

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Воронеж 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

**Научный руководитель: Кузнецов Сергей Иванович**

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты: Мирсаева Гульчагра Ханифовна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской терапии

**Михин Вадим Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 14 июня 2019 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrmgmu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



А.А. Звягин

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы.** Согласно данным Европейского общества кардиологов, глобальная распространенность 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). Сложность и недостаточная изученность механизмов регуляции АД, патогенетическая неоднородность АГ и отсутствие универсальной схемы ее патогенеза приводят к тому, что оптимизация терапии АГ не теряет свою актуальность и на сегодняшний день (Зидека В., 2009; Верткин А.Л., 2016).

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).

При возникновении дисбаланса между потребностью тканей в кислороде и его доставкой снижается продукция основного энергетического субстрата, активизируются процессы 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).

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось 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 (средний 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.

Исследуемые пациенты, которые удовлетворяли критериям отбора, были ознакомлены со структурой работы, целью, задачами, проинформированы о необходимости проведения диагностических и лечебных манипуляций, что подтверждается подписанным письменным информированным согласием на участие в исследовании.

**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 дополнительно мексидол.

Проводились стандартные методы диагностики, включающие общий анализ крови, мочи. В биохимическом анализе крови исследовались: глюкоза крови, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин крови, общий холестерин и его фракции, которые не имели статистических различий.

Измерение АД проводилось с помощью механического тонометра «Microlife BP AG1-20» (Microlif, Швейцария). ЭКГ исследование выполнялось на одноканальном электрокардиографе Кардиомакс FX - 2111 (фирма Fukuda Denshi, Япония). Суточное мониторирование АД проводилось с использованием системы «A&D» (Япония). Эхо-КГ осуществлялось аппаратом GE Vivid I (Израиль) секторным фазированным датчиком частотой 2,5 МГц. Обследование сосудов проводилось двумя методами: системой массового обследования сосудов VS – 1000 (Fukuda Denshi, Япония), УЗДГ брахиоцефальных и

фemorальных артерий пациентам осуществлялись аппаратом GE Voluson-e (Израиль). КАГ выполнялась 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 месяца, а также при необходимости чаще. Период наблюдения пациентов составил 2 месяца.

**Лечение пациентов, включенных в исследование.** Все пациенты первой и второй групп получали антигипертензивную терапию, включающую и-АПФ - периндоприл аргинин в дозе 5-10 мг/сут, блокаторы кальциевых каналов – лерканидипин гидрохлорид 10-20 мг/сут, дезагреганты – ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сути статины - розувастатин в дозе 10 - 20 мг под контролем липидного спектра.

Пациентам с СД 2 типа коррекция гипергликемии 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) по 125 мг 3 раза в день в течение 2-х месяцев с первого дня исследования.

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 помощью теста Колмогорова-Смирнова. Отклонение от нормального распределения считалось существенным при значении  $p < 0,05$ . Для проверки гипотез о корреляционной связи между определенными признаками и факторами - многофакторный анализ ANOVA (Analysis of Variations). Для определения вероятностной связи между двумя переменными - коэффициент ранговой корреляции  $r$  Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. **Первый этап работы.** Анализу подверглись данные обследования 198 человек, представленные в табл. 1.

Таблица 1

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

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

Сравнительный анализ данных, приведенных в табл. 2, где 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, ЭКГ-критерий Соколова-Лайона при наличии СД у больных с АГ ассоциировался с большей выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ (на уровне тенденции).

Таблица 2

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

| Показатель                 | Основная группа<br>(n = 158) | Группа сравнения<br>(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*           |

Примечание: \* - межгрупповые различия значимы при  $p < 0,05$ .

Сравнение ЭхоКГ-данных по ряду параметров значимо отличались друг от друга, как это отражено в табл. 3. У пациентов с СД 2 типа (основная группа) была 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

дисфункция 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<br>n= 158 | Группа<br>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            |
| E/A                  | 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.

Таблица 4

Инструментальные характеристики состояния сосудистой стенки  
у пациентов сравниваемых групп

| Показатель | Основная группа<br>n= 158 | Группа<br>сравнения n= 40 | Уровень<br><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               |
| CAVI, м/с  | 9,23 ± 0,82               | 8,46 ± 0,73               | <0,001              |
| R-AI, %    | 29,1 ± 2,64               | 27,3 ± 2,47               | 0,001               |

**2. Второй этап работы.** Анамнестические данные, цифры АД (по анамнезу), факторы риска, анализ ЭКГ, Эхо-КГ, показатели жесткости сосудистой стенки, сопутствующая патология, лабораторные тесты у больных, участвующих в исследовании были без статистически значимых различий и

сопоставимы в обеих группах исследования. Но в ходе корреляционного анализа была получена сильная корреляция уровней АД с данными Эхо-КГ и параметрами сосудистой стенки, представленными в табл. 5 и 6.

Таблица 5

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: r – коэффициент корреляции

Таблица 6

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 |
| САVI      | r = 0,48 | r = 0,52 |
| R-AI      | r = 0,54 | r = 0,55 |

Примечание: r – коэффициент корреляции

В табл. 5 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 Е/А, IVRT и DTe, отражающими также диастолическую дисфункцию миокарда.

В табл. 6 представлено 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.

На рис. 1 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.

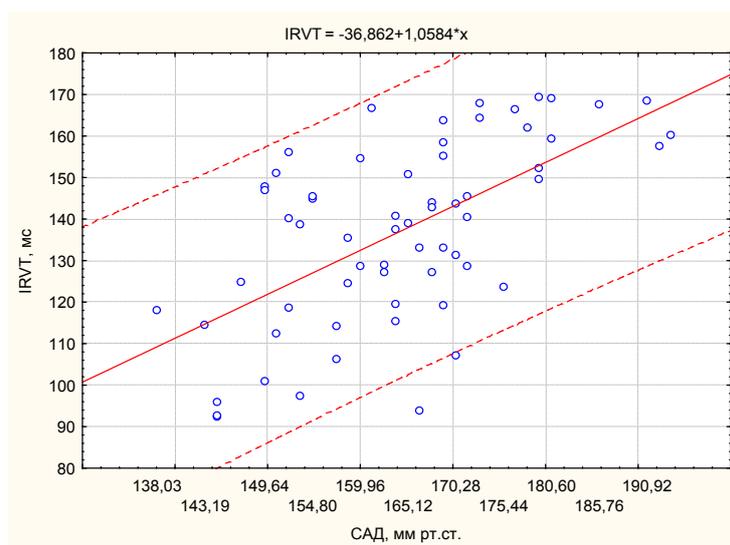


Рис. 1. Линейная регрессионная зависимость уровня САД и показателя IVRT

На рис. 2 демонстрируется зависимость между уровнем САД и величиной сердечно-лодыжечного индекса как показателя сосудистой жесткости, описываемая уравнением линейной регрессии ( $CAVI = 6,2608 + 0,0183 \times \text{САД}$ ).

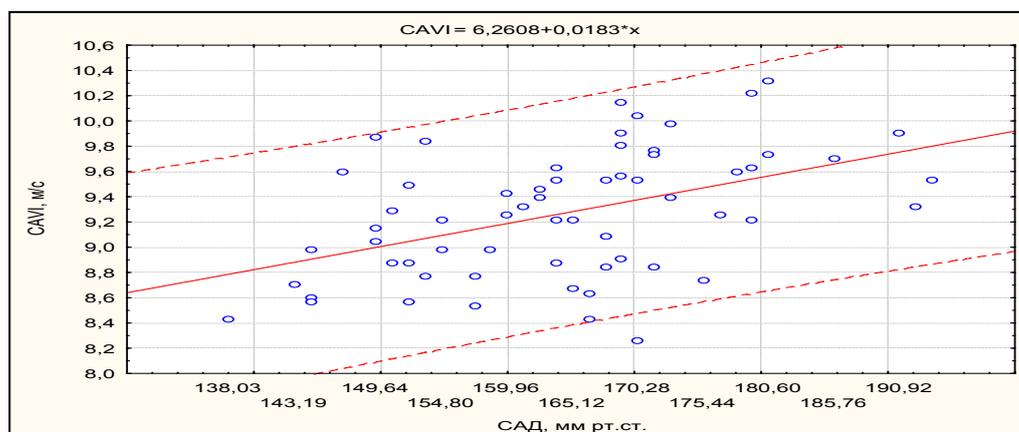


Рис. 2. Линейная регрессионная зависимость уровня САД и сердечно-лодыжечного индекса (CAVI)

***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 (Ме) САД составила 173,1(170;176) мм рт. ст., Ме ДАД – 98,2 (97;99) мм рт. ст., в другой Ме САД равнялась 155,3 (152;157) мм рт. ст., Ме ДАД - 88,4 (87;89) (p<0,001 для все парных сравнений).

У пациентов из верхнего квартиля показатель СПВ был выше 10 м/с, САVI – более 9,0 м/с, R-AI – более 29,0 %, КИМ - 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 Е/А< 0,6), а также повышение жесткости сосудистой стенки каротидно-фemorального участка (СПВ > 10 м/с, САVI> 9,0 м/с, R-AI> 29,0 %) обуславливают повышение САД на 18 мм рт. ст. и ДАД на 9 мм рт. ст.

Показатели (Е/А, IVRT, DTe, гипертрофия ЛЖ, КИМ, СПВ, САVI, 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.

***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 достоверную разницу в группах по показателям диастолической функции миокарда. Остальные показатели достоверных изменений при сравнении данных групп в динамике не претерпели (через 1 и 2 месяца по сравнению с первым днем исследования) и между собой ( $p > 0,05$ ), данные представлены в табл. 7.

*Таблица 7*

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

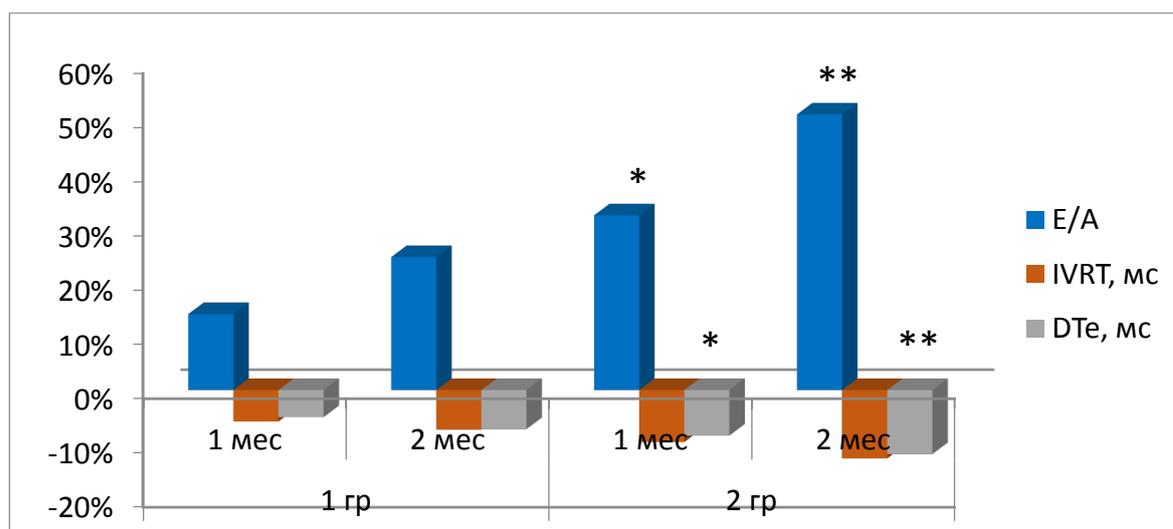
| Показатель | Через 1 месяц |              | Через 2 месяца |               |
|------------|---------------|--------------|----------------|---------------|
|            | 1 группа      | 2 группа     | 1 группа       | 2 группа      |
| КДР, см    | 5,45 ± 0,15   | 5,43 ± 0,11  | 5,43 ± 0,08    | 5,42 ± 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   |
| Е/А        | 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 месяц достоверны при  $p < 0,01$ ; # - различия между группами через 2 месяца достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия между группами через 2 месяца достоверны при  $p < 0,01$ .*

Так, в первой группе (таб. 7) отмечалось в динамике уменьшение диастолической дисфункции левого желудочка. Показатель Е/А 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% ( $p=0,028$ ). Отношение Е/А 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;  $p=0,051$ ). По остальным показателям различия не имели статистической значимости ( $p>0,05$ ).

На рис. 3 отображены данные, где в обеих группах за время наблюдения регистрировались положительные изменения параметров Эхо-КГ, характеризующих диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ. Однако, во 2-й группе оцениваемые показатели в динамике (увеличение E/A, снижение IVRT и DTe) были статистически более значимы.



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

Рис. 3. Изменения показателей диастолической функции левого желудочка в сравниваемых группах в динамике

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

Исследование сосудистой жесткости показало положительно влияние мексидола на изменения таких показателей, как СПВ, САVI и R-AI. В табл. 8 приведены данные о динамике исследуемых показателей в сравниваемых группах.

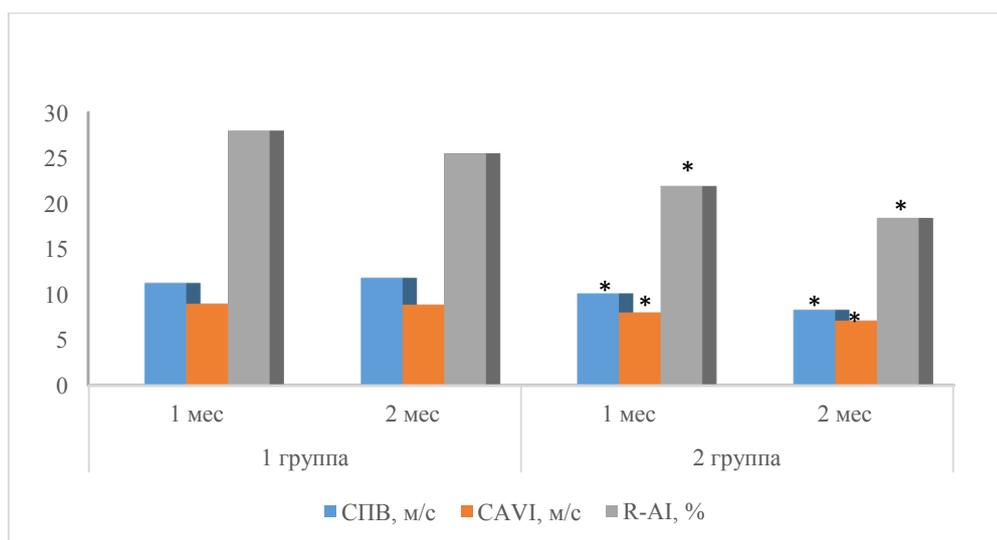
Сравнение показателей сосудистой жесткости  
двух групп в динамике через 1 и 2 месяца

| Показатель | Через 1 месяц |             | Через 2 месяца |            |
|------------|---------------|-------------|----------------|------------|
|            | 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* |
| САVI, 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  $p < 0,001$ .

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 месяц уменьшилась на 7,7% ( $p = 0,027$ ), а через 2 месяца – была лишь на 3,1% ниже исходного уровня ( $p = 0,035$ ). Показатель САVI в первой группе снизился через 1 месяц на 2,7% ( $p = 0,039$ ), через 2 месяца – на 3,9% ( $p = 0,031$ ). Показатель R-AI в первой группе через 1 месяц уменьшился на 3,1% ( $p = 0,035$ ), через 2 месяца – на 3,8% ( $p = 0,032$ ). Во второй группе получены более значимые изменения оцениваемых показателей. Так, СПВ снизилась через 1 месяц на 18,4% ( $p < 0,001$ ), через 2 месяца – на 32,9% ( $p < 0,001$ ). Показатель САVI уменьшился через 1 месяц на 13,9% ( $p < 0,001$ ), через 2 месяца – на 23,5% ( $p < 0,001$ ). Показатель R-AI через 1 месяц оказался на 24,2% ниже исходного, а через 2 месяца – на 36,3% ( $p < 0,001$ ).

На рис. 4 доказано положительное влияние мексидола на жесткость сосудистой стенки по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией.



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

Рис. 4. Изменения показателей сосудистой жесткости в сравниваемых группах в динамике

### ***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.5 и 6.

Назначенная гипотензивная терапия в двух группах дала положительные результаты в виде снижения АД. Но во второй группе результаты были лучше и через 1, и через 2 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. 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), рис.7. 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), рис.8.

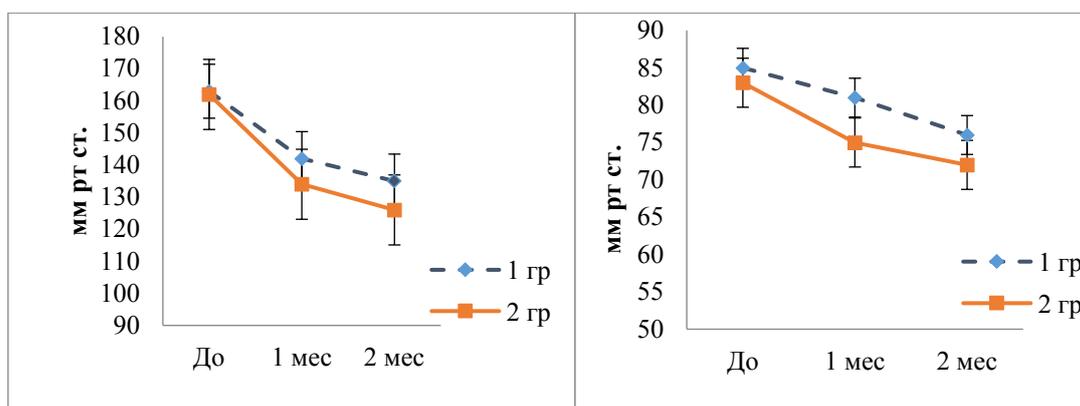


Рис. 5 и 6. Динамика САД и ДАД у больных первой и второй групп за 2 месяца исследования

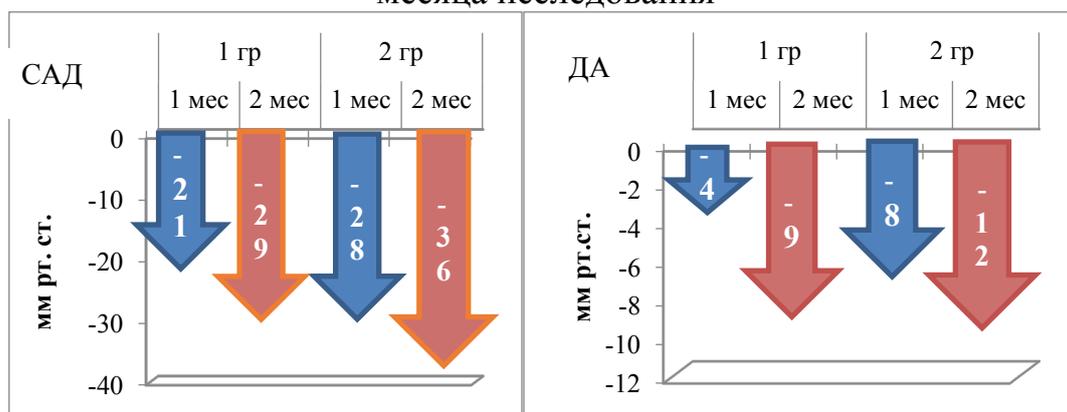


Рис. 7 и 8. Изменения исходного среднего уровня САД и ДАД в сравниваемых группах через 1 и 2 месяца исследования

Пациенты, которым дополнительно к гипотензивной терапии назначался 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.

## 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, через один месяц выражалось в снижении САД на 36 vs. 29 мм рт. ст., ДАД – на 12 vs. 9 мм рт. ст.

4. Установлено достоверное 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 достоверным 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 (на один месяц), снижению жесткости артериальных сосудов и уменьшению диастолической дисфункции левого желудочка, что в свою очередь будет содействовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульта). Дополнительно для раннего выявления диастолической дисфункции ЛЖ и жесткости сосудистой стенки ориентироваться при назначении мексидола можно на эхокардиографические ( $E/A < 0,6$ ,  $DTe > 260$  мс,  $IVRT > 137$  мс) и ультрасонографические ( $СПВ > 10$  м/с,  $САVI > 9,0$  м/с,  $R-AI > 29,0$  %,  $КИМ > 1$  мм) показатели.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Овсянникова В.В. Контроль артериального давления в профилактике осложнений артериальной гипертензии / В.В. Овсянникова // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, Прилож. 1. – С. 131.
2. Овсянникова В.В. Распространенность артериальной гипертензии при метаболическом синдроме у лиц трудоспособного возраста в практике терапевта первичного звена здравоохранения / В.В. Овсянникова // Материалы VIII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», 24-26 мая 2017 г. – Тюмень, 2017. – С. 207-208.
3. Кузнецов С.И. Оценка состояния сосудистой стенки при обследовании больных артериальной гипертензией на амбулаторно-поликлиническом этапе (Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: материалы практ. конф. (РосОКР) с международ. участ., 20-21 апр. 2017 г., Москва) / С.И. Кузнецов, В.В. Овсянникова // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 62-63.
4. **Овсянникова В.В. Влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на прогноз жизни больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Овсянникова, М.С. Истомина // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 85, № 6.1. – С. 150-155.**
5. Кузнецов С.И. Вопросы, связанные с поражением сосудов при артериальной гипертензии / С.И. Кузнецов, В.В. Овсянникова // Вопросы науки и практики-2017: материалы Международ. науч.-практ. конф., 17 окт. 2017 г. – Москва, 2017. – С. 226-229.
6. Кузнецов С.И. Роль жесткости сосудистой стенки в формировании артериальной гипертензии / С.И. Кузнецов, В.В. Овсянникова, В.О. Зязина // Завадские чтения: материалы XIII межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых с международ. участ. по актуальным вопросам внутренней патологии, 24 марта 2018 г. - Ростов-на-Дону, 2018. – С. 81-82.
7. Кузнецов С.И. Действие цитопротекторов на миокард при артериальной гипертензии / С.И. Кузнецов, В.В. Овсянникова // Многопрофильный стационар. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 49 -51.
8. **Кузнецов С.И. Изменчивость диастолической функции миокарда у больных артериальной гипертензией после применения цитопротекторов / С.И. Кузнецов, В.О. Зязина, В.В. Овсянникова // Культура физическая и здоровье. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 120-124.**
9. **Овсянникова В.В. Роль цитопротекторной терапии в стабилизации артериального давления с позиции эндотелиальной дисфункции / В.В. Овсянникова, С.И. Кузнецов, В.О. Зязина // Национальное здоровье. – 2018. – Т. 2. – С. 113-117.**
10. **Овсянникова В.В. Современные представления поражения сосудистого русла у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета**

**2 типа / В.В. Овсянникова, С.И. Кузнецов, В.О. Зязина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2018. – № 5. – С. 181-186.**

- 11. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Баланова, А.Д. Деев, А.Э. Имаева [и др.] (Всего 74 автора, Овсянникова В.В. – 37) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 53-60.**
- 12. Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова [и др.] (Всего 71 автор, Овсянникова – 29) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 725-732.**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ИМ – инфаркт миокарда  
КАГ - коронароангиография  
КДР – конечно-диастолический размер  
КИМ – комплекс интима-медия  
КСР – конечно-систолический размер  
ЛЖ – левый желудочек  
САД – систолическое артериальное давление  
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СПВ – скорость распространения пульсовой волны  
УЗДГ – ультразвуковое дуплексное исследование  
ФВ – фракция выброса  
ЭКГ – электрокардиография  
Эхо-КГ – эхокардиография  
САVI – кардио-лодыжечный сосудистый индекс жёсткости  
IVRT– время изоволюмического расслабления  
Е – интеграл скорости кровотока раннего диастолического наполнения  
Е/А– соотношение интеграла скорости кровотока раннего диастолического наполнения к скорости кровотока в систолу в левом предсердии  
DTe- время замедления раннего трансмитрального потока  
R-AI – индекс аугментации