

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**АРШАВСКАЯ ИРИНА АЛЕКСЕЕВНА**

**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИЗОЛИРОВАННОЙ  
СИСТОЛИЧЕСКОЙ И СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк-2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), г. Донецк

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор,  
**Багрий Андрей Эдуардович**

**Официальные оппоненты:** **Акимова Наталья Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, профессора кафедры

**Елисеева Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «28» декабря 2023 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 03.2.001.02 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: ds03.2.001.02@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте вуза <http://dnmu.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 03.2.001.02

И.В. Ракитская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа часто сочетаются и взаимно усиливают неблагоприятное влияние на сосудистый и почечный прогноз (Багрий А.Э. и др., 2021; Демидова Т.Ю. и др., 2020; Cosentino F. et al., 2020). АГ представлена примерно у 50% больных с СД 2 типа, а диабет в свою очередь выявляется приблизительно у 20% лиц с АГ (Чазова И.Е. и др., 2022; Wang N. et al., 2022). В одном из недавних регистров среди лиц с СД 2 типа уровни артериального давления (АД) более 140 / 90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов были представлены в 71% случаев (Dederer J. et al., 2019). Риск развития АГ у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие АГ увеличивает риск формирования СД 2 типа (Элламонов С.Н. и др., 2021; Wang N. et al., 2022). АГ и диабет взаимно отягощают течение друг друга: с одной стороны, наличие АГ существенно увеличивает вероятность развития диабетических макро- и микрососудистых осложнений; с другой стороны, СД 2 типа примерно в 2 раза повышает риск осложнений, присущих АГ (Диреев А.О. и др., 2021; Игнатенко Г.А. и др., 2022; Menon V. et al., 2020; Saini D.C. et al., 2021). Важными представляются данные о том, что тщательное лечение диабета с поддержанием целевых значений гликемии в течение длительного времени может быть ассоциировано со снижением вероятности развития АГ на 24% в сравнении с менее адекватным контролем гликемии (Бокарев И.Н. и др., 2017; Сорокина А.Ю. и др., 2018; Fangel M.V., 2019). Полагают, что АГ при СД 2 типа может иметь ряд особенностей, которые отличают таких больных от общей популяции лиц с АГ. К таким особенностям, рассматриваемым сейчас как самостоятельные дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, могут относиться более высокий удельный вес изолированной систолической АГ (ИСАГ) и резистентной АГ (РАГ), определенных типов нарушений циркадного ритма АД (категорий «non-dipper» и «night-peaker»), частое сочетание с альбуминурией, нередкие высокая солечувствительность и объем-зависимый характер АГ и другие (Орлова Н.В. и др., 2017; Остроумова О.Д. и др., 2017; Angeli F. et al., 2020; Chang J. et al., 2018; Ozemek C. et al., 2020; Viazzi F. et al., 2018). ИСАГ рассматривается как обособленный вариант АГ, характеризующийся повышением уровней систолического АД (САД) > 140 мм рт. ст. при отсутствии повышения диастолического АД (ДАД), величины которого составляют < 90 мм рт. ст. (Angeli F. et al., 2020; Williams B. et al., 2018). Эти особенности отличают ИСАГ от систоло-диастолической АГ (СДАГ), при которой повышены уровни как САД, так и ДАД. ИСАГ считают характерной для пожилых, ее развитие связывают с уменьшением податливости стенки артерий (Angeli F. et al., 2020; Boutouyrie P. et al., 2021; Noale M. et al., 2020; Oliveros E. et al., 2020). Присущие диабету метаболические нарушения, включая инсулинорезистентность, дислипидемии, активацию провоспалительных и протромботических факторов, эндотелиальную дисфункцию, нарушения регуляции сосудистого тонуса, высокую солечувствительность, дефекты выведения натрия почками, способны

дополнительно повышать жесткость сосудистой стенки у лиц с СД 2 типа (Кухарчук В.В. и др., 2020; Cosentino F. et al., 2020; Fingeret M. et al., 2018; Milas O. et al., 2020; Wondmkun Y.T., 2020). Все это еще более увеличивает темп прогрессирования сосудистых поражений и способствует дальнейшему нарастанию сердечно-сосудистого риска. Некоторые авторы полагают, что при СД 2 типа развитие ИСАГ может происходить в более молодом возрасте в сравнении с лицами без диабета (Багрий А.Э. и др., 2021; Бегун Д.Н. и др., 2018; Angeli F. et al., 2020).

Лечение АГ у лиц с СД 2 типа нередко представляет достаточно сложную задачу. Перечисленные выше особенности, имеющиеся у таких больных, включая варианты ИСАГ, СДАГ, РАГ, объем-зависимой АГ диктуют потребность в использовании дифференцированного подхода к выбору гипотензивных лекарственных средств.

**Степень разработанности темы.** Последние десятилетия характеризовались значительными достижениями в отношении лечения как АГ, так и СД 2 типа, однако многие аспекты проблемы их сочетания требуют продолжения исследований (Волкова Е.А. и др., 2019; Cosentino F. et al., 2020; Mwengi E.M. et al., 2019; Williams B. et al., 2018). Дискутабельными остаются вопросы связи особенностей АГ с давностью и степенью компенсации диабета, инсулинорезистентностью, глюкозотоксичностью, значениями провоспалительных биомаркеров, субклиническим гиперальдостеронизмом (Аметов А.С. и др., 2019; Heras V.M. et al., 2019; Randeria S.N. et al., 2019). У лиц с СД 2 типа недостаточно изучены такие варианты АГ, как ИСАГ, СДАГ и РАГ, включая характер распределения циркадных ритмов АД, геометрические особенности гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической дисфункции, структурно-функциональных параметров стенки сосудов, состояние функции почек (de Boer L.H. et al., 2020; Boutouyrie P. et al., 2021; Carey R.M. et al., 2018; Chang J. et al., 2018). Имеется дефицит данных о дифференцированных подходах к лечению ИСАГ, СДАГ и РАГ у лиц с СД 2 типа. Если при АГ с резистентностью к лечению в целом полноправным компонентом комбинированной гипотензивной тактики сейчас признаются препараты из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) – спиронолактон (Есаулова Т.Е. и др., 2018; Chernova I. et al., 2019), то их место у лиц с диабетом, имеющих различные варианты АГ, остается недостаточно ясным. Учитывая нередко присутствующий при СД 2 типа объем-зависимый характер АГ, перспективным может явиться включение в состав лечебной программы препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2, обладающих умеренным диуретическим и самостоятельным гипотензивным эффектом (Giorgino F. et al., 2020; Tentolouris A. et al., 2019).

С учетом этого, продолжение изучения проблемы сочетания АГ и СД 2 типа представляет значительную актуальность, поскольку будет способствовать улучшению подходов к прогнозированию и лечению этой категории больных.

**Цель исследования** – повысить качество прогнозирования развития ИСАГ, СДАГ и РАГ, а также выбора комбинированной гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить у лиц с АГ и СД 2 типа демографические, клинико-лабораторные и инструментальные особенности, изучить характер имеющихся сердечно-сосудистых нарушений, макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также гипотензивное, сахароснижающее и органопротекторное лечение.

2. При различных вариантах АГ у лиц с СД 2 типа оценить данные амбулаторного мониторинга АД (включая категории циркадных ритмов АД), структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы по данным ультразвуковых и доплерографических исследований (наличие, выраженность и геометрические модели гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), типы его диастолической дисфункции), изменения толщины стенки и скоростных показателей брахиоцефальных артерий, реакцию плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ), сопоставить полученные данные с характеристиками течения АГ и диабета.

3. У больных с АГ и СД 2 типа изучить уровни в крови высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), цистатина С и альдостерона, сопоставить полученные данные с особенностями АГ, включая ее длительность, степень, стадию, ИСАГ, РАГ, а также с особенностями диабета, включая давность, характер компенсации, индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности (НОМА-IR и НОМА-B), наличие диабетической нефропатии.

4. По данным выполненных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений разработать и обосновать критерии прогнозирования развития ИСАГ, СДАГ и РАГ у лиц с СД 2 типа.

5. В рандомизированном проспективном наблюдении у больных с различными вариантами АГ при СД 2 типа изучить эффективность и безопасность использования АМР – спиронолактона и агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина.

6. Оценить возможности применения при АГ и СД 2 типа в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 – дапаглифлозина.

7. Установить критерии оптимального выбора в составе комбинированной гипотензивной терапии спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина у больных с различными вариантами АГ при СД 2 типа.

*Объект исследования:* больные различными вариантами АГ в сочетании с СД 2 типа.

*Предмет исследования:* клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных АГ в сочетании с СД 2 типа, особенности амбулаторного мониторинга АД (АМАД), параметры структуры и функции ЛЖ сердца по данным эхокардиографического исследования, показатели гликемии, липидемии, вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , цистатина С и

альдостерона, толщина стенки и скоростных показателей брахиоцефальных артерий, реакция ПА в пробе с РГ, динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы на фоне использования разных режимов комбинированной гипотензивной терапии.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе при АГ с СД 2 типа установлена связь ИСАГ, СДАГ и РАГ с клинико-лабораторными характеристиками больных, параметрами АМАД, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, степенью компенсации и длительностью диабета, наличием диабетической нефропатии, концентрациями изученных биомаркеров. С учетом результатов проведенных сопоставлений впервые разработаны и обоснованы критерии прогнозирования развития ИСАГ, СДАГ и РАГ у больных с СД 2 типа. Среди лиц с СД 2 типа впервые определены более значительные гипотензивные эффекты, позитивное влияние на циркадный ритм АД, кардио-, вазо- и ренопротекторные эффекты для спиронолактона – при ИСАГ и РАГ, для моксонидина – при СДАГ. Впервые продемонстрировано, что использование дапаглифлозина в составе комбинированного гипотензивного лечения у лиц с СД 2 типа, имеющих РАГ, ассоциировано с развитием дополнительного гипотензивного действия, улучшением циркадного ритма АД и метаболических индексов, а также органопротекторными эффектами. Показано, что отмечаемые у части больных на фоне приема дапаглифлозина дискомфортные ощущения при мочеиспускании без лейкоцитурии могут быть устранены добавлением в рацион приема свежевыжатого лимонного сока в течение 2-3 недель. Впервые при СД 2 типа установлены критерии оптимального выбора в составе комбинированной гипотензивной терапии АМР – спиронолактона, агониста имидазолиновых рецепторов – моксонидина и ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 – дапаглифлозина.

### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов**

Полученные в диссертационной работе результаты, свидетельствующие о наличии связи ИСАГ, СДАГ и РАГ с клинико-лабораторными характеристиками больных, параметрами АМАД, индексами НОМА-IR и НОМА-В, степенью компенсации и длительностью СД, наличием диабетической нефропатии, концентрациями биомаркеров позволили дополнить существующие представления о формировании различных видов АГ и сопутствующего ей сердечно-сосудистого ремоделирования при СД 2 типа, а также улучшить прогнозирование развития АГ у этой категории больных. Выполненное проспективное изучение эффективности и безопасности разных режимов комбинированной гипотензивной терапии позволило установить критерии оптимального выбора спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина при АГ в сочетании с СД 2 типа.

**Методы исследования:** общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, общеклинические, биохимические и иммуноферментные исследования, изучение параметров гликемии, липидемии, провоспалительных цитокинов); инструментальные

(электрокардиография, АМАД, эхокардиография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий); статистические.

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

1. Установленные значимые связи ИСАГ, СДАГ и РАГ с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных свидетельствуют о существенной роли гемодинамических факторов (хроническая перегрузка ЛЖ давлением, нарушения циркадного ритма АД), метаболических нарушений (гипергликемия, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, снижение функции почек), провоспалительных механизмов, субклинического гиперальдостеронизма в формировании различных видов АГ и сопутствующего ей сердечно-сосудистого ремоделирования при СД 2 типа.

2. Развитию ИСАГ при СД 2 типа способствуют такие факторы, как пожилой возраст, женский пол, выраженная глюкозотоксичность, повышенные концентрации вч-СРБ и IL-6, категория АМАД «non-dipper», значительное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) и нарушение вазодилатирующего ответа ПА в пробе с РГ. Отсутствие этих характеристик определяет формирование СДАГ при СД 2 типа.

3. Риск развития РАГ ассоциирован со значительной давностью диабета, неудовлетворительным контролем гликемии, гиперурикемией, выраженной инсулинорезистентностью и глюкозотоксичностью, повышенными уровнями цистатина С и альдостерона, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), категорией АМАД «night-peaker».

4. Применение в составе комбинированного гипотензивного лечения при разных вариантах АГ у лиц с СД 2 типа спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина удовлетворительно переносится и ассоциировано с развитием дополнительного гипотензивного действия, улучшением циркадного ритма АД и органопротекторными эффектами.

5. Выбор в качестве компонентов комбинированного гипотензивного лечения при СД 2 типа является наиболее оправданным для спиронолактона – при наличии ИСАГ и/или РАГ, выраженной ГЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ (II и III типов), альбуминурии и сохранной или умеренно сниженной функции почек; для моксонидина – при СДАГ, неудовлетворительном контроле гликемии, выраженном снижении функции почек, значительном утолщении КИМ ОСА, выраженной инсулинорезистентности; для дапаглифлозина – при РАГ, неудовлетворительном контроле гликемии, выраженной ГЛЖ, диабетической нефропатии, выраженной инсулинорезистентности и глюкозотоксичности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме проанализированного материала по изучаемой теме, использовании современных методик, соответствующих поставленным задачам и применении адекватных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные

результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на XI Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии-2018» (Москва, 2018); 82-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической медицины» (Донецк, 2020); XI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2021); Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт-Петербург, 2021; Казань, 2022); 22-м Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 14-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология»; 23-ем Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 15-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Саранск, 2022); XVIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (Москва, 2022); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней и семейной медицины. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Донецк, 2022).

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики – эндокринологического и кардиологического отделений Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, кардиологического отделения Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, кардиологического, эндокринологического и диагностического отделений Дорожной клинической больницы станции Донецк, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 и терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ. Из них 1 глава «Артериальная гипертензия при сахарном диабете» в монографии «Сахарный диабет», 4 статьи, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 7 тезисов в материалах научно-практических конференций, конгрессов, форумов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 203 странице машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 244 источника, иллюстрирована 21 рисунком и 20 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В проспективном наблюдении участвовали 139 больных (64 – 46,0% мужчин и 75 – 54,0% женщин, средний

возраст –  $73,9 \pm 11,7$  лет), имевших различные варианты АГ в комбинации с СД 2 типа. Длительность наблюдения за этими лицами в среднем составила  $12,7 \pm 7,2$  месяца. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц.

Диагностику АГ, выделение ее степеней и стадий проводили в соответствии с современными рекомендациями. Во всех случаях исключали симптоматический характер АГ. Основываясь на рекомендациях (Арутюнова Г.П. и др., 2020; Чазова И.Е. и др., 2019; Williams B. et al., 2018), выделяли ИСАГ и СДАГ. Наличие РАГ устанавливали, если у больного несмотря на адекватное изменение образа жизни и прием трех классов гипотензивных средств (обычно сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы, блокатора кальциевых каналов и тиазидо-подобного диуретика, в средних рекомендуемых дозах), не удавалось достичь целевых уровней АД (Есаулова Т.Е. и др., 2018; Chernova I. et al., 2019).

В ходе наблюдения у всех больных выполняли сбор жалоб, оценку анамнеза, объективное обследование, измеряли уровни АД, проводили стандартные общеклинические, биохимические и иммуноферментные исследования. В динамике оценивали уровни гликированного гемоглобина (HbA1C), параметры липидного спектра, креатинина и мочевой кислоты. СКФ подсчитывали по формуле Кокрофт-Гоулт. Содержание инсулина, вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6 и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Уровни альдостерона в плазме определяли с помощью наборов Aldosterone ELISA, Канада. Индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности определяли с помощью метода НОМА и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-B с использованием соответствующих формул (Wu H. et al., 2020).

Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (Электрокардиограф Юкард-100, «Компания ЮТАС», Украина).

У всех больных, а также у лиц контрольной группы проводили АМАД с использованием систем Кардиотехника-04-АД-3М и Кардиотехника-4000-АД («ИНКАРТ», Россия). При этом определяли величины среднедневного и средненочного САД и ДАД, показатели вариабельности АД, индексы времени АГ, пульсового АД, утреннего подъема САД и ДАД и его скорости. Определяли степень ночного снижения АД (суточный индекс (СИ) – степень снижения САД и ДАД ночью). В соответствии с уровнем этого показателя больных подразделяли на 4 категории: «dipper» (СИ 10-20%), «non-dipper» (СИ 0-10%), «over-dipper» (СИ > 20%), «night-peaker» (СИ < 0) (Williams B. et al., 2018).

Эхокардиографическое и доплерографическое исследование выполняли у всех больных в начале и при завершении наблюдения на аппаратах «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай), «Vivid 3» (General Electric, Израиль) по стандартным методикам (Отто К.М. и др., 2019; Mitchell C. et al., 2019). Наличие ГЛЖ, ее концентрической и эксцентрической геометрических моделей, степени выраженности, а также типы диастолической дисфункции

ЛЖ устанавливали, основываясь на современных рекомендациях (Отто К.М. и др., 2019; Mitchell C. et al., 2019; Williams B. et al., 2018).

Всем больным проводили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) (аппараты «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай), «Vivid 3» (General Electric, Израиль), «LOGIQ V2» (General Electric, США с датчиком 8-13 МГц) с оценкой толщины КИМ сонных артерий, визуализировали атеросклеротические бляшки в ОСА, определяли пиковую систолическую скорость и минимальную диастолическую скорость кровотока в сонных артериях, среднюю по времени максимальную скорость кровотока, индекс резистивности и пульсативный индекс. У всех больных проводили тест с РГ с оценкой динамики диаметра и индекса резистивности ПА в ходе ее компрессии-декомпрессии (Шоалимова З.М. и др., 2019; Rosenberry R. et al., 2020).

Всем вошедшим в исследование больным рекомендовались изменения образа жизни, кардиопротекторные, гипотензивные и сахароснижающие средства, регулярные визиты к врачу, контроль уровней АД и гликемии. Среди тех лиц, кто имел высокую приверженность к врачебным рекомендациям, на основании разработанных критериев были отобраны больные для проведения сравнительного исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных средств. Этим больным оказалось 96 (69,1%), средняя продолжительность исследования составила  $9,4 \pm 2,1$  месяца.

Критериями включения в исследование были: наличие установленного диагноза эссенциальной АГ и СД 2 типа, возраст 30-90 лет, использование адекватного кардиопротекторного и сахароснижающего лечения, отсутствие стандартных противопоказаний к назначению предусмотренных протоколом лекарственных средств, наличие информированного согласия.

Критериями исключения были: наличие симптоматических АГ, неконтролируемая АГ, перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, жизнеугрожающие нарушения ритма или проводимости, злокачественные новообразования, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, низкая приверженность к врачебным рекомендациям.

В качестве базовой гипотензивной терапии использовали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, блокаторы кальциевых каналов и тиазидоподобные диуретики. С помощью рандомизации методом конвертов были выделены группы лиц, которым в добавление к упоминавшимся выше лечебным подходам назначали либо моксонидин в дозе 0,2 мг/сут (47 больных), либо спиронолактон в дозе 25 мг/сут (49 больных) (см. рисунок 1). На втором этапе исследования у лиц с недостаточным гипотензивным эффектом лечения на первом этапе уже без рандомизации к лечению добавляли дапаглифлозин (10 мг/сут).

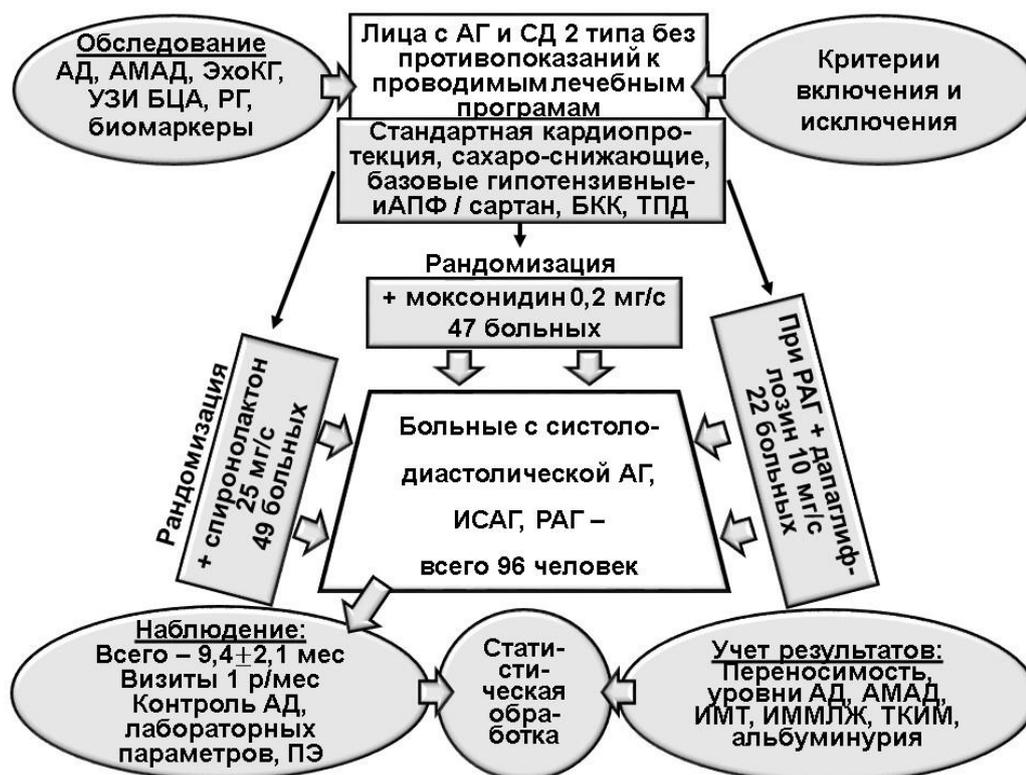


Рисунок 1 – Схема протокола проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов у лиц с АГ и СД 2 типа

Примечания: ЭхоКГ – эхокардиография; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ТПД – тиазидоподобные диуретики; ИМТ – индекс массы тела; ПЭ – побочные эффекты.

Визиты к врачу предусматривали с кратностью 1 раз в месяц, в ходе их проведения измеряли уровни АД, оценивали побочные эффекты лечения, 1 раз в 3 месяца осуществляли контроль общеклинических и биохимических анализов. При завершении наблюдения оценивали уровни АД, клинико-лабораторных и инструментальных показателей; полученные данные подвергали статистической обработке для установления критериев эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа. Для этого из общего количества 96 случаев были выделены лица, показавшие более высокую эффективность лечения, критериями которой явились: достижение в ходе лечения уровней АД в пределах 120-139 / 70-79 мм рт. ст. при отсутствии значимых побочных эффектов лечения в сочетании не менее чем с тремя из следующих характеристик: достижение категории «dipper» при АМАД и/или уменьшение на 10% и более в сравнении с исходными значениями уровней индекса массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и/или толщины КИМ ОСА и/или уменьшение альбуминурии в 2 и более раза и/или повышение СКФ на 10% и более и/или улучшение на 10% и более прироста диаметра ПА в пробе с РГ.

Полученную в работе информацию статистически обрабатывали с использованием программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft,

Inc. (2011г.). Данные представляли в виде средних ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение (для описательных характеристик) или в виде процентов (%), для категориальных характеристик). При парных сравнениях применяли: t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. Для установления критериев эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов использовали критерий  $\phi$  – угловое преобразование Фишера, а также критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Распределение больных АГ и СД 2 типа и лиц контрольной группы по полу и возрасту существенно не различалось; однако больные чаще имели избыточную массу тела и ожирение, они более часто и длительно курили. У больных с АГ более высокими были средние уровни АД (как измеренного в кабинете врача, так и оцениваемого по данным АМАД), глюкозы, HbA1C, атерогенных фракций липидного спектра, мочевой кислоты, индекса НОМА-IR, более низкими – значения СКФ и индекса НОМА-В. 1 степень АГ имела место в 18,7% случаев, 2 степень – в 50,4%, 3 степень – в 30,9%. II стадия АГ была в 69,8% наблюдений, III стадия – в 30,3%. ИСАГ отмечена в 57,6%, СДАГ – в 42,4%, РАГ – в 41%, АГ без резистентности к лечению – в 59% случаев. Давность АГ  $\geq 7$  лет была в 52,5%,  $< 7$  лет – в 47,5%, в среднем –  $7,6 \pm 2,4$  года. Циркадные ритмы АД у лиц с АГ и СД 2 типа включали категории «dipper» в 10,8% наблюдений, «non-dipper» в 53,3%, «over-dipper», в 20,1%, «night-peaker» в 15,8%. Средняя давность диабета составила  $9,8 \pm 4,3$  года; давность  $\geq 10$  лет имела место у 43,9% больных. Средний уровень HbA1C составил  $7,98 \pm 1,34$  %. У 51,8% больных имели место проявления диабетической нефропатии.

ГЛЖ была выявлена у 91,3% больных, она была представлена концентрической моделью в 64,7% случаев, эксцентрической – в 26,6%, была умеренной в 60,4% и выраженной – в 30,9% наблюдений. При АГ с СД 2 типа часто были представлены диастолическая дисфункция ЛЖ (87,1%), значительное утолщение КИМ ОСА (33,0%) и нарушение ответа ПА в пробе с РГ (74,8%). Степень выраженности и геометрическая модель ГЛЖ, типы диастолической дисфункции ЛЖ, категории циркадного ритма АД, особенности структуры и функции сосудов демонстрировали статистически значимые связи с наличием ИСАГ и РАГ, а также со стадией и степенью АГ, показателями АМАД.

На рисунке 2 показаны доли лиц с некоторыми структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы в зависимости от наличия у них ИСАГ или СДАГ. У больных с ИСАГ в сравнении с лицами с СДАГ значимо выше оказались доли тех, кто имел выраженную и эксцентрическую ГЛЖ, у них ниже оказались доли лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ и с I типом диастолической дисфункции ЛЖ, но выше – доли имеющих II и III ее тип. При ИСАГ в сравнении с теми, у кого была СДАГ, отчетливо выше была доля имевших категорию циркадного ритма АД «non-dipper», но ниже была доля тех, кто относился к категории «night-peaker», они также демонстрировали достоверно более высокую долю случаев с утолщением КИМ ОСА  $> 1,5$  мм,  $p < 0,05$ .

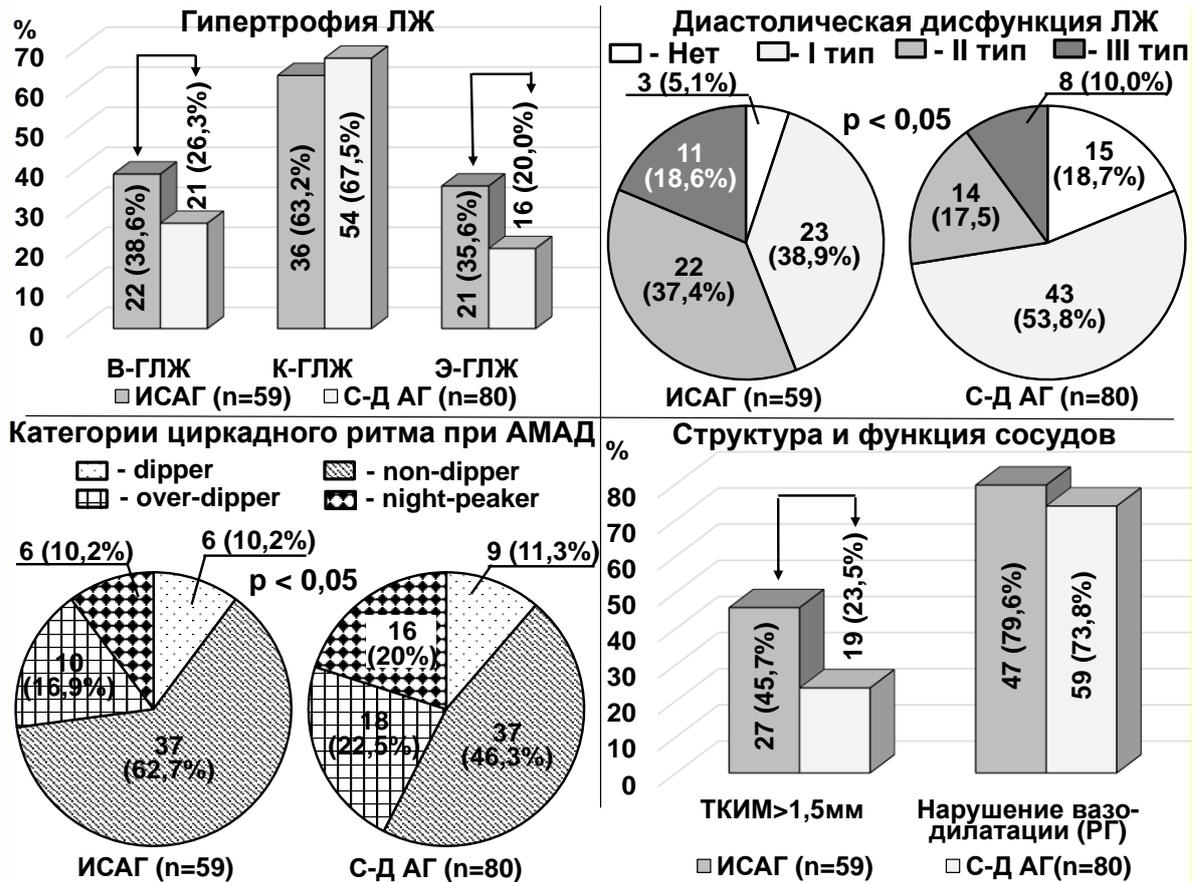


Рисунок 2 – Некоторые особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы у лиц с ИСАГ и систоло-диастолической АГ (С-Д АГ)

Примечания: В-ГЛЖ – выраженная гипертрофия ЛЖ; К-ГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; Э-ГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; ТКИМ – толщина КИМ; РГ – проба с реактивной гиперемией; в столбиковых диаграммах стрелками указаны достоверные различия,  $p < 0,05$ .

Больные СД 2 типа с РАГ в сравнении с лицами с диабетом, не имевшими резистентности к гипотензивному лечению, характеризовались более высоким удельным весом выраженной и концентрической ГЛЖ, II и III типов диастолической дисфункции ЛЖ, категории «night-peaker» при АМАД, значительного утолщения КИМ ОСА и нарушения ответа ПА в пробе с РГ.

При АГ и СД 2 типа (84 больных) в сравнении со здоровыми лицами (32 человека) оказались более высокими уровни всех исследованных биомаркеров, включая вч-СРБ ( $4,98 \pm 1,51$  против  $2,35 \pm 0,78$  МЕ/л), IL-6 ( $7,32 \pm 1,64$  против  $4,12 \pm 0,96$  пг/мл), TNF- $\alpha$  ( $8,03 \pm 1,39$  против  $4,48 \pm 0,64$  пг/мл), цистатина С ( $1,40 \pm 0,31$  против  $0,72 \pm 0,20$  мкг/мл) и альдостерона ( $67,3 \pm 14,1$  против  $43,6 \pm 8,2$  пг/мл),  $p < 0,05$ . Установлены многообразные связи между концентрациями этих биомаркеров и характеристиками АГ (стадия, степень, давность, наличие ИСАГ и РАГ) и диабета (давность, уровни HbA1C, HOMA-IR, HOMA-B), структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, наличием и особенностями диабетической нефропатии.

С учетом результатов клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений было установлено наличие статистически значимых связей между развитием ИСАГ при СД 2 типа, с одной стороны, а с другой стороны – с возрастом ( $\varphi^*=2,427$ ,  $p<0,01$ ;  $\chi^2=5,61$ ,  $p<0,01$ ), полом ( $\varphi^*=2,352$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=5,11$ ,  $p<0,01$ ), уровнем индекса НОМА-В ( $\varphi^*=2,331$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=5,02$ ,  $p<0,05$ ), вч-СРБ ( $\varphi^*=2,371$ ,  $p<0,01$ ;  $\chi^2=5,25$ ,  $p<0,01$ ) и IL-6 ( $\varphi^*=2,276$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,65$ ,  $p<0,05$ ), категорией АМАД ( $\varphi^*=2,295$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,81$ ,  $p<0,05$ ), толщиной КИМ ОСА ( $\varphi^*=2,403$ ,  $p<0,01$ ;  $\chi^2=5,41$ ,  $p<0,01$ ) и характером вазодилатирующего ответа ПА в пробе с РГ ( $\varphi^*=2,247$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,51$ ,  $p<0,05$ ). Отсутствие перечисленных выше характеристик было ассоциировано с формированием СДАГ при СД 2 типа. Кроме того, установлено наличие достоверных связей между развитием РАГ у лиц с СД 2 типа, с одной стороны, и следующими факторами, с другой стороны: давностью диабета ( $\varphi^*=2,283$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,68$ ,  $p<0,05$ ); уровнем HbA1C ( $\varphi^*=2,357$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,89$ ,  $p<0,05$ ); НОМА-IR ( $\varphi^*=2,424$ ,  $p<0,01$ ;  $\chi^2=5,61$ ,  $p<0,01$ ) и НОМА-В ( $\varphi^*=2,433$ ,  $p<0,01$ ;  $\chi^2=5,90$ ,  $p<0,01$ ), мочевой кислоты ( $\varphi^*=2,119$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,43$ ,  $p<0,05$ ), цистатина С ( $\varphi^*=2,403$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,42$ ,  $p<0,05$ ), альдостерона ( $\varphi^*=2,437$ ,  $p<0,01$ ;  $\chi^2=5,87$ ,  $p<0,01$ ), СКФ ( $\varphi^*=2,417$ ,  $p<0,01$ ;  $\chi^2=5,87$ ,  $p<0,01$ ) и категорией АМАД ( $\varphi^*=2,387$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2=5,29$ ,  $p<0,01$ ).

По данным этого анализа, к критериям прогнозирования развития ИСАГ при СД 2 типа отнесены: возраст  $\geq 70$  лет, женский пол, уровень НОМА-В  $< 60$ , концентрации вч-СРБ  $> 5$  МЕ/л, IL-6  $> 7,5$  пг/мл, категория АМАД «non-dipper», толщина КИМ ОСА  $> 1,5$  мм и отсутствие вазодилатирующего ответа ПА в пробе с РГ. Отсутствие этих характеристик определяет при СД 2 типа формирование СДАГ. Критериями прогнозирования развития РАГ при СД 2 типа явились: давность диабета  $\geq 10$  лет, уровень HbA1C  $\geq 8\%$ , значения индексов НОМА-IR  $\geq 4$  и НОМА-В  $< 60$ , концентрации мочевой кислоты  $\geq 420$  мкмоль/л, цистатина С  $\geq 1,3$  мкг/мл, альдостерона  $> 60$  пг/мл, уровень СКФ  $< 60$  мл/мин, категория АМАД «night-peaker».

Все применявшиеся режимы терапии удовлетворительно переносились и обеспечивали достоверное снижение уровней АД; на фоне лечения отмечались улучшение циркадного профиля АД, регрессия ГЛЖ, улучшение структурно-функциональных особенностей сосудистой стенки, а также ренопротекторное действие.

На рисунке 3 представлена динамика уровней АД (измеренного в кабинете врача) на фоне проводимого лечения. Гипотензивный эффект был статистически значимым к 3 месяцу проводимого лечения, тенденция к дальнейшему снижению значений АД сохранялась и к 6, и к 9 месяцам наблюдения. При этом степень выраженности гипотензивного эффекта оказалась более значительной среди тех больных, которые в составе комбинированного гипотензивного лечения получали спиронолактон, в сравнении с теми, кто в составе этой терапии принимал моксонидин. Также у спиронолактона в сравнении с моксонидином более значительными оказались позитивные эффекты на циркадные ритмы АД (категория «dipper» к концу

наблюдения достигнута соответственно у 24,5% и 14,9% больных), а также на индекс ММЛЖ,  $p < 0,05$ .

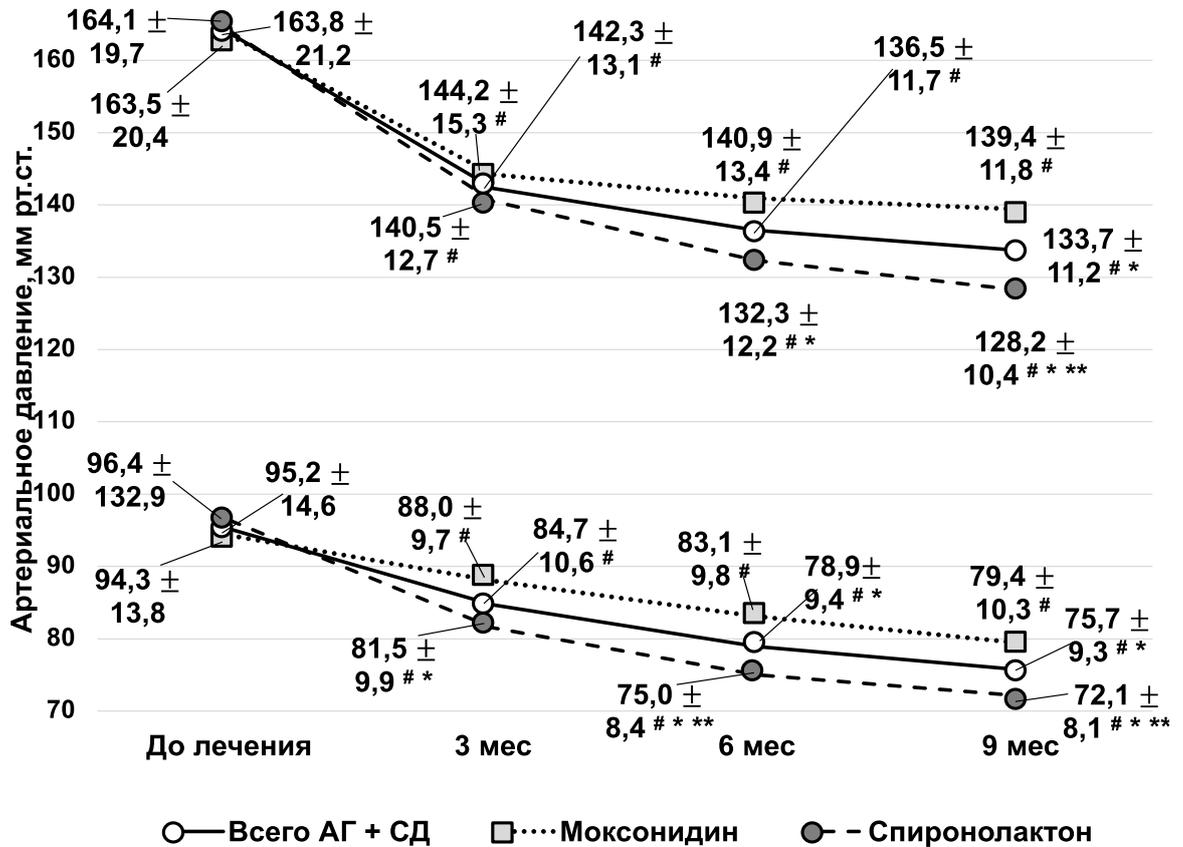


Рисунок 3 – Динамика уровней АД на фоне лечения

у 96 больных с АГ и СД 2 типа. Вверху – уровни САД, внизу – ДАД

Примечания: # - различия с исходными (до лечения) значениями в данной группе достоверны,  $p < 0,05$ ; \* - различия с группой, получавшей моксонидин, достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия с общей группой АГ и СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$ .

При ИСАГ гипотензивное лечение приводило к достоверному снижению САД и ДАД, причем уменьшения ДАД ниже значений 70 мм рт. ст. не было отмечено ни в одном из наблюдений. Более значительное уменьшение САД отмечалось среди больных, получавших в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения спиронолактон,  $p < 0,05$ ; степень выраженности снижения ДАД оказалась сравнимой между этими группами. Также при ИСАГ среди лиц, получавших в составе комплексного гипотензивного лечения спиронолактон, в сравнении с моксонидином, достоверно выше оказались и доли лиц, достигавших к концу периода наблюдения целевых уровней АД, категории циркадного ритма АД «dipper», у них были более благоприятными изменения индексов ММЛЖ и толщины КИМ ОСА, все  $p < 0,05$  (см. рис. 4).

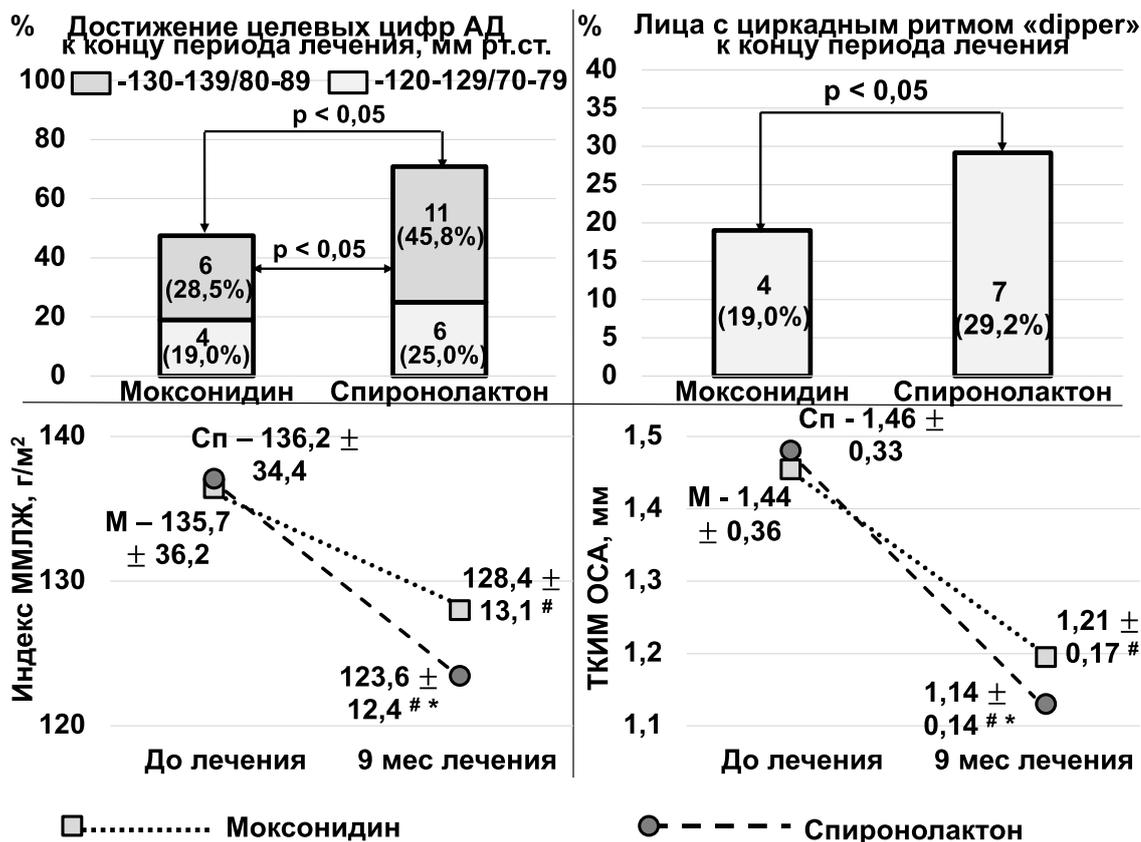


Рисунок 4 – Достижение «целевых» цифр АД (измеренных в кабинете врача), доля лиц с категорией АМАД «dipper», а также динамика индекса ММЛЖ и толщины КИМ ОСА у лиц с ИСАГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон.

Примечания: # – различия значений показателей до лечения и на фоне лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия значений показателей между группами, получавшими моксонидин и спиронолактон, достоверны,  $p < 0,05$ ; М – моксонидин; Сп – спиронолактон.

При СДАГ более значимые гипотензивные и органопротекторные эффекты, а также более выраженное позитивное воздействие на суточный профиль АД были отмечены в группе, получавшей в составе гипотензивной терапии моксонидин, в сравнении со спиронолактоном,  $p < 0,05$ .

Среди вошедших в исследование больных с СД 2 типа РАГ присутствовала в 43 случаях. Включение в состав гипотензивного лечения спиронолактона у этих лиц демонстрировало более выраженное гипотензивное и органопротекторное действие в сравнении с моксонидином. Так, в группе спиронолактона, в сравнении с теми, кто получал моксонидин, отмечалось более значительное снижение уровней среднего дневного САД (соответственно на  $30,7 \pm 7,9$  и  $20,4 \pm 8,1$  мм рт. ст.), среднего дневного ДАД (на  $21,2 \pm 5,7$  и  $14,6 \pm 6,3$  мм рт. ст.), средненочного САД (на  $26,5 \pm 8,2$  и  $18,2 \pm 8,1$  мм рт. ст.), средненочного ДАД (на  $14,3 \pm 3,9$  и  $10,3 \pm 3,7$  мм рт. ст.), индекса ММЛЖ (на  $11,7 \pm 5,9$  против  $6,8 \pm 2,1$  г/м<sup>2</sup>), толщины КИМ ОСА (на  $0,35 \pm 0,11$  против  $0,21 \pm 0,08$  мм) и альбуминурии, а также отчетливо более выраженный прирост диаметра ПА в пробе с РГ (на  $13,8 \pm 4,7$  против  $7,6 \pm 2,2$  %), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

Проведенное длительное гипотензивное лечение с использованием лекарственных препаратов, включая спиронолактон и моксонидин, не обеспечило достижения желаемых уровней АД у 22 больных с АГ и СД 2 типа, у которых на 2 этапе наблюдения в состав лечебной программы был включен дапаглифлозин. Его применение в дополнение к ранее примененному лечению позволило в течение 4 месяцев получить дополнительный отчетливый гипотензивный эффект (снижение среднедневного САД на  $8,3 \pm 3,2$  мм рт. ст., среднедневного ДАД на  $5,9 \pm 1,5$  мм рт. ст.), снижение утреннего подъема САД (на  $12,7 \pm 4,8$  мм рт. ст.), уменьшение HbA1C (на  $0,43 \pm 0,11$  %) и индекса НОМА-IR (на  $0,68 \pm 0,17$ ), уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ и ГЛЖ, снижение толщины КИМ ОСА, улучшение реакции ПА в пробе с РГ, а также повышение СКФ, все  $p < 0,05$ . Использование перечисленных гипотензивных средств позволило в совокупности достичь устойчивых целевых значений АД в пределах 120-139 / 70-89 мм рт. ст. у 88 (91,7%) из 96 больных с АГ и СД 2 типа.

Обработка данных позволила выявить наличие связи более высокой эффективности применения у лиц с АГ и СД 2 типа комбинированной гипотензивной терапии с использованием спиронолактона с наличием следующих особенностей: ИСАГ ( $\varphi^* = 2,834$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 10,14$ ,  $p < 0,01$ ) и/или РАГ ( $\varphi^* = 2,816$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 9,76$ ,  $p < 0,01$ ), выраженной ГЛЖ ( $\varphi^* = 2,765$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 9,34$ ,  $p < 0,05$ ) и диастолической дисфункции ЛЖ II и III типов ( $\varphi^* = 2,652$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,76$ ,  $p < 0,05$ ), альбуминурии ( $\varphi^* = 2,566$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 7,68$ ,  $p < 0,05$ ), СКФ ( $\varphi^* = 2,531$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 7,17$ ,  $p < 0,05$ ), уровнями альдостерона ( $\varphi^* = 2,698$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 9,07$ ,  $p < 0,05$ ) и цистатина С ( $\varphi^* = 2,607$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,24$ ,  $p < 0,05$ ). Для выбора моксонидина в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения выявлено наличие связи более высокой эффективности с такими особенностями, как наличие СДАГ ( $\varphi^* = 2,487$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,14$ ,  $p < 0,05$ ), неудовлетворительный контроль гликемии ( $\varphi^* = 2,731$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,27$ ,  $p < 0,05$ ), значения индекса НОМА-IR ( $\varphi^* = 2,674$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 7,19$ ,  $p < 0,05$ ), толщина КИМ ОСА ( $\varphi^* = 2,519$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,86$ ,  $p < 0,05$ ), СКФ ( $\varphi^* = 2,817$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 9,32$ ,  $p < 0,01$ ). Выбор дапаглифлозина в составе лечебного режима демонстрировал связь с наличием РАГ ( $\varphi^* = 2,783$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 9,63$ ,  $p < 0,01$ ), неудовлетворительным контролем гликемии ( $\varphi^* = 2,754$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 9,38$ ,  $p < 0,01$ ), уровнями индексов НОМА-IR ( $\varphi^* = 2,743$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 9,07$ ,  $p < 0,05$ ) и НОМА-В ( $\varphi^* = 2,619$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 7,17$ ,  $p < 0,05$ ), выраженной ГЛЖ ( $\varphi^* = 2,650$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 7,49$ ,  $p < 0,05$ ), фракции выброса ЛЖ ( $\varphi^* = 2,685$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,11$ ,  $p < 0,05$ ), наличием диабетической нефропатии ( $\varphi^* = 2,713$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,35$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнями IL-6 ( $\varphi^* = 2,721$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,54$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, критериями оптимального выбора спиронолактона в составе комбинированной гипотензивной терапии явились ИСАГ и/или РАГ, наличие выраженной ГЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ (II и III типов), альбуминурии, СКФ  $\geq 60$  мл/мин, уровней альдостерона  $> 60$  пг/мл и цистатина С  $< 1,3$  мкг/мл. К критериям оптимального выбора моксонидина в качестве компонента гипотензивного лечения у таких больных отнесены наличие СДАГ, неудовлетворительного контроля гликемии, уровней индекса НОМА-IR  $> 4$ , толщин КИМ ОСА  $> 1,5$  мм, СКФ  $< 60$  мл/мин. Критериями

выбора дапаглифлозина в составе лечебной тактики у лиц с АГ и СД 2 типа оказались наличие РАГ, неудовлетворительного контроля гликемии, значений индексов НОМА-IR > 4 и НОМА-В < 60, выраженной ГЛЖ, фракции выброса ЛЖ < 50%, диабетической нефропатии и уровней IL-6 > 7,5 пг/мл.

## ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных лиц с СД 2 типа 1 степень АГ имела место в 18,7% случаев, 2 степень – в 50,4%, 3 степень – в 30,9%. II стадия АГ была в 69,8% наблюдений, III стадия – в 30,3%. ИСАГ отмечена в 57,6%, СДАГ – в 42,4%, РАГ – в 41%, АГ без резистентности к лечению – в 59% случаев. Давность АГ  $\geq 7$  лет была в 52,5%, < 7 лет – в 47,5%.

2. Циркадные ритмы АД у лиц с АГ и СД 2 типа включали категории «dipper» в 10,8% наблюдений, «non-dipper» в 53,3%, «over-dipper», в 20,1%, «night-peaker» в 15,8%. ГЛЖ определялась в 91,3% случаев, включая концентрическую в 64,7%, эксцентрическую в 26,6%; умеренную в 60,4%, выраженную в 30,9%. Диастолическая дисфункция ЛЖ имела в 87,1% наблюдений; толщина КИМ ОСА составляла >1,5 мм в 33,0%; нарушение вазодилаторного ответа ПА в пробе с РГ было в 74,8%. Доли лиц с разными категориями циркадного ритма АД и структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы отчетливо различались в зависимости от степени, стадии, давности и варианта АГ.

3. Содержание вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6, цистатина С и альдостерона у лиц с АГ и СД 2 типа было статистически значимо более высоким, чем у здоровых лиц. Уровни этих биомаркеров показывали достоверные связи с давностью диабета, степенью контроля гликемии, индексами НОМА-IR и НОМА-В, структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, состоянием функции почек.

4. Критериями прогнозирования развития ИСАГ при СД 2 типа явились: возраст  $\geq 70$  лет, женский пол, уровень индекса НОМА-В < 60, концентрации вч-СРБ > 5 МЕ/л, IL-6 > 7,5 пг/мл, категория АМАД «non-dipper», толщина КИМ ОСА >1,5 мм и отсутствие вазодилатирующего ответа ПА в пробе с РГ. Отсутствие этих характеристик было связано при СД 2 типа с формированием СДАГ. Критериями прогнозирования развития РАГ при СД 2 типа явились: давность диабета  $\geq 10$  лет, уровень HbA1C  $\geq 8\%$ , значения индексов НОМА-IR  $\geq 4$  и НОМА-В < 60, концентрации мочевой кислоты  $\geq 420$  мкмоль/л, цистатина С  $\geq 1,3$  мкг/мл, альдостерона > 60 пг/мл, уровень СКФ < 60 мл/мин, категория АМАД «night-peaker».

5. Использование в составе комбинированного гипотензивного лечения при разных вариантах АГ у лиц с СД 2 типа спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина было ассоциировано с развитием дополнительного гипотензивного действия, улучшением циркадного ритма АД и органопротекторными эффектами.

6. Критериями оптимального выбора спиронолактона в составе комбинированной гипотензивной терапии у лиц с АГ и СД 2 типа явились ИСАГ и/или РАГ, выраженная ГЛЖ и диастолическая дисфункция ЛЖ (II и III

типов), альбуминурия, СКФ  $\geq 60$  мл/мин, уровни альдостерона  $> 60$  пг/мл и цистатина С  $< 1,3$  мкг/мл.

7. К критериям оптимального выбора моксонидина в качестве компонента гипотензивного лечения у таких больных отнесены СДАГ, неудовлетворительный контроль гликемии, уровни индекса НОМА-IR  $> 4$ , толщина КИМ ОСА  $> 1,5$  мм, СКФ  $< 60$  мл/мин.

8. Критериями выбора дапаглифлозина в составе лечебной тактики у лиц с АГ и СД 2 типа оказались наличие РАГ, неудовлетворительный контроль гликемии, значения индексов НОМА-IR  $> 4$  и НОМА-В  $< 60$ , выраженная ГЛЖ, фракция выброса ЛЖ  $< 50\%$ , наличие диабетической нефропатии и уровни IL-6  $> 7,5$  пг/мл.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения прогнозирования формирования различных вариантов АГ у больных с СД 2 типа для врачей-терапевтов, семейных врачей, кардиологов, эндокринологов, нефрологов амбулаторных и стационарных лечебных учреждений рекомендуется использование разработанных критериев прогнозирования развития ИСАГ, СДАГ и РАГ, а также критерии оптимального выбора гипотензивных препаратов. Для улучшения прогнозирования в комплекс обследования больных рекомендуется включать проведение амбулаторного мониторинга АД, эхокардиографического исследования, УЗИ БЦА, пробы с РГ, оценку индексов НОМА-IR и НОМА-В, а при возможности также – концентрации вч-СРБ, IL-6, цистатина С и альдостерона.

2. Повышенный риск развития ИСАГ при СД 2 типа следует констатировать у лиц пожилого возраста, особенно у женщин, с выраженной глюкозотоксичностью, повышенными уровнями вч-СРБ и IL-6, категорией АМАД «non-dipper», значительным утолщением КИМ ОСА и нарушением вазодилатирующего ответа ПА в пробе с РГ. Отсутствие этих характеристик определяет повышенный риск формирования СДАГ при СД 2 типа.

3. Повышенный риск РАГ устанавливается при значительной давности диабета, неудовлетворительном контроле гликемии, гиперурикемии, выраженной инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, повышенными уровнями цистатина С и альдостерона, снижении СКФ, категории АМАД «night-peaker».

4. В качестве компонентов комбинированного гипотензивного лечения у лиц с СД 2 типа могут быть использованы при ИСАГ – спиронолактон, при СДАГ – моксонидин, при РАГ – спиронолактон и дапаглифлозин, поскольку они обеспечивают получение дополнительного гипотензивного действия, улучшением циркадного ритма АД и органопротекторными эффектами.

5. При назначении этих препаратов рекомендуется использование разработанных и обоснованных критериев их оптимального выбора. Для этого необходимо учитывать клинико-лабораторные показатели больных, принимать во внимание особенности АГ, параметры циркадного ритма АД, структурно-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы, состояние функции почек.

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### Монографии

1. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / Т.С. Игнатенко, Е.С. Михайличенко, В.А. Толстой, А.В. Приколота, И.А. Аршавская // Сахарный диабет / под ред. Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Глава 12. – С. 208-222. *(Диссертантом осуществлен сбор и анализ литературных источников).*

### Публикации в рецензируемых изданиях

2. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа / А.Э. Багрий, О.А. Приколота, И.А. Аршавская, К.Э. Могилевская // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 131-139 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

3. Выбор гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Я.С. Сабельникова, И.А. Аршавская, И.А. Голодников, А.Ю. Андрусяк // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, №5. – С. 7-11 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

4. Варианты артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 2 типа / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, И.А. Аршавская, Я.С. Совпель // Университетская клиника. – 2022. – № 3(44). – С. 81-87 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы).*

5. Разновидности артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, О.А. Приколота, А.В. Приколота, Е.С. Михайличенко, И.А. Аршавская, Я.А. Совпель // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – Т. 8, №1. – С. 21-28 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы).*

### Работы апробационного характера

6. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: гипотензивный, церебро- и вазопротекторный потенциал / Е.С. Михайличенко, В.А. Ефременко, Е.В. Щукина, Г.С. Рыбалко, И.А. Аршавская, А.Ю. Андрусяк, И.А. Голодников, А.Э. Багрий // Соматоневрология: материалы международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, 25 февраля 2020 г., ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России / под ред. В. А. Балязина, В. В. Ефремова, М. Н. Дмитриева. – Ростов-на-Дону : ФГБОУ ВО РостГМУ, 2020. – С. 44-56 *(Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

7. Применение лосартана и моксонидина в лечении больных с артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа /

А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, И.А. Аршавская, А.Ю. Андрусак, И.А. Голодников // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020 (с международным участием)*. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 201 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, сделаны выводы*).

8. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения органов-мишеней у коморбидных больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Е.В. Супрун, Н.Я. Деревянко, О.С. Грицкевич, И.А. Аршавская // *Сборник тезисов XI Международного конгресса, совместно с XV Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXVII Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии. Кардиология на перекрестке наук»*. – Тюмень, 2021. – С. 137-140 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования*).

9. Оценка эффективности комбинированной гипотензивной терапии валсартаном и спиронолактоном методом амбулаторного мониторинга , АД / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, Л.И. Кардашевская , И.В. Ракитская, И.А. Аршавская // *Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь»*. Университетская клиника. – 2020. – Приложение. – С. 355 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы*).

10. Возможности комбинированной терапии лосартаном и спиронолактоном у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Л.И. Кардашевская, И.А. Аршавская // *Сборник тезисов XVIII всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19»*. – Москва, 2022. – С. 19-20 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы*).

11. Антигипертензивная и органопротекторная эффективность комбинации лосартана и спиронолактона у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Л.И. Кардашевская, И.А. Аршавская // *Сборник материалов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет»*. – Казань, 2022. – С. 89 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, выполнена статистическая обработка результатов исследования*).

12. Оценка эффективности комбинированной гипотензивной терапии валсартаном и спиронолактоном методом амбулаторного мониторинга артериального давления / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, Л.И. Кардашевская, И.В. Ракитская, И.А. Аршавская // *Материалы 21-го Конгресса российского общества холтеровского мониторинга и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) и 13-го Всероссийского*

конгресса «Клиническая электрокардиология» VI-ой всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. – Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, Дополнительный выпуск 2. – С. 37-38 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы*).

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АМАД	амбулаторное мониторирование артериального давления
АМР	антагонист минералокортикоидных рецепторов
вч-СРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИСАГ	изолированная систолическая артериальная гипертония
КИМ	комплекс интима-медиа
ЛЖ	левый желудочек
ММЛЖ	масса миокарда ЛЖ
ОСА	общая сонная артерия
ПА	плечевая артерия
РАГ	резистентная артериальная гипертония
РГ	реактивная гиперемия
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СДАГ	систо-диастолическая артериальная гипертония
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
УЗИ БЦА	ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий
НbA1C	гликозилированный гемоглобин
IL-6	интерлейкин-6
TNF- $\alpha$	фактор некроза опухоли- $\alpha$
$\chi^2$	критерий Хи-квадрат