание АГ и СД 2 типа должно сопровождаться ускоренным развитием диастолической дисфункции ЛЖ. Однако, проблема

эффективного противодействия ремоделированию сердечной мышцы при коморбидной патологии далека от разрешения.

Известно, что в результате развития эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС), АГ происходит дисбаланс между потребностью тканей в кислороде и его доставкой. Такое несоответствие запускает процесс снижения продукции основного энергетического субстрата и активации процессов свободнорадикального окисления, что, в конечном итоге, приводит к повреждению и гибели клеток (Михин В.П., 2011, 2014). При наличии у больного СД 2 типа данная ситуация еще больше усугубляется и прогрессирует (Михин В.П., 2014). Это приводит к дестабилизации АД и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Основываясь на вышеизложенном, можно предполагать, что использование препаратов, направленно воздействующих на восстановление нарушенного метаболизма и энергетической составляющей в клетках, будет вести к улучшению функционального состояния сосудистого русла и стабилизации АД в организме больного, снижая риск возникновения и прогрессирования осложнений ССЗ.

Среди средств для лечения пациентов с АГ традиционно используются антигипертензивные препараты, снижающие активность прессорных систем или активирующие депрессорные системы организма. Возможности дополнительного применения препаратов, нормализующих эндотелиальную дисфункцию и снижающих жесткость сосудов артериального русла остаются недостаточно изученными на сегодняшний день.

В этой связи привлекает внимание препарат антигипоксического и антиоксидантного действия – мексидол, который имеет свойство инактивировать процессы перекисного окисления липидов, являясь ингибитором свободнорадикальных процессов в клетках вследствие активации сукцинатдегидрогеназного пути окисления глюкозы, не стимулирует накопление жирных кислот в митохондриях и цитоплазме (Голиков А.П. и соавт., 2002). Доказано, что мексидол увеличивает



коллатеральный кровоток в зоне ишемии, способствует поддержанию целостности кардиомиоцитов и сохранению их функциональной активности, что улучшает показатели гемодинамики (Голиков А.П. и соавт., 2003; Михин В.П., 2014; Кузнецов С.И. и соавт., 2015).

Поэтому, применение средств, улучшающих, энергетический обмен, в частности, мексидола в лечении пациентов с АГ и СД 2 типа представляется оправданным.

### **Степень разработанности темы исследования**

В ряде работ имеются сведения о благоприятном влиянии мексидола на осложнения, связанные с нарушением ритма при инфаркте миокарда (ИМ) до и после проведения тромболитической терапии (Бояринова Г.А., и др., 2010), улучшении систолической и диастолической функции миокарда у больных с ИМ после реваскуляризации (Алименко Ю.Н., 2011; Зязина В.О., 2014), применении в составе комплексной терапии стабильной стенокардии с позиции улучшения переносимости физической нагрузки (Нечаева Г.И., 2013; Михин В.П., 2014).

Эффективность влияния мексидолана стабилизацию и нормализацию АД у больных с сопутствующей коморбидной патологией, в частности СД 2 типа, мало изучена. Нет данных по оценке влияния цитопротекторов на жесткость сосудистой стенки и релаксацию миокарда у больных АГ на фоне СД 2 типа с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому представляется актуальным изучение вопроса о целесообразности применения цитопротекторов (на примере мексидола) в составе комплексной терапии у больных АГ с СД 2 типа на амбулаторном этапе для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель исследования:**

Оценить эффективность цитопротектора мексидола в коррекции сердечно-сосудистого ремоделирования при лечении пациентов с АГ и СД 2 типа.

**Для достижения цели поставлены следующие задачи исследования:**

- 1) оценить влияние СД 2 типа на жесткость артериальных сосудов у больных АГ;
- 2) изучить нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ у больных АГ на фоне СД 2 типа;
- 3) определить влияние дополнительного назначения мексидола на достижения контроля АД у больных АГ на фоне СД 2 типа;
- 4) оценить влияние терапии с мексидолом на состояние сосудистой стенки каротидно - феморального участка у больных АГ и СД 2 типа;
- 5) изучить влияние терапии с включением мексидола на состояние диастолической функции миокарда ЛЖ при лечении пациентов с АГ на фоне СД 2 типа.

**Научная новизна**

Установлено, что сочетание АГ с СД 2 типа сопровождается ростом уровня АД и трудностью достижения контроля АД с помощью антигипертензивной терапии.

Получены данные об усугублении диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с СД 2 типа, что проявляется повышением таких эхокардиографических показателей, как время изоволюмического расслабления (IVRT) > 137 мс, время замедления раннего трансмитрального потока (DTe) > 260 мс и снижением соотношения интеграла скорости кровотока раннего диастолического наполнения к скорости кровотока в систолу в левом предсердии (E/A) < 0,6.

У пациентов с АГ и СД 2 типа отмечается увеличение жесткости сосудистой стенки каротидно - феморального участка сосуда, что выражается

в повышении таких показателей жесткости сосудистой стенки каротидно - феморального участка, как скорость распространения пульсовой волны (СПВ) > 10 м/с, кардио-лодыжечный сосудистый индекс жёсткости (CAVI) > 9,0 м/с и индекс аугментации или индекс прироста пульсовой волны (R-AI) > 29,0 %.

Показано положительное влияние цитопротекторного препарата мексидол на состояние артериальной сосудистой стенки и миокарда при назначении его в составе комбинированной терапии АГ в сочетании с СД 2 типа, что проявлялось достижением целевого уровня АД, улучшением диастолической функции ЛЖ и снижением жесткости сосудов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлен вклад СД 2 типа в развитие неконтролируемого течения АГ, обусловленного возрастанием жесткости сосудистой стенки и усугублением диастолической дисфункции ЛЖ.

Определены количественные показатели диастолической дисфункции и сосудистой жесткости, требующие назначения цитопротекторов в дополнение к антигипертензивной терапии у больных АГ на фоне СД 2 типа.

Изучена эффективность цитопротектора мексидола в улучшении эластических свойств артериальных сосудов и регрессии диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа.

Разработаны диагностические критерии назначения мексидола у больных АГ на фоне СД 2 типа с целью снижения и стабилизации АД.

Уменьшение под влиянием мексидола жесткости сосудистой стенки и диастолической дисфункции как факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и СД 2 типа может рассматриваться в качестве способа улучшения прогноза у данной категории больных.

### **Методология и методы исследования**

Данное исследование было открытым, рандомизированным, проспективным. Всем участникам исследования проводилось анкетирование,

стандартное клиническое обследование, включавшее оценку жалоб, анамнез жизни и заболевания, объективный статус. Лабораторные исследования включали определение и оценку показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови. Инструментальное исследование включало электрокардиографию (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗДГ), эхокардиографию (Эхо-КГ), коронароангиографию (КАГ). Включение пациентов в исследование проводилось после ознакомления и подписания информированного добровольного согласия, одобренного в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Снижение эластичности сосудистой стенки и диастолическая дисфункция ЛЖ, закономерно развивающиеся при АГ, потенцируются при присоединении СД 2 типа, что затрудняет достижение контроля АД при антигипертензивной терапии у пациентов с АГ.

2. Показатели диастолической дисфункции ЛЖ по данным Эхо-КГ ( $DTe > 260$  мс,  $IVRT > 137$  мс и снижение  $E/A < 0,6$ ), а также повышение жесткости сосудистой стенки каротидно - феморального участка ( $СПВ > 10$  м/с,  $CAVI > 9,0$  м/с,  $R-AI > 29,0$  %) у пациентов с АГ и СД 2 типа обуславливают повышение систолического артериального давления (САД) на 18 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) - на 9 мм рт. ст.

3. Назначение цитопротекторного препарата мексидола в дополнение к комплексной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СД 2 типа позволяет преодолеть резистентность АГ и достичь целевого уровня АД.

### **Личный вклад автора**

При проведении исследования соискатель самостоятельно участвовал на всех этапах выполнения диссертационной работы. Определил основные положения диссертации, подробно изучил научную литературу по выбранной

теме с использованием как отечественных, так и иностранных источников. Автор лично провел разработку дизайна исследования, создал индивидуальные карты регистрации пациентов, провел набор пациентов, систематизацию и анализ данных физикальных, лабораторных, инструментальных методов обследования, оценку и интерпретацию полученных результатов, математическую и статистическую обработку полученного материала, формулировку выводов, разработал и реализовал диагностические критерии и лекарственную терапию при сердечно-сосудистом ремоделировании в виде практических рекомендаций.

**Достоверность и обоснованность результатов** обеспечена представительностью выборки пациентов, качественным и количественным анализом достаточного и обширного первичного материала, последовательностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки полученных данных.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из которых 6 – в журналах, включенных в перечень журналов ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 2 – в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

### **Внедрение результатов исследования**

Практические рекомендации по результатам исследования внедрены в клиническую практику и используются в лечении пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа на базе эндокринологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», кардиологических отделений Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Городская клиническая больница №

10» и Государственного учреждения здравоохранения Липецкой области «Липецкая областная клиническая больница № 1».

### **Апробация работы**

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры госпитальной терапии и эндокринологии и кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации и рекомендована к защите.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на VIII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (Тюмень, 2017), XII научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» и XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Москва, 2017), международной научно-практической конференции «Вопросы науки и практики-2017» (Москва, 2017), XIII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2018).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 рисунками, 16 таблицами и состоит из введения, главы обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 182 источника, из которых 124 отечественных и 58 иностранных авторов.

## **Глава 1. Обзор литературы. Современные представления о поражении сосудистого русла и миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа**

### ***1.1. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: современный взгляд на состояние проблемы коморбидности***

Главной причиной смертности населения в большинстве развитых стран мира в XXI веке пока остаются ССЗ. Это дает основание отнести ССЗ в группу так называемых «неинфекционных эпидемий» (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., 2013; Оганов Р.Г., 2015). Ранняя утрата трудоспособности по этой причине приводит к значительным денежным затратам со стороны государства, росту инвалидизации стороны населения (Здравоохранение в России. Статистический сборник, 2017).

Одним из основных предикторов смертности от ССЗ является АГ (Бэкрис Д., 2000). Сегодня в мире АГ носит характер пандемии и остается актуальной медико-социальной проблемой. В материалах исследований в рамках начатой в 2009 году программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» показана статистика распространенности АГ у населения страны - 40,8% (36,6% у мужчин и 42,9% у женщин) (Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика» ВНОК, 2011; Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., 2013). При этом осведомленность пациентов о своем заболевании варьирует от 83,9 до 87,1 %. Принимают антигипертензивные препараты 69,5% больных АГ, эффективно лечение в 27,3% случаев, а контроль АД на целевом уровне достигается не более, чем у 23,2% (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., 2013).

По данным федеральной службы государственной статистики, заболеваемость АГ в 2000 году на 100 тысяч населения была 434,8 случая, к 2006 году - возросла в 2,3 раза, достигнув пика (1007,3/100000), и, несколько снизившись, оставалась стабильной, составив к 2015 году (885,0/100000) (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., 2013).

Международным обществом по АГ (ISH) в 2008 году опубликован прогноз, содержащий данные о том, что к 2025 году АГ займет ведущее место в причинах смерти и нетрудоспособности населения во всем мире (Оганов Р.Г., 2015).

Особо обращает на себя внимание коморбинность АГ и СД 2 типа. Это сочетание обладает мощным синергическим повреждающим действием на органы-мишени – сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сетчатки. У больных СД 2 типа ССЗ встречаются в 2–5 раз чаще, 70–80% из них имеют сопутствующую АГ. Известно, что СД 2 типа повышает риск ИБС и инсульта в 2–3 раза, риск почечной недостаточности — в 15–20 раз, гангрены конечностей — в 20 раз. Однако, при сопутствующей АГ риск всех вышеперечисленных осложнений возрастает еще в 2–3 раза (Аметов А.С. и соавт., 2014).

По данным федерального регистра СД, в 2017 г. в РФ заболеваемость СД составила 185,2/100 тыс. населения. При этом на 2-й тип СД приходится 92,1% всех случаев СД (что составляет около 4,15 млн. больных). Среди причин смерти пациентов с СД, по данным 2017 г., ведущие позиции продолжает занимать ССЗ. Суммарно ИМ, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность (СН) и острые сердечно-сосудистые события стали причиной смерти 54,9% пациентов с СД 2 типа (Дедов И.И. и соавт., 2017).

Установлено, что наличие СД 2 типа у мужчин и женщин в возрасте 50 лет укорачивает продолжительность жизни на 7,5–8,2 года, чем у лиц того же возраста, не страдающих СД (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2006; Колуэлл Дж., 2007). Это связано с тем, что СД 2 типа является хроническим системным заболеванием, поражающим практически все органы и ткани, для которого характерно специфическое ремоделирование стенок кровеносных сосудов, происходящего при длительном воздействии гипергликемии (Дедов И.И. и соавт., 2011; Питерс-Хармел Э., Матур Р., 2008).



По расчетам экспертов, к 2030 г. число людей с диабетом возрастет до 552 млн., а те, кто будут находиться в группе риска, составят около 398 млн (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2006).

В РФ с 2007 по 2012 годы проводилась Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» с реализацией подпрограммы «Сахарный диабет». Благодаря реализации этого проекта заболеваемость от СД 2 типа снизилась на 28,4 %, средняя продолжительность жизни увеличилась у мужчин до 72,4 лет (на 3,2 года), женщин до 74,5 лет (на 9 лет). Однако, несмотря на достигнутые успехи, долгосрочный прогноз все же остается неутешительным, т.к. к 2025 году прогнозируется увеличение количество больных СД 2 типа вдвое (Дедов И.И. и соавт., 2011; Антонова К.В. и соавт., 2017).

По данным крупного международного исследования INTERHEART, СД 2 типа является одним из важнейших факторов сердечно-сосудистого риска (Yusuf S. et al., 2004). Кроме того, СД часто сочетается не только с АГ, но и с дислипидемией, что в совокупности обуславливает высокий кардиоваскулярный риск, провоцирует быстрое развитие заболеваний сердца и сосудов, а также серьезных осложнений, нередко с фатальным исходом (Дедов и соавт., 2017; Yusuf S. et al., 2004).

Впервые в 1980 году Furchgott R.F. и Zawadzki J.V. высказали мнение о регулирующем влиянии эндотелия на уровень АД. Обнаружено, что артерии имеют способность самостоятельно изменять тонус в ответ на действие ацетилхолина без участия центральных и нейрогуморальных механизмов. Эндотелиоциты реагируют на возникающие изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении, и продуцируют биологически активные вещества, определяющие функцию гладкомышечных клеток сосудов, поддерживающие неадгезивность интимы, регулируя клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в стенке сосуда (Илюхин О.В., 2004; Остроумова О.Д. и соавт., 2015).

Многие исследования показали, что эндотелий является активным органом, дисфункция которого приводит к развитию большинства ССЗ, включая атеросклероз, АГ, ИБС и т.д. (Алмазов В.А. и соавт., 2001; Бабак О.Я., 2004; Татарченко И.П. и соавт., 2007). Наряду с этим, большинство исследователей отмечают наличие эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа, протекающего с инсулинорезистентностью (Перцева Н.О., 2014; Nevelsteen I. et al., 2013; Patel T.P., Rawal K., Bagchi A.K. et al., 2016).

На сегодняшний день известны следующие функции эндотелия:

- высвобождение вазоактивных агентов: оксида азота (NO), ангиотензина I (АТ I), эндотелина, простациклина, тромбоксана;
- препятствие коагуляции и участие в фибринолизе: образование простациклина и NO – естественных дезагрегантов, синтез тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина - белка способного связывать тромбин;
- иммунная функция: презентация антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов);
- ферментативная активность: экспрессия ангиотензинпревращающего фермента - АПФ на поверхности эндотелиальных клеток (конверсия АТ I в АТ II);
- участие в регуляции роста гладкомышечных клеток, ЭФР;
- сохранение целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например, ацетилхолина.

Механизмами, ответственными за развитие эндотелиальной дисфункции при СД, являются инсулинорезистентность и гипергликемия, (Дулин П.А., Горюцкий В.Н., 2014; Liao D. et al., 1999).

Гипергликемия при СД активирует механизмы, приводящие к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклеротических изменений. При многообразии её повреждающих воздействий, на первое место надо поставить образование конечных

продуктов гликирования белков. Известна способность глюкозы взаимодействовать с аминокеттогруппами белков с образованием ряда веществ, которые, вступая в химические реакции, образуют необратимые соединения и, соединяясь со специфическими рецепторами, участвуют в формировании ряда патологических процессов. Данные соединения взаимодействуют с белками базальной мембраны сосудов, приводя к ее утолщению и нарушению функции, в частности, к снижению эластичности (Аметов А.С., Соловьева О.С., 2011)

Важно, что само по себе снижение эластичности сосудистой стенки приводит к возрастанию риска развития АГ на 15 % (Орлова Я.А., Агеев А.Ф., 2006; Дроботя Н.В. и соавт., 2014).

Чтобы пояснить взаимосвязь инсулинорезистентности и возникновения жесткости, необходимо описать механизм взаимодействия инсулина с сосудистой стенкой. В норме эффект вазодилатации возникает в результате активации фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы В посредством действия инсулина через рецептор стенки сосуда IRS-1, что в итоге потенцирует выработку эндотелиальной NO-синтазы и влечет за собой синтез NO. (Shalimova A.S., 2015).

В противоположность этому результату, инсулин, оказывая действие на митоген-активированную протеинкиназу, потенцирует выработку эндотелина-1, который в свою очередь, влияет на возникновение вазоконстрикции (Bloomgarden Z.T., 2006).

Из чего следует, под влиянием на эндотелий инсулина возникает сбалансированность между такими эффектами, как вазодилатирующий, антитромботический и противовоспалительный, а также вазоконстрикторный, тромботический и воспалительный.

Нарушение эффекта вазодилатации возникает при инсулинорезистентности, когда снижается выработка NO в результате фосфорилирования IRS-1. Одновременно инсулин сохраняет вазоконстрикторный эффект (Дедов И., Балаболкин М., 2006). Формирование

АГ возникает в результате инсулинорезистентности, провоцирующей снижение эластичности и возникновение ригидности сосудистой стенки

При нарушении баланса вегетативной нервной системы, проявляющимся гиперсимпатикотонией, происходит активация еще одного механизма развития сахарного диабета и гипертонии. (Ермакова Е.А. и соавт., 2015).

В аркуатных ядрах гипоталамуса у больных с ожирением возникает селективная невосприимчивость к лептину. Ожирение препятствует анорексигенному эффекту лептина, при этом чувствительность к нему в дорсальных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса остается неизменной, что активизирует симпатическую активность нервной системы. (Арутюнов Г.П. и соавт., 2013; Bouret S.G., 2008).

Экспрессия генов, ответственных за выработку ангиотензина в почках и жировой ткани, повышается за счет чрезмерного возбуждения симпатической нервной системы. Синтезирующийся в этом случае АТ II посредством влияния на рецепторы АТ 1 типа, повышает в почках экспрессию рецепторов SGLT2. В логическом итоге, возникает задержка натрия и увеличение реабсорбции глюкозы (Подзолков В.И. и соавт, 2010; Bautista R. et al., 2004). Процесс синтеза альдостерона в надпочечниках стимулируется посредством АТ II. Подтвержденным является наличие прямой взаимосвязи между повышением альдостерона и возникновением сердечно-сосудистых осложнений. Работы Ivanes F. с соавт. (2012) отражают тот факт, что риск смертности по причине сердечно-сосудистых осложнений был на 10% выше у пациентов, страдающих СД и имеющих повышенный уровень альдостерона, сравнительно с пациентами, у которых уровень альдостерона находился в норме. Патогенез такой зависимости описывается влиянием альдостерона на сосудистую стенку. Альдостерон, активизируя процесс перекисного окисления липидов, серинкиназу, NADPH-оксидазу, уменьшает доступность NO, изменяет на поверхности клеток эндотелия экспрессию натриевых каналов и позволяет

прогрессировать инсулинорезистентности (Бун Н.А. и соавт., 2009, Pitt V. et al., 2003, Grassi G. et al., 2005).

Гипергликемия увеличивает образование продуктов, накапливающихся в сосудистой стенке (Дедова И.И., Мельниченко Г.А., 2009). В зависимости от продолжительности существования СД 2 типа происходит сосудистое ремоделирование и развивается атеросклероз (Кроненберг Генри М. и соавт., 2010). Вырабатывается внеклеточный матрикс, и возникает пролиферация гладкомышечных клеток, в результате чего формируется ремоделирование сосудов, снижается эластичность соединительной ткани стенок артериол и возрастает пульсовое давление.

Таким образом, основными патогенетическими механизмами, реализующими действие триггерных факторов и приводящими к возникновению АГ у больных СД 2 типа, являются дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и гиперфункция симпатической нервной системы. Нарушение баланса этих двух основных систем приводит к функциональным и структурным патофизиологическим изменениям (Арутюнов Г.П. и соавт., 2013).

Функциональными последствиями активации симпатической нервной системы и РААС могут быть такие, как дисфункция эндотелия, изменение функции клеточных мембран, инсулинорезистентность, констрикция артериол, повышение пред- и постнагрузки, что приводит к активации симпатической нервной системы и РААС у больных СД 2 типа (Шестакова М. В. и соавт., 2007; Арутюнов Г.П. и соавт., 2013). Это способствует развитию структурных изменений, проявляющихся ремоделированием сердечно-сосудистой системы (гипертрофия миокарда, нарушение систолической и диастолической функции, жесткость сосудистой стенки).

## ***1.2. Концепция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа***

Суммарный индекс сердечно-сосудистых осложнений складывается как из уровня АД, так и ассоциированных клинических состояний (включая СД 2 типа) и поражения органов-мишеней, в том числе сосудистой стенки (Адзерихо И.Э., 2010; Аметов А.С., 2012; Горшунова Н.К., Медведев Н.В., 2016).

Периферические сосуды в настоящее время рассматриваются в качестве главных органов-мишеней, поражение которых во многом определяет риск АГ и развития структурно-функциональных нарушений во всех отделах сосудистого русла (от микроциркуляторного звена до крупных сосудов, в том числе аорты) (Джанашия П.Х. и соавт., 2007).

Сосудистая стенка представляет собой единый сложный и активный орган, способный улавливать изменения внутренней среды, интегрировать полученные сигналы, изменять собственную структуру (Морман Д., Хеллер Л., 2000).

При развитии АГ на фоне СД 2 типа возникает процесс ремоделирования сосудистой системы, затрагивающий артерии крупного и мелкого калибра (Cruickshank K. et al., 2002; Орлова Я.А., Агеев А.Ф., 2006; Горшунова Н.К., Медведев Н.В., 2016). Наиболее выраженные изменения в ответ на повышение уровня АД происходят в сосудах с наименьшим просветом (Mozaffarian D. et al., 2016).

В данное время ремоделирование сосудов рассматривается как структурно-функциональная модификация, имеющая компенсаторно-приспособительный характер в ответ на гликированную среду и повышение АД (Дедов И.И. и соавт., 2011; Ponikowski P. et al., 2016). Этот процесс проходит две последовательные стадии. Первая стадия обусловлена вазоконстрикцией по причине нарастания трансмурального давления и нейрогуморальной стимуляции. При этом сосуды изменяются функционально. Если процесс прогрессирует, то возникает вторая - морфологическая стадия,

выражающаяся уменьшением просвета сосуда за счет утолщения медиального слоя сосудистой стенки. Ремоделирование происходит за счет увеличения содержания коллагеновых волокон, гипертрофии гладкомышечных клеток с сопутствующей дегенерацией и гиалинозом миоцитов. Стенка сосуда становится ригидной, что приводит к уменьшению диаметра просвета сосуда (Рогоза А.Н., 2007; Ростова М. А., Робская М.П., 2017).

Процесс сосудистого ремоделирования этапный. Вначале клеткой улавливаются сигналы, вызванные изменением гемодинамических сил или гуморальными факторами. Начинается синтез и высвобождение веществ - медиаторов, оказывающих влияние на клеточный рост, гибель, миграцию клеток и внеклеточный матрикс. Данный комплекс формирует структурные изменения сосудистой стенки (Aljaroudi W. et al., 2012).

Известно, что при СД 2 типа поражаются сосуды малого диаметра. Под действием гликированной среды возникает клеточный дисбаланс, что способствует активации ремоделирования сосудов, нарушаются гемодинамические условия.

Исследователи условно выделяют несколько типов сосудистого ремоделирования при АГ на фоне СД 2 типа (Аскеров М.М., 2013; Горшунова Н.К., Медведев Н.В., 2016). Первый тип (гипертрофический) характеризуется увеличением отношения толщины стенки сосуда к его просвету в ответ на длительное повышение АД и гипоксию. Возникает гипертрофия мышечного и субэндотелиального слоев сосудистой стенки. Второй тип (дилатационный) характеризуется изменением внутреннего и наружного диаметров сосуда при незначительном изменении толщины стенки. Активируется протеолиз компонентов матрикса за счет повышенной скорости кровотока или уменьшения клеточного состава сосудистой стенки, формируется дезорганизация клеточного и неклеточного компонентов сосудистой стенки, уменьшается отношение толщины стенки сосуда к его просвету.

Третий тип (разрежение сосудистой сети) формируется при длительно существующем заболевании (АГ на фоне СД 2 типа). Снижается кровоток за

счет уменьшения толщины стенки сосуда, внутреннего и наружного диаметров, вплоть до полного анатомического закрытия сосуда.

Ремоделирование первоначально представляет собой адаптивный процесс в ответ на длительные изменения гемодинамических условий, но при АГ и СД 2 типа адаптивный характер становится патологическим и служит причиной сердечно-сосудистых осложнений, ведущих к инвалидизации и преждевременной смерти.

При длительном существовании АГ на фоне СД 2 типа в утолщенных участках внутренней оболочки возникает фиброз, а это ведет к ригидности и изменению функции сосудистой стенки.

Крупные артерии являются самостоятельным функционирующим органом, обеспечивая перераспределение крови и смягчая пульсовую волну. Последний аспект обеспечивает поглощение энергии во время систолического компонента пульсового потока и уменьшение работы сердечной мышцы. Ряд иностранных авторов называют крупные артерии сосудами «амортизирующего» типа. В последнее десятилетие широкое применение в диагностике состояния сосудистой стенки находит неинвазивный метод определения СПВ (Дроботя Н.В. и соавт., 2014).

Роль АГ в сосудистом ремоделировании определяет необходимость оценки эластичности сосудистой стенки в практике врача (Блахер Д., 2001; Ceselja M., Chowienczyk Ph., 2012; Авдеева К.С., 2014). В литературе имеются публикации, отражающие взаимосвязь повышения артериальной жесткости не только с АГ (James P.A. et al., 2014), но и с ассоциированными с ней заболеваниями и осложнениями (Горшунова Н.К., Медведев Н.В., 2016).

Отмечено, что снижение эластичности с возникновением жесткости сосудистой стенки зависит от возраста человека (Недогода С.В., Чаляби Т.Б., 2006); на нее влияют уровень АД, масса тела, гиподинамия. Каротидно-феморальная СПВ является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых событий.



Описан метод регистрации плече-лодыжечной СПВ, которая коррелирует с СПВ в аорте (Vlachopoulos C. et al., 2010). Она зависит от многих параметров, в том числе жесткости сосудов, уровня АД у пациента в момент проведения исследования. Жесткость сосудистой стенки можно определить с помощью контурного анализа пульсовой волны и оценки аугментации и амплификации давлений (Погодина М.В., Милягина И.В., 2017).

Эластические свойства сосудистой стенки определяются податливостью, растяжимостью и жесткостью (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., 2010; Васюк Ю.А., 2016).

Податливость стенки сосуда (compliance, C) – это изменение объема ( $\Delta V$ ) ответ на изменение давления ( $\Delta P$ ):

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Для сравнения эластических структур с начальными размерами рассчитывается растяжимость ( $D_i$ ). Она определяется как отношение податливости ( $\Delta V / \Delta P$ ) начальному объему (V):

$$D_i = \Delta V / \Delta P \times V$$

Жесткость - это величина, обратная растяжимост и эластичности, которая отображает способность артериально стенки к сопротивлению и деформации (Оттева Э.Н. и соавт, 2012; Zieman S.J., 2005).

Впервые в лаборатории Г.Ф. Ланга оценивалась региональная эластичность сосудов по СПВ, где отмечалось, что СПВ – эт один из самых надежных и обоснованных показателей эластичности сосудистой стенки (Моисеева Н.М. и соавт, 2007). Поэтому на сегодняшний день СПВ переживает свое второе рождение, т.к. совершенствуются технологии исследования данного показателя (Никитин Ю.П., Лапицкая И.В., 2002; Илюхин О.В., 2004; Авдеева К.С., 2014).

СПВ напрямую зависит от ригидности сосудисто стенки, то есть, чем жестче стенк сосуда и чем меньше его диамет , тем быстрее по сосуду

будут передаваться деформации стенки, тем больше будет СПВ (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., 2010; Van Bortel L. et al., 2012).

В ряде исследований показано, что повышение сосудистой ригидности аорты, оцениваемое по степени увеличения  $\beta$ -спВ, является независимым предиктором риска ССЗ в общей популяции (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., 2010) и независимым предиктором кардиоваскулярной смертности у пациентов с АГ, в том числе при сочетании АГ и СД 2 типа (Авдеева К.С., 2014). Умершие больные с СД 2 типа имели повышенную жесткость стенки аорты в сравнении с живыми пациентами и контрольной группой без СД 2 типа (Матросова И.Б., 2007; 2009).

В других исследованиях оценивалось количественное значение СПВ в дополнение к факторам риска, включая шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и Фремингемскую шкалу (Safar M.E., 1994). Отмечено, что СПВ – это более сильный предиктор фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем общий холестерин, курение, уровень глюкозы и другие биологические маркеры (Илюхин О.В., Лопатин Ю.М., 2006). Учет жесткости сосудистой стенки позволяет перевести пациентов в группы более высокого сердечно-сосудистого риска, чем это было определено по оценочным шкалам.

В настоящее время эксперты признают СПВ в качестве «золотого стандарта» для оценки эластических свойств аорты, который измеряют на каротидно-фemorальном сегменте (Safar M.E. et al., 2011). Доказано, что значение СПВ аорты прямо коррелирует со значением СПВ на каротидно-фemorальном участке (Недогода С.В., Чаляби Т.Б., 2006).

В зависимости от содержания эластических и коллагеновых волокон в артериях крупного калибра меняются эластические свойства сосуда. Поэтому показатель СПВ на разных участках различается: от 4-5 м/с в аорте, 5 – 6 м/с - в брюшном отделе аорты, до 8-9 м/с в подвздошной и бедренной артериях (Дедова В.О., 2011).

Европейским обществом кардиологов в 2007 году было предложено использовать показатель СПВ  $> 12$  м/сек качестве показателя значительных нарушений эластичности сосудистой стенки больных среднего возраста (Safar M.E., 1994). Несколько позже, в 2013 году Европейским обществом кардиологов пороговое значение СПВ было скорректировано до  $10$  м/сек - с учетом непосредственного расстояния от сонных до бедренных артерий, а также принимая во внимание на 20% более короткое истинное анатомическое расстояние, которое преодолевает пульсовая волна.

В связи с этим повышение показателя СПВ более  $10$  м/с рассматривается как патологическое и является достоверным признаком поражения органов-мишеней (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., 2001; Голиков А.П. и соавт., 2004).

СПВ измеряется методом «foot-to-foot», т.е. от начала зарегистрированной в одной точке волны до начала другой (Оскола Е.В., 2014). Измеряется временная разница между началом подъема пульсовой волны на участке исследуемых артерий ( $Dt$ ) и расстояние ( $D$ ), которое проходит пульсовая волна. Абсолютное значение СПВ зависит от правильности измерения (Latham R.D. et al., 1985). Чем короче расстояние между двумя участками регистрации, тем больше абсолютная ошибка определения времени распространения (Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике, 2015). СПВ вычисляется как отношение расстояния  $D$  (в метрах) к времени прохождения волной этого расстояния  $D$  (в секундах):

$$\text{СПВ} = D/Dt, \text{ м/с.}$$

Установлено, что СПВ на плече-лодыжечном сегменте, также как СПВ на каротидно-фemorальном сегменте, хорошо коррелирует с показателями СПВ на аорте (Терегулов Ю.И., 2016).

Определены модифицируемые факторы, которые существенно влияют на СПВ:

1. Уровень АД: физиологические колебания АД, при этом наибольшее значение имеет уровень ДАД (Недогода С.В., 2002; Авдеева К.С., 2014).

2. Диаметр артерий и толщина стенки сосудов: от восходящей аорты к периферии уменьшается радиус и поперечный размер артерий;

3. Плотность и вязкость крови: в мелких артериях вязкость крови меньше, чем в крупных артериях;

4. Эластические свойства артериальной стенки: эластический модуль представляет отношение давление/растяжение и отражает свойства стенки артерии (Авдеева К.С., 2014).

Немодифицируемые факторы, оказывающие влияние на СПВ:

1. Возраст: многочисленные исследования в популяции показали, что значения СПВ (на каротидно-феморальном сегменте или в стволе аорты) увеличиваются с возрастом и не зависят от пола пациента. Согласно исследованию COMPLIO, возраст является главным после САД показателем, оказывающим влияние на СПВ (Ена Л.М. и соавт., 2010; Недогода С.В., 2002).

2. Пол: у женщин в менопаузе СПВ, регистрируемая на верхних и нижних конечностях, ниже, чем у мужчин того же возраста. СПВ на аорте одинаковая (Недогода С.В., Чаляби Т.Б., 2006; Авдеева К.С., 2014).

3. Антропометрические данные: продемонстрировано увеличение СПВ у пациентов страдающих ожирением, вне зависимости от возраста, пола и уровня АД (Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., 2015; Mancia G. et al., 2013).

4. Частота сердечных сокращений (ЧСС): существует прямая корреляция между ЧСС и СПВ - повышение одного показателя сопровождается увеличением другого (Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., 2015).

5. Генетические факторы: полиморфизм генов RAAS не влияет на СПВ у лиц с нормальным уровнем АД, в то время как у лиц с повышенным уровнем АД наличие в аллеле AT1C ассоциировалось с увеличением артериальной жесткости как у женщин, так и у мужчин (Logan J.G. et al., 2015).

В настоящее время доказано, что изменения сосудистой стенки регистрируются у пациентов с АГ на начальных стадиях заболевания (Остроумова О.Д. и соавт., 2015).

Mozos I. и соавт. (2017) провели сравнительное исследование СПВ (на каротидно-фemorальном и брахиорадиальном сегментах) молодых пациентов с пограничной АГ и без нее. Полученные ими данные продемонстрировали более высокую СП у пациентов с пограничной АГ, коррелирующей со средним АД.

Al Ghatrif M. и Lakatta E.G. (2015) на основании исследования получили данные о том, что увеличение СПВ на каротидно-фemorальном сегменте у лиц с повышенным уровнем АД ровно на четверть больше, чем у пациентов, имеющих более низкие значения АД. M. Mestanik и соавт. (2017) сравнили значения СПВ у пациентов с АГ и без нее в идентичных возрастных группах. Они продемонстрировали, что в рамках одной возрастной группы более высокие значения СПВ регистрируются при более высоком уровне АД. Таким образом, благодаря проведенным исследованиям были получены данные о повышении СПВ у пациентов с АГ по сравнению с нормотониками.

На сегодняшний день проведено значительное количество исследований, которые посвящены изучению показателей сосудистой жесткости у больных СД 2 типа. Smulyan H. и соавт. (2016) изучали податливость артерий на аортально-подвздошном участке. Полученные ими результаты продемонстрировали снижение сосудистой растяжимости на этом участке у пациентов с СД 2 типа и отрицательную корреляцию между податливостью и уровнем инсулина. Выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями эластичности и возрастом пациентов.

Li Z.J. и соавт. (2016) проводили изучение влияния метаболизма глюкозы на СПВ на каротидно-фemorальном сегменте у пациентов с СД 2 типа и АГ. Отмечалось, что более высокие значения СПВ были выявлены у

пациентов, имеющих нарушение толерантности к глюкозе и СД 2 типа, в сравнении с пациентами с нормальным уровнем глюкозы.

В исследовании Matheus A.S. и соавт. (2016) подтвердили достоверную корреляционную зависимость между показателями СПВ в аорте и продолжительностью СД 2 типа.

По данным Husmann M. и соавт. (2015), у пациентов с СД ригидность артериальной стенки связана с уменьшенным объемом крови, поступающим в измененные артерии нижних конечностей.

Опубликованные данные подтверждают более высокие значения СПВ у пациентов СД 2 типа, выявляют взаимосвязь между СПВ и уровнем глюкозы крови и инсулина. Изменения сосудистой жесткости выражены в наибольшей степени в аорте и сосудах нижних конечностей (Сторожалов Г.В., 2005).

Метод определения СПВ является «золотым стандартом» диагностики региональной эластичности сосудистой стенки, но он имеет и ряд недостатков (Lim H.S., Lip G.Y.H., 2008).

Во-первых, этот показатель зависит не только от жесткости сосудистой стенки в результате изменения ее морфологических свойств, но и от уровня среднего АД в артериальной системе во время его определения (уровень растягивающего давления). Это связано с тем, что упруго-эластические свойства стенок артерий зависят от уровня АД. При низком уровне давления эластичность сосудистой стенки определяется только эластином, а при высоком АД и коллагеном (Вербовой А.Ф., 2010).

Во-вторых, этот метод характеризуется некоторыми трудностями при его выполнении в связи со сложностью регистрации пульсовых волн у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, заболеваниями периферических артерий (Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010).

С этой целью, чтобы исключить влияние уровня растягивающего АД, действующего на стенки артерии в момент регистрации пульсовой волны, был предложен новый показатель жесткости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) (Wakabayashi I., Masuda H., 2006). Отсутствие

влияния среднего АД на показатель САVI было подтверждено в дальнейшем ряде других исследований. Также было показано, что этот показатель, помимо оценки жесткости сосудистой стенки, ассоциируется с наличием тяжести атеросклероза коронарных артерий, и поэтому может быть рассмотрен в качестве его предиктор.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г., патологическим считается значение САVI 9,0 и выше.

Еще одним показателем, дающим дополнительную информацию о состоянии сосудистого русла, является индекс аугментации или индекс прироста пульсовой волны (R-AI) (Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010). Он представляет отношение отраженной волны от нижней части аорты и артериального русла к первоначальной волне, генерируемой сердцем в начальном отделе аорты и количественно характеризует отраженную пульсовую волну (Ушакова Л.Ю., Вертинский К.А., 2016). Этот показатель позитивно коррелирует с жесткостью аорты и увеличивается с прогрессированием атеросклероза (Чазова И.Е. и соавт., 2010), а для его вычисления используют запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с помощью передаточной функции. Альтернативным способом является анализ центральной волны давления на основе сфигмограмм общей сонной артерии (Чазова И.Е. и соавт., 2010). В основе регистрации пульсовых колебаний указанных выше участков артериального русла лежит методика аппланационной тонометрии (Сторожалов Г.В., 2005; Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010).

Необходимо отметить, что R-AI не может использоваться как взаимозаменяемый показатель эластичности сосудистой стенки. В отличие от СП или индекса САVI, которые являются прямыми показателями артериальной ригидности, индекс прироста является косвенным, суррогатным показателем жесткости стенки сосуда. Он дает дополнительную информацию об отраженной волне и в совокупности с другими параметрами характеризует состояние артериального русла (Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010).

Методы определения локальной эластичности сосудистой стенки дают возможность прямого измерения жесткости сосудистой стенки (Lim H.S., Lip G.Y.H., 2008).

Исследование локальной эластичности артерии производится с помощью визуализирующих методов, которые позволяют измерять изменения диаметра артерий в ответ на изменение давления в различных фазах сердечного цикла (Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010).

Ультразвуковое исследование в настоящий момент является основным методом определения локальной эластичности артериальной стенки (Андреевская М.В. и соавт., 2009) и используется преимущественно в рамках исследования жесткости сонных артерий (Оскола Е.В. и соавт., 2012). К определяемым параметрам относятся пульсовые изменения диаметра артерий, а также изменения толщины комплекса интима-медиа (Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010).

В целом, исследование локальной эластичности сосудистой стенки используется преимущественно для изучения патофизиологических причин и механизмов формирования жесткости, а для влияния на нее фармакотерапии в клинической практике применяется редко. Связано это с тем, что сами по себе показатели локальной эластичности имеют меньшее прогностическое значение у пациентов с АГ и СД 2 типа, чем показатели региональной жесткости (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., 2010).

Н.М. Badran и М. Elnoamany (2006) проводили сравнительное исследование показателей СПВ у пациентов с СД 2 типа на верхних и нижних конечностях в трех группах. Первая группа включала в себя СД 2 типа и периферическая нейропатию, вторая группа – неосложненный СД 2 типа, третья - контрольную группу составляли пациенты без СД 2 типа. Согласно полученным данным во всех трех группах на верхних конечностях показатели СПВ были одинаковыми. На нижних конечностях СПВ была выше у пациентов с заживающими трофическими язвами на стопах в сравнении с контрольной группой, пациентами с неосложненным диабетом или диабетом,



осложнением которого являлась только периферическая нейропатия. Повышение СПВ было расценено как результат прогрессирования диффузного атеросклероза, на данный момент клинически не определяющийся и локализующийся преимущественно на артериях нижних конечностей чаще, чем на сосудах верхних конечностей.

Во многих исследованиях была подтверждена прямая зависимость между повышением артериальной жесткости и частотой ИБС. G.C. Verwoert и соавт. (2012) обнаружили увеличение аортальной СПВ у пациентов с ИБС во всех возрастных группах (более 40 лет), при этом средние значения СПВ у пациентов с ИБС отличались от пациентов без ИБС на 1,68 м/с.

Wang H. и соавт. (2014) изучали СПВ в зависимости от степени тяжести СН. Они обнаружили более высокую СПВ на брахиоцефальной артерии у пациентов с СН в сравнении с контрольной, это снижение артериальной растяжимости и прогрессивное уменьшение податливости коррелировало с усилением тяжести СН. При этом растяжимость каротидной артерии обратно коррелировала с толщиной стенки артерии, плазменной концентрацией норадреналина и альдостерона.

J. Blacher и соавт. (2002) было изучено прогностическое значение жесткости каротидной артерии, как предиктора ССЗ и смертности от других причин у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. На основании полученных ими данных были выявлены два ведущих фактора - предикторов смертности как от общих причин, так и сердечно-сосудистых осложнений. Эти факторы заключали в себе увеличение жесткости каротидной артерии и уменьшение диастолического АД. При их помощи была выявлена прямая корреляционная связь между СПВ на каротидно-фemorальном сегменте и уровнем гомоцистеина в плазме. Эта связь была сохранена после поправок на уровень систолического АД и возраста пациентов с АГ.

Safar M.E. соавт. (2011) в когортном исследовании пациентов с эссенциальной АГ и атеросклеротическим поражением сосудов или его

отсутствии анализировали изменения СПВ на аорте как маркера сердечно-сосудистого риска. По результатам этого исследования были показаны стабильно высокие значения каротидно-феморальной СПВ при сердечно-сосудистых осложнениях – ИМ, инсульте.

СПВ на аорте является более значительным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем концентрация креатинина в плазме крови, гипертрофия ЛЖ, уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности. Значение СПВ на аорте остается лучшим прогностическим предиктором сердечно-сосудистой смертности даже после исключения влияния возраста (Smulyan H. et al., 2016).

Оптимальным значением скорости пульсовой волны в качестве диагностического критерия и на основании которого определяется высокий риск сердечно-сосудистой смертности в течение 10 лет, является 12 м/с. Это значение СПВ на каротидно-феморальном сегменте определенно ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов и является мощным маркером и предиктором кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ.

В. Narbaoui с соавт. (2015) описали увеличение СПВ у лиц с АГ на каротидно-феморальном участке на 25% в сравнении с больными, имеющими более низкий уровень АД при АГ и показали прямую связь между увеличением ЧСС и повышением СПВ.

Снижение эластичности стенок артерий сопровождается уменьшением растяжимости этих сосудов, что при высоком АД изменяет реакцию на гемодинамический удар. Нарушается растяжимость крупных артерий, осуществляющих транспортную функцию, а это приводит к патологическим изменениям со стороны сердечного (коронарного) круга кровообращения, освещенном в следующей подглаве.

### ***1.3. Структурное ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа как предиктор сердечно-сосудистой смертности***

АГ на фоне СД 2 типа является главным фактором риска ССЗ. Такое сочетание повышает риск развития ИМ более чем в 3 раза. Это связано с влиянием на функцию и структуру ЛЖ, его параметров, определяющих прогноз смертности от осложнений.

Термин «ремоделирование сердца» был введен в литературу N. Sharp в конце 70-х гг. для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого ИМ, однако сегодня его используют не только для описания структуры после ИМ, но и как целое понятие при остальных заболеваниях, меняющих структуру миокарда (Саидова М.А., 2007; Алехин М.Н. и соавт., 2012). Ремоделирование миокарда представляет собой процесс комплексного нарушения и включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики желудочков.

Природа ремоделирования при АГ на фоне СД 2 типа неоднородна, т.е. с одной стороны – это ответ на повреждающую преднагрузку, а с другой – это нейрогуморально опосредованное нарушение клеточного ионного транспорта. Главная роль в этом процессе отводится гиперинсулинемии, активации системы РААС, симпатoadреналовой системы (Swynghedauw B., 1999).

В процесс ремоделирования вовлекаются все виды клеток миокарда: интерстициальные клетки, миоциты, сосудистый эндотелий и иммунные клетки. На ранних стадиях увеличивается диаметр кардиомиоцитов, число миофибрилл, митохондрий. В более поздних стадиях изменяется клеточная организация и форма кардиомиоцитов, что приводит к утрате сократительной способности миокарда. В миокарде происходит увеличение содержания коллагена и фиброзной ткани. Гипергликемия и АГ II способствуют пролиферации фибробластов (Gallagher G.L. et al., 2007).

Непропорциональный рост миокардиальных и соединительнотканых структур в сердечной мышце приводит к нарушению расслабления миокарда.

У таких больных развивается диастолическая дисфункция ЛЖ, которая при прогрессировании заболевания приводит к систолической дисфункции (нарушению фракции выброса). Миокардиальный фиброз уменьшает коронарный резерв, что часто наблюдается на интактных коронарных артериях (Swynghedauw B., 1999).

Нарушение миокардиальной перфузии возникает вследствие увеличения коронарного сосудистого сопротивления, уменьшения количества капилляров в мышечной ткани, структурных изменений коронарных артерий, эндотелиальной дисфункции. Уменьшение коронарного резерва при гипертрофии ЛЖ повышает чувствительность сердца к ишемии, когда снижается перфузионное давление или увеличивается потребность миокарда в кислороде. Наличием миокардиальной ишемии при АГ на фоне СД 2 типа объясняется учащение случаев внезапной коронарной смерти (Дедова О.В., 2011; Бокерия Л.А., 2015; Алпысова А.Р., 2016). В связи с этим анализ геометрических показателей целесообразно проводить уже на ранних стадиях развития АГ в сочетании с СД 2 типа.

Наиболее показательной классификацией типов ремоделирования ЛЖ при АГ на фоне СД 2 типа является классификация А. Ganau (1992), которая основана на определении индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ и относительной толщины его стенок (ОТС).

В зависимости от уровня ИММЛЖ и ОТС выделяют четыре различных типа геометрической адаптации левого желудочка к гипертензии (Капелько В.И., 2011):

- 1) концентрическая гипертрофия ЛЖ (увеличение ИММЛЖ и ОТС);
- 2) эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС);
- 3) концентрическое ремоделирование (увеличение ОТС при нормальном ИММЛЖ);
- 4) нормальная геометрия ЛЖ.

При сочетании АГ и СД 2 типа отмечается диффузное поражение кардиомиоцитов и связующих тканей, что, по мнению ряда авторов, приводит к возрастанию жесткости стенок ЛЖ (потеря эластичности), развитием диастолической дисфункции ЛЖ за счет увеличения коллагена в миокарде. Это сочетается с нарушением функции сердечной мышцы (Джанашия П.Х. и соавт., 2008).

В последние годы внимание многих ученых привлекает изучение механизмов развития диастолической дисфункции миокарда ЛЖ при различных ССЗ с манифестацией их в диастолическую СН (Капелько В.И., 2011; Алпысова А.Р., 2016), что требует своевременной их коррекции с позиции патогенеза. Существует глубокая патогенетическая взаимосвязь нарушения диастолической функции миокарда с гипертрофией, ишемией миокарда, фиброзом, гибернацией, гипергликемией (Алехин М.Н., 2012).

Диастолическая функция - совокупность миокардиальных, биохимических и биомеханических процессов, происходящих в диастолу, определяющих потенциальную способность миокарда к диастолическому наполнению. Диастолическая дисфункция представляет собой неспособность ЛЖ принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии и в легочных венах. При этом расслабление происходит замедленно или отсрочено (Капелько В.И., 2011).

Диастолическая дисфункция миокарда является прогностически важным фактором у больных с АГ на фоне СД 2 типа (Nagueh S.F. et al. 2016). Выделяют три основных типа нарушения диастолической функции ЛЖ - гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный (Капелько В.И., 2011). Последний имеет наихудший прогноз у больных с АГ на фоне СД 2 типа. Рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ является важнейшим предиктором ремоделирования миокарда и сердечно-сосудистой смертности (Чазова И.Е. и соавт., 2010).

Для исследования диастолической функции в клинических условиях выделяются два подхода:

- 1) оценка активных и пассивных характеристик расслабления;
- 2) оценка структуры диастолического наполнения (Капелько В.И., 2011).

Решающую роль в оценке дисфункции ЛЖ приобретают методы визуализации и, в первую очередь, Эхо-КГ. Исследование диастолического наполнения сердца с появлением доплер-эхокардиографии в середине 1980-х годов приобрело последовательный и систематический характер (Капелько В.И., 2011). На сегодняшний день используют импульсно-волновой режим с регистрацией трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах, цветовой М-режим. Перспективными методиками в комплексном изучении диастолической функции ЛЖ являются трехмерная Эхо-КГ, тканевое доплеровское исследование в режиме Strain Rate Imaging (SRI).

Диастолическая функция ЛЖ исследуется методом импульсно-волновой доплерэхокардиографии по спектру трансмитрального диастолического потока (Губарева И.В., 2011; Капелько В.И., 2011; Машина Т.В., Голухова Е.З., 2014). Определяется скорость раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, отношение скорости раннего и позднего диастолического давления, характеризующее структуру диастолического наполнения ЛЖ. Исследуется скорость кровотока в систолу левого предсердия (А) и интеграл скорости кровотока раннего диастолического наполнения (Е). В качестве основных критериев используется соотношение  $E/A$ ,  $IVRT$ , пиковая скорость волн Е и А, определяется  $DTe$ . По общепринятым критериям с учетом возрастных норм определяют типы диастолической дисфункции ЛЖ: с замедлением релаксации ( $E/A < 0,9$ ) и рестриктивный ( $E/A > 2$ ) (Капелько В.И., 2011).

Доказано наличие корреляционной связи между диастолической дисфункцией сердца и максимальным потреблением кислорода миокардом при нагрузке и в покое. По современным представлениям, патогенетический механизм нарушения диастолического расслабления ЛЖ выглядит

следующим образом: недостаточное обеспечение миокарда кислородом создает возникновение дефицита макроэргических соединений, что, в свою очередь, приводит к замедлению процесса DTe (Jeong E.M., Dudley S.C., 2016).

Указанные изменения отражаются на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу: вследствие более медленного, чем обычно, снижения давления в камере ЛЖ момент, когда уровни давления между желудочком и предсердием сравниваются, достигается позже. Это приводит к увеличению продолжительности периода IVRT (Nadruz W. et al., 2017).

При исследовании диастолической функции ЛЖ у больных с АГ на фоне СД 2 типа, вне зависимости от вариантов развития, выявляется ее нарушение в виде достоверного увеличения времени изоволюмического расслабления и изменения трансмитрального диастолического потока (Саидова М.А. и соавт., 2007). Отмечается взаимосвязь спектра трансмитрального диастолического потока с объемными показателями и сократимостью ЛЖ (Segers V.F., De Keulenaer G.W., 2013). Поэтому актуальными остаются вопросы раннего выявления нарушений диастолической функции ЛЖ и влияния на нее цитопротекторных препаратов в составе комплексной терапии АГ на фоне СД 2 типа.

#### ***1.4. Новые подходы в лечении больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа***

Современные терапевтические мероприятия при АГ на фоне СД 2 типа преследует несколько основных целей: улучшить прогноз, снизить частоту возникновения острых сердечно-сосудистых катастроф (ИМ и инсульта), увеличить продолжительность жизни, а также улучшить качество жизни пациентов.

Лечение АГ предусматривает использование различных групп лекарственных препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза артериального давления: ингибиторы АПФ (и-АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), мочегонные препараты, блокаторы кальциевых

каналов,  $\beta$  – адреноблокаторы. Диуретики сегодня являются препаратами первой линии, но, применительно к рассматриваемой теме, они не продемонстрировали пока достоверного влияния на жесткость сосудистой стенки.

Пациентам с АГ и СД 2 типа рекомендуется начинать терапию с и-АПФ или БРА. Они не только снижают АД, но и уменьшают сосудистую жесткость и улучшают диастолическую функцию ЛЖ (Лопатин Ю.М., Илюхин О.В., 2007).

Среди наиболее значимых исследований по влиянию гипотензивной терапии на СПВ необходимо выделить COMPLIOR и X-CELLENT (Safar M.E., 2006; Pereira T. et al., 2014). Анализ показал, что улучшению показателей СПВ не всегда сопутствовало снижение АД. Результаты этих исследований продемонстрировали, что выявляемые при АГ изменения эластических свойств артериальной стенки могут быть обратимыми под влиянием гипотензивной терапии, включающей и-АПФ, и такое изменение лишь частично обусловлено гипотензивным эффектом препарата.

С позиций доказательной медицины положительным влиянием на СПВ обладают периндоприл и индапамид, что подтверждено результатами хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований (Гиляревский С. Р., 2017).

Бета-блокаторы в лечении АГ при наличии СД 2 типа не всегда обоснованы, т.к. они мало влияют на снижение СПВ (Сиренко Ю.Н. и соавт., 2013).

Показано положительное влияние амлодипина на СПВ у больных АГ, сопряженное с уменьшением выраженности признаков сердечно-сосудистого ремоделирования (Загидуллин Н.Ш. и соавт., 2014). Отмечено, что применение антагонистов кальция и и-АПФ уменьшает СПВ, тогда как гидралазиноподобные вещества не изменяют СПВ. Положительное влияние их направлено на растяжимость периферических артерий, в основе которого,



лежит непосредственное воздействие на гладкомышечные клетки артерий (Недогода С.В., 2002).

Все современные препараты достаточно эффективно снижают цифры АД, однако они полностью не предотвращают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что требует поиска новых способов лечения АГ на фоне СД 2 типа.

В настоящее время в фармакотерапии АГ на фоне СД 2 типа особый интерес стали представлять препараты метаболического и цитопротективного действия, что определяется важностью нормализации не только АД, но и энергетического метаболизма в кардиомиоцитах и эндотелиальной стенке. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на непосредственное патогенетическое влияние на систему РААС, центральное звено регуляции сосудистого тонуса и дилатацию сосудистого русла, в основе принципа действия современных цитопротекторов лежит способность клеток увеличивать переносимость ишемии, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность (Михин В.П., 2014).

При ишемии клеток развивается динамический дисбаланс между потребностью клетки в кислороде и реальным обеспечением. Как следствие - нарушение адекватного кровоснабжения органов и тканей организма. Несоответствие энергопотребности клетки с возможностями ее внутриклеточной энергопродукции приводит к развитию гипоксии, в первую очередь, миокарда и головного мозга, затем других органов и тканей. Происходит снижение продукции основного энергетического субстрата - молекул АТФ и активация процессов свободно радикального окисления, что ведет к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов, нейронов, их структурным изменениям и гибели.

Свободнорадикальные процессы в клетке обусловлены снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных оксидантов. В этой связи клинический интерес представляют цитопротекторные препараты, в основе действия которых лежит их свойство

повышать способность ишемизированных клеток переносить гипоксию и быстро восстанавливать свою функциональную активность. Препараты этой группы активируют энергообмен, что ведет к уменьшению потребности клетки в кислороде, необходимого для аэробного окисления (Михин В.П., 2011).

Основным источником энергии клетки служат жирные кислоты и глюкоза. Известно, что при полном окислении жирных кислотна один атом углерода образуется от 8 молекул АТФ, в сравнении для глюкозы этот показатель (полное окисление) – максимум 6,3 молекулы АТФ. Кроме того, транспорт жирных кислот в митохондриии более энергозатратен, чем глюкозы, поэтому окисление последней в итоге позволяет сэкономить до 40% дефицитного в условиях ишемии кислорода. Окисление жиров служит основным, а гликолиз - дополнительным путем энергообразования, способным более оперативно и менее энергозатратно среагировать на внезапно возникшие потребности в АТФ (Михин В.П., Савельева В.В., 2009). В этой связи основной целью при разработке современных цитопротекторов было создание препаратов, стимулирующих гликолиз как более кислородсберегающий путь энергообмена. К этому классу препаратов относится 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (мексидол).

При патологических состояниях защитный эффект мексидола обусловлен антиоксидантной активностью 3-оксипиридинов и антигипоксическим действием сукцината. Имеются данные о единой точке приложения и синергизме действия этих двух веществ в дыхательной цепи митохондрий. Мексидол снижает потери аденозинтрифосфата в ишемизированном миокарде и активирует процесс окислительного фосфорилирования, что повышает сократительную активность (Михин В.П., 2011). Кроме того, имеются данные о вазопротекторном действии мексидола, его способности улучшать микроциркуляцию и ингибировать агрегацию тромбоцитов. Таким образом, применение мексидола снижает риск постишемических нарушений и способствует повышению устойчивости

организма к дефициту кислорода (Румянцева С.А., и соавт., 2012), что делает актуальным назначение препарата при АГ на фоне СД 2 типа

Согласно сведениям, имеющимся в литературе, при гипоксии мозга 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (Михин В.П., Савельева В.В., 2009; Михин В.П., 2011, 2014; Оттева Э.Н. и соавт., 2012) оказывал вазопротекторное действие, что выражалось в способности улучшать мозговой кровоток и микроциркуляцию. Установлено, что мексидол, модулируя активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов клеточных мембран мозга, в частности, ГАМК-бензодиазепинового и ацетилхолинового, увеличивал способность к связыванию специфических лигандов (Воронина Т.А., Серединин С.Б., 1998).

Таким образом, в мировой медицинской практике лечение АГ на фоне СД 2 представляется актуальной проблемой. Подход к лечению должен быть многофакторным, с применением препаратов не только стандартного гемодинамического и гликемического, но и метаболического направления, действие которых опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### ***2.1. Критерии установления диагноза, общая характеристика больных, критерии отбора и исключения пациентов, дизайн исследования***

Исследование было проведено на базе кардиологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской областной клинической больницы № 1» и Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской городской клинической больницы № 1» за период с 2012 по 2017 годы включительно.

В исследование было включено 198 пациентов, страдавших АГ (средних возраст  $57,6 \pm 5,48$  лет, мужчин – 105, женщин – 93).

Диагноз АГ устанавливался у пациентов старше 18 лет на основании Рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» 2010 г. Диагноз СД 2 тип устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ 1999 года на основании наличия СД в анамнезе. Диагностика СД проводилась согласно наличию двух из нижеперечисленных критериев:

- 1) симптомы СД (сухость во рту, жажда, полиурия) и уровень глюкозы плазмы более 11,1 ммоль/л;
- 2) уровень глюкозы плазмы натощак более 7,0 ммоль/л;
- 3) повышение уровня гликированного гемоглобина более 6,5%.

Критериями включения в исследование стали следующие:

- 1) АГ 2-3 степени;

- 2) СД 2 типа в стадии компенсации, субкомпенсации;
- 3) энцефалопатия (дисциркуляторная, дисметаболическая, смешанная);
- 4) хроническая СН I степени.

Критериями исключения из исследования явились:

- 1) острые ССЗ (ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака);
- 2) стенокардия, состояние после чрескожного коронарного вмешательства и аорто-коронарного шунтирования;
- 3) клинически значимое поражение периферии сосудистого русла (перемежающая хромота);
- 4) стенозирующее гемодинамически значимое поражение сосудистого русла, требующее оперативного вмешательства (атеросклеротическая бляшка более 70 % просвета сосуда);
- 5) полная блокада левой и правой ножек пучка Гиса;
- 6) аритмии, нарушающие гемодинамику;
- 7) кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная);
- 8) гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;
- 9) сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, онкологические заболевания;
- 10) дыхательная недостаточность II – III степени;
- 11) хроническая болезнь почек выше 3 стадии;
- 12) искусственный водитель ритма;
- 13) постоянный прием антиаритмических препаратов;
- 14) отказ пациента от проводимого лечения.

Длительность наблюдения за пациентами составила 2 месяца.

### **Дизайн исследования**

При проведении открытого рандомизированного исследования были соблюдены этические нормы, изложенные в Хельсинской декларации

Всемирной медицинской ассоциации врачей 1964 года, модифицированной 41 Всемирной Ассамблеей (Гонконг, 1989), в Лиссабонской Декларации о правах пациентов, принятой 34-й Всемирной медицинской ассамблеей (Лиссабон, 1981 г.).

На первом этапе, для изучения влияния СД 2-го типа на клинико-инструментальные характеристики больных АГ, было сформировано 2 группы пациентов. Основную группу составили 158 больных АГ и СД 2 типа (мужчин – 84, женщин – 74, средний возраст  $56,8 \pm 5,37$  лет), которые имели клинико-инструментальные признаки АГ в сочетании с СД 2 типа.

В группу сравнения было включено 40 пациентов (мужчин - 21, женщин – 19, средний возраст  $57,2 \pm 5,32$  лет), страдавших АГ, но не имевших диагностических критериев СД.

На втором этапе работы оценивалось влияние этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол, Российский кардиологический НПК ФГУ МЗ РФ, Россия) на состояние миокарда и сосудистой стенки у больных АГ на фоне СД 2 типа. С этой целью пациенты основной группы (n=158) были рандомизированы на две группы в зависимости от проводимой терапии. В первую группу вошли 79 человек (50% от общего количества) с АГ 2 степени на фоне СД 2 типа. Средний возраст  $56,39 \pm 3,12$  лет. Среди них было 41 мужчина (51,9%) и 38 (48,1%) женщин.

Вторую группу составили пациенты с теми же диагностическими критериями, что и первую, в количестве 79 человек (50 % от общего количества). Вторая группа включала в себя 46 мужчин (58,73 %) и 33 женщины (41,77 %), средний возраст  $57,19 \pm 3,75$  лет).

Пациенты первой группы получали по поводу АГ только антигипертензивные препараты. Во второй группе, наряду с антигипертензивной терапией, пациенты получали также мексидол.

От всех пациентов было получено письменное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными нормами проведения клинических исследований (Малышева Е.А. и соавт., 2006).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Сравнительный анализ характеристик больных в первой и второй группах показал, что обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Между группами не отмечалось статистически значимых различий в отношении анамнестических данных, биохимических показателей, общего анализа крови, мочи.



Рис. 1. Дизайн исследования.

## ***2.2. Методы исследования больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета***

Выполнялись стандартные методы диагностики, включающие общий анализ крови, который определялся с помощью гематологического анализатора «MedonicA - 360» (Швеция). Общий анализ мочи проводился с помощью многофункциональных полосок фирмы «Lachenea» (Чехия), где оценивались реакция мочи, наличие глюкозы, кетоновых тел.

В биохимическом анализе крови исследовались следующие показатели: глюкоза крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин крови, общий холестерин (ОХС) и его фракции: ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицериды, с помощью биохимических анализаторов «Агсо», «Airon - 200» (Италия), «FlexorPC-AVL» (Австрия), с применением реактивы фирмы «Dia-Sys» (Германия).

Измерение АД проводилось в положении сидя после 5-минутного отдыха на обеих руках непрямым методом по Короткову с помощью механического тонометра «Microlife BP AG1-20» (Microlife, Швейцария). Рассчитывалось среднее значение трех последовательных измерений, выполненных с интервалом 2 мин.

ЭКГ исследование выполнялось на одноканальных электрокардиографах: Кардиомакс FX - 2111 (фирма Fukuda Denshi, Япония), Аксион ЭК1Е - 04 (Россия).

Суточное мониторирование АД проводилось с использованием системы «A&D» (Япония) в течение 24 часов через заданные интервалы: днем каждые 15 минут, ночью – 30 минут. Начало исследования в стандартный срок в 9.00-10.00 часов, окончание в то же время следующего дня. В ходе исследования анализировали АД: систолическое и диастолическое в течение суток, средние значения АД (среднесуточные, среднедневные, средненочные) в дневное и ночное время, вариабельность АД.

Эхо-КГ осуществлялось аппаратом GE Vivid I (Израиль) секторным фазированным датчиком частотой 2,5 МГц с использованием режима



одномерного сканирования (М-режим), двумерного режима (В-режим), а также доплерэхокардиографии (импульсно-волновой, непрерывно-волновой и режим цветового доплеровского картирования). Исследование выполнялось из стандартных позиций: парастернального, апикального, субкостального, супрастернального доступов.

Измеряли и оценивали следующие параметры миокарда:

- 1) конечный диастолический размер (КДР), мм;
- 2) конечный систолический размер (КСР), мм;
- 3) оценка систолической (сократительной) способности миокарда - фракция выброса (ФВ) по Simpson в %;
- 4) толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, мм;
- 5) толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, мм.
- 6) оценка диастолической функции ЛЖ по спектру трансмитрального потока с определением пиковой скорости потока в фазу раннего (Е, см/с) и позднего (А, см/с) наполнения ЛЖ, коэффициента Е/А, DTe (мс), IVRT (мс). Выделяли три типа нарушения диастолической функции ЛЖ: I тип – с нарушенным расслаблением ЛЖ; II тип – псевдонормальный; III - рестриктивный тип.

Для дифференциальной диагностики «псевдонормального» типа трансмитрального кровотока применяли пробу Вальсальвы (задержка дыхания на вдохе с натуживанием). Изменение соотношения Е/А от  $> 1,0$  до  $< 1,0$  во время вышеуказанной пробы свидетельствовало о «псевдонормальном» типе наполнения ЛЖ;

- 7) состояние клапанной патологии сердца (стеноз и недостаточность на клапанных структурах сердца).

Обследование сосудов проводилось двумя методами:

1. Системой массового обследования сосудов VS – 1000 (Fukuda Denshi, Япония) определялись следующие параметры: СПВ – норма 8,5 м/с (для возраста 51-70 лет), лодыжечно-плечевой индекс, CAVI, R-AI (рис. 2).

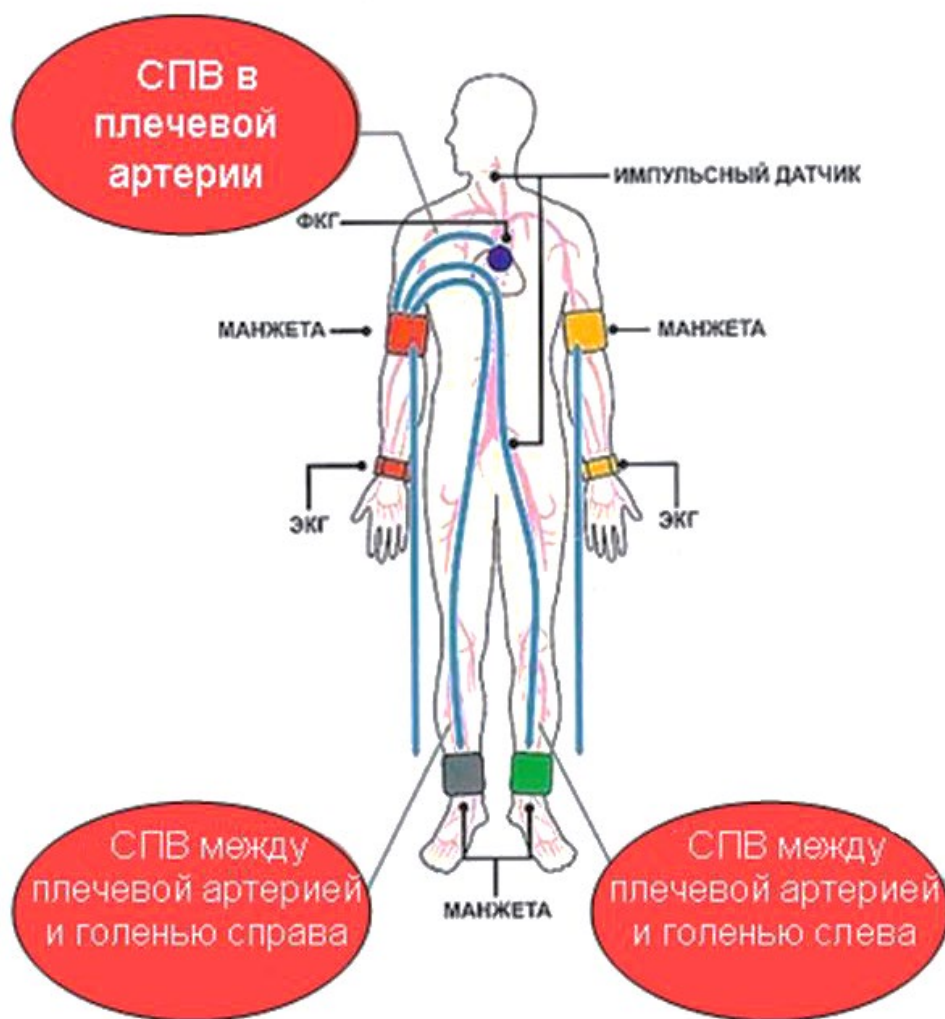


Рис. 2. Анализируемые параметры сфигмографии в исследуемых группа пациентов.

Этот прибор является сфигмоманометром и сфигмографом. Он измеряет и автоматически регистрирует А осциллометрическим методом, плетизмограммы на 4-х конечностях (с помощью манжет), ЭКГ фонокардиограмму. Данные показатели определяются прибором автоматически. Регистрация показателей состояния сосудистой стенки эластического и мышечного типа пациента проводилась в горизонтальном положении после обязательного 10-мин. отдыха обследуемого в соответствии с рекомендациями по стандартизации условий измерения (состояния пациентов), предусмотренными Консенсусами российских и европейских экспертов по артериальной жесткости (Васюк Ю.А. и соавт., 2016; Van Bortel

L. et al., 2012) а именно, за 3 часа до исследования с воздержанием от приема пищи, кофеинсодержащих препаратов и табакокурения.

СПВ – это параметр, отражающий состояние региональной сосудистой жесткости. Он зависит от ригидности сосудистой стенки, а также от ее радиуса и толщины, плотности крови и уровня давления в сосуде (Блахер Д., 2001). Измерение СПВ включает в себя оценку времени прохода пульсовой волны по анализируемому участку сосуда и расстояния между точками регистрации пульсовой волны. (Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010).

САVI – это параметр, который позволяет оценить ригидность сосудистой стенки в зависимости от уровня АД, действующего на стенку артерии в момент регистрации пульсовой волны.

Измерение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса используется не только для определения эластических свойств сосудистой стенки, но и для оценки степени развития атеросклеротического поражения пациентов с АГ, ИБС 2 типа (Матросова И.Б., 2009).

R-AI – это параметр, который показывает отношение отраженной волны от нижней части аорты и артериолярного дерева к первоначальному волне, генерируемой сердцем в начальном отделе аорты. Количественно характеризует обратную пульсовую волну (Никитин Ю.П., Лапицкая И.В., 2002). R-AI зависит не только от сосудистой ригидности, но и от других параметров (ЧСС, АД, непосредственно отраженной волны, роста испытуемого). В связи с этим он не может рассматриваться в качестве прямого показателя артериальной жесткости в отличие от СПВ. Индекс аугментации – это косвенный маркер снижения эластических свойств стенки сосуда (Милягин В.А., Комиссаров В.Б., 2010).

2. *УЗДГ брахиоцефальных и феморальных артерий* пациентам осуществлялись аппаратом GE Voluson-e (Израиль) линейным датчиком из стандартных позиций. Определялись следующие показатели:

- 1) толщина комплекса интима-медия (КИМ) (норма:  $< 0,9 \pm 0,1$  мм);

- 2) наличие атеросклеротического поражения сосудистого русла (атеросклеротические бляшки);
- 3) аномалия сосудистого русла;

Каротидно-фemorальная СПВ представляет отношение расстояния сегмента на шее (места определения пульсовой волны на шее в области бифуркации общей сонной артерии) до сегмента на бедре (пульсовой волны бедренной артерии) к временной разнице достижения пульсовой волны в указанных сегментах артерий.

Для определения СПВ производится одновременная запись сфигмограмм с сонной, бедренной и лучевой артерий. Приемники (датчики) пульса устанавливаются: на сонной артерии - на уровне верхнего края щитовидного хряща, на бедренной артерии - в месте выхода ее из-под паупартовой связки, на лучевой артерии - в месте пальпации пульса.

За норму принимали СПВ по сосудам эластического типа 4 - 8 м/с, по сосудам мышечного типа - 6 - 9,5 м/с.

Значение СПВ  $\geq 10$  м/с характеризует субклиническое поражение сосудов при АГ и является независимым фактором риска, влияющим на прогноз и применяемым для стратификации общего сердечно-сосудистого риска (Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению артериальной гипертонии, 2013 г.). Оценка показателя происходит методом «foot-to-foot». Определяется временная разница (Dt) между началом подъема пульсовой волны на каротидной и феморальной артериях. Расстояние (D), которое проходит пульсовая волна, принимается как расстояние между двумя точками регистрации. СПВ вычисляется как отношение расстояния D в метрах ко времени прохождения волной этого расстояния Dt (в секундах):

$$\text{СПВ} = D / Dt$$

КАГ выполнялась для исключения наличия у пациентов гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий на

ангиографической установке GE Innova 3100 и ангиографе фирмы Toshiba «Infinix» с функцией 3D моделирования.

Комплексное лабораторное и клинико-инструментальное обследование проводилось исходно, через 1 и 2 месяцев, а также при необходимости чаще. Период наблюдения пациентов составил 2 месяца.

### ***2.3. Лечение больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа***

Все пациенты первой и второй групп получали антигипертензивную терапию, включающую и- АПФ - периндоприла аргинин в дозе 5-10 мг/сут, блокаторы кальциевых каналов – лерканидипина гидрохлорид 10-20 мг/сут, дезагреганты – ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут и статины - розувастатин в дозе 10 - 20 мг под контролем липидного спектра.

Больные, которым необходима была коррекция сопутствующей патологии другими лекарственными препаратами, исключались из исследования (кроме пациентов с СД).

Пациентам с СД 2 типа коррекция уровня гликемии проводилась двумя группами препаратов: метформина гидрохлорид в дозе 1000 – 1500 мг в сутки и гликлазид в дозе 30 - 60 мг в сутки.

Кроме того, пациенты второй группы с АГ на фоне СД 2 типа дополнительно к стандартной антигипертензивной и гипогликемической терапии получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, Российский кардиологический НПК ФГУ МЗ РФ, Россия) по 125 мг 3 раза в день в течение 2-х месяцев с первого дня исследования.

### ***2.4. Статистическая обработка данных***

Статистический анализ был выполнен на компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 22.0 for Windows с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Соответствие распределения признака нормальному в выборке проверялось с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Отклонение от нормального распределения считалось существенным при значении  $p < 0,05$ .

В случае, когда распределение признака отличалось от нормального, для сравнения двух независимых групп количественных признаков, разделенных по одному качественному признаку, использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Если распределение отличалось от нормального, был использован W-критерий знаковых рангов Уилкоксона. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для проверки гипотез о корреляционной связи между определенными признаками и факторами, а также для установления степени влияния факторов и их взаимодействия был использован многофакторный анализ, представляющий собой совокупность ряда статистических методов, в литературе его часто называют ANOVA (Analysis of Variations).

Основными целями факторного анализа являются редукция данных и определение структуры взаимосвязей между переменными. Таким образом, факторный анализ используется как метод сокращения данных, или как метод классификации переменных.

Сокращение достигается путем выделения скрытых общих факторов, объясняющих связи между наблюдаемыми факторами (переменными) объекта, т.е. вместо исходного набора переменных появится возможность анализировать данные по выделенным факторам, число которых относительно числа взаимосвязанных переменных значительно меньше.

Для определения вероятностной связи между двумя переменными, измеренными в количественной шкале, использовался корреляционный анализ. Для установления возможной статистической взаимосвязи между номинальными признаками использовался  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Поскольку не во всех случаях переменные имели нормальное распределение, то в таких случаях использовался коэффициент ранговой корреляции и Спирмена.

При интерпретации коэффициента корреляции тесноту связи между признаками оценивали следующим образом: величины, равные 0,3 и менее считали показателями слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 рассматривали как показатели умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более – показатели высокой тесноты связи.

## Глава 3. Результаты собственных исследований

### 3.1. Лабораторные и инструментальные характеристики больных артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

#### 3.1.1. Общая характеристика групп

Аналізу подверглись данные обследования 198 человек, которые были разделены на две группы: основная – 158 пациентов с АГ и СД 2-го типа (мужчин – 84, женщин – 74, средний возраст  $56,8 \pm 5,37$  лет), и группа сравнения – 40 пациентов с АГ, не страдавших СД (мужчин - 21, женщин – 19, средний возраст  $57,2 \pm 5,32$  лет). Как показано в табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту, полу, отношению к курению, уровню образования и длительности АГ.

Таблица 1

Общая характеристика больных АГ с наличием (основная группа) и отсутствием (группа сравнения) СД 2 типа

Показатель	Основная группа (n = 158)	Группа сравнения (n = 40)	Уровень <i>p</i>
Возраст, лет	$56,8 \pm 5,37$	$57,2 \pm 5,32$	$>0,05$
Муж/жен, n	84/74	21/19	
Давность СД, лет	$3 \pm 2$		
Гликированный гемоглобин, %	$6,6 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,3$	$>0,05$
Давность АГ, лет	$5,3 \pm 1,8$	$5,1 \pm 1,6$	$>0,05$

Был проведен сравнительный анализ данных пациентов двух групп для выявления влияния СД 2 типа на клинико-лабораторные и инструментальные характеристики больных АГ. Как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 2, у пациентов с СД 2-го типа были статистически значимо выше уровни САД (в среднем на 5,6 мм рт. ст.) и ДАД (на 4,7 мм рт. ст.). Кроме того, ориентируясь на ЭКГ-критерий Соколова-Лайона, наличие СД у больных с АГ



ассоциировалось с большей выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка (на уровне тенденции).

Таблица 2

Уровни АД и ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 158)	Группа сравнения (n = 40)	Уровень <i>p</i>
САД, мм рт. ст.	164,7±12,3	159,1±11,6	0,005
ДАД, мм рт. ст.	92,8±6,2	88,1±5,7	0,001
Индекс Соколова-Лайона, мм	34,2±3,6	32,3±3,1	0,043

При анализе липидного спектра было отмечено, что в группе пациентов с СД 2 типа были более выражены атерогенные изменения. Так, уровень ОХС в основной группе составил 5,89±0,63 ммоль/л, ХС ЛПНП - 3,27±0,47 ммоль/л, а в группе сравнения (без СД) – 5,31±0,58 и 3,12±0,41 ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ).

Сравнение Эхо-КГ-данных позволило установить, что по ряду параметров сравниваемые группы статистически значимо отличались друг от друга, как это отражено в табл. 3. Так, у пациентов с СД 2 типа (основная группа) было более выражена дилатация ЛЖ, т.к. у них значение КДР ЛЖ составило 5,47±0,11 см против 5,34±0,09 см у лиц без СД 2 типа ( $p = 0,017$ ). Диастолическая функции ЛЖ у лиц с СД 2 типа оказалась более выраженной, чем у пациентов без СД, о чем свидетельствовали более высокие значения таких параметров, как E/A, IVRT и DTe. Наряду с этим, по таким параметрам Эхо-КГ, как КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, толщина стенок ЛЖ, достоверных межгрупповых различий найдено не было.

Таблица 3

## Показатели Эхо-КГ у пациентов сравниваемых групп

Показатель	Основная группа n= 158	Группа сравнения n= 40	Уровень <i>p</i>
КДР ЛЖ, см	5,47 ± 0,11	5,34± 0,09	0,017
КСР ЛЖ, см	3,63 ± 0,07	3,66 ± 0,08	>0,05
ФВ ЛЖ, %	57,3 ± 2,06	57,7 ± 2,13	>0,05
ТМЖП в диастолу, см	1,13 ± 0,12	1,12 ± 0,11	>0,05
ТЗСЛЖ в диастолу, см	1,12 ± 0,1	1,13 ± 0,12	>0,05
Е/А	0,58 ± 0,17	0,54 ± 0,19	0,036
IVRT, мс	137 ± 13,7	128 ± 12,4	0,001
DTe, мс	262± 18,2	257 ± 17,7	0,015

Сравнительные данные о состоянии сосудистой стенки у пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа представлены в табл. 4. У пациентов с АГ на фоне СД 2 типа показатели, характеризующие жесткость сосудистой стенки артериального русла (СПВ и САVI), были достоверно выше, чем у пациентов без СД. R-AI также имел большее значение в группе пациентов с СД. При этом по показателю КИМ значимых межгрупповых различий установлено не было.

Таблица 4

## Инструментальные характеристики состояния сосудистой стенки у пациентов сравниваемых групп

Показатель	Основная группа n= 158	Группа сравнения n= 40	Уровень <i>p</i>
СПВ, м/с	12,4 ± 2,36	11,5±2,14	0,014
КИМ, мм	1,15 ± 0,28	1,11±0,21	>0,05
САVI, м/с	9,23 ± 0,82	8,46±0,73	<0,001
R-AI, %	29,1 ± 2,64	27,3±2,47	0,001

Таким образом, сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с АГ позволил установить, что сочетание АГ с СД 2 типа ассоциируется с более высокими уровнями САД и ДАД. У пациентов с СД 2 типа выявлен более выраженный атерогенный потенциал крови, а при инструментальном обследовании – признаки повышенной жесткости сосудов (значения СПВ, САVI, R-AI). Данные Эхо-КГ свидетельствуют о более значительной диастолической дисфункции ЛЖ у таких пациентов, принимая во внимание более высокие показатели КДР ЛЖ, IVRT, DTe, соотношение E/A.

Второй этап исследования был посвящен оценке влияния мексидола на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ и СД типа (n=158, средний возраст  $56,8 \pm 5,37$  лет). Данная когорта была рандомизирована на 2 группы.

Первую группу составили 79 пациентов, из них 41 мужчин (51,9 %) в возрасте от 52 до 64 (средний возраст  $57,69 \pm 5,52$  лет) и 38 женщин (48,1 %) в возрасте от 54 до 62 (средний возраст  $58,89 \pm 4,26$  лет).

Во вторую группу было также включено 79 человек, из них 43 мужчины (54,4 %) в возрасте от 53 до 63 лет (средний возраст  $58,59 \pm 5,61$  лет) и 36 женщин (45,4 %) в возрасте от 52 до 64 (средний возраст  $57,37 \pm 4,73$  лет).

Сравнительный анализ показал, что обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Статистически значимых различий не отмечалось между группами в отношении лабораторных показателей и времени заболевания АГ и СД. Группы не различались по уровню гликемии и содержанию гликированного гемоглобина.

Далее приведены исходные характеристики пациентов групп сравнения при включении в исследование.

### 3.1.2. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа

Анамнестические данные у больных, участвующих в исследовании включали в себя определение цифр АД (по анамнезу) и достигнутой степени контроля АД, факторов риска, наличие сопутствующей патологии, анализ ЭКГ, результатов предшествующих лабораторных тестов.

По исходному уровню САД и ДАД группы пациентов статистически не различались (табл. 5).

В лабораторных исследованиях выявлялась гиперхолестеринемия в обеих группах (табл. 6), без статистически значимых различий. Уровни тощачковой гликемии были также сопоставимыми.

Таблица 5

Уровни САД и ДАД у больных АД на фоне СД 2 типа в двух группах при включении в исследование

Показатель	1 группа, n = 79	2 группа, n = 79	p
САД, мм рт. ст.	164 ± 12,3	162 ± 13,2	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	92,5 ± 6,4	92,1 ± 7,1	>0,05

Таблица 6

Показатели гликемии и липидного спектра у больных АД на фоне СД 2 типа в двух группах при включении в исследование

Показатель	1 группа, n = 79	2 группа, n = 79	p
Глюкоза крови, ммоль/л	6,4 ± 0,33	6,3 ± 0,31	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,87 ± 0,54	5,90 ± 0,61	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 0,46	3,27 ± 0,43	>0,05

ЭКГ – диагностика показала наличие гипертрофии миокарда в начале исследования в каждой из групп. В первой группе индекс Соколова-Лайона составил  $34,7 \pm 4,1$  мм, во второй группе  $34,5 \pm 3,8$  мм,  $p > 0,05$ ).

В ходе проведенного Эхо-КГ обследования при включении в исследование анализировалась диастолическая и систолическая функция ЛЖ, наличие гипертрофии миокарда, а также наличие клапанной патологии (как критерия исключения из исследования). Полученные данные представлены в табл. 7.

Таблица 7

Исследуемые ЭКГ- показатели у больных АГ на фоне  
СД 2 типа при включении в исследование

Показатель	1 группа, n = 79	2 группа, n = 79	p
КДР, см	5,49 ± 0,12	5,46 ± 0,08	>0,05
КСР, см	3,62 ± 0,06	3,64 ± 0,09	>0,05
ФВ ЛЖ, %	57,8 ± 2,11	57,3 ± 2,59	>0,05
ТМЖП, см	1,14 ± 0,11	1,13 ± 0,12	>0,05
ТЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,13	1,12 ± 0,14	>0,05
Е/А	0,57 ± 0,16	0,59 ± 0,22	>0,05
IVRT, мс	137 ± 13,6	135 ± 12,8	>0,05
DTe, мс	261 ± 18,1	263,13 ± 17,9	>0,05

Параметры Эхо-КГ при включении в исследование подтверждали наличие у больных АГ и СД 2 типа диастолической дисфункции миокарда ЛЖ при сохранной систолической функции.

Пациентам с АГ на фоне СД 2 типа проводилось измерение СПВ (оценка жесткости сосудистого русла) с помощью каротидно-фemorального доступа, индекс САVI и R-AI рассчитывались автоматически. Анализировалась также толщина КИМ как маркер атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Результаты представлены в табл. 8.

Следует отметить, что больные с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий исключались из исследования, т.к. они

требовали назначения антиангинальной терапии, коррекции доз статинов, что могло бы повлиять на показатели СПВ.

Таблица 8

Параметры, характеризующие состояние сосудистой стенки у больных АГ на фоне СД 2 типа в двух группах при включении в исследование

Показатель	1 группа, n= 79	2 группа, n= 79	<i>p</i>
СПВ, м/с	12,2 ± 2, 48	12,4 ± 2,53	>0,05
КИМ, мм	1,13 ± 0,26	1,15 ± 0,27	>0,05
CAVI, м/с	9,23 ± 0,78	9,31 ± 0,82	>0,05
R-AI, %	29,2 ± 2,65	28,9 ± 2,71	>0,05

Все пациенты при включении в исследование имели диагностические признаки повышенной жесткости сосудов, что характеризовалось повышением СПВ, показателей CAVI, R-AI и КИМ.

### ***3.1.3. Анализ связей показателей структурно-функционального состояния миокарда и жесткости сосудов с уровнем АД у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа***

В ходе корреляционного анализа была получена сильная корреляция уровней АД с данными Эхо-КГ.

Таблица 9

Корреляции уровней АД с Эхо-КГ-данными пациентов с АГ и СД 2 типа

Параметры Эхо-КГ	САД	ДАД
Е/А	r = 0,61	r = 0,68
IVRT	r = 0,58	r = 0,53
DTe	r = 0,57	r = 0,52
ТЗСЛЖ	r = 0,72	r = 0,75
ТМЖП	r = 0,78	r = 0,73

*Примечание (здесь и в табл. 8): r – коэффициент корреляции*

В табл. 9 представлена корреляция как систолического, так и диастолического АД не только с толщиной стенок миокарда ЛЖ по данным Эхо-КГ (т.е. состоянием гипертрофии ЛЖ), но и с показателями E/A, IVRT и DTe, отражающими также диастолическую дисфункцию миокарда.

На рис. 3 наглядно продемонстрировано, что по мере роста САД у пациентов с АГ и СД 2 типа наблюдается возрастание показателя IVRT, описываемое уравнением линейной регрессии ( $IVRT = -3,862 + 1,0254 \times САД$ ), и отражающего нарушение диастолической функции ЛЖ.

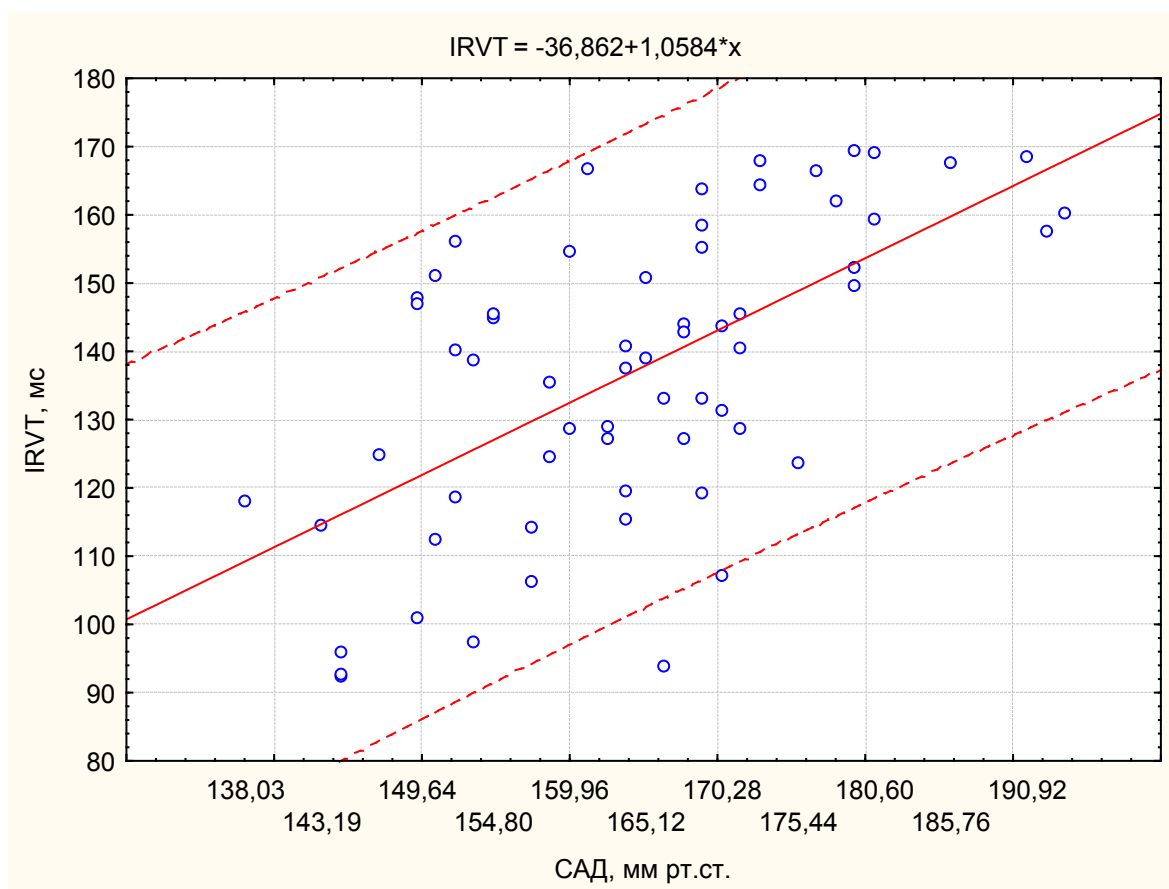


Рис. 3. Линейная регрессионная зависимость уровня САД и показателя IVRT.

В табл. 10 приведены результаты корреляционного анализа уровня АД с показателями, характеризующими состояние сосудистой стенки у пациентов с АГ и СД 2 типа. Было установлено наличие тесной взаимосвязи состояния артериальной сосудистой стенки с уровнем АД при АГ на фоне СД 2 типа. Рост САД и ДАД ассоциировался с увеличением СПВ, САVI и R-AI, а также показателя КИМ.

Корреляции уровней АД с параметрами сосудистой стенки  
у пациентов с АГ и СД 2 типа

Параметры	САД	ДАД
СПВ	$r = 0,54$	$r = 0,47$
КИМ	$r = 0,52$	$r = 0,49$
CAVI	$r = 0,48$	$r = 0,52$
R-AI	$r = 0,54$	$r = 0,55$

На рис. 4 демонстрируется зависимость между уровнем САД и величиной сердечно-лодыжечного индекса как показателя сосудистой жесткости, описываемая уравнением линейной регрессии ( $CAVI = 6,2608 + 0,0183 \times САД$ ).

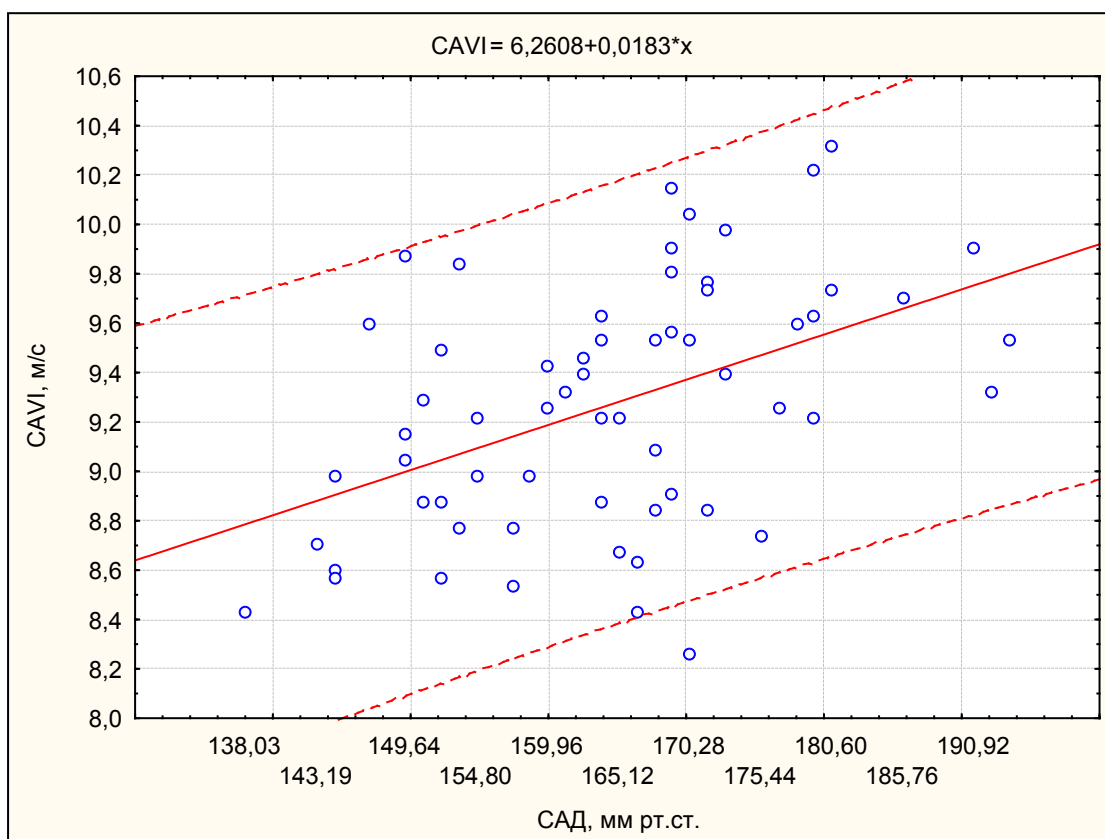


Рис. 4. Линейная регрессионная зависимость уровня САД и сердечно-лодыжечного индекса (CAVI).



### ***3.1.4. Многофакторный анализ связей показателей диастолической дисфункции миокарда и жесткости сосудистой стенки с уровнем артериального давления***

С помощью многофакторного дисперсионного анализа ANOVA программы STATISTICA изучалось влияние параметров диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и жесткости сосудистой стенки на уровень АД у пациентов с АГ и СД 2 типа. С этой целью в базе данных пациентов было проведено ранжирование всех изучаемых параметров (Е/А, IVRT, DTe, КИМ, СПВ, САVI, R-AI) по уровню САД. Полученные вариационные ряды были разделены на 4 интервала (квартили).

Верхний квартиль (ВК), или 75-й процентиль, включал в себя 25% наибольших значений оцениваемых параметров, нижний квартиль (НК), или 25-й процентиль - 25% наименьших значений. Для уровня САД значение ВК составило 173,1 мм рт.ст., значение НК – 155,3 мм рт.ст. Для ДАД значение ВК равнялось 98,2 мм рт.ст., НК – 88,4 мм рт.ст.

Таким образом, были выделены 2 подгруппы пациентов, достоверно различавшихся по уровню АД: в одной из них медиана (Me) САД составила 173,1(170;176) мм рт.ст., Me ДАД – 98,2 (97;99) мм рт.ст., в другой Me САД равнялась 155,3 (152;157) мм рт.ст., Me ДАД - 88,4 (87;89) ( $p < 0,001$  для все парных сравнений).

Реализация процедуры ANOVA позволила установить высоко достоверные отличия изучаемых параметров состояния миокарда и сосудов в подгруппах пациентов с наибольшими и наименьшими значениями АД. Для параметров жесткости сосудистой стенки получено следующее. У пациентов из верхнего квартиля показатель СПВ был выше 10 м/с, САVI – более 9,0 м/с, R-AI – более 29,0 %, ТИМ - свыше 1 мм ( $p < 0,001$  по сравнению со значениями аналогичных параметров для нижнего квартиля).

В отношении параметров диастолической дисфункции миокарда определено, что у пациентов из верхнего квартиля значения показателей Е/А были менее 0,6, DTe – более 260 мс, IVRT - более 137 мс ( $p < 0,001$ ).

Следовательно, показатели диастолической дисфункции ЛЖ по данным Эхо-КГ ( $DTe > 260$  мс,  $IVRT > 137$  мс и снижение  $E/A < 0,6$ ), а также повышение жесткости сосудистой стенки каротидно - феморального участка ( $СПВ > 10$  м/с,  $CAVI > 9,0$  м/с,  $R-AI > 29,0$  %) обуславливают повышение САД на 18 мм рт. ст. и ДАД на 9 мм рт. ст.

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что СД 2 типа, являясь фоновым заболеванием для АГ, потенцирует структурно-функциональное ремоделирование миокарда и артериального русла, что способствует увеличению степени АГ и ее устойчивости, т.е. утяжеляет течение АГ.

Поэтому данные показатели ( $E/A$ ,  $IVRT$ ,  $DTe$ , гипертрофия ЛЖ, КИМ,  $СПВ$ ,  $CAVI$ ,  $R-AI$ ) были отобраны для дальнейшего изучения влияния дополнительного назначения мексидола на состояние сердечно-сосудистого ремоделирования при лечении пациентов с АГ на фоне СД 2 типа.

### ***3.2. Влияние мексидола на эхокардиографические показатели у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа***

Исследование Эхо-КГ у пациентов двух групп через 1 и 2 месяца от начала лечения показало значимую разницу в группах по показателям диастолической функции миокарда. Остальные показатели значимых изменений при сравнении данных групп в динамике не претерпели (через 1 и 2 месяца по сравнению с первым днем исследования) и между собой ( $p > 0,05$ ).

Так, в первой группе (таб. 11) отмечалось в динамике уменьшение диастолической дисфункции левого желудочка. Показатель  $E/A$  через 1 месяц повысился на 14,0% ( $p=0,013$ ), через 2 месяца – на 24,5% ( $p=0,001$ ). Значение показателя  $IVRT$  через 1 месяц снизилось на 5,8% ( $p=0,041$ ), через 2 месяца – на 7,3% ( $p=0,026$ ). Показатель  $DTe$  через 1 месяц уменьшился на 5,0% ( $p=0,043$ ), через 2 месяца - на 7,2% ( $p=0,028$ ). По остальным показателям различия не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Таблица 11

Динамика показателей Эхо-КГ у больных АГ на фоне СД 2 типа в первой группе (n=79)

Показатель	При поступлении	Через 1 мес.	Через 2 мес.
КДР, см	5,49 ± 0,12	5,45 ± 0,15	5,43 ± 0,08
КСР, см	3,62 ± 0,06	3,61 ± 0,05	3,63 ± 0,07
ФВ ЛЖ, %	57,8 ± 2,11	58,4 ± 2,16	58,7 ± 2,01
ТМЖП, см	1,14 ± 0,11	1,14 ± 0,13	1,14 ± 0,11
ТЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,13	1,13 ± 0,12	1,13 ± 0,11
Е/А	0,57 ± 0,16	0,65 ± 0,19*	0,71 ± 0,13**
IVRT, мс	137 ± 13,6	129 ± 12,9*	127 ± 8,5**
DTe, мс	261 ± 18,1	248 ± 17,2*	242 ± 13,27**

Примечание: \* - отличия от исходных показателей достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - отличия от показателей через 1 мес. достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 12

Динамика показателей Эхо-КГ у больных АГ на фоне СД 2 типа во второй группе (n=79)

Показатель	При поступлении	Через 1 мес.	Через 2 мес.
КДР, см	5,46 ± 0,08	5,43 ± 0,11	5,42 ± 0,10
КСР, см	3,64 ± 0,09	3,63 ± 0,08	3,61 ± 0,09
ФВ ЛЖ, %	57,3 ± 2,59	58,1 ± 3,16	59,5 ± 3,08
ТМЖП, см	1,13 ± 0,12	1,14 ± 0,11	1,13 ± 0,10
ТЗСЛЖ, см	1,12 ± 0,14	1,12 ± 0,13	1,11 ± 0,12
Е/А	0,59 ± 0,22	0,78 ± 0,05*	0,89 ± 0,12**
IVRT, мс	135 ± 12,8	122 ± 11,59*	118 ± 7,59**
DTe, мс	263 ± 17,9	241 ± 15,12*	232 ± 11,68**

Примечание: \* - отличия от исходных показателей достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - отличия от показателей через 1 мес. достоверны при  $p < 0,05$ .

Проанализированные показатели диастолической функции миокарда во второй группе на фоне приема препарата мексидол дополнительно к гипотензивной терапии продемонстрировали положительную динамику, представленную в табл. 12.

Отношение E/A во второй группе через 1 месяц возросло на 32,2% ( $p < 0,001$ ), через 2 месяца – на 50,8% ( $p < 0,001$ ). Показатель IVRT через 1 месяц уменьшился на 9,6% ( $p = 0,024$ ) и через 2 месяца – на 12,6% ( $p = 0,011$ ). Показатель DTe уменьшился через 1 месяц на 8,4% ( $p = 0,021$ ), а через 2 месяца – на 11,8 ( $p = 0,018$ ). ФВ ЛЖ при сравнении с первым днем исследования через 2 месяца увеличилась на 3,8% (на уровне тенденции;  $p = 0,051$ ).

Сравнительный анализ двух групп между собой по показателям E/A, IVRT, DTe и ФВ ЛЖ показал значимые отличия данных групп в пользу второй группы, где дополнительно назначался мексидол (табл. 13).

Таблица 13

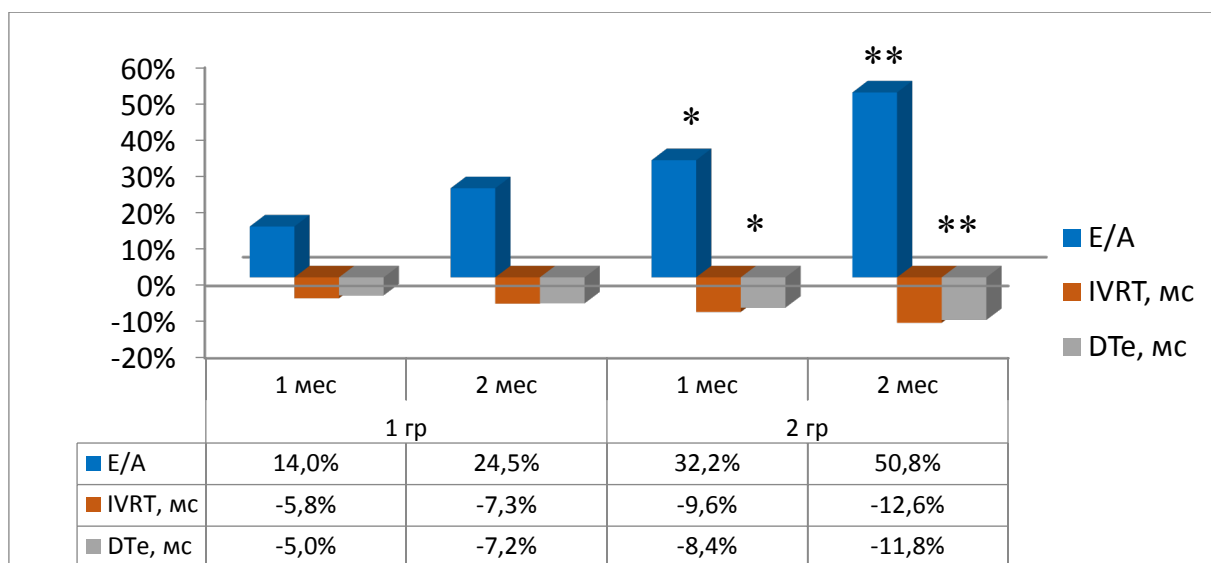
Сравнение показателей Эхо-КГ двух групп в динамике через 1 и 2 мес.

Показатель	Через 1 мес.		Через 2 мес.	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
КДР, см	5,45 ± 0,15	5,43 ± 0,11	5,43 ± 0,08	5,42 ± 0,10
КСР, см	3,61 ± 0,05	3,63 ± 0,08	3,63 ± 0,07	3,61 ± 0,09
ФВ ЛЖ, %	58,4 ± 2,16	58,1 ± 3,16	58,7 ± 2,01	59,5 ± 3,08#
ТМЖП, см	1,14 ± 0,13	1,14 ± 0,11	1,14 ± 0,11	1,13 ± 0,10
ТЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,12	1,12 ± 0,13	1,13 ± 0,11	1,11 ± 0,12
E/A	0,65 ± 0,19	0,78 ± 0,05*	0,71 ± 0,13	0,89 ± 0,12**
IVRT, мс	129 ± 12,9	122 ± 11,59*	127 ± 8,5	118 ± 7,59**
DTe, мс	248 ± 17,2	241 ± 15,12*	242 ± 13,27	232 ± 11,68**

Примечание: \* - различия между группами через 1 мес. достоверны при  $p < 0,01$ ; # - различия между группами через 2 мес. достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия между группами через 2 мес. достоверны при  $p < 0,01$ .

Как наглядно демонстрируют представленные на рис. 5 данные, в обеих группах за время наблюдения регистрировались положительные изменения параметров Эхо-КГ, характеризующих диастолическую дисфункцию

миокарда ЛЖ. Однако, во 2-й группе динамика оцениваемых показателей (увеличение E/A, снижение IVRT и DTe) была статистически более значимой.



Примечание: \*- различия между группами через 1 месяц достоверны при  $p < 0,01$ ; \*\* - различия между группами через 2 месяца достоверны при  $p < 0,01$ .

Рис. 5. Изменения показателей диастолической функции левого желудочка в сравниваемых группах в динамике (в процентах относительно исходных значений).

### 3.3. Влияние мексидола на показатели жесткости сосудистой стенки у больных на фоне сахарного диабета 2 типа

Исследование сосудистой жесткости показало положительное влияние мексидола на изменения таких показателей, как СПВ, САVI и R-AI. В табл. 14-15 приведены данные о динамике исследуемых показателей в сравниваемых группах.

В начале исследования исходные показатели сосудистой жесткости в группах были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Через 1 месяц в обеих группах отмечена положительная динамика проводимой терапии по данному показателю, но различной степени выраженности. Так, в первой группе СПВ через 1 мес. уменьшилась на 7,7% ( $p = 0,027$ ), а через 2 мес. – была лишь на 3,1% ниже исходного уровня ( $p = 0,035$ ). Показатель САVI в первой группе снизился через 1 мес. на 2,7% ( $p = 0,039$ ), через 2 мес. – на 3,9% ( $p = 0,031$ ). Показатель R-AI в

первой группе через 1 мес. уменьшился на 3,1% ( $p=0,035$ ), через 2 мес. – на 3.8% ( $p=0,032$ ).

Таблица 14

Изменения параметров жесткости сосудистой стенки в *первой группе*

Показатель	При поступлении	Через 1 мес.	Через 2 мес.
СПВ, м/с	12,2 ± 2,48	11,26±2,39*	11,82 ± 2,49*
САVI, м/с	9,23 ± 0,78	8,98±0,94*	8,87±0,88*
R-AI, %	29,2 ± 2,65	28,3±2,94*	25,5±2,89*
КИМ, мм	1,13 ± 0,26	1,12±0,24	1,13±0,22

Примечание: \* - отличия от исходных показателей достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - отличия от показателей через 1 мес.достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 15

Изменения параметров жесткости сосудистой стенки во *второй группе*

Показатель	При поступлении	Через 1 мес.	Через 2 мес.
СПВ, м/с	12,4 ± 2,53	10,12±1,61*	8,31±1,28#
САVI, м/с	9,31 ± 0,82	8,02±0,70*	7,12±0,42#
R-AI, %	28,9 ± 2,71	21,9±3,31*	18,4±3,48#
КИМ, мм	1,15 ± 0,27	1,14±0,25	1,13±0,24

Примечание: \* - отличия от исходных показателей достоверны при  $p < 0,001$ ; # - отличия от показателей через 1 мес.достоверны при  $p < 0,01$ .

Во второй группе получены более значимые изменения оцениваемых показателей. Так, СПВ снизилась через 1 мес. на 18,4% ( $p < 0,001$ ), через 2 мес. – на 32,9% ( $p < 0,001$ ). Показатель САVI уменьшился через 1 мес. на 13,9% ( $p < 0,001$ ), через 2 мес. – на 23,5% ( $p < 0,001$ ). Показатель R-AI через 1 мес оказался на 24,2% ниже исходного, а через 2 мес. – на 36,3% ( $p < 0,001$ ).

Сравнение результатов влияния проводимой терапии в двух группах на состояние жесткости сосудистой стенки показало (табл. 16), что во второй группе с применением мексидола анализируемые параметры имели

существенно более выраженную положительную динамику (межгрупповые различия по всем показателям значимы при  $p < 0,001$ ).

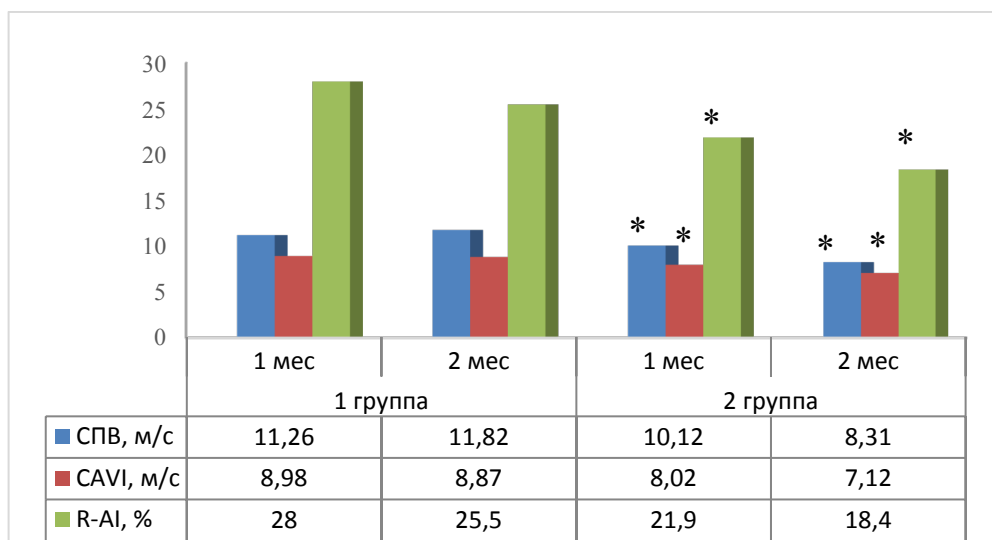
Таблица 16

Сравнение показателей сосудистой жесткости двух групп в динамике через 1 и 2 мес.

Показатель	Через 1 мес.		Через 2 мес.	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
СПВ, м/с	11,26±2,39	10,12±1,61*	11,82 ± 2,49	8,31±1,28*
CAVI, м/с	8,98±0,94	8,02±0,70*	8,87±0,88	7,12±0,42*
R-AI, %	28,3±2,94	21,9±3,31*	25,5±2,89	18,4±3,48*
КИМ, мм	1,12±0,24	1,14±0,25	1,13±0,22	1,13±0,24

Примечание: \* - межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,001$ .

Как наглядно продемонстрировано на рис. 6, назначение мексидола оказывало дополнительное положительное влияние на жесткость сосудистой стенки по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией.



Примечание: \* - межгрупповые различия достоверны при  $p < 0,001$ .

Рис. 6. Изменения показателей сосудистой жесткости в сравниваемых группах в динамике (в процентах относительно исходных значений).

Следует отметить, что изменения показателя КИМ в динамике не достигли уровня статистической значимости различий между группами как через 1, так и через 2 месяца исследования.

#### ***3.4. Влияние мексидола на показатели артериального давления у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа***

Исходное АД у больных в двух группах статистически не отличалось и составило в первой группе: САД  $163 \pm 14$  мм рт. ст., ДАД  $85 \pm 6$  мм рт. ст.; во второй группе: САД  $162 \pm 15$  мм рт. ст., ДАД  $83 \pm 7$  мм рт. ст.

При назначении гипотензивной терапии в двух группах отмечалась положительная динамика уровней АД. Но во второй группе стабилизация и нормализации АД наступала раньше и перепады АД были реже. Динамика АД (САД и ДАД) за период наблюдения представлена на рис.7 и 8.

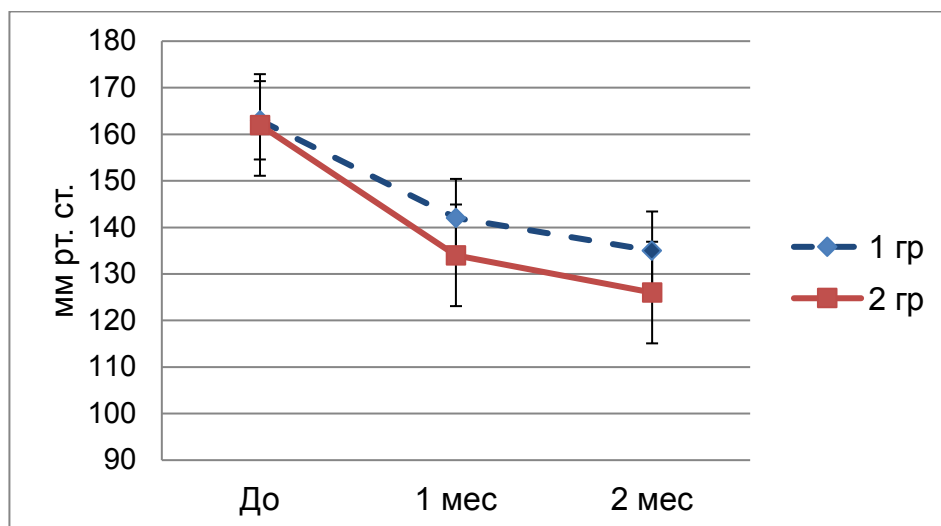


Рис. 7. Динамика САД у больных первой и второй групп за 2 месяца исследования.

Назначенная гипотензивная терапия в двух группах дала положительные результаты в виде снижения АД. Но во второй группе результаты были лучше и через один, и через два месяца. Этим пациентам назначался дополнительно препарат мексидол. В первой группе уровень САД составил через 1 месяц  $142 \pm 11$  мм рт. ст., через 2 месяца  $135 \pm 9$  мм рт. ст. (рис. 7).



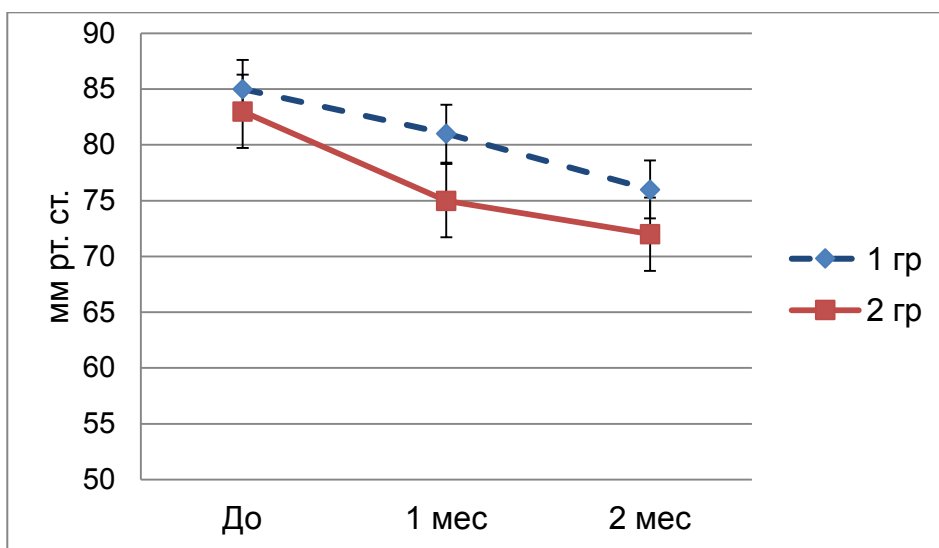


Рис. 8. Динамика ДАД у больных в первой и второй группах за 2 месяца исследования.

Во второй группе САД через 1 месяц снизилось до  $134 \pm 7$  мм рт. ст., через 2 месяца до  $126 \pm 4$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для всех пар межгрупповых сравнений). Сравнительная характеристика изменений САД в двух группах при лечении представлена на рис. 9.

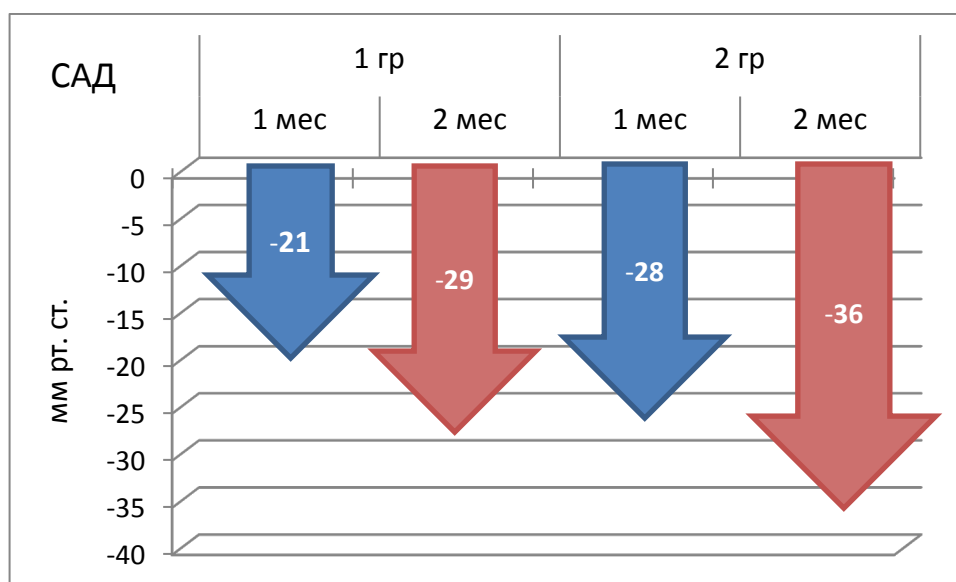


Рис. 9. Изменения исходного среднего уровня САД в сравниваемых группах через 1 и 2 месяца исследования.

Аналогичная динамика отмечена и по уровню ДАД. Так, в первой группе через 1 месяц уровень ДАД снизился до  $81 \pm 5$  мм рт. ст., через 2 месяца – до  $76 \pm 4$  мм рт. ст. Во второй группе исходный уровень ДАД понизился через 1 месяц до  $75 \pm 3$  мм рт. ст., через 2 месяца – до  $72 \pm 2$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$  для всех пар межгрупповых сравнений). Сравнительная характеристика изменений ДАД в группах при лечении представлена на рис. 10.

Пациенты, которым дополнительно к гипотензивной терапии назначался с первых дней включения в лечение мексидол, достигли целевого уровня АД ( $< 140/90$  мм рт.ст.) уже через 1 месяц исследования, в отличие от пациентов, которые принимали только стандартную гипотензивную терапию.

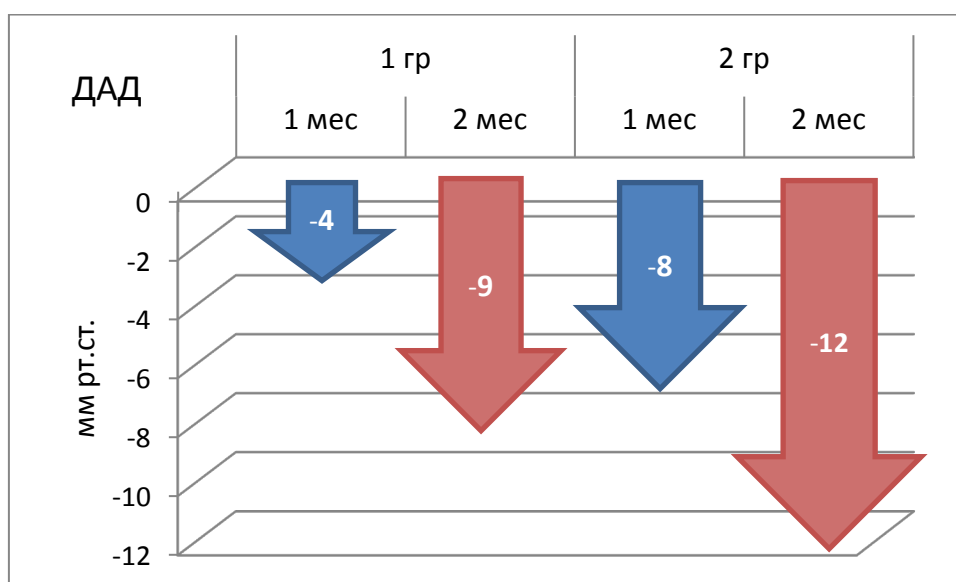


Рис. 10. Изменения исходного среднего уровня ДАД в сравниваемых группах через 1 и 2 месяца исследования.

Таким образом, в нашем исследовании мексидол при назначении дополнительно к гипотензивной терапии показал положительное влияние на стабилизацию АД у больных АГ на фоне СД 2 типа.

## Глава 4. Обсуждение полученных результатов

ССЗ продолжают вносить весьма весомый вклад в смертность взрослого населения развитых стран, а также в инвалидизацию лиц трудоспособного возраста. Наиболее частым заболеванием системы кровообращения является АГ, распространенность которой в нашей стране достигает 40% (Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2016).

В современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ среди факторов риска, влияющих на прогноз, выделяют, наряду с возрастом, полом (мужским), курением, дислипидемией, также СД, СПВ («каротидно-фemorальной») более 10 м/сек и утолщение стенки сонных артерий (КИМ  $\geq 0,9$  мм).

В настоящее время достаточно глубоко изучены такие изменения органов-мишеней при АГ, как гипертрофия ЛЖ и снижение эластических свойств артерий (Горшунова Н.К., Медведев Н. В., 2016). Вместе с тем требует к себе более пристального внимания проблема потенцирования диастолической дисфункции миокарда и роста сосудистой жесткости при сочетании у больного АГ с СД 2 (Остроумова О.Д. и соавт., 2015; Гнатик С.И. и соавт., 2017).

Эндотелиальная дисфункция, сопровождающая как АГ, так и СД 2, способствует развитию микроангиопатий и формированию атеросклеротических бляшек. Дисфункция эндотелия существенно снижает эффективность антигипертензивных средств, реализующих свои фармакологические свойства через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., 2016).

Другой патогенетический фактор, который способствуют прогрессированию АГ - это усиление активности процессов свободнорадикального окисления, в результате чего нарастает продукция

пероксидов, что приводит к ускоренной деградации оксида азота, ответственного за вазодилатацию.

Присоединение СД 2 усугубляет прогрессирование ССЗ, т.к. при этом происходит поражение микрососудистого русла с развитием ретино- и нефропатии, а также потенцируется развитие атеросклеротического процесса с последующим вовлечением артерий крупного калибра и поражением коронарных, церебральных и периферических сосудов (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2006).

В последние годы активно изучается роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании не только АГ, но и атеросклеротического процесса (Никитин Ю.П. и соавт., 2014; Мельникова Ю.С., Макарова Т.П., 2015). В ряде исследований показано, что появление дисфункции эндотелия может отражать самые ранние изменения, ведущие к развитию атеросклероза (Генкель В.В., 2017; Бакулин И.С. и соавт., 2018).

Для коррекции эндотелиальной дисфункции сосудистого русла в настоящее время применяются препараты цитопротективного действия (Перепеч Н.Б., 2017). Действие их направлено на улучшение энергетического метаболизма в клетке и уменьшение содержания пероксидов в сосудистой стенке и крови. Основной их эффект заключается в оптимизации энергетического метаболизма кардиомиоцитов и эндотелиоцитов и стимулировании окисления глюкозы (Косарев В.В., Бабанов С.А., 2013; Михин В.П., 2011, 2014; Зязина В.О., 2015). Это наиболее выгодный путь генерации глюкозы с позиции экономии кислорода. К таким современным отечественным лекарственным препаратам относится мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Наряду с цитопротективным эффектом, он обладает также антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать его для улучшения энергетического метаболизма клеток эндотелия и коррекции последствий гипоксии при АГ и СД 2.

В течение многих лет уровень ДАД считался основным фактором риска АГ. Но в последние годы широкомасштабные исследования доказали, что

уровень среднединамического АД и пульсовое давление являются основными маркерами кардиоваскулярного риска (Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., 2014).

К основным детерминантам пульсового давления относят сердечный выброс и артериальную жесткость. Для оценки эластических свойств сосудистой стенки магистральных артерий используют растяжимость, жесткость, податливость и эластичность. Они определяют СПВ и индекс САVI, которые являются кардиоваскулярными факторами риска у пациентов с АГ и СД 2. Увеличение жесткости и СПВ регистрируется на ранних стадиях ССЗ (Маянская С.Д. и соавт., 2015).

В связи с этим, использование данных показателей в целях оценки эффективности лекарственных препаратов у больных АГ и СД 2 типа является патогенетически обоснованным. В настоящее время для оценки свойств сосудистой стенки нашли широкое применение неинвазивные методы исследований, позволяющие измерить СПВ, в частности - доступная в амбулаторно-поликлинической практике сфигмография (Погодина М.В., Милягина И.В., 2017).

Проведенное нами исследование имело цель оценить эффективность цитопротектора мексидола в коррекции сердечно-сосудистого ремоделирования при лечении пациентов с АГ и СД 2.

Для реализации поставленной цели в исследование было включено 158 пациентов, страдавших АГ на фоне СД 2 (средних возраст  $56,8 \pm 5,37$  лет, мужчин – 84, женщин – 74). Группу сравнения составили 40 пациентов с АГ (сопоставимых по возрасту и полу), не имевших в анамнезе и по данным проведенного обследования диагностических критериев СД 2.

Оценка диастолической функции ЛЖ производилась по спектру трансмитрального потока, для чего определяли пиковую скорость потока в фазу раннего (Е, см/с) и позднего (А, см/с) наполнения ЛЖ, коэффициент Е/А, DTe, (мс), IVRT (мс).

Исследование состояния сосудов проводилось двумя методами:

1) сфигмоманометрическим с помощью прибора VS – 1000 (Fukuda Denshi, Япония) с определением СПВ, САVI, R-AI;

2) УЗДГ брахиоцефальных и феморальных артерий пациентам аппаратом GE Voluson – e (Израиль) с определением толщины КИМ.

На первом этапе было проведено изучение влияния СД 2 на состояние диастолической функции ЛЖ и жесткость артериальных сосудов у пациентов с АГ. Было установлено, что у пациентов с СД 2 типа отмечались более высокие уровни как САД (в среднем на 5,6 мм рт. ст.), так и ДАД (на 4,7 мм рт. ст.).

При анализе липидного спектра обнаружено, что у пациентов с СД 2 типа были более выражены атерогенные изменения. Уровень ОХС у них составил  $5,89 \pm 0,63$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $3,27 \pm 0,47$  ммоль/л, тогда как в группе пациентов без СД –  $5,31 \pm 0,58$  и  $3,12 \pm 0,41$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ).

Следовательно, сочетание АГ с СД 2 типа сопровождается нарастанием степени АГ и усилением атерогенного потенциала крови. (Ермакова Е.А. и соавт., 2015).

Как показывают данные других исследователей, частота АГ у пациентов с СД 2 типа в 2 раза выше, чем в популяции в целом, и достигает 80% (Боровков Н.Н. и соавт., 2002). СД 2 типа как коморбидное заболевание у пациентов с АГ способствует стабилизации АД на более высоком уровне, потенцирует атерогенные сдвиги в крови, что во многом обусловлено развитием эндотелиальной дисфункции (Дубинина И.И. и соавт., 2016). Большое значение имеет тот факт, что по результатам исследования Cost of Diabetes in Europe – Type 2 (CODE-2) при сочетании данных заболеваний возникает ассоциативная связь с увеличением смертности от ССЗ в 2 раза (Massi-Benedetti M., 2002). Основой подобного неблагоприятного прогностического эффекта, как полагают эксперты, являются общие патогенетические механизмы АГ и СД 2 типа – инсулинорезистентность и гиперсимпатикотония.

По нашим данным, у пациентов с АГ и СД 2 типа по сравнению с лицами без СД 2, регистрируются показатели СПВ ( $12,4 \pm 2,36$  vs.  $11,5 \pm 2,14$  м/с), САVI ( $9,23 \pm 0,82$  vs.  $8,46 \pm 0,73$  м/с), R-AI ( $29,1 \pm 2,64$  vs.  $27,3 \pm 2,47\%$ ) ( $p < 0,05$ ), что достоверно свидетельствует о наличии у них более высокой жесткости сосудистой стенки.

В рамках Роттердамского исследования, в которое было включено 2835 практически здоровых людей, отмечалось, что с ростом СПВ и индекса САVI увеличивался риск ССЗ, а именно возрастала частота ИМ и инсультов (Mancia G. et al., 2013).

В другом исследовании наблюдали большую когорту амбулаторных больных с АГ и выявили прямую зависимость между уровнем жесткости артерий и смертностью от сердечно-сосудистой патологии (Laurent S., 2007). Авторы указывают, что СПВ и индекс САVI могут служить признаками субклинического коронарного атеросклероза и независимыми факторами риска ИБС, что особенно важно для пациентов, у которых заболевание протекает бессимптомно.

Для ремоделирования сердца вследствие АГ характерно развитие диастолической дисфункции ЛЖ (Кулик Н.А., 2014). Однако, как показало наше исследование, при коморбидном СД 2 типа у больных АГ происходит усугубление нарушения диастолической функции ЛЖ. По нашим данным, у пациентов с СД 2 типа достоверно выше такие показатели Эхо-КГ, как КДР ЛЖ ( $5,47 \pm 0,11$  см vs.  $5,34 \pm 0,09$  см), E/A ( $0,58 \pm 0,17$  vs.  $0,54 \pm 0,19$ ), IVRT ( $137 \pm 13,7$  мс vs.  $128 \pm 12,4$  мс), DTe ( $262 \pm 18,2$  vs.  $257 \pm 17,7$  мс) ( $p < 0,05$ ).

Наши данные подтверждают результаты других исследователей, отмечавших наличие выраженной диастолической дисфункции у пациентов с АГ при наличии у них СД 2 типа (Аметов А.С. и соавт., 2008; Гнатик С.И. и соавт., 2017)

При проведении корреляционного анализа были выявлены тесные связи между уровнем АД и параметрами, характеризующими состояние сосудистой стенки и диастолической функции миокарда. Так, уровни САД и ДАД прямо

коррелировали со значениями СПВ ( $r=0,54$  и  $r=0,47$  соответственно), САVI ( $r=0,48$  и  $r=0,52$ ), R-AI ( $r=0,54$  и  $0,55$ ). Кроме того, отмечена прямая корреляция САД и ДАД также с показателем КИМ ( $r=0,52$  и  $r=0,49$  соответственно).

С помощью регрессионного анализа было установлено, что зависимость между уровнем САД и величиной сердечно-лодыжечного индекса САVI как показателя сосудистой жесткости имеет линейную зависимость и может быть описана следующим уравнением:

$$\text{САVI} = 6,2608 + 0,0183 \times \text{САД}.$$

Сходным образом выглядели результаты корреляционного анализа связей АД и показателей диастолической дисфункции миокарда. Уровни САД и ДАД имели прямую корреляцию со значениями E/A ( $r=0,61$  и  $r=0,68$  соответственно), IVRT ( $r=0,58$  и  $r=0,53$ ), DTe ( $r=0,57$  и  $r=0,52$ ).

При регрессионном анализе было получено, что показатель IVRT связан с уровнем САД уравнением линейной регрессии:

$$\text{IVRT} = -3,862 + 1,0254 \times \text{САД}$$

Исследованиями последних лет была выявлена прогностическая значимость повышенной жесткости сосудистой стенки у больных АГ (Остроумова О.Д. и соавт., 2015; Генкель В.В., 2017). В современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ показатель СПВ выше 10 м/с считается самостоятельным фактором риска развития таких неблагоприятных событий, как ИМ и инсульт.

Эндотелиальные клетки чувствительны к скорости течения крови. В случае увеличения СПВ происходит деформация клеток эндотелия. Ионные каналы эндотелия воспринимают эту информацию, что ведет к увеличению продукции NO (Зотова И.В. и соавт., 2002). Нарушение эндотелиальной релаксации закономерно формируется у пациентов с АГ и СД 2 типа, что было установлено в нашем исследовании. По-видимому, это связано с ухудшением трофики сосудистой стенки вследствие ее повышенной ригидности.



Косвенным доказательством этому может служить увеличение КИМ, диагностированное у наших пациентов

Полученные нами результаты 1-го этапа исследования согласуются с приведенными данными других авторов о том, что сочетание СД 2 типа с АГ сопровождается нарастанием структурно-функционального ремоделирования миокарда и артериальных сосудов с усугублением диастолической дисфункции ЛЖ и повышением жесткости сосудистой стенки, что в клиническом плане приводит к возрастанию и стабилизации АД.

Второй этап исследования преследовал цель оценить влияние дополнительного назначения цитопротектора мексидола в течение 2 мес. на результаты антигипертензивной терапии, состояние жесткости сосудов и диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ и СД 2 типа. Для этого были сформированы 2 группы по 79 пациентов в каждой, сопоставимые по возрасту, полу, исходному уровню АД, уровню гликемии и показателям липидного профиля. Пациенты первой группы (группа сравнения) получали только антигипертензивную терапию (блокатор медленных кальциевых каналов лерканидипин и и-АПФ периндоприл). Пациентам второй (основной) группы дополнительно назначался мексидол в дозе 375 мг в сутки в течение 2 мес.

Динамическое наблюдение показало, что через 1 мес. снижение САД составило в основной группе 29 мм рт. ст., в группе сравнения – 21 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  при межгрупповом сравнении). Через 2 мес. САД снизилось в основной группе на 35 мм рт. ст. относительно исходного уровня, а в группе сравнения – на 28 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). При этом целевой уровень САД (менее 140/90 мм рт. ст.) через 1 мес. был достигнут только в группе пациентов, принимавших мексидол).

Таким образом, применение препарата цитопротекторного действия мексидола способствовало более эффективному контролю АД у пациентов высоко риска (при сочетании АГ с СД 2 типа).

При изучении влияния проводимой терапии на структурно-функциональное состояние ЛЖ по Эхо-КГ данным было отмечено

благоприятное влияние мексидола на показатели диастолической функции ЛЖ. Показатель E/A через 1 мес. в основной группе повысился на 32,2%, через 2 мес. – на 50,8%. В группе сравнения данный показатель увеличился на 14% и 24,5% соответственно ( $p < 0,01$  при межгрупповых сравнениях). Показатель IVRT через 1 мес. в основной группе уменьшился на 9,6%, через 2 мес. – на 12,6%, а в группе сравнения – на 5,8% и 7,3% соответственно ( $p < 0,01$  при межгрупповых сравнениях). Показатель DTe в основной группе через 1 мес. снизился на 8,4%, через 2 мес. – на 11,8%, в то время как в группе сравнения эти изменения составили 5% и 7,2% соответственно ( $p < 0,01$  при межгрупповых сравнениях). По остальным показателям (размеры ЛЖ, левого предсердия, ФВ ЛЖ) статистически значимых сдвигов за время наблюдения отмечено не было.

Влияние мексидола на диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа изучено недостаточно. В отдельных работах сообщается о благоприятном влиянии мексидола на диастолическую функцию ЛЖ у пожилых пациентов с АГ (Одинцова Н., 2006). Имеются указания на улучшение под влиянием мексидола диастолического резерва ЛЖ у пациентов с хронической СН (Баженова Л.Н. и соавт., 2006).

При анализе состояния сосудистой жесткости у наших пациентов мы получили свидетельства об уменьшении её выраженности под влиянием мексидола. В основной группе через 1 мес. СПВ снизилась на 18,4%, через 2 мес. – на 32,9% по сравнению с исходными значениями. В группе сравнения СПВ уменьшилась через 1 мес. на 7,7%, а через 2 мес. была ниже исходной всего лишь на 3,1% (межгрупповые различия значимы при  $p < 0,001$ ).

Показатель САVI в основной группе снизился через 1 мес. на 18,4% и на 32,9% через 2 мес., в то время как в группе сравнения уменьшение исходных значений составило 2,7% и 3,9% соответственно (межгрупповые различия значимы при  $p < 0,001$ ).

Динамика показателя R-AI в основной группе была также более существенной, чем в группе сравнения: снижение на 24,2% через 1 мес. и на

36,3% через 2 мес. против 3,1% и 3,9% соответственно (межгрупповые различия значимы при  $p < 0,001$ ).

Если обратиться от относительных показателей к абсолютным, то можно видеть, что терапия с использованием мексидола способствовала снижению такого важного прогностического показателя, как СПВ, с  $11,82 \pm 2,49$  до  $8,31 \pm 1,28$  м/с. Если исходная СПВ (каротидно-феморальной) превышала пороговое значение в 10 м/с, которое считается самостоятельным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2016), то через 2 мес. СПВ была существенно ниже данной границы. В группе сравнения и через 2 мес. лечения величина СПВ ( $11,26 \pm 2,39$  м/с) превышала 10 м/с.

Полученные нами результаты позволяют считать, что снижение жесткости артериального русла у пациентов с АГ и СД 2 типа под влиянием длительного приема мексидола может улучшить прогноз у таких пациентов высокого риска за счет снижения частоты развития ИМ и инсульта.

В последние годы активно изучаются возможности различных антигипертензивных препаратов влиять на повышенную сосудистую жесткость. Наибольшее влияние на СПВ оказывают антагониста кальция (амлодипин), и-АПФ и диуретики (индапамид) (Загидуллин Н.Ш. и соавт., 2014).

Имеются данные о том, что и-АПФ периндоприл при назначении в течение 24 недель способствует снижению СПВ на 28,9%, превосходя по эффективности лозартан (Недогода С.В. и соавт., 2012). Показано, что амлодипин превосходит  $\beta$ -адреноблокаторы по влиянию на жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ (Голованова Е.Д., 2009). Среди препаратов из группы диуретиков наибольшей способностью снижать жесткость сосудистой стенки обладает индапамид (Чукаева И.И. и соавт., 2014).

В исследовании С.В. Недогода с соавт. (2017) оценивались возможности комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ, имеющих повышение СПВ выше нормальных значений. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Однако в нашем исследовании достижение контроля АД и нормализации СПВ наступали в группе, где дополнительно назначался мексидол, значительно раньше – на 1 мес. А результаты лечения наших пациентов 1-й группы, не получавших мексидол, соответствовали данным, полученным в исследовании указанных авторов.

Изменения сердечно-сосудистой системы у больных с АГ на фоне СД 2 типа последовательны и характеризуются прогрессирующими нарушениями структуры и функции миокарда. Одним из ранних таких нарушений является диастолическая функция миокарда, т.е. нарушение способности клеток ЛЖ к расслаблению во время диастолы, что ведет к развитию сердечной недостаточности, т.е. необратимым последствиям со стороны сердечно-сосудистой системы.

У пациентов с АГ и СД 2 типа диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ встречается в 80—90% случаев и тесно коррелирует со степенью повышения АД (Гнатик С.И. и соавт., 2017).

Известно, что эффективность антигипертензивной терапии можно оценивать по состоянию диастолической функции миокарда. Существуют 2 группы препаратов, которые положительно влияют на это состояние - и-АПФ и антагонисты кальция. Они улучшают активное расслабление и увеличивают податливость ЛЖ, улучшая диастолическую функцию миокарда.

Проведено много исследований, доказывающих благоприятное влияние и-АПФ и антагонистов кальция на диастолическую функцию сердца у больных АГ на фоне СД 2 типа (Андреевская М.В. и соавт., 2009; Зидека В., 2009; Адзерихо И.Э., 2010; Алпысова А.Р. и соавт., 2016). Улучшение диастолической функции ЛЖ наблюдалось в достаточно короткие сроки — как правило, уже через 8—16 недель терапии (2-4 месяца).

По данным А.Д. Куимова и др. (2004), у больных АГ диастолическая функция ЛЖ при применении лизиноприла улучшалась независимо от наличия ХСН (Аскеров М.М., 2013). При терапии лизиноприлом возникает достоверное увеличение соотношения пиков скоростей трансмитрального кровотока Е/А и уменьшение времени изоволюметрического расслабления, т.е. улучшается диастолическая функция (Арутюнов Г.П. и соавт., 2013).

Было показано, что периндоприл более эффективно, чем другие и-АПФ, способен улучшить диастолическую функцию у пациентов с АГ (Глечан А.М. и соавт., 2013).

Антагонисты кальция также благоприятно воздействуют на диастолическую дисфункцию ЛЖ, контролируя уровень АД, снижая потребность миокарда в кислороде, приводя к дилатации коронарных артерий и обратному развитию гипертрофии ЛЖ. Патологическим обоснованием применения препаратов данной группы служит их способность улучшать расслабление миокарда и, тем самым, увеличивать диастолическое наполнение желудочков.

Было показано, что амлодипин оказывает благоприятное влияние на процессы ремоделирования: вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, улучшает диастолическую функцию сердца (Авдеева К.С., 2014). Уменьшение массы, толщины и ригидности стенок ЛЖ, увеличение диастолической податливости под действием амлодипина обусловлены тонкими биохимическими процессами, происходящими в миофибриллах, расслабление которых зависит от выведения избыточного  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточного пространства и блокирования образования патологического коллагена.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о негативном влиянии СД 2 типа у пациентов с АГ на показатели эластичности артерий и состояние диастолической функции миокарда. Данные изменения могут быть связаны как с опосредованным влиянием на податливость артерий повышенного уровня А, так и с изменением

сосудистого тонуса и структуры сосудистой стенки на фоне СД 2 типа за счет нарастания проявления инсулинорезистентности, прогрессирования эндотелиальной дисфункции, ускорения процессов развития атеросклероза, а также гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных элементов сосудистой стенки. В ходе нашего исследования цитопротекторный препарат мексидол в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ на фоне СД 2 типа доказал положительное влияние на данные показатели.

Подводя итоги, следует отметить, что сочетание у пациентов АГ и СД 2 типа отягощает течение патологического процесса, отрицательно отражаясь на показателях эластических свойств сосудистой стенки и диастолической функции миокарда ЛЖ. Установлены диагностические критерии, которые можно рекомендовать к использованию цитопротекторного препарата мексидола в рутинной врачебной практике для назначения дополнительно к стандартной антигипертензивной терапии у больных с АГ на фоне СД 2 типа.

Разработанный способ улучшения результатов лечения больных, страдающих АГ на фоне СД 2 типа, с применением цитопротектора мексидола, позволяющий корректировать структурно-функциональное ремоделирование миокарда и сосудистого русла, представляет собой перспективное направление профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ИМ и инсульта) у данной категории больных.

## Заключение

Проблема, которая затронута в работе, относится к числу наиболее сложных в клинике внутренних болезней. Речь идет о сотнях тысяч пациентов с АГ на фоне СД 2 типа, которые имеют высокий риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений (ИМ и инсульты), приводящих к инвалидизации пациентов.

В данной работе бы проведен анализ основных показателей, отвечающих за жесткость сосудистой стенки и диастолическую функцию миокарда ЛЖ с целью выявления сочетанного влияния АГ и СД 2 типа на эластические свойства сосудов и расслабление миокарда, а также изучалась возможность их коррекции для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ и инсульт).

Полученные данные свидетельствуют о потенцирующем влиянии СД 2 типа на жесткость артериального русла и диастолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с АГ. Согласно литературным источникам (Аметов А.С. и соавт., 2008; Алехин М.Н., 2012; Остроумова О.Д. и соавт., 2015; Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., 2016; Cruickshank K. et al., 2002; Cencilja M., Chowienczyk Ph., 2012), данные изменения могут быть связаны как с опосредованным влиянием повышенного уровня А на податливость артерий, так и с изменением сосудистого тонуса и структуры сосудистой стенки на фоне СД 2 типа вследствие нарастания выраженности инсулинорезистентности, прогрессирования эндотелиальной дисфункции, ускорения процессов развития атеросклероза, а также гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных элементов сосудистой стенки.

В ходе данного исследования цитопротекторный препарат мексидол в составе комплексной антигипертензивной терапии у больных АГ на фоне СД 2 типа продемонстрировал положительное влияние на показатели сосудистой жесткости и диастолической дисфункции ЛЖ.

Дополнительное назначение мексидола позволило улучшить результаты лечения больных, страдающих АГ на фоне СД 2 типа, достичь целевого уровня АД в более ранние сроки.



## Выводы

1. У больных с АГ и СД 2 типа в сравнении с пациентами без СД регистрируются не только более высокий уровень АД (САД – на 5,6 мм рт. ст. и ДАД – на 4,7 мм рт. ст.), но и наиболее значимое повышение параметров жесткости артериальных сосудов: СПВ – на 0,9 м/с, САVI – на 0,77 м/с и R-AI – на 1,8%; ( $p < 0,05$ ).

2. По данным Эхо-КГ у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа по сравнению с лицами без СД определяются более значимые нарушения диастолической функции ЛЖ (КДР ЛЖ больше на 0,13 см, отношение E/A – на 0,04 ед., IVRT – на 9 мс, DTe – на 8 мс; ( $p < 0,05$ )).

3. Определена положительная роль мексидола в достижении более эффективного контроля АД у больных АГ на фоне СД 2 типа по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат, в более ранние сроки, что выражалось в снижении САД на 36 vs. 29 мм рт. ст., ДАД – на 12 vs. 9 мм рт. ст.

4. Установлено позитивное влияние дополнительного назначения мексидола у больных АГ и СД 2 типа на показатели жесткости сосудистой стенки по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией: снижение СПВ на 32,9% vs. 7,7%, САVI – на 23,5% vs. 3,9%, R-AI – на 36,3% vs. 3,8% ( $p < 0,05$ ).

5. Выявлена возможность регресса диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ и СД 2 типа, получавших мексидол, по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией, что определялось снижением показателя E/A на 50,8% vs. 24,5%, IVRT – на 12,6% vs. 7,3%, DTe – на 11,8% vs. 7,2% ( $p < 0,05$ ).

6. Уменьшение жесткости артериальной сосудистой стенки и диастолической дисфункции миокарда, происходящее под влиянием мексидола, может послужить основой для применения препаратов цитопротекторного действия в целях уменьшения частоты возникновения

сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта) при лечении пациентов с АГ на фоне СД 2 типа.

## **Практические рекомендации**

Рекомендовано использование препарата мексидол в дозе 125 мг 3 раза в день в течение 2-х месяцев дополнительно к антигипертензивной терапии у больных с неконтролируемой АГ на фоне СД 2 типа. Это способствует стабилизации АД в более ранние сроки, снижению жесткости артериальных сосудов и уменьшению диастолической дисфункции левого желудочка, что будет содействовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульта). Дополнительно ориентироваться при назначении мексидола можно на эхокардиографические ( $E/A < 0,6$ ,  $DTe > 260$  мс,  $IVRT > 137$  мс) и ультразвукографические ( $СПВ > 10$  м/с,  $CAVI > 9,0$  м/с,  $R-AI > 29,0$  %,  $ТИМ > 1$  мм) показатели.

## **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Полученные нами результаты могут послужить базисом для дальнейшего изучения возможности использования препаратов цитопротекторного действия с целью снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульта) и уменьшения потребности в проведении экстренных оперативных вмешательств на коронарных артериях у пациентов, страдающих АГ на фоне СД 2 типа.

## Список литературы

1. Авдеева К.С. Особенности эластических свойств сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением. Комбинированная терапия лизиноприлом с симвастатином в коррекции нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.С. Авдеева. – Тюмень, 2014. – 24 с.
2. Адзерихо И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии / И.Э. Адзерихо // Медицинские вести. – 2010. – № 10. – С. 24–30.
3. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М.Н. Алехин. – Москва: Видар, 2012. – 88 с.
4. Алименко Ю.Н. Влияние цитопротектора «Мексикор» на изменение показателей внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне традиционной антиангинальной терапии / Ю.Н. Алименко, В.П. Михин, В.Н. Коробова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 4-7.
5. Алмазов В.А. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 1-5.
6. Аметов А.С. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский // Сахарный диабет. – 2008. – № 1. – С. 40-44.
7. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения / А.С. Аметов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
8. Аметов А.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 27. – С. 1694-1699.

9. Аметов А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 13. – С. 943-958.
10. Анализ ведения пациентов с осложнениями артериальной гипертензии в условиях скорой помощи / А.Р. Алпысова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 9. – С. 55-58.
11. Аметов А.С. Возможности ультразвуковых методов оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 91-97.
12. Аскеров М.М. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / М.М. Аскеров // Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. – 2013. – Т. 8, № 8. – С. 4-8.
13. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Москва, 2016. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>
14. Артериальная гипертензия / под. ред. В. Зидека; пер. с нем. под ред. Д.А. Аничкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 206 с.
15. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(4). – С. 4-14.
16. Арутюнов Г.П. Взаимосвязь между натрийурезом, показателями центральной гемодинамики и плазменной концентрацией ангиотензина II / Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2013. – № 6. – С. 24–28.
17. Бабак О.Я. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующих заболеваниях почек / О.Я. Бабак, И.И. Топчий // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 4. – С. 10-17.

18. Баженова Л.Н. Влияние препарата Мексидол на эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.Н. Баженова, Н.Н. Володина, Н.П. Фролова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Прилож. 1. – С. 96–100.
19. Бакулин И.С. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции / И.С. Бакулин, М.М. Танащян, А.А. Раскуражев // Нервные болезни. – 2018. – № 2. – С. 3-11.
20. Блахер Д. Скорость пульсовой волны — новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Д. Блахер // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2001. – № 1. – С. 13-15.
21. Бокерия Л.А. Использование новых технологий оценки функции миокарда в клинической практике / Л.А. Бокерия, И.И. Аверина // Кардиология. – 2015. – № 1. – С. 52–56.
22. Боровков Н.Н. Взаимосвязь показателей суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма сердца у больных с артериальной гипертензией с инсулиннезависимым сахарным диабетом / Н.Н. Боровков, Н.В. Сидоров // Клиническая медицина. – 2002. – № 7. – С. 19-21.
23. Бояринов Г.А. Медикаментозная профилактика реперфузионных повреждений при тромболитической терапии инфаркта миокарда / Г.А. Бояринов // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 64-68.
24. Бэкрис Д. Гипертония у больных диабетом. Почему так важно активное лечение? [Электронный ресурс] / Д. Бэкрис, Д. Соуэрс, М. Эпштейн // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 5. – URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=14091>
25. Васюк Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [Электронный ресурс] / Ю.А. Васюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4-19. – URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>

26. Вербовой А.Ф. Метаболический синдром: науч.-практ. пособие / А.Ф. Вербовой. – Самара: Волга-Бизнес, 2010. - 48 с.
27. Вёрткин А.Л. Роль алгоритмизации назначения гипотензивной терапии и совершенствования методики повышения квалификации врачей в лечении артериальной гипертензии / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников, Ю.В. Прохорова // Справочник врача общей практики. – 2016. – № 5. – С. 5-16.
28. Воронина Т.А. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы / Т.А. Воронина, С.Б. Серединин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. Т. 61, № 4. – С. 3-9.
29. Генкель В.В. Локальная и регионарная сосудистая жесткость у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 с повышенными значениями лодыжечно-плечевого индекса / В.В. Генкель // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – Т. 104, № 2. – С. 41-47.
30. Гиляревский С.Р. Роль трехкомпонентного антигипертензивного препарата в усовершенствовании лечения артериальной гипертензии / С.Р. Гиляревский // Кардиология. – 2017. – № 2. – С. 62-67.
31. Глечян А.М. Периндоприл в сравнении с другими иАПФ в лечении артериальной гипертензии, осложненной диастолической сердечной недостаточностью (исследование ПАГОДА) / А.М. Глечян, Ю.Ф. Осмоловская, Д.Ф. Сатлыкова // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 1(75). – С. 3-13.
32. Гнатик С.И. Диастолическая дисфункция левого желудочка при сахарном диабете типа 2 с ожирением и коморбидной артериальной гипертензией / С.И. Гнатик, П.С. Соломина, О.С. Елсукова // Научная дискуссия: вопросы медицины. 2017. – № 4-5 (46). – С. 42-49.
33. Голиков А.П. Эффективность цитопротектора Мексикора в неотложной кардиологии / А.П. Голиков, В.П. Михин, В.Ю. Полумисков // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 60-65.
34. Голованова Е.Д. Влияние амлодипина и бисопролола на кровотоки в брахиоцефальных артериях у пациентов с артериальной гипертензией / Е.Д.

- Голованова, Н.Н. Силаева, Д.Ю. Ковалев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 5. – С. 29-34.
35. Горшунова Н.К. Органы-мишени и ассоциированные клинические состояния при артериальной гипертензии / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев // Справочник фельдшера и акушерки. – 2016. – № 7. – С. 37-44.
36. Губарева И.В. Дуплексное сканирование экстракраниальных артерий больных артериальной гипертензией с диастолической дисфункцией левого желудочка / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, Л.В. Лепина // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 60–61.
37. Дедов И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / И. Дедов, М. Балаболкин // Врач. – 2006. – № 11. – С. 3-9.
38. Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: клиническое руководство / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва МИА, 2006. – 344 с.
39. Дедов И.И. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 6-17.
40. Дедов И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва: Универсум Пабблишинг, 2000. – 240 с.
41. Дедова В.О. Клиническое значение показателей упруго-эластических свойств сосудов у больных артериальной гипертензией с дисплазией соединительной ткани: статья на конкурс молодых ученых / В.О. Дедова. – Москва, 2011.
42. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. – Москва: УППРИНТ, 2017. – Вып. 8. – 112 с.
43. Джанашия П.Х. Артериальная гипертензия / П.Х. Джанашия, Н.Г. Потешкина, Г.Б. Селиванова. – Москва: Миклош, 2007. – 168 с.



44. Джанашия П.Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией / П.Х. Джанашия, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина, М.С. Аракелян // Российский кардиологический журнал. – 2008. – Т. 13, № 6. – С. 10-14.
45. Дубинина И.И. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, С.В. Берстнева, А.А. Никифоров // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 42-55.
46. Дулин П.А. Инсулинорезистентность как один из механизмов формирования артериальной гипертензии / П.А. Дулин, В.Н. Горюцкий // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 104-106.
47. Ена Л.М. Артериальная жесткость и сосудистое старение / Л.М. Ена, В.О. Артеменко, П.П. Чаяло // Здоровье Украины. Практическая ангионлогия. – 2010. – № 2. – С. 50-58.
48. Ермакова Е.А. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / Е.А. Ермакова, А.С. Аметов, Н.А. Черникова // Медицинский совет. – 2015. – № 12. – С. 12-17.
49. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией / О.Д. Остроумова [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 43-48.
50. Жирнова О.А. Неинвазивная диагностика нарушений эластических свойств артериальных сосудов / О.А. Жирнова, Н.Ф. Берестень // Ангиология. – 2001. – № 1. – С. 27-42.
51. Здоровоохранение в России: статистический сборник. – Москва, 2017. – 171 с.
52. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58-67.
53. Загидуллин Н.Ш. Артериальная жёсткость как маркёр риска сердечно-сосудистых событий и возможности её снижения при современной

- антигипертензивной терапии / Н.Ш. Загидуллин, Р.Х. Зулкарнеев, Е.С. Щербакова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 575-581.
54. Зязина В.О. Дифференцированная цитопротекторная терапия аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета: автореф. дис. ... канд. мед наук / В.О. Зязина. – Курск, 2014. – 22 с.
55. Илюхин О.В. Эластичность артерий у больных с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / О.В. Илюхин // Южно-Российский медицинский журнал. – 2004. – № 2. – С. 29-33.
56. Илюхин О.В. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки / О.В. Илюхин, Ю.М. Лопатин // Вестник ВолГМУ. – 2006. – № 17. – С. 3-8.
57. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция / В.И. Капелько // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 79-90.
58. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. – Москва, 2001. – 208 с.
59. Кобалава Ж.Д. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Р.Е. Ахметов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 126-133.
60. Колуэлл Дж.А. Сахарный диабет: новое в лечении и профилактике = Diabetes / Дж.А. Колуэлл; пер с англ. М.В. Шестаковой, М.Ш. Шамхаловой. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 288 с.
61. Кузнецов С.И. Роль эхокардиографических критериев в назначении мексидола у больных инфарктом миокарда / С.И. Кузнецов, В.О. Зязина, Н.А. Символокова // Культура физическая и здоровье. – 2015. – Т. 54, № 3. – С. 59-61.

62. Комплексная оценка эпизодов ишемии и вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.П. Татарченко [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 4. – С. 28-31.
63. Косарев В.В. Миокардиальные цитопротекторы: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 34-39.
64. Кулик Н.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ремоделирование сосудов у больных артериальной гипертензией / Н.А. Кулик // Вестник Новгородского государственного университета. – 2014. – № 78. – С. 20-22.
65. Куимов А.Д. Влияние иАПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции левого желудочка и на эндотелиальный ответ у больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью и без нее / А.Д. Куимов, О.Н. Беляева, И.И. Волкова // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 58-63.
66. Лопатин Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин // Сердце. – 2007. – Т. 35, № 3. – С. 128-132.
67. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь / Г.Ф. Ланг. – Ленинград, 1950. – 493 с.
68. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 156-160.
69. Малышева Е.А. Защита прав пациентов – участников клинических исследований в России / Е.А. Малышева, М.Э. Гурылева, Ю.Б. Белоусов // Remedium. – 2006. – № 10. – С. 10-14.
70. Матросова И.Б. Артериальная ригидность при гипертензии 1-2 степени и возможности медикаментозной коррекции сосудистого ремоделирования у

больных метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Б. Матросова. – Москва, 2007. – 25 с.

71. Матросова И.Б. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) как новый неинвазивный параметр оценки сосудистой жесткости / И.Б. Матросова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 90-101.

72. Машина Т.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т.В. Машина, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – № 4. – С. 43-52.

73. Маянская С.Д. Показатели жесткости сосудистой стенки у молодых лиц с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии / С.Д. Маянская, И.А. Гребенкина, Е.Б. Лукша // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 12-17.

74. Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659-665.

75. Милягин В.А. Современные методы определения жесткости сосудов / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 2-10.

76. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии / В.П. Михин // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21-28.

77. Михин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П. Михин, В.В. Савельева // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 49-56.

78. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Ч. 2. / В.П. Михин // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 33-40.

79. Моисеева Н.М. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифуркационного мониторинга АД и ЭКГ / Н.М. Моисеева, Ю.А. Пономарев, М.В. Сергеева // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 1-5.
80. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Лю Хеллер; пер. с англ. под ред. Р.В. Болдырова. – Санкт-Петербург: Питер, 2000. – 256 с.
81. Морозова Т.Е. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии / Т.Е. Морозова, Д.А. Сычев, Н.В. Ших // Лечащий врач. – 2016. – № 3. – С. 77-81.
82. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета 2 типа в общей врачебной практике / под ред. Р.А. Надеевой. – Москва, 2014. – 21 с.
83. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика» / ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6), Прилож. 2. – С. 1-64.
84. Недогода С.В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности медикаментозной коррекции / С.В. Недогода // Артериальная гипертензия. – 2002. – Экстра-выпуск. – С. 13-15.
85. Недогода С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С.В. Недогода, Т.Б. Чаляби // Consilium medicum: болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 25-29.
86. Недогода С.В. Сравнительная эффективность периндоприла и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С.В. Недогода, А.А. Ледеяева, Е.В. Чумачек // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 63-69.

87. Нечаева Г.И. Мексидол в комплексной терапии стабильной стенокардии / Г.И. Нечаева, С.Д. Курочкина, А.Д. Троценко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 1, № 6. – С. 33-39.
88. Никитин Ю.П. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Ю.П. Никитин, И.В. Лапицкая // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 66-79.
89. Никитин Ю.П. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз / Ю.П. Никитин, К.Ю. Николаев, Ю.И. Рагино. – Новосибирск, 2014. – 132 с.
90. Николаев К.Ю. Эндотелий-зависимая сосудистая реактивность при сахарном диабете 2 типа / К.Ю. Николаев, С.С. Байрамова, О.В. Цыганкова // Клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 61-65.
91. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 1, № 11. – С. 4-7.
92. Одинцова Н.Ф. Мексидол в комплексной терапии артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста / Н.Ф. Одинцова // Фарматека. – 2006. – № 20. – С. 79-85.
93. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогада [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 2. – С. 5-11.
94. Орлова Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого русла: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я.А. Орлова, А.Ф. Агеев // Сердце. – 2006. – № 2. – С. 65-69.
95. Оскола Е.В. Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Оскола, А.К. Тихазе, А.Т. Шубина // Кардиологический вестник. – 2014. – № 1. – С. 58-67.
96. Оскола Е.В. Показатели жёсткости артерий различного типа у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией,

ассоциированными с сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Оскола, А.Т. Шубина, А.Р. Заирова // Кардиология в свете новых достижений медицинской науки: сб. тез. Всерос. конф. – Москва, 2012. – С. 30.

97. Остроумова О.Д. Новые тенденции в лечении артериальной гипертонии 2013 года: ренессанс пульсового АД / О.Д. Остроумова, Н.Ю. Галеева // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 52-56.

98. Остроумова О.Д. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, И.И. Копченков // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 43-48.

99. Оттева Э.Н. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Э.Н. Оттева, Е.В. Клинкова, О.Г. Гарбузова // Клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С. 4-12.

100. Перепеч Н.Б. Метаболические миокардиальные цитопротекторы в терапии стабильной ишемической болезни сердца: доказательства эффективности и рекомендации по применению / Н.Б. Перепеч // Медицинский совет. – 2017.–№ 12. – С. 36-48.

101. Перцева Н.О. Состояние эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертонией в условиях хорошей компенсации гипергликемии / Н.О. Перцева // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014.–№ 4. – С. 88-92.

102. Питерс-Хармел Э. Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур; пер. с англ. под ред. Н.А. Федорова. – Москва: Практика, 2008. – 496 с.

103. Погодина М.В. Объемная сфигмография – один из значимых методов определения артериальной жесткости у больных терапевтического профиля / М.В. Погодина, И.В. Милягина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 101-106.

104. Подзолков В.И. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией / В.И.

Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 306-310.

105. Показатели углеводного обмена и риск гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями / К.В. Антонова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 148-154.

106. Румянцева С.А. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Ч. 1. Коррекция тканевого энергодифицита / С.А. Румянцева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 6, № 11. – С. 50-55.

107. Стаценко М.Е. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции - новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 21-25.

108. Рогоза А.Н. Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий / А.Н. Рогоза // Функциональная диагностика. – 2007. – № 3. – С. 17-32.

109. Ростова М.А. Сахарный диабет как сопутствующее заболевание / М.А. Ростова, М.П. Робская // В помощь практикующей медицинской сестре. – 2017. – № 3. – С. 3-79.

110. Сиренко Ю.Н. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. Т. 27, № 1. – С. 9-19.

111. Смирнов И.И. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: современная лечебная тактика / И.И. Смирнов, И.А. Ильченко, Н.Н. Шеменова // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 99-103.



112. Современные подходы к оценке жесткости сосудистой стенки в практике врача-терапевта / Н.В. Дроботя [и др.]; под ред. С.В. Шлык. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2014. – 35 с.
113. Современные эхокардиографические подходы к оценке гипертрофии миокарда и структурного состояния левого желудочка у больных артериальной гипертензией: метод. пособие / М.А. Саидова [и др.]. – Москва, 2007. – 28 с.
114. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [Электронный ресурс]. - 2015. – URL: <http://ossn.ru/upload/medialibrary/3a3/SoglMnen.pdf/> (дата обращения 20.04.2017).
115. Сторожалов Г.В. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных с артериальной гипертензией / Г.В. Сторожалов // Врач. – 2005. – № 11. – С. 33-36.
116. Терегулов Ю.И. Интегральная жесткость артериальной системы в комплексной оценке гемодинамики у больных гипертензией и у здоровых лиц: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.И. Терегулов. – Казань, 2016. – 22 с.
117. Ушакова Л.Ю. Сравнительная характеристика методов определения артериальной жесткости и клиническое значение ее оценки при артериальной гипертензии / Л.Ю. Ушакова, К.А. Вертинский // Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 90-103.
118. Чазова И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
119. Чазова И.Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова. – Москва, 2013. – 12 с.
120. Чукаева И.И. Значение пульсового артериального давления в лечении больных артериальной гипертензией - возможности применения индапамида

SR / И.И. Чукаева, М.В. Соловьева, Я.Г. Спирякина // *Consilium Medicum*. – 2014. – Т. 16, № 10. – С. 5-8.

121. Шестакова М.В. Обучение больных сахарным диабетом 2 типа: руководство / М.В. Шестакова, Е.В. Суркова, А.Ю. Майоров. – Москва: Перспектива, 2007. – 116 с.

122. Эндокринология / ред. Н.А. Бун, Н.Р. Колледж, Б.Р. Уолкер; пер. с англ. Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева. – Москва: Рид Элсивер, 2009. – 176 с.

123. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.

124. Эндокринология по Вильямсу. *Williams Textbook of endocrinology: сахарный диабет и нарушения углеводного обмена* / Г.М. Кроненберг [и др.]; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва: Рид Элсивер, 2010. – 448 с.

125. AlGhatrif M. The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging / M. AlGhatrif, E.G. Lakatta // *Curr. Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17, N 2. – P. 12.

126. Aljaroudi W. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W. Aljaroudi, C. Alraies, C. Halley // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, N 6. – P. 782-788.

127. Association of IRS-1 gene polymorphism with violations of blood lipid spectrum in patients with essential hypertension and concomitant type 2 diabetes / A.S. Shalimova [et al.] // *Семейная медицина*. - 2015. – Т. 59, № 3. - С. 102.

128. Badran H.M. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Aortic Elastic Properties in Normotensive Diabetes: Doppler Tissue Imaging Study / H.M. Badran, M. Elnoamany // *J. A. Soc. Echocardiography (JASE)*. – 2006. – Vol. 19, N 12. – P. 1471-1481.

129. Bautista R. Angiotensin II-dependent increased expression of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter in hypertension / R. Bautista, R. Manning, F. Martinez // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2004. – Vol. 286, N 1. – P. 127-133.

130. Blacher J. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients / J. Blacher // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2002. – Vol. 11, N 6. – P. 629-634.
131. Bloomgarden Z.T. Developments in diabetes and insulin resistance / Z.T. Bloomgarden // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 161-167.
132. Bouret S.G. Crossing the border: developmental regulation of leptin transport to the brain / S.G. Bouret // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, N 3. – P. 875-876.
133. Cecelja M. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease / M. Cecelja, Ph. Chowienczyk // *J. R. Soc. Med. Cardiovasc.* – 2012. – Vol. 4, N 1. – P. 11.
134. Cruickshank K. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / K. Cruickshank, L. Riste, S.G. Anderson // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2085-2090.
135. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357.
136. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. J. of Heart Failure.* – 2016. – № 18. – P. 891-975.
137. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature.* – 1980. – Vol. 5789, N 288. – P. 373-376.
138. Gallagher G.L. Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure / G.L. Gallagher, C.J. Jackson, S.N. Hunyor // *Front Biosci.* – 2007. – N 12. – P. 1410-1419.
139. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M. Roman // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.

140. Grassi G. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity / G. Grassi, A. Facchini, F.Q. Trevano // *Mancia Hypertension*. – 2005. – Vol. 46, N 2. – P. 321-325.
141. Harbaoui B. Aortic Stiffness: Complex Evaluation But Major Prognostic Significance Before TAVR / B. Harbaoui, P.Y. Courand, N. Girerd // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N 13. – P. 1521-1522.
142. Husmann M. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease / M. Husmann, V. Jacomella, C. Thalhammer // *Vasa*. – 2015. – Vol. 44, N 5. – P. 341-348.
143. James P.A. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8) / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, N 5. – P. 507-520.
144. Jeong E.M., Diastolic dysfunction / E.M. Jeong, S.C. Dudley // *Circ. J.* – 2015. – Vol. 79, N 3. – P. 470-477.
145. Ivanov F. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure / F. Ivanov, S. Susen, F. Mouquet // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 191-202.
146. Latham R.D. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures / R.D. Latham, N. Westerhof, P. Sipkema // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72. – P. 1257-1269.
147. Laurent S. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49, N 6. – P. 1202-1206.
148. Li Z.J. Evaluating arterial stiffness in type 2 diabetes patients using ultrasonic radiofrequency / Z.J. Li, Y. Liu, L.F. Du // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 442-448.

149. Liao D. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study / D. Liao, D.K. Arnett, H.A. Tyroler // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34, N 2. – P. 201-206.
150. Lim H.S. Arterial stiffness: beyond pulse wave velocity and its measurement / H.S. Lim, G.Y.H. Lip // *J. of Human Hypertension*. - 2008. - Vol. 22. – P. 656-658.
151. Logan J.G. Genetic determinants of arterial stiffness / J.G. Logan, M.B. Engler, H. Kim // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 23-43.
152. Mancia G. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1925-1938.
153. Mancia G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281-1357.
154. Massi-Benedetti M. CODE-2 Advisory Board. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study / M. Massi-Benedetti // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45, N 7. – P. S1-4.
155. Matheus A.S. Assessment of arterial stiffness in type 1 diabetes using digital pulse contour analysis: Is it a reliable method? / A.S. Matheus, B.P. Pires, E. Tibiriçá // *Acta Diabetol.* – 2016. – Vol. 53, N 3. – P. 477-482.
156. Mestanik M. Improved assessment of arterial stiffness using corrected cardio-ankle vascular index (CAVI) in overweight adolescents with white-coat and essential hypertension / M. Mestanik, A. Jurko, B. Spronck // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2017. – Vol. 77, N 8. – P. 665-672.
157. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, № 4. – P. e38-360.

158. Mozos I. Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers / I. Mozos, J.P. Maidana, D. Stoian // *Int. J. Environ Res. Public Health*. – 2017. – Vol. 14, N 6. – P. 565.
159. Nilsson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review] / P.M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // *J. Hypertens*. – 2008. – Vol. 26, N 6. – P. 1049-1057.
160. Nagueh S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29. – P. 277-314.
161. Nadruz W. Diastolic Dysfunction and Hypertension / W. Nadruz, A.M. Shah, S.D. Solomon // *Med. Clin. North Am*. – 2017. – Vol. 101, N 1. – P. 7-17.
162. Nevelsteen I. NO-dependent endothelial dysfunction in type II diabetes is aggravated by dyslipidemia and hypertension, but can be restored by angiotensin-converting enzyme inhibition and weight loss / I. Nevelsteen, A. Van den Bergh, G. Van der Mieren // *J. Vasc. Res*. – 2013. – Vol. 50, N 6. – P. 486-497.
163. Paneni F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance / F. Paneni, S. Costantino, F. Cosentino // *World J. Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 326-332.
164. Patel T.P. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes / T.P. Patel, K. Rawal, A.K. Bagchi // *Heart Fail Rev*. – 2016. – Vol. 21, N 1. – P. 11-23.
165. Pereira T. Invasive validation of the Complior Analyse in the assessment of central artery pressure curves: a methodological study / T. Pereira // *Blood Press Monit*. – 2014. – Vol. 19, N 5. – P. 280-287.
166. Pitt B. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators / B.

Pitt, W. Remme, F. Zannad // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, N 14. – P. 1309-1321.

167. Ponikowski P. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker S.D. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.

168. Safar M.E. The arterial system in human hypertension / M.E. Safar, G.M. London // *Textbook of Hypertension* / ed. J.D. Swales. – London: Blackwell Scientific, 1994. – P. 85-102.

169. Safar M.E. The X-cellent Study / M.E. Safar // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19, N 1. – P. 8-9.

170. Safar M.E. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? / M.E. Safar, J. Blacher, P. Jankowski // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218, N 2. – P. 263-271.

171. Segers V.F. Pathophysiology of diastolic dysfunction in chronic heart failure / V.F. Segers, G.W. De Keulenaer // *Future Cardiol.* – 2013. – Vol. 9, N 5. – P. 711-720.

172. Simons P.C. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARTERial disease) / P.C. Simons, A. Algra, M.L. Bots // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 951-957.

173. Smulyan H. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness / H. Smulyan, A. Lieber, M.E. Safar // *Am. J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 29, N 1. – P. 5-13.

174. Smulyan H. The two faces of hypertension: role of aortic stiffness / H. Smulyan, S. Mookherjee, M.E. Safar // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2016. – Vol. 10, N 2. – P. 175-183.

175. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // *Physiol Rev.* – 1999. – Vol. 79, N 1. – P. 215-262.
176. Van Bortel L. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 445-448.
177. Verwoert G.C. Does aortic stiffness improve the prediction of coronary heart disease in elderly? The Rotterdam Study / G.C. Verwoert // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26, N 1. – P. 28-34.
178. Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1318-1327.
179. Yusuf S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART STUDY): case-control study / S. Yusuf // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, №9438. – P. 937-952.
180. Wakabayashi I. Effects of age on the relationship between cardio-anklevascular index and atherosclerotic progression in patients with type 2 diabetes mellitus / I. Wakabayashi, H. Masuda // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* – 2006. – Vol. 43, N 2. – P. 217-221.
181. Wang H. Relationship between cardio-ankle vascular index and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertension and coronary heart disease subjects / H. Wang // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, N 9. – P. 637-643.
182. Zieman S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness / S. Zieman // *J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 932-943.