

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

На правах рукописи

ПАЛАШКИН РОМАН ВИТАЛЬЕВИЧ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАННЕГО СОСУДИСТОГО  
СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

14.01.04 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор С.В.Недогода

Волгоград – 2018 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1 Концепция раннего сосудистого старения .....	11
1.2 Измерение жесткости сосудов и расчёт сосудистого возраста .....	14
1.3 Влияние компонентов метаболического синдрома на раннее сосудистое старение .....	20
1.3.1 Ожирение и артериальная ригидность .....	20
1.3.2 Артериальная гипертензия и жесткость сосудов.....	21
1.3.3 Нарушения липидного обмена и жесткость сосудов .....	23
1.3.4 Инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена и жесткость сосудов.....	25
1.4 Возможности предупреждения сосудистого старения .....	28
1.4.1 Изменение образа жизни как механизм предупреждения сосудистого старения.....	28
1.4.2 Антигипертензивная терапия.....	30
1.4.2 Гиполипидемическая терапия.....	32
1.4.3 Гипогликемическая терапия.....	36
Глава 2. Материал и методы исследования.....	39
2.1 Организация клинического исследования.....	39
2.2 Методы исследования.....	48
Результаты собственных исследований .....	60
Глава 3. Сравнительная оценка наличия и степени выраженности сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом.....	60
Глава 4. Влияние монотерапии метформином на сосудистый возраст, параметры сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и ключевые факторы риска	100
Глава 5. Влияние терапии эмпаглифлозином на сосудистый возраст, параметры сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и ключевые факторы риска	110

Глава 6. Влияние стратегии «полипилл» на сосудистый возраст, параметры сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и ключевые факторы риска у пациентов с метаболическим синдромом: анализ применения фиксированной комбинации лизиноприл+ амлодипин+розувастатин .....	120
Глава 7. Обсуждение результатов собственных исследований.....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	157
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	159

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Синдром раннего сосудистого старения представляет собой эволюционирующую концепцию, которая формируется вокруг накапливающихся данных о сосудистой жесткости как суррогатной конечной точке и независимом предикторе общей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [37, 169, 176].

По современным данным, кардиоваскулярный риск определяется не только теми факторами, которым человек подвергается в зрелом возрасте (артериальная гипертензия, ожирение, нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов, уровень стресса и т.д.), но и программами, заложенными ещё во время внутриутробного развития (включая генетические). Воздействие данных многочисленных факторов на сосудистое русло приводит к раннему, либо ускоренному ремоделированию сосудов, что и является отражением синдрома раннего сосудистого старения [68, 125, 128, 167, 168, 169, 172, 173, 175, 176, 258].

Процесс нормального сосудистого старения может быть ускорен кумулятивным воздействием различных факторов, которые повреждают артериальную стенку и времени их воздействия. Артериальная стенка может на самом деле быть старше своего хронологического возраста, отражая те адаптивные механизмы, которым она подверглась со стороны различных повреждающих факторов, увеличивая риск раннего развития ССЗ [66, 169, 246, 176].

После 30 лет крупные артерии начинают терять свои упруго-эластичные свойства [182, 194]. Эпидемиологические исследования говорят о широком распространении синдрома раннего сосудистого старения у лиц молодого и среднего возраста [41, 160]. По мере нарастания жесткости в центральных артериях они постепенно теряют свои буферные свойства, при этом их

проводящие свойства растут, что приводит к формированию волн пульсации высокой интенсивности, что повышает преднагрузку на миокард, усложняя процесс изгнания крови в ригидную систему и создает условия для повреждения органов-мишеней, особенно головного мозга и почек [95, 131, 176, 182].

Старение сосудов – процесс, связанный с увеличением артериальной жесткости, ремоделированием сосудов, а также с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [169, 176]. Для каждого возрастания СРПВ на 1 м/с риск всех сердечно-сосудистых событий, включая смерть, увеличивается на 14-15% [245].

Таким образом, проблема раннего сосудистого старения на сегодняшний день представляется крайне актуальной. В настоящее время начались поиски новых и анализ существующих лекарственных препаратов, которые смогут замедлить процессы раннего сосудистого старения [176].

В данной работе поставлена задача оценить наличие и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом, проанализировать влияние компонентов метаболического синдрома на возраст сосудов и провести сравнительное исследование по влиянию антигипертензивной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии и изменения образа жизни на возраст сосудов у пациентов с метаболическим синдромом.

Проведение такого исследования представляется важной научной задачей. Результаты данного исследования позволят оптимизировать терапию пациентов с метаболическим синдромом и синдромом раннего сосудистого старения в условиях реальной клинической практики.

### **Цель исследования**

Оценить наличие и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом и разработать оптимальную медикаментозную стратегию коррекции данного состояния.

## **Задачи исследования**

В работе поставлены следующие задачи:

1. Изучить наличие и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом;
2. Оценить влияние компонентов метаболического синдрома на возраст сосудов в различных возрастных группах;
3. Оценить возможности немедикаментозной терапии (диетотерапия, физические нагрузки) в снижении сосудистого возраста (СВ) и ее влияние на компоненты метаболического синдрома;
4. Оценить возможности монотерапии метформином в снижении сосудистого возраста и ее влияние на компоненты метаболического синдрома;
5. Оценить возможности эмпаглифлозина в снижении сосудистого возраста и его влияние на компоненты метаболического синдрома;
6. Оценить возможности комбинированного препарата лизиноприл + амлодипин + розувастатин в снижении сосудистого возраста и его влияние на компоненты метаболического синдрома

## **Научная новизна**

Новизна исследования состоит в оценке наличия и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения при метаболическом синдроме; влияния компонентов метаболического синдрома на сосудистое старение у лиц различного возраста; возможности различных немедикаментозных и медикаментозных стратегий лечения влиять на сосудистый возраст и компоненты метаболического синдрома.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

По результатам исследования выявлена высокая распространенность раннего сосудистого старения (82,1%) среди пациентов с метаболическим синдромом. Исследование подтвердило, что синдром раннего сосудистого старения достоверно связан с повышением показателей сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (цПД и ИА), а также, что не все компоненты МС в равной степени связаны с повышением сосудистого возраста. А некоторые из этих компонентов (например, ЛПНП) вообще не имеют ассоциативной связи с ранним сосудистым старением.

Исследование показало, что в разные возрастные периоды компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании раннего сосудистого старения. Так, у мужчин с МС в возрасте от 40 до 49 лет основными предикторами повышения сосудистого возраста являются АГ, ожирение и гиперлипидемия (ОХ) в равной степени; у женщин только АГ и гиперлипидемия (ОХ). У мужчин с МС в возрасте от 50 до 54 лет свою роль сохраняют ожирение и дислипидемия (ОХ, ЛПВП), при этом роль АГ становится менее значимой; у женщин сохраняется влияние АГ и дислипидемии (ОХ, ЛПВП). У мужчин с МС в возрасте от 55 до 59 лет основной вклад в повышение сосудистого возраста делает дислипидемия (ОХ, ЛПВП), при этом влияние ожирения становится менее выраженным, а роль АГ исчезает; у женщин сохраняется роль АГ и дислипидемии (ОХ, ЛПВП), но последняя вносит больший вклад. В возрасте от 60 до 64 лет при МС особо значимой для повышения сосудистого возраста у мужчин является дислипидемия (ОХ, ЛПВП), однако влияние АГ и ожирения не обнаруживается; у женщин сохраняется роль дислипидемии (ОХ, ЛПВП), а роль АГ продолжает уменьшаться. У лиц с МС старше 65 лет ключевой детерминантой раннего сосудистого старения становится дислипидемия (ОХ, ЛПВП) как у мужчин, так и у женщин.

Диссертационное исследование показало, что немедикаментозная терапия (диета, аэробные нагрузки), а также монотерапия метформином являются неэффективными инструментами управления ранним сосудистым старением.

Пациентам с МС для предупреждения раннего сосудистого старения могут быть рекомендованы различные режимы терапии, в зависимости от исходных характеристик компонентов МС.

Пациентам с МС и СД 2 типа с показателями HbA1c  $\geq 7,5\%$ , но  $< 9\%$ , находящихся на монотерапии метформином не менее 6 месяцев, показано добавление эмпаглифлозина для обеспечения ангиопротекции.

Пациентам с МС, ранее получающих двойную гипотензивную терапию и гиполипидемическую (статин) терапию не менее 6 месяцев, но не достигших целевых значений АД ( $<140/90$  мм рт.ст.) показан переход на «полипилл» - лизиноприл + амлодипин + розувастатин для обеспечения максимального уровня ангиопротекции.

Результаты исследования включены в материал лекций и практических занятий для слушателей факультета постдипломного образования и факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава РФ. Предложенные методы обследования и алгоритм выбора терапии для пациентов с МС и ранним сосудистым старением внедрены в практическую деятельность кардиологического и эндокринологического отделений, а также используются в работе врачей-терапевтов, кардиологов и эндокринологов поликлиники ГБУЗ ВОКБ №3.

### **Методология исследования**

Исследование было выполнено в два этапа – теоретический и экспериментальный. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных, свидетельствующих о взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома и синдромом раннего сосудистого старения, а также эффективности немедикаментозной, антигипертензивной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии в обеспечении снижения сосудистой жесткости (ангиопротекции) в изучаемых условиях. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение наличия и степени



выраженности синдрома раннего сосудистого старения среди пациентов с метаболическим синдромом, а также влияния компонентов метаболического синдрома на параметры сосудистого старения. В ходе экспериментального этапа проведена углубленная оценка состояния сосудистой стенки и параметров центральной гемодинамики у пациентов с различными сочетаниями компонентов МС, а также сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части исследования было основано на принципах биоэтики и надлежащей клинической практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

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

1. МС способствует развитию раннего сосудистого старения.
2. Компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании синдрома раннего сосудистого старения: а) в возрасте от 40 до 49 лет у мужчин ключевой вклад в формировании раннего сосудистого старения вносят АГ, ожирение и гиперлипидемия в равной степени; у женщин АГ и гиперлипидемия; б) от 50 до 54 лет у мужчин - ожирение и дислипидемия, у женщин – дислипидемия и АГ; в) от 55 до 59 лет у мужчин – дислипидемия; у женщин – дислипидемия, в меньшей степени АГ; г) от 60 до 64 лет у мужчин – дислипидемия; у женщин – дислипидемия, в меньшей степени АГ; д) в возрасте старше 65 лет – дислипидемия.
3. Синдром раннего сосудистого старения достоверно ассоциирован не только с увеличением СРПВкф, но и с повышением цПД и ИА.
4. В условиях реальной клинической практики традиционная терапия МС - немедикаментозные методы (соблюдение диеты и аэробные физические нагрузки) и метформин в дозе 2000 мг/сут - не улучшает эластических свойств артериальной стенки и сосудистый возраст.

5. Добавление эмпаглифлозина 25 мг/сутки к исходной терапии (метформин не менее 6 мес) СД 2 типа с показателями HbA1c  $\geq 7,5\%$ , но  $< 9\%$  на фоне МС вызывает достоверное снижение ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%,  $p < 0,05$ ), что обеспечивает высокий уровень ангиопротекции у данной когорты пациентов.
6. Перевод пациентов с МС и АГ, ранее получающих двойную гипотензивную терапию и гиполипидемическую монотерапию (статины) не менее 6 месяцев, но не достигших целевых значений АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.), на «полипилл» - лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг обеспечивает достоверное улучшение показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (снижение СРПВкф на 14,7%, цПД на 11,9% и ИА на 14,4%,  $p < 0,05$ ), что приводит к снижению сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, на 10,2%,  $p < 0,05$ .

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинικο-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

По теме диссертации опубликовано 7 статей, отражающих основное содержание работы, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Концепция раннего сосудистого старения

Старение сосудов – процесс, связанный с увеличением артериальной жесткости, ремоделированием сосудов маркером которых является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [169, 176]. Старение сосудов приводит к нарушению гомеостаза орошаемых органов, что способствует их повреждению и манифестации заболеваний [68, 125, 175, 246, 251].

Старение сосудов вызывает структурные и функциональные изменения, включающие помимо уменьшения артериальной податливости, снижение способности сосуда к расширению, дисрегуляции сосудистого тонуса [110, 168, 175, 176, 185]. Наиболее ранним морфологическим проявлением старения сосудов является повышение их жесткости из-за фрагментации и уменьшения содержания эластина, увеличения количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами. Аутопсии неатеросклеротических участков грудного отдела аорты показали, что количество эластина быстро увеличивается в младенчестве, а затем постепенно снижается с возрастом, в то время как пиридинолин коллагена – основная аминокислота, организующая фиброз, обнаруживается в малом количестве при рождении, а затем постепенно увеличивается с возрастом. Ассоциированный с возрастом постепенный переход из эластиновой в коллагеновую доминанту в артериях – артериосклероз - причина потери эластичности и увеличения жесткости сосудов [125, 175, 251].

Однако под действием ряда факторов, старение сосудов может протекать не в хронологическом порядке, а степень его выраженности может быть

значительной уже в молодом возрасте, что отражено в концепции раннего сосудистого старения [68, 110, 170, 174, 176, 185, 180].

Концепция раннего сосудистого старения (РСС) была впервые описана в 2008 году P. Nilsson [170]. Автором было показано, что РСС охватывает не только центральные артерии [249], но и малые артериолы и микроциркуляторное русло. Концепция РСС подчеркивает также роль хронического воспаления как значимого фактора ремоделирования сосудов [205]. РСС следует отличать от «ускоренного сосудистого старения» [34], так как в концепции РСС учитываются факторы, влияющие на сосудистую жесткость, ещё до появления у пациента артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии и т.д.

Предлагаются следующие критерии для определения синдрома РСС (таблица 1).

**Таблица 1. Предлагаемые критерии для определения синдрома раннего сосудистого старения.**

<b>Облигатный критерий</b>
<b>Артериосклероз:</b> ↑ сосудистая жесткость, увеличение СРПВ, индекса аугментации, силы отраженной волны и центрального систолического артериального давления [68, 105, 167, 170, 172, 174, 176]
<b>Дополнительные критерии</b>
Программа раннего развития плода, семейный анамнез, генетические и эпигенетические факторы [86, 89, 102, 137, 153, 167];
Воспаление (периваскулярное или генерализованное) и повышение в крови маркеров воспаления, оксидативный стресс [51, 68, 87, 161, 255, 263];
Биология теломер (взаимосвязь длины теломер и сосудистого старения представлены в таблице 2);
Нарушенный метаболизм глюкозы, включая инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена (описаны ниже);
Когнитивные нарушения и старение мозга [172, 174, 176, 179];
Микроциркуляторные нарушения [174, 176].

До сих пор недостаточно изучена роль длины концевых участков хромосом – теломер по отношению к сосудистой жесткости. Даже если расценивать длину теломер как маркер биологического старения, то он нелинейно связан с сосудистой жесткостью, что было показано в бельгийском исследовании ASKLEPIOS [73]. Однако существует ряд доказательств, что длина теломер связана с сосудистым старением при наличии различных факторов (таблица 2).

**Таблица 2. Влияние различных факторов на длину теломер и сосудистое старение.**

<b>Фактор</b>	<b>Длина теломер</b>	<b>Сосудистое старение</b>
Генетика	↓ [76, 97, 236]	↑ [49, 76, 97]
Оксидативный стресс	↓ [35, 247]	↑ [48]
Воспаление	↓ [247]	↑ [48]
Гемодинамический стресс	↓ [177, 236]	↑ [177, 236]
Курение	↓ [243]	↑ [243]
Ожирение	↓ [210]	↑ [210]
Сидячий образ жизни	↓ [55]	↑ [55]
Сахарный диабет	↓ [171]	↑ [171]
Артериальная гипертензия	↓ [171]	↑ [171]
↑кфСРПВ	↓ [109]	↑ [109]

Поскольку эти факторы тесно связаны с увеличением сосудистой жесткости, было высказано предположение, что РСС является процессом, связанным с оксидативным стрессом, воспалением, аномальным метаболизмом глюкозы и многими другими факторами, которые нарушают функцию всех слоев сосудистой стенки, вызывая: а) за счёт повреждения интимы эндотелиальную дисфункцию, снижение синтеза NO, появление жировых полосок, ранний атеросклероз, локальное воспаление; б) за счёт повреждения медиа потерю эластина, увеличение содержания коллагена, образование прочных коллагеновых

перемычек, гликозилирование белков сосудистой стенки, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток; в) за счёт повреждения адвентиции ухудшение иннервации и функции vasa vasorum, дисбаланс автономной нервной системы, участвующей в регуляции сосудистого тонуса, периваскулярное воспаление и экспрессию цитокинов, что также негативно влияет на вазодилатацию [174, 175, 221], что в конечном итоге приводит к повреждению органов-мишеней.

К сожалению, до сих пор не существует объединяющей и чёткой дефиниции для концепции РСС и не разработано алгоритма лечения, а лишь рекомендации по контролю сердечно-сосудистых факторов риска. Но достоверно известно, что ключевым проявлением синдрома раннего сосудистого старения является повышение сосудистой жесткости.

## **1.2 Измерение жесткости сосудов и расчёт сосудистого возраста**

Прогрессивное нарастание жесткости артерий является центральным маркером раннего сосудистого старения [110, 154, 178]. Ключевым показателем жесткости сосудов признано увеличение скорости распространения пульсовой волны и, значит, СРПВ может считаться маркером сосудистого старения [125, 167, 168, 169, 174, 176]. СРПВ на каротидно-фemorальном участке расценивается как прямой метод измерения сосудистой жесткости. Некоторые авторы предлагают определять раннее сосудистое старение как «наличие у человека показателей сосудистой жесткости (по данным измерения кфСРПВ), находящихся в диапазоне выше, чем у 95% сопоставимых по возрасту, полу и артериальному давлению лиц» [185]. Известно, что само по себе увеличение СРПВ является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, что было показано в мета-анализе нескольких исследований, включающих более 17 000 пациентов [37]. Было опубликовано два ключевых консенсуса по СРПВ. Первый, в 2006

году, отражал методологию измерения СРПВ [130]. Второй, в 2012 году, определил пороговое значение СРПВ в 10 м/с [244].

Увеличение СРПВ с возрастом больше характерно для мужчин, чем для женщин, особенно после 50 лет. В возрасте старше 50 лет, темпы роста САД намного меньше, чем СРПВ как у мужчин, так и у женщин. Однако, интересен факт, что в исследованиях СРПВ была более высокой не только у лиц с САД  $\geq 140$  мм рт. ст, но и у лиц с САД в пределах от 120 до 139 мм рт. ст. по сравнению с теми, у которых САД  $< 120$  мм рт. ст. [204] Ни один другой традиционный фактор риска, за исключением окружности талии у женщин, не указывал на линейное увеличение СРПВ. В итоге, можно сказать, что возраст и САД являются основными детерминантами СРПВ, а эффекты САД на СРПВ существуют даже при нормальном высоком АД. Эти данные позволяют предположить, что интенсивная гипотензивная терапия способна уменьшить СРПВ, т.е. снизить жесткость сосудов, тем самым привести к редукции сосудистого возраста. Однако, связь между артериальным давлением и СРПВ намного сложнее, чем считалось ранее. СРПВ увеличивается со временем, как у мужчин, так и у женщин, но у мужчин это не сопровождается ростом САД и пульсового давления, т.е. рост САД вызывает увеличение СРПВ, но не наоборот. Такие диссоциации, наблюдаемые в некоторых исследованиях [163], говорят о том, что СРПВ не является субстратом для АД, а терапия, направленная на снижение СРПВ, прежде всего опосредованно через снижение АД, может быть недостаточно эффективной, особенно у пожилых мужчин. С одной стороны, это подтверждено в исследовании HOPE-3: применение 16 мг кандесартана и 12,5 мг гипотиазида никак не повлияло на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без заболевания сердца, имеющих средний риск сердечно-сосудистых событий [267]. С другой стороны, в исследовании SPRINT было доказано, что у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) без сахарного диабета снижение САД ниже 120 мм рт. ст. приводит к выраженному снижению риска смерти от всех причин, но сопровождается умеренным повышением риска побочных эффектов [261]. Эти данные подтверждаются тем фактом, что у лиц с

САД менее 120 мм рт. ст. наиболее низкие показатели СРПВ [204], а значит и более молодой возраст сосудов.

Вопрос о том, какую тактику (1: ниже АД, меньше риск ССО, больше побочных эффектов; 2: целевые значения АД, выше риск ССО, меньшее количество побочных эффектов) использовать для предупреждения сосудистого старения или искать совершенно новые пути воздействия на сосудистую жесткость до того, как начнут появляться клинические признаки артериальной гипертензии, остаётся спорным.

Роль сосудистой жесткости в развитии сердечно-сосудистых заболеваний бесспорна. В последние годы целесообразность её определения указана во всех ведущих рекомендациях для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). К сожалению, на сегодняшний момент нет точных данных о вкладе сосудистой жесткости в ССР, так как отсутствуют корреляционные таблицы между СРПВ и уровнем ССР в процентном отношении, подобно шкале SCORE. Некоторые данные были получены в ряде исследований [78, 186, 256], но их недостаточно для создания полноценного калькулятора для расчета сосудистого возраста при помощи данных о жесткости сосудов, полученных при измерении СРПВ, поэтому роль показателей СРПВ в определении сосудистого возраста на данный момент ограничена.

Параметры центральной гемодинамики могут быть независимыми факторами риска, коррелирующими с повреждением органов – мишеней и манифестацией ССЗ. Ряд исследований показали, что пульсовое давление, измеренное на плечевой артерии, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пожилых людей, и что его прогностическое значение тесно связано с САД [36, 69, 83, 221]. Однако существуют убедительные доказательства того, что центральное пульсовое давление и индекс аугментации более значимые предикторы ССЗ и смертности, чем оценка пульсового давления на плечевой артерии [57, 125, 141, 199, 252]. Прогностическая значимость плечевого пульсового давления более актуальна для лиц старше 55 лет, когда жесткость центральных артерий эластического типа становится сходной с



жесткостью периферических артерий мышечного типа, сводя к минимуму усиление отраженной волны, в результате чего возникает относительное сходство центрального и плечевого пульсового давления [125]. Значимость центрального пульсового давления как независимого предиктора сердечно-сосудистых исходов остается и при гипотензивной терапии, так как коррекция ПД на плечевой артерии при гипотензивной терапии не может с точностью говорить о том, что снизилось и цПД [196].

Существуют данные и о тесной взаимосвязи параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, что в очередной раз подтверждает их ключевую роль в отражении процессов старения сосудов [92, 115].

В профилактической кардиологии уже давно существует необходимость следить за лицами, подвергающихся ССР, для превентивных действий, основанных на изменении образа жизни (изменение стереотипа питания, увеличение уровня физической нагрузки), а также модификации традиционных факторов риска ССЗ (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, нарушения углеводного обмена и т.д.). Это стало более удобным благодаря появлению специфических алгоритмов определения ССР, основанных на результатах длительных крупномасштабных эпидемиологических исследований. Самыми известными такими алгоритмами стали «Фрамингемская шкала оценки СС риска» и «шкала оценки СС риска SCORE». Фрамингемская шкала привела к переоценке ССР во многих европейских странах, поэтому в России её использование неактуально и рекомендована к применению шкала SCORE [61]. Данная шкала была откалибрована по национальным признакам и разделена на 2 части: для стран с высоким ССР и низким. В России используется SCORE для стран с высоким ССР. Одно из ограничений любой модели оценки суммарного ССР является ограниченное использование факторов риска. С одной стороны, это объясняется тем, что, по мнению экспертов ВОЗ, ключевыми факторами риска развития ССЗ являются артериальная гипертензия, курение и гиперхолестеринемия [12]. По данным крупномасштабного исследования INTERHEART [268] существенный вклад в развитие ССЗ делают такие факторы

риска как ожирение, нарушения углеводного обмена, стресс, низкое потребление овощей и фруктов. Недавно были предприняты попытки реклассификации ССР по шкале SCORE путем добавления нового параметра – уровня фракции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Данная шкала получила название HDL-SCORE, но широкого внедрения в практику она не получила, так как разработчики данной шкалы заявили о невесомой роли фракции ЛПВП для расчета ССР [158]. Другим ограничением использования SCORE является то, что расчет абсолютного ССР возможен только для когорты лиц в возрасте от 40 до 65 лет. Недавно был получен новый инструмент для оценки ССР для лиц старше 65 лет – SCORE O.P. [63]. Но когда SCORE применяется для лиц молодого или среднего возраста, то рассчитанный ССР может оказаться низким, несмотря на высокие цифры артериального давления, общего холестерина и других факторов. Эта ситуация может привести к непринятию терапевтических или даже профилактических мер вовремя по отношению к данной когорте людей. В связи с этим, некоторые европейские эксперты рекомендовали экстраполяцию оценки риска для лиц в возрасте 60 лет на лиц среднего возраста. Но такой подход привел к избыточному фармакологическому вмешательству. Таким образом, начал формироваться пациент-ориентированный подход, когда терапевтические вмешательства принимаются врачом в сотрудничестве с пациентом, который точно осознает свой риск сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на все преимущества модели SCORE, выяснилось, что модели расчета ССР, выражающие его в процентном отношении трудны для понимания пациентом. Люди с совокупностью различных факторов риска недооценивают тяжесть своего состояния, и не всегда выполняют рекомендации врача в полном объеме, так как считают, что назначенные им препараты принесут им больше вреда, чем пользы. Эти факты стали стимулом для разработки концепции, способной помочь врачу разъяснить пациенту его ССР и тем самым улучшить его комплаентность к назначаемой терапии.

В 2010 году группа испанских исследователей опубликовала модифицированные шкалы SCORE для расчета сосудистого возраста в

европейской когорте людей для стран с низким и высоким уровнями ССЗ [65]. Методика расчета сосудистого возраста по данным шкалам заключается в расчете абсолютного ССР по стандартным шкалам SCORE, а затем сопоставления полученного в процентах значения ССР с возрастом сосудов из модифицированной шкалы SCORE. Для данных расчетов требуются следующие данные: пол пациента, его паспортный возраст, статус курения, уровень систолического артериального давления и общего холестерина. Наличие небольшого набора данных позволяет продемонстрировать пациенту его фактический сосудистый возраст. Например, у курящего мужчины в возрасте 50 лет с уровнем САД 140 мм рт. ст. и общего холестерина 6 ммоль/л сосудистый возраст составляет (согласно расчетам с использованием модифицированной шкалы, SCORE) 64 года, то есть на 14 лет больше паспортного. Для пациента такая модель демонстрации состояния его организма более понятна, чем выраженный в процентах риск смерти в ближайшие 10 лет. Для более удобного расчета сосудистого возраста создан электронный калькулятор [23].

На данный момент в мире уже существует множество специальных устройств (Angio defender, Arteriograph, Mobil-O-Graph, theCAVIsystem и так далее), которые позволяют оценить возраст сосудов с помощью традиционных факторов риска (возраст, пол, индекс массы тела, уровень артериального давления, курение и т.д.) и введением в алгоритм расчёта одного из показателей сосудистой жесткости или центральной гемодинамики. Однако нет никаких данных, подтверждающих точность данных устройств.

Едиственный общепринятый алгоритм расчета сосудистого возраста на европейском континенте подразумевает использование модифицируемой шкалы SCORE. К сожалению, данный алгоритм не учитывает таких важных факторов риска ССЗ как ожирение и нарушения углеводного обмена, а самое главное, не учитывает ключевого показателя сосудистого старения – жесткости сосудов, инструментом измерения которого является определение СРПВ на каротидно-фemorальном участке.

## **1.3 Влияние компонентов метаболического синдрома на раннее сосудистое старение**

### **1.3.1 Ожирение и артериальная ригидность**

Ряд исследований подтверждает ассоциацию ожирения с увеличением сосудистой жесткости [139, 162]. При этом показатели сосудистой жесткости выше при висцеральном ожирении [228]. Другие исследования показали, что жесткость сосудов у людей с ожирением может быть предиктором сердечно-сосудистых исходов в будущем [201]. В некоторых случаях снижение веса уменьшает жесткость сосудов за счёт потери общей массы тела и уменьшения абдоминального ожирения, что указывает потенциальную обратимость жесткости артериальных сосудов [136, 138]. Weisbrod и другие авторы предоставили доказательства того, что ожирение вызывает артериосклероз с помощью нескольких механизмов, включая неспецифическое воспаление, эндотелиальную дисфункцию и внеклеточное матричное ремоделирование [136, 142, 200, 253]. Адипоциты и адипокины также связаны с сосудистой жесткостью [260]. Исследования подтвердили, что снижение веса ассоциировано с уменьшением сосудистой жесткости [32] и наоборот, набор веса - с нарастанием сосудистой жесткости [254]; также было доказано, что на фоне уменьшения веса снижается и уровень лептина [157], а при увеличении веса возрастает последний [82]. На основании этих данных сделан вывод, что повышение уровня лептина ассоциировано с увеличением сосудистой жесткости [202, 217]. В ряде исследований было обнаружено, что уровни адипонектина и резистина обратно связаны с жесткостью сосудов [145, 227, 239, 260]. Данные исследований показали, что взаимосвязь между каждым адипокином и сосудистой жесткостью не зависит от степени выраженности абдоминального ожирения, а значит,

является значимой не только при наличии ожирения, но и без такового. Даже при условии, что лептин влияет на взаимосвязь ожирения с сосудистой жесткостью, существуют и другие факторы, способствующие увеличению уровня лептина или снижению уровня адипонектина и резистина, независимые от ожирения, скорее всего генетические.

Наиболее важным выводом из представленных исследований для реальной клинической практики следует считать возможность улучшения эластичности артериальной стенки при снижении веса и уменьшения содержания жировой ткани. Не менее важно, что снижение веса может быть столь же эффективно, как и фармакологические вмешательства, направленные на снижение сосудистой жесткости и улучшение функции сосудов. Задачей предстоящих исследований следует считать поиск возможного «порога» обратного ремоделирования сосудистой стенки только на фоне диетотерапии.

### **1.3.2 Артериальная гипертензия и жесткость сосудов**

Ремоделирование сосудов (увеличение жесткости и толщины стенки крупных артерий, эндотелиальная дисфункция), происходящее у здоровых пожилых людей, может быть менее выражено, чем у более молодых пациентов с АГ и атеросклерозом [77]. Исследования показали, как тесно связана сосудистая жесткость с возрастом и АГ, а также некоторыми другими факторами сердечно-сосудистого риска [50, 163, 180]. В the Baltimore Longitudinal Study было выявлено, что сосудистая жесткость может выступать предиктором развития АГ [28], и значит, раннее вмешательство в процесс сосудистого старения может предотвратить развитие АГ, а соответственно и поражение органов-мишеней (ПОМ) на начальной стадии.

Возрастные изменения АД можно объяснить развитием артериосклероза в периферических артериях в более молодом возрасте и центральных артериях в

пожилом, что является ключевой характеристикой концепции раннего сосудистого старения [176]. Рост АД стимулирует синтез чрезмерного количества коллагена [6], усиливает артериосклероз, переводя эластиновую доминанту в коллагеновую. Высокое АД усиливает активность матриксных металлопротеиназ (ММП). Данные ферменты своими коллагенолитическими или эластинолитическими свойствами разрушают внеклеточный матрикс сосудов, стимулируют активность хемотактических агентов, а вся их ферментативная активность регулируется повышенной экспрессией тромбина и реактивных форм кислорода. Это приводит к повышению синтеза коллагена с более неорганизованным и дисфункциональным распределением его волокон, а также разрушением поперечных связей между эластином, что предрасполагает к минерализации кальцием и фосфором и усилению артериосклероза [272]. Ремоделирование сосудов также происходит под действием сигналов с эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов (ГМК). Тонус ГМК может быть изменен непосредственно путем механической стимуляции (увеличением АД), частично из-за растяжения клеток, изменений кальциевых сигналов и паракриновых медиаторов (из-за активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как ангиотензин II, эндотелин и оксид азота (NO). В результате активации РААС происходит увеличенный синтез ангиотензина II, который стимулирует формирование коллагена, сосудистую гипертрофию, окислительные процессы, снижает NO-зависимую передачу сигналов и синтез эластина. Кроме того, ангиотензин II стимулирует выработку цитокинов и факторов роста в матриксе, которые способствуют усилению неинфекционного воспаления. Увеличенный синтез альдостерона, управляемый действием ангиотензина II на ангиотензин1-рецепторы, также способствует усилению артериосклероза путем стимулирования гипертрофии ГМК сосудов. Гиперсекреция альдостерона, в свою очередь, стимулирует выработку эндотелина-1, обладающего вазоконстриктивным и фиброзным действием на стенки сосудов [6].

Таким образом, с одной стороны атеросклероз может быть предиктором развития АГ, а с другой - АГ может стать фактором, который усиливает сосудистое старение.

### **1.3.3 Нарушения липидного обмена и жесткость сосудов**

Атеросклероз прогрессирует и становится клинически значимым с возрастом, но реально первые признаки образования атеросклеротических бляшек могут присутствовать уже у детей первого года жизни [232]. Эти ранние признаки могут регрессировать, но атеросклеротические бляшки на стенках сосудов обычно встречаются уже у подростков [241]. Тем не менее, возраст является решающим фактором для образования, роста и разрыва атеросклеротических бляшек. Состав атеросклеротической бляшки изменяется со временем, поэтому морфологические фазы не являются константной величиной [93]. Существуют данные, подтверждающие быстрое формирование бляшек [99]. Патогенез атеросклероза изучен недостаточно, и его роль в развитии сосудистой жесткости остается спорной.

В 1995 г. Tabas и Williams выдвинули теорию о том, что решающим моментом в иницировании атеросклероза является скопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стенке сосуда [258]. Циркулирующие в крови ЛПНП проникают в интиму, где адгезируются к протеогликанам. Моноциты удерживают ЛПНП с помощью ЛПНП-рецепторов, которые распознают аполипопротеин В-100 частиц ЛПНП. Со временем удержанные в стенках сосудов ЛПНП подвергаются модификации, образуя окисленные ЛПНП (оx-ЛПНП). Оx-ЛПНП не распознаются моноцитарным рецептором ЛПНП, а дальнейшее поглощение ЛПНП через оставшиеся рецепторы продолжается, что приводит к потере регуляции отрицательной обратной связи для поглощения ЛПНП, а в итоге приводит к образованию пенных клеток и, в конечном счете, так называемой

жировой полоске. Поглощенные ЛПНП гидролизуются в лизосомах с образованием свободного холестерина и его сложных эфиров, которые хранятся в виде внутриклеточных липидных капель [47]. Холестерин также может быть включен в клеточную мембрану или выделен из клетки. Внеклеточный холестерин может объединяться в липидный пул, образуя липидное ядро с кристаллами холестерина и мертвых клеток. Эндотелиальные клетки, подвергшиеся воздействию окисленных липидов, активируют экспрессию молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, которые индуцируют миграцию моноцитов и их адгезию к месту активации. Активированные моноциты дифференцируются в макрофаги, а ox-ЛПНП индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов. Поглощенные ox-ЛПНП также становятся источником пептидов, которые через рецепторы основного комплекса гистосовместимости класса II активируют Т-клетки [88, 101]. Кроме того, цитокины и факторы роста индуцируют миграцию гладкомышечных клеток сосудов из меди в интиму. Под действием ox-ЛПНП, ГМК, мигрировавшие в интиму, меняют свою функцию с сократительной на пролиферативную [91, 188]. ГМК интимы продуцируют белки экстрацеллюлярного матрикса, такие как коллаген и эластин, которые образуют фиброзную покрышку, отделяющую бляшку от просвета сосуда и стабилизируя ее [29, 33]. Несмотря на то, что ГМК интимы действуют как стабилизирующие клетки, они также могут поглощать ЛПНП и становиться пенистыми клетками. На участках с апоптозом и большим количеством липидов, бляшка может кальцифицироваться. Однако точный механизм кальцификации остается неизвестным. Скопления воспалительных клеток в области бляшки высвобождают протеазы, такие как матричные металлопротеиназы, воспалительные цитокины и реактивные формы кислорода, которые образуют «враждебную среду», в которой деградируют стабилизирующие белки и индуцируется клеточный апоптоз и некроз, что приводит к истончению фиброзной покрышки. В конце концов, данная защитная фиброзная покрышка



становится слишком тонкой, и возникают разрывы, которые могут вызвать тромбоз просвета сосуда или внутрисосудистое кровоизлияние [88, 101].

Согласно данной теории, атеросклероз напрямую связан с уровнем ЛПНП. Но популяционные исследования, например, MDC [94], показали, что повышение уровня триглицеридов, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, а также увеличение окружности талии в значительной степени связаны с увеличением жесткости сосудов, но не высокий уровень ЛПНП.

По представлению авторов существует два различных кластера факторов риска. Первый кластер - факторы риска, участвующие в развитии атеросклероза (раннее сосудистое старение) в молодом возрасте; второй – факторы риска, участвующие в развитии атеросклероза в среднем возрасте. Наконец, у пожилых может существовать объединенный фенотип, сочетающий артерио- и атеросклероз, приводящий к клиническим исходам.

Таким образом, атеросклероз является процессом, который усиливает механизмы сосудистого старения (воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция).

#### **1.3.4 Инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена и жесткость сосудов**

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. Взрослые пациенты с СД в 2-4 раза чаще страдают ССЗ [116]. В большом популяционном ретроспективном исследовании, пациенты с СД были отнесены в группу высокого сердечно-сосудистого риска на 15 лет раньше, чем пациенты без СД [40]. Связанные с СД патологические изменения, которые обеспечивают функциональный и структурный фон для клинических событий, включают эндотелиальную дисфункцию, утолщение и повышение жесткости стенок артерий, а также образование сложных и нестабильных

атеросклеротических бляшек. В исследовании MDC [94] было также установлено, что более высокие уровни сосудистой жесткости выявлены у пациентов с СД или у лиц с впервые выявленным СД по сравнению с группой без СД. Prenner и соавторы утверждают, что атеросклероз может быть предиктором развития СД [191].

Комплекс метаболических нарушений при СД вызывает эндотелиальную дисфункцию и повышает риск атеросклероза в любом возрасте. Двумя основными метаболическими нарушениями СД являются гипергликемия, присущая для СД 1 и 2 типов, а также инсулинорезистентность. Данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что проатерогенная роль гипергликемии не такая явная как у инсулинорезистентности [38, 72]. Гипергликемия является основным фактором риска развития микрососудистых осложнений, а снижение хронического воздействия высоких уровней глюкозы, определенное через гликированный гемоглобин (HbA1c), вызывает снижение частоты развития нефропатии, ретинопатии и нейропатии [229]. Тем не менее, роль гипергликемии в развитии атеросклероза и макрососудистых осложнений все еще обсуждается. Недавний метаанализ 26 проспективных исследований показал, что увеличение уровня HbA1c на 1% связан с увеличением риска развития ССЗ на 17%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 15%, инсульта на 11% и заболеваний периферических артерий на 29% [271]. Однако результаты таких крупных исследований как ACCORD и ADVANCE показали, что вклад снижения уровней глюкозы в предотвращение макрососудистых осложнений минимален [74]. Слабую связь между высоким уровнем глюкозы и макрососудистыми осложнениями выявило эпидемиологическое исследование: риск развития ИБС и инсульта ниже при приеме статинов и гипотензивной терапии, чем сахароснижающей терапии [266].

Инсулинорезистентность, в отличие от гипергликемии, имеет тесную связь с метаболическим и сердечно-сосудистым кластером расстройств (центральное ожирение, АГ, дислипидемия, гиперинсулинемия), каждый из которых является независимым фактором риска ССЗ. Инсулиновые рецепторы присутствуют в

эндотелиальных клетках интимы, ГМК меди и макрофагах. Принято считать, что резистентность к инсулину может возникнуть и в сосудистой стенке, но по-прежнему не установлено достоверно, увеличивает ли это сердечно-сосудистый риск независимо от дислипидемии и АГ [85, 150]. Несколько проспективных исследований с периодом наблюдения от 8 до 15 лет предположили, что инсулинорезистентность связана с ССЗ как у пациентов с СД, так и без него [39, 100, 269].

Несмотря на неопределенность роли гипергликемии в развитии макрососудистых осложнений, её вклад в структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке, наряду с инсулинорезистентностью, не вызывает сомнений. Было доказано, что гипергликемия вызывает эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию ГМК сосудов и реализует воспалительный фенотип макрофагов [24, 38, 45, 72, 113, 209]. Длительная гипергликемия индуцирует образование конечных продуктов гликирования (КПГ), гликозилирование белков сосудистой стенки, усиливает «сшивание» коллагена в сосудистой стенке, высвобождает металлопротеиназы 2 и 9 типов (ферменты, разрушающие эластин), увеличивает экспрессию рецепторов к ангиотензину II в сосудистой стенке [71, 133]. Гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности усиливает синтез фракции липопротеинов очень низкой плотности, повышает транспорт холестерина в ГМК, стимулирует пролиферацию этих клеток и запускает несколько генетических механизмов, участвующих в воспалении [38, 60, 72, 124, 164, 187]. Инсулинорезистентность также ассоциируется с уменьшением синтеза/высвобождения оксида азота и повышенной эмиссией активных форм кислорода, а также высвобождением свободных жирных кислот из жировой ткани. Увеличение уровня циркулирующих свободных жирных кислот может нарушать функцию эндотелия и индуцировать неспецифическое воспаление (через активацию К-бета ядерного фактора) [31, 52, 166, 223]. У пациентов с СД 1 и 2 типов также наблюдалось снижение количества эндотелиальных клеток-предшественников [80].

В целом, эти метаболические и молекулярные изменения могут быть причиной эндотелиальной дисфункции, повышения жесткости крупных артерий, увеличения толщины их стенок и развития атеросклеротических бляшек. Следовательно, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность являются факторами, способствующими сосудистому старению.

## **1.4 Возможности предупреждения сосудистого старения**

### **1.4.1 Изменение образа жизни как механизм предупреждения раннего сосудистого старения**

Попытка модификации сосудистого старения была предпринята с помощью пищевых добавок, например, ресвератрола – экстракта из флавоноидов красного вина. В 6-месячном рандомизированном контролируемом исследовании 56 лиц, не страдающих ожирением (индекс массы тела 21-30 кг/м<sup>2</sup>), мужчины и женщины, в возрасте от 38 до 55 лет, были рандомизированы в группу с добавлением диетических добавок в привычный рацион и в группу контроля. Первая группа принимала 10 диетических добавок каждый день (100 мг ресвератрола; комплекс из экстрактов зеленого, черного и белого чая 800 мг; экстракт граната 250 мг; 650 мг кверцетина; 500 мг ацетил-1-карнитина; 600 мг липоевой кислоты; 900 мг куркумина; 1 г сезамина; 1.7 г экстракта коричной коры и 1 г рыбьего жира). Каждый наблюдающийся в обеих группах также ежедневно принимал поливитаминную/минеральную добавку. В результате проведенного исследования не было выявлено никаких данных о возможности пищевых добавок воздействовать на сосудистую жесткость и эндотелиальную функцию. Авторы пришли к выводу, что добавление комбинации популярных диетических добавок к обычному рациону не имеет никаких кардиометаболических преимуществ у относительно здоровых лиц без ожирения [220]. Таким образом,

остаётся открытым вопрос о влиянии каких-либо продуктов питания на сосудистую жесткость.

Повышенный ССР, как указывалось ранее, может быть связан с усилением длительного воздействия оксидативного стресса, с эндотелиальной дисфункцией, которая ассоциируется с проатерогенным фенотипом. Старение эндотелия и снижение синтеза/высвобождения оксида азота часто сопровождается снижением репарационных способностей организма в результате повреждения сосуда, называемых «реэндотелизацией». Физические упражнения неоднократно демонстрировали протективный эффект в отношении риска развития ССЗ и СД. Регулярные упражнения улучшают эндотелиальную функцию и предупреждают старение эндотелия, предположительно путём снижения оксидативного стресса. Ранее были сообщения, что эндотелиальные клетки – предшественники участвуют в восстановлении поврежденного эндотелия, и уменьшение количества таких циркулирующих клеток или снижение их функции ассоциировано со старением. Физические упражнения могут модулировать как количество, так и функцию данных клеток, улучшая эндотелиальный гомеостаз [197].

В 2016 году вышел систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, которые оценивали влияние аэробных упражнений на СРПВ и толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) у взрослых [105]. В исследованиях, в которых СРПВ была ключевым параметром, аэробные упражнения оказали значительное влияние на её снижение. Изменения СРПВ были статистически более значимыми в периферических артериях, чем в центральных. Не во всех клинических исследованиях, где ТИМ была ключевым параметром, её изменения достигли статистической значимости на фоне регулярных физических нагрузок.

Таким образом, если рассматривать СРПВ как отражение сосудистого возраста, то можно сделать вывод о том, что аэробные физические нагрузки, наряду со снижением массы тела, являются эффективными немедикаментозными методами профилактики раннего сосудистого старения.

### 1.4.2 Антигипертензивная терапия

Учитывая факт, что изменения в активности симпатической нервной системе являются критическим патофизиологическим путем, связывающим АГ и свойства сосудистой стенки, представляется возможным улучшать податливость сосудов и уменьшать симпатическую гиперактивность на фоне снижения АД [176]. Теоретически это возможно, но имеющиеся данные продемонстрировали, что не все классы антигипертензивных препаратов одинаково изменяют сосудистую жесткость и индекс аугментации, несмотря на их явный гипотензивный эффект [44]. Несколько рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов показывают, что положительный эффект на ремоделирование сосудов оказывают лекарственные средства, блокирующие РААС и  $\beta$ -блокаторы с сосудорасширяющим эффектом, в меньшей степени блокаторы кальциевых каналов (но они действительно улучшают ремоделирование резистивных артерий). Кроме того, показано, что диуретики не влияют на сосудистую жесткость и отражение артериальной волны, за исключением антагонистов альдостерона. К тому же долгосрочное применение гипотензивной терапии ассоциировано со снижением СРПВ в большей степени, по сравнению с краткосрочной антигипертензивной терапией [117, 237]. Это указывает на то, что артериальная жесткость обусловлена структурными изменениями сосудистой стенки, а не только повышением АД, поскольку нитроглицерин не оказывает влияния на ремоделирование сосудов при АГ [226]. Существуют данные о возможности снижения сосудистой жесткости при применении статинов, сахароснижающих препаратов, противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловая кислота), заместительная гормональная терапия эстрогенами [44].

Большое количество исследований было опубликовано о влиянии гипотензивных препаратов на сосудистую жесткость. Недавние обзоры

подчеркивают важные различия между эффектами различных классов гипотензивных препаратов [25, 44, 192, 212]. Все они обобщены в таблице 3.

**Таблица 3. Влияние различных групп гипотензивных препаратов на СРПВ и на силу отраженной волны [176].**

Класс препарата	Препарат	Влияние на СРПВ	Влияние на индекс аугментации
<b>Ингибитор АПФ</b>	Каптоприл	↓	↓
	Рамиприл	↓	↓
	Трандалоприл	↓	↓ / ↔
	Квинаприл	↓	↓
	Лизиноприл	↔	↔
	Периндоприл	↓	↓
	Эналаприл	↓	↓
<b>Блокаторы рецепторов ангиотензина II</b>	Лозартан	↓	↓
	Телмисартан	↓	↓
	Валсартан	↓	↓
	Кандесартан	↓	↓
	Олмесартан	↓	
<b>Антагонисты альдостерона</b>	Спиронолактон	↔ / ↓	↓
	Эплеренон	↓	
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	Амлодипин	↔	↓
	Нифедипин		↓
	Фелодипин	↓	↓
	Верапамил	↓	
<b>Диуретика</b>	Гидрохлортиазид	↔	↔
	Индапамид	↔	↔
<b>β-блокаторы</b>	Атенолол	↓	↓ / ↔ / ↑
	Метопролол	↔	
	Бисопролол	↓	↑
	Небиволол	↓	↓

Большинство мнений исследователей сходится в том, что антигипертензивные препараты, блокирующие РААС, намного превосходят

другие классы в снижении жесткости сосудов. Возможным объяснением этого факта следует считать признание РААС мощной профибротической системой [176]. Однако лишь отчасти можно уменьшить артериальную жесткость за счёт быстрого снижения АД на фоне гипотензивной терапии; дальнейшее же снижение жесткости сосудов потребует долгосрочной гипотензивной терапии для ремоделирования, которое включает снижение плотности коллагена сосудистой стенки [27, 59, 129, 181, 237]. Снижение сосудистой жесткости при применении блокаторов РААС является дозозависимым эффектом. Гипотензивная терапия, основанная на антагонистах РААС, эффективна в предупреждении раннего сосудистого старения, особенно в долгосрочной перспективе при терапии высокими дозами. Блокаторы РААС особенно эффективны из-за их антифибротического действия, возможности влиять напрямую на матрицу сосудистой стенки. Получены данные о том, что антагонисты РААС способны снижать сосудистый возраст [14].

Таким образом, гипотензивная терапия является эффективным инструментом для обратного ремоделирования сосудов, а значит и для предупреждения атеросклероза, должна быть рекомендована лицам с признаками раннего сосудистого старения. Для реализации данной задачи стоит выбирать наиболее эффективные гипотензивные средства для ангиопротекции как крупных, так и малых артерий.

### **1.4.3 Гиполипидемическая терапия**

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины) рассматриваются как терапия первой линии при повышенном уровне ЛПНП. Крупномасштабные исследования продемонстрировали клинические преимущества статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-



сосудистых событий. Однако влияние статинов на жесткость сосудов остаётся не до конца изученным.

Высокие дозы аторвастатина уменьшают сосудистую жесткость сонной артерии, что подтверждается повышением коэффициентов растяжимости и податливости. Это было подтверждено исследованием [198], в котором пациентам с гиперлипидемией выполняли исходно и через 12 недель после предварительной рандомизации на группы с приемом низких или высоких доз аторвастатина МРТ с контрастным усилением сонной артерии и аппланационную тонометрию. Назначение высоких доз аторвастатина было ассоциировано со значительным снижением уровня ЛПНП и С-реактивного белка. Спустя 12 недель было установлено, что коэффициенты растяжимости и податливости сонных артерий были значительно выше в группе, которые принимали высокие дозы аторвастатина, что предполагает краткосрочный эффект высоких доз статинов на жесткость сонных артерий.

Исследования на животных показали, что статины могут оказывать благоприятное влияние на индуцированное артериальной гипертензией сосудистое ремоделирование путем улучшения структуры сосуда, ограничения изменений в экстрацеллюлярном матриксе и снижения сосудистой жесткости. Данные эффекты могут быть опосредованы их антиоксидантными свойствами. Ангиотензин II модулирует вазомоторный тонус и реорганизацию экстрацеллюлярного матрикса. В исследовании Sadat и соавт. [198] крысам на протяжении двух недель вводился ангиотензин II в дозировке 5мг/кг/день с или без аторвастатина. Ангиотензин II увеличил АД, уменьшился диаметр брыжеечных артерий, уменьшилось количество ГМК адвентиции и эндотелиальных клеток, повысилась жесткость артериальной стенки. Аторвастатин не способствовал снижению АД, но реверсировал все структурные и механические изменения брыжеечных сосудов, которые также включали изменения в соотношении коллагена и эластина. Аторвастатин также снижал окислительный стресс, нормализовал эндотелиальную NO-синтазу и продемонстрировал антиоксидантные свойства [46].

Несмотря на вышеупомянутые преимущества, клинические исследования, которые изучали потенциальные эффекты статинов на СРПВ и силу отраженной волны дали противоречивые результаты [81, 104, 143, 151, 183, 184, 193, 214, 215, 224]. Статины снижали СРПВ в различных сегментах артериального русла в большинстве исследований; однако в некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии эффекта или даже об увеличении жесткости сосудов. Тем не менее, эти результаты в некоторых случаях могут быть объяснены такими методологическими ограничениями как малый размер выборки, кратковременность наблюдения и нерандомизированный дизайн исследования. Результаты двух субисследований крупномасштабных клинических испытаний не смогли решить эту проблему, поскольку они также дали противоречивые результаты [148, 257]. Влияние статинов на параметры центральной гемодинамики были оценены в субисследовании CAFÉ-LLA, в которое было включено 891 участник. В нем пациенты были рандомизированы на группы приема периндоприл + амлодипин и ателолол + бендрофлюметиазид. Затем эти 2 группы были рандомизированы на приём 10 мг аторвастатина или плацебо ежедневно. Спустя 3,5 года пациенты, получавшие аторвастатин в CAFÉ-LLA, имели аналогичный индекс аугментации и центрального давления в аорте с группой контроля [257]. Эффекты аторвастатина на параметры центральной гемодинамики также были оценены в субисследовании ASCOT у 142 пациентов с гипертонической болезнью [148]. В противоположность к заключениям CAFÉ-LLA, в ASCOT терапия аторвастатином ассоциировалась со снижением индекса аугментации и САД сонных артерий по сравнению с группой, принимающей плацебо. Однако результаты данных исследований ограничены их комплексным факториальным дизайном с совместным назначением гипотензивной терапии. В другом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 50 пациентов с АГ и гиперхолестеринемией были разделены на прием 10 мг аторвастатина или плацебо на протяжении 26 недель. Аортальная скорость пульсовой волны была значительно ниже в группе приема аторвастатина. Кроме того, снижение центрального аортального давления и

пульсового давления в конце исследования было в группе аторвастатина, что указывает на то, что лечение низкими дозами аторвастатина улучшает параметры центральной гемодинамики и сосудистой жесткости [114].

В другом исследовании изучались эффекты статинов у нелеченых пациентов с семейной гиперхолестеринемией с измерением ТИМ, жесткости сонной и бедренной артерий в начале исследования и через 1 год. В бедренной артерии на фоне терапии статином растяжимость и податливость значительно увеличились, тогда как в общей сонной артерии данные параметры не изменились. Но в общей сонной артерии значительно снизилась величина ТИМ. Эти результаты свидетельствуют о том, что 1 год холестерин-снижающей терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией снижает жесткость стенки общей бедренной артерии и толщину стенки общей сонной артерии [218]. Аналогичные результаты для ТИМ были получены в другом небольшом исследовании с аторвастатином [184].

В настоящее время представляется актуальным использование «полипилюль» для более эффективного контроля факторов риска ССЗ, особенно АГ и дислипидемии. На данный момент на фармацевтическом рынке представлена фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Европейское исследование Rosalia [123] и национальное исследование ТРИУМВИРАТ [9] подтвердили безопасность и эффективность данной комбинации для контроля факторов риска и снижения абсолютного ССР. Но в этих исследованиях не оценивали влияние данной комбинации на параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, поэтому остается открытым вопрос: предупреждает ли данная комбинация раннее сосудистое старение?

Таким образом, на настоящий момент существуют противоречивые данные о влиянии гиполипидемической терапии на сосудистую жесткость и параметры центральной гемодинамики. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффектов статинов на жесткость сосудов и их роли в предупреждении раннего сосудистого старения.

### 1.1.1 Гипогликемическая терапия

Было доказано, что гипергликемия в сочетании с другими классическими факторами риска (артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия) ускоряют процессы сосудистой жесткости и сосудистого старения в любом возрасте [203].

Цель для снижения риска микрососудистых осложнений при СД – это достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7,0% [106]. Однако доказательства эффективности достижения такой цели в отношении снижения макрососудистого риска менее убедительны из-за комплекса проблем, связанных с хроническим прогрессирующим течением СД и метаболической памятью. В консенсусе указано [106], что достижение значений HbA1c менее 7% должно быть подтверждено индивидуальными потребностями пациента. В идеале жесткий контроль HbA1c должен быть обеспечен как можно раньше у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний. Но накопленные данные свидетельствуют о том, что не всегда жесткий контроль приносит клинические выгоды, а иногда увеличивает риски тяжелой гипогликемии в 3-4 раза. В связи с этим американская ассоциация СД (ADA) подчеркивает важность дополнительных факторов, влияющих на уровень HbA1c, у каждого пациента [106]. К таким факторам относятся комплаенс пациента, его уровень образования, склонность к гипогликемии, продолжительность заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, наличие коморбидных состояний и доступность пациенту лекарственных препаратов, систем образования и поддержки.

Снижение веса при СД 2 типа с помощью только диетотерапии или с использованием фармакологического или хирургического вмешательства улучшает гликемический контроль и другие факторы ССР. Небольшое снижение веса (на 5-10%) в значительной степени способствует достижению гликемического контроля [176].

В 1998 году было опубликовано британское исследование UKPDS [242], а в 2008 году были представлены результаты дополнительного этапа наблюдения.

Данные этого исследования показывают, что снижение уровня HbA1c всего на 1% достоверно уменьшает риск микрососудистых осложнений на 37%, заболеваний периферических артерий на 43%, риск смерти, связанной с СД на 21%. UKPDS показало некоторые преимущества метформина, наиболее широко используемого и изученного препарата первой линии для лечения СД 2 типа. У лиц, получавших метформин в исследовании UKPDS, по сравнению с группой контроля риск развития ассоциированных с СД клинических исходов был ниже на 21%, инфаркта миокарда на 33%, смерти от любых причин на 27%. Механизм действия метформина преимущественно связан со снижением синтеза глюкозы в печени. Данный препарат обладает массой плеiotропных эффектов (снижение массы тела, гиполипидемические, антифибротические, противовоспалительные свойства, улучшение эндотелиальной функции), которые могут положительно влиять на сосудистую жесткость [144]. К тому же существуют доказательства того, что метформин действительно положительно влияет на показатели сосудистой жесткости и центральной гемодинамики [15, 26].

Другие пероральные гипогликемические средства обладают скромной доказательной базой в отношении сосудистой жесткости и центральной гемодинамики.

В настоящее время, большое внимание привлекает новейший класс пероральных сахароснижающих препаратов для лечения СД 2 типа – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ингибиторы SGLT2). Механизм действия данного класса основан на ингибировании белка SGLT2, ответственного за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, где происходит 90% реабсорбции глюкозы. При ингибировании данного белка возникает искусственная глюкозурия, что и обеспечивает гипогликемический эффект. Таким образом, ингибиторы SGLT2 - это единственный класс сахароснижающих препаратов, обладающий инсулиннезависимым механизмом действия, что даёт возможность эффективно сочетать их с другими сахароснижающими препаратами. Ингибиторы SGLT 2 типа столь же эффективны, как и другие антидиабетические средства, в способности снижать HbA1c [273]. С другой

стороны, данные препараты за счёт создаваемой ими глюкозурии, увеличивают вероятность развития инфекций мочевыделительной системы. Их эффективность варьирует в разных популяциях и при сочетании с другой фоновой терапией, но что более важно, их долговременная безопасность ещё не выяснена.

На данный момент среди всех сахароснижающих препаратов, а не только ингибиторов SGLT 2 типа, первым и единственным препаратом для лечения СД, одобренным для снижения сердечно-сосудистой смертности, позиционирован эмпаглифлозин. По результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин продемонстрировал статистически значимое снижение риска возникновения ССЗ и уровня смертности от них [273]. Кроме того, в течение всего периода исследования с приемом эмпаглифлозина, по сравнению с плацебо, было ассоциировано снижение веса, окружности талии, уровня мочевой кислоты, САД без увеличения частоты сердечных сокращений и небольшого увеличения фракции ЛПВП. Исследователи предполагают, что кардиоваскулярные преимущества эмпаглифлозина многомерны и возможно связаны с изменением сосудистой жесткости, улучшением кардиоренальных эффектов, улучшением функции сердца, уменьшением альбуминурии, уровня мочевой кислоты, а также установленными эффектами на уровень глюкозы, вес, висцеральный жир и АД. Эти выводы подтверждены тем, что эмпаглифлозин действительно имеет благоприятное влияние на маркеры сосудистой жесткости и резистентности сосудов (пульсовое давление, среднее дневное давление и кардиоваскулярный продукт (рассчитывается по формуле «кардиоваскулярный продукт = ЧСС \* САД»), используется для определения нагрузки на миокард) [56]. Тем не менее, до сих пор нет данных о влиянии эмпаглифлозина на основную детерминанту сосудистого старения - СРПВ. Еще предстоит выяснить, из-за каких именно плеiotропных эффектов сахароснижающий препарат продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Организация клинического исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей (зав. кафедрой д.м.н., профессор С.В. Недогода) в период с 2014 по 2018 год.

Исследование состояло из двух этапов – теоретического и экспериментального. Критериями включения в экспериментальный этап исследования были: 1) мужчины и женщины в возрасте старше 40 лет; 2) диагностированный метаболический синдром в соответствии с критериями IDF 2005 года (критерии отражены в таблице 4); 4) возраст сосудов, рассчитанный по модифицируемой шкале SCORE на 3 года выше паспортного; 5) индекс массы тела  $\geq 25$ , но  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup>; 6) пациенты с АГ (в рамках метаболического синдрома), получающие 2-х компонентную гипотензивную терапию и гиполипидемическую (статины) терапию продолжительностью от 6 месяцев, но не достигшие целевых показателей артериального давления (АД < 140/90 мм рт. ст.); 7) пациенты с СД 2 типа (в рамках метаболического синдрома) и показателями HbA1c от 7,5% до 9%, получающие стабильную гипотензивную и/или гиполипидемическую терапию, а также монотерапию метформином не менее 6 месяцев до включения; 8) подписанное пациентом информированное согласие; 9) отсутствие противопоказаний к применяемым во время исследования препаратам.

**Таблица 4. Критерии метаболического синдрома IDF, 2005 г.**

1 обязательный критерий	Центральное ожирение ( $OT \geq 94$ см у мужчин и $\geq 80$ см у женщин).
+ 2 из 4 необязательных критериев	<p><math>TГ \geq 150</math> мг/дл (1,7 ммоль/л), или специфическая гиполипидемическая терапия.</p> <p><math>ЛПВП \leq 40</math> мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин, или специфическая гиполипидемическая терапия.</p> <p><math>САД \geq 130</math> мм рт.ст. или <math>ДАД \geq 85</math> мм рт.ст., или прием гипотензивной терапии.</p> <p>Уровень глюкозы плазмы натощак (<math>ГПН</math>) <math>\geq 100</math> мг/дл (5,6 ммоль/л) или СД 2 типа.</p>

Критерии исключения из исследования:

1. непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), статинов, бигуанидов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа;
2. тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ОИМ, стенокардия напряжения III-IV ФК, нестабильная стенокардия, ХСН ФК I-IV);
3. СД 1 типа;
4. СД 2 типа с уровнем  $HbA1c > 9\%$ ;
5. вторичная АГ или АГ тяжелой степени (АД выше 170/100 мм рт.ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ;
6. наследственная дислипидемия (дислипидемия I, IV типов);
7. злоупотребление алкоголем;
8. заболевания, нарушающие кишечную проходимость и/или абсорбцию;



9. любые тяжелые заболевания печени с увеличением активности АЛТ и АСТ более 3 норм от верхней границы нормы;

10. ХБП больше 3а стадии (СКD-EPI)

11. инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе любых сроков давности, а также другие клинически значимые неврологические заболевания;

12. острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства);

13. беременность и период грудного вскармливания, отсутствие адекватной контрацепции у женщин репродуктивного возраста;

14. ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>;

15. клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или на выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания);

16. неспособность понять суть программы исследования.

Исследование было открытым проспективным сравнительным контролируемым – монотерапия метформином в сравнении с изменением образа жизни; определение эффективности терапии эмпаглифлозином; определение эффективности комбинированной тройной терапии лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов, соответствующих критериям метаболического синдрома IDF 2005 г.

В качестве показателя эффективности оценивалась динамика нижеперечисленных параметров под влиянием различных режимов терапии: параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (кфСРПВ, индекс аугментации, цПД), сосудистый возраст (рассчитанный по модифицированной шкале SCORE), ИМТ, индекс висцерального ожирения, показатели офисного АД и СМАД, ЭКГ, липидный спектр сыворотки крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), показатели углеводного обмена (гликемия натощак, HbA1c) и инсулинорезистентности (НОМА-IR), АЛТ, АСТ, креатинин, уровни

провоспалительных маркеров и адипокинов (С-реактивный белок, лептин), ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) с измерением ТИМ сонной артерии.

Пациентам была разрешена любая сопутствующая терапия, кроме корригирующей антигипертензивную, гиполипидемическую и гипогликемическую терапии. Длительность наблюдения пациента в программе составила 24 недели.

### **Объект исследования, распределение пациентов в процессе исследования**

На I этапе исследования изучали распространённость и степень выраженности сосудистого старения среди пациентов с МС, а также его взаимосвязь с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (кфСРПВ, индекс аугментации и центральное пульсовое давление) и компонентами МС (АГ, уровни липидов крови, ИМТ). У 474 пациентов с диагностированным МС согласно критериям IDF 2005 г., и 30 здоровых добровольцев (группа контроля) было проведено физикальное обследование с определением окружности талии (ОТ) и индекса массы тела (ИМТ), измерением АД, биохимический анализ крови (липидный спектр, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза плазмы натощак), исследование параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СРПВкф, ИА, цПД), определение сосудистого возраста с использованием модифицируемых шкал SCORE и Framingham, ЭКГ, сбор анамнеза; у пациентов с СД 2 типа, находящихся на монотерапии метформином, дополнительно определялся уровень HbA1c.

На II этапе исследования для изучения влияния различных режимов терапии на жесткость сосудов и их возраст, а также влияния данных показателей на состояние органов-мишеней, 200 пациентам, включенным в исследование, были

проведены дополнительные исследования: определение индекса висцерального ожирения, СМАД, определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), оценка уровней провоспалительных маркеров и адипокинов (С-реактивный белок и лептин), УЗДГ БЦА с измерением ТИМ. Далее 200 пациентов, были разделены на 4 группы в зависимости от исходных параметров, для участия в открытом проспективном сравнительном контролируемом исследовании в параллельных группах общей продолжительностью 24 недели.

Первой группе пациентов с МС без СД 2 типа, возрастом сосудов на  $\geq 3$  года больше паспортного, находящихся на стандартной терапии без метформина, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был назначен метформин 1000 мг 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина). В такой дозировке пациенты принимали препарат в течение 1-й недели исследования, со 2-й недели и до окончания периода наблюдения суточная доза метформина была повышена до 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина).

Второй группе пациентов с МС без СД 2 типа, возрастом сосудов на  $\geq 3$  года больше паспортного, находящихся на терапии без метформина, проводили коррекцию компонентов МС путем изменения образа жизни (мероприятия по модификации образа жизни описаны ниже). Данная группа является группой сравнения для первой группы.

Третьей группе пациентов с МС с СД 2 типа (с показателями HbA1c  $\geq 7,5\%$ ,  $< 9\%$ ), возрастом сосудов на  $\geq 3$  года больше паспортного, находящихся на монотерапии метформином не менее 6 месяцев, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен эмпаглифлозин в дозировке 25 мг в сутки. У третьей группы нет группы сравнения.

Четвертой группе пациентов с МС и АГ, недостигших целевых показателей АД, возрастом сосудов на  $\geq 3$  года больше паспортного, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, назначенная ранее двухкомпонентная гипотензивная терапия и гиполипидемическая (статины) терапия была заменена на

тройную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин (10 мг + 5 мг + 20 мг). У четвертой группы нет группы сравнения.

Дизайн исследования отображен на Рисунке 1.

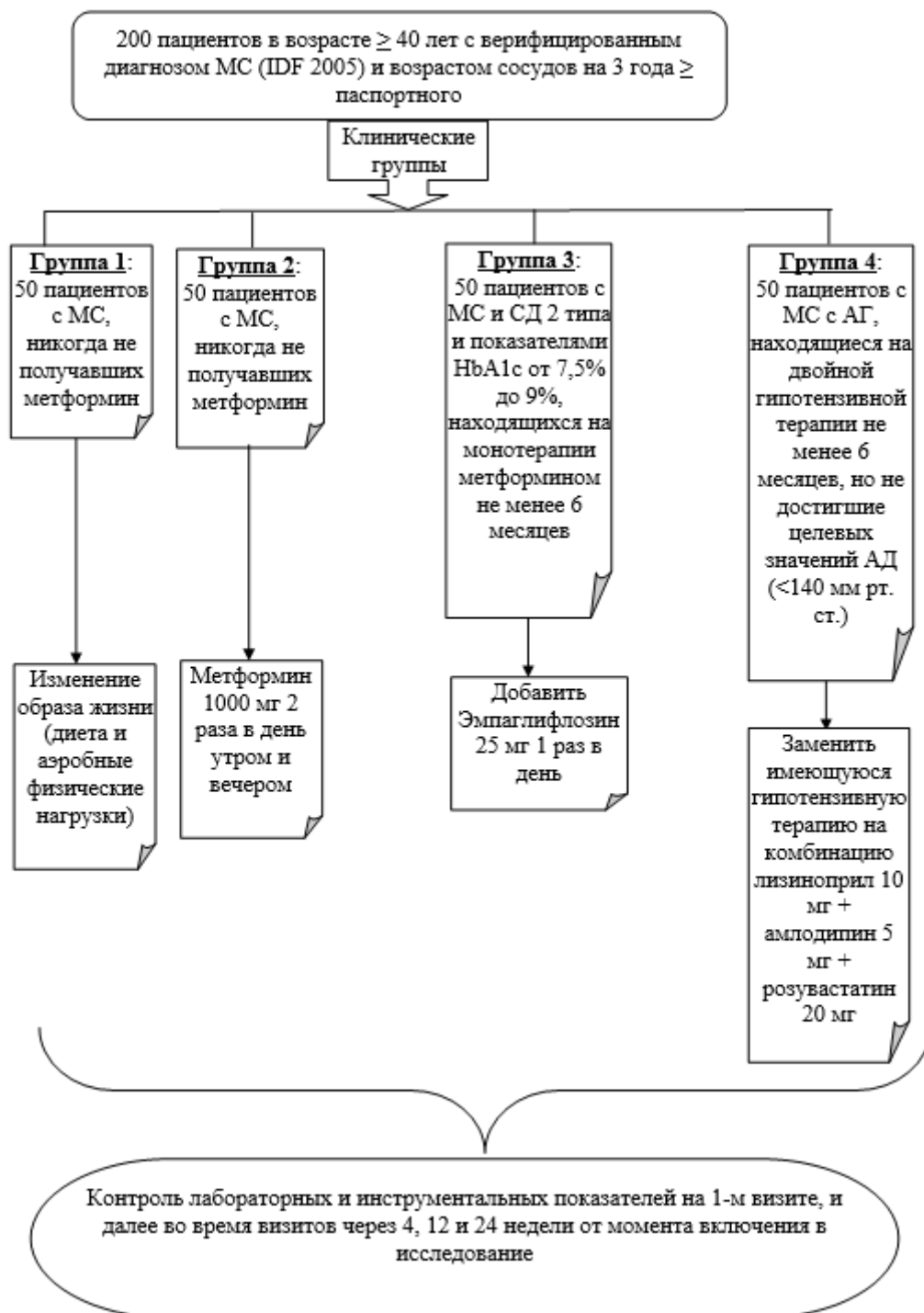


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Характеристика используемых в исследовании препаратов приведена в таблице 5.

**Таблица 5. Характеристика используемых препаратов**

МНН	Торговое название, фирма-производитель	Форма выпуска	Длительность терапии
Метформин, 1000 мг	Глюкофаж®, Merck Sante (Франция)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	24 недели
Эмпаглифлозин, 25 мг	Джардинс®, Boehringer Ingelheim Pharma (Германия)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	24 недели
Амлодипин + Лизиноприл + Розувастатин, 5 мг + 10 мг + 20 мг	Эквимер®, Gedeon Richter, Plc. (Венгрия)	Капсулы твердые желатиновые	24 недели

Сопутствующая терапия не подвергалась изменению.

Диссертационное исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение принято на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Исследовательского Этического Комитета.

## Методы коррекции образа жизни для исследуемых групп: диета и физические нагрузки

В связи с тем, что ожирение развивается вследствие дисбаланса между потреблением (питание) и расходом энергии (основной обмен, термогенез, физическая активность), при включении в исследование был оценен характер питания больных. Количество потребляемой энергии (ккал) и сбалансированность питания по жирам и углеводам оценивались по данным пищевых дневников, которые заполнялись пациентами в течение 7 дней. Особенности пищевого поведения и пищевые привычки выяснялись при опросе.

Все пациенты группы получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения, рекомендации по дальнейшему ведению пищевого дневника и увеличению физической активности (рекомендовалась как минимум активная ходьба быстрым шагом 30-40 минут в день до состояния усталости, рекомендованный уровень физической активности – минимум 150 мин в неделю).

С целью снижения массы тела в данном исследовании использовалась сбалансированная рациональная гипокалорийная диета. Сначала рассчитывался суточный расход энергии (СРЭ) по формуле ВОЗ (1985), в которой учитывается скорость основного обмена, реальный вес, пол, возраст пациента и уровень физической активности (ФА), которая ранжируется с помощью коэффициента ФА (КФА). Низкому уровню ФА соответствует значение КФА равное 1,1; умеренному уровню ФА - 1,3; высокому уровню ФА - 1,5.

### Женщины

18 - 30 лет  $(0,0621 \times \text{вес в кг} + 2,0357) \times 240$  (ккал)

31 - 60 лет  $(0,0342 \times \text{вес в кг} + 3,5377) \times 240$  (ккал)

> 60 лет  $(0,0377 \times \text{вес в кг} + 2,7545) \times 240$  (ккал)

### Мужчины

18-30 лет  $(0,0630 \times \text{вес в кг} + 2,8957) \times 240$  (ккал)

31-60 лет  $(0,0484 \times \text{вес в кг} + 3,6534) \times 240$  (ккал)

>60 лет  $(0,0491 \times \text{вес в кг} + 2,4587) \times 240$  (ккал)

1,0 - низкая физ. активность



1,3 - умеренная физ. активность

1,5 - высокая физ. активность

Для снижения веса рекомендовалось достижение дефицита калорий в размере 500-750 ккал/сут или около 30% от общей калорийности, рассчитанной для пациента. При этом суточная калорийность пищи для женщин была не менее 1200 ккал, а для мужчин не менее 1500 ккал. Кроме того, диета была сбалансирована по жирам (25-30%), белкам (10-15%) и углеводам (55-60%), согласно рекомендациям [NCEP, АНА]. Таким образом, каждому пациенту были рассчитаны суточная калорийность питания и количество жиров необходимых для успешного снижения массы тела.

Так же были даны рекомендации по кратности питания, ограничению потребления легкоусваиваемых углеводов и увеличению потребления овощей и злаков:

- ограничение потребления пищи с высокой энергетической плотностью (включая пищу, содержащую животные жиры, другие продукты с высоким содержанием жиров, кондитерские изделия, сладкие напитки и т.д.) и выбор пищи с низкой энергетической плотностью (например, крупы, овощи);

- прекращение употребления пищи быстрого приготовления и продукции сетей быстрого питания;

- ограничение употребления алкоголя.

Пациенты были обучены методике подсчета калорийности пищи и содержанию жира в пищевом рационе. Соблюдение диеты контролировалось по пищевым дневникам на протяжении всего исследования.

Общие рекомендации включали в себя следующие ключевые моменты:

- Насыщенные жирные кислоты не более <10% от общего потребления энергии, остальная часть жиров должна потребляться в виде полиненасыщенных жирных кислот;

- Транс-жиры: как можно меньше, предпочтительно потребление менее обработанной пищи, и не более <1% от общего потребления энергии;

- <5 г соли в день;

- 30-45 г клетчатки в день, из цельнозерновых продуктов и овощей;

- 200 г овощей в день (2-3 порции);

- Рыба, по крайней мере, два раза в неделю;
- Потребление алкогольных напитков в пересчете на чистый спирт должно быть ограничено 20 г / сут для мужчин и 10 г / сут для женщин.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клиническое обследование

На протяжении периода отбора пациентов в исследование проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни (включая информацию о перенесенных и хронических заболеваниях, оперативных вмешательствах, наследственный и аллергический анамнез), выяснялась текущая сопутствующая лекарственная терапия.

Физикальное обследование включало общий осмотр с измерением роста, веса, ОТ, ОБ, АД, определением индекса массы тела по формуле  $ИМТ = \frac{\text{масса тела в кг}}{(\text{рост в м}^2)}$ , оценку состояния кожи, характера оволосения, мышечной системы, состояния молочных желез.

Вес измерялся в утреннее время натощак, пациенты во время измерения веса тела находились в нижнем белье. ОТ и ОБ измерялись в положении пациентам стоя, мерную ленту при измерении ОТ располагали горизонтально, посередине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем реберной дуги, при измерении ОБ - горизонтально по наибольшей окружности ягодиц. После чего выполнялся расчет соотношения ОТ/ОБ, предложенного J. Vague в 1956 году. При абдоминальном ожирении это соотношение у мужчин более 0,9, а у женщин – более 0,8.

При сборе анамнеза и проведении физикального обследования исключались пациенты с признаками вторичной АГ (реноваскулярной, эндокринной и др.). При подозрении на наличие этой патологии пациенты



направлялись к кардиологу для обследования, и в случае исключения диагноза симптоматической гипертензии больные могли принять участие в исследовании.

Измерение АД проводили 3-хкратно, с интервалом 3 минуты (аппарат OMRON 750 IT), в положении пациента сидя, после 10-15 минут отдыха.

Количество жировой массы тела и висцеральной жировой ткани определялось методом оценки процентного содержания общей жировой и висцеральной жировой ткани в организме методом импедансометрии на аппарате OMRON BF-400.

## **2.2.2 Лабораторные методы исследования**

### **2.2.2.1 Клинический анализ крови (гемоцитограмма)**

Забор крови проводился из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима в пробирки типа «вакутейнер». Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе HmX (Beckmann Coulter) методом проточной цитометрии.

### **2.2.2.2 Биохимический анализ крови**

Для проведения биохимического анализа крови использовалась венозная кровь, которая забиралась у пациентов утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи) из кубитальной вены. Производился забор 5,0 мл крови из кубитальной вены в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15

минут, после чего поступала в работу.

Определение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы проведено на биохимическом анализаторе Hitachi 912, с использованием стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). С-реактивный белок (СРБ) определен иммунотурбидиметрическим методом (высококочувствительный метод).

Липопротеиды низкой плотности рассчитывались по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): ХС ЛПНП = ОХ – {ХС ЛПВП + (ТГ/2,2)} в ммоль/л. При более высокой концентрации ТГ ХС-ЛПНП определялся методом препаративного ультрацентрифугирования. В данное исследование пациенты с уровнем ТГ более 4,5 ммоль/л не включались.

С целью оценки безопасности терапии контрольные биохимические анализы включали определение АЛТ, АСТ и креатинина. Контрольные анализы проводились исходно и на каждом визите в процессе терапии. Критерием для отмены терапии считалось повышение АЛТ в 3,5 раза от верхних пределов нормы и СКФ менее 45 мл/мин (СКД-ЕРІ).

Базальный уровень инсулина определяли РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия). Оценка резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса НОМА-IR по формуле (Matthews, 1985):

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Значение индекса, превышавшее 2,27, рассматривалось, как наличие инсулинорезистентности.

### 2.2.2.3 Методика определения уровня лептина в крови

Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотов отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровня лептина образцы хранили при температуре -20°

С. Определение лептина в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost «Лептин высокочувствительный» (0,05-5 нг/мл).

#### **2.2.2.4 Методика определения уровня гликированного гемоглобина**

Уровень гликированного гемоглобина определялся автоматически фотометрическим анализатором Siemens DCA Vantage с помощью автономных картриджей.

### **2.2.3 Инструментальные методы обследования**

Инструментальное обследование включало в себя оценку состояния ключевого органа – мишени – сосуда. Оценивались показатели сосудистой жесткости (кфСРПВ, ТИМ) и центральной гемодинамики (цПД, индекс аугментации).

#### **2.2.3.1 Определение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке**

Жесткость артерий эластического типа измерялась исходно и через 24 недели после начала терапии посредством неинвазивного метода измерения СРПВ с помощью компьютеризированного автоматического прибора SphygmoCor® (AtCor Medical, Австралия). Пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром(Millar®), который

накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется ЭКГ.

СРПВ на каротидно-фemorальном участке вычисляется с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ, выражается в метрах в секунду. Для этого определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Пульс, генерированный миокардом левого желудочка, распространяется по всему артериальному дереву со скоростью, определяемой эластическими и геометрическими свойствами артериальной стенки и плотностью крови.

Расстояние ( $D$ ), пройденное пульсовыми волнами, измеряется вручную, как кратчайшее между 2 точками регистрации пульсовых волн, непосредственно вдоль поверхности тела. СПВ автоматически рассчитывается по формуле:

$$\text{СРПВ} = D(\text{м}) / \Delta T(\text{с}),$$

где  $D$  – расстояние между двумя точками, где регистрируется пульс, а  $T$  – время, необходимое для прохождения пульсовой волной данного расстояния.

В данном исследовании показатель кфСРПВ  $> 10$  м/с расценивался как предиктор раннего сосудистого старения [147].

### 2.2.3.2 Оценка параметров центральной гемодинамики

Возможность неинвазивного измерения АД в аорте дает метод аппланационной тонометрии для целей контурного анализа пульсовой волны. В основе этого метода лежит генерализованная функция преобразования, которая математически устанавливает связь двух сигналов — на входе и на выходе системы. В используемом методе лежит принцип обратной функции преобразования, то есть на входе системы регистрируется пульсовая волна в лучевой артерии, а на выходе — пульсовая волна в аорте.

Контурный анализ пульсовой волны проводится тонометрическим методом, с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Метод аппланационной тонометрии позволяет не только воспроизвести форму центральной пульсовой волны в аорте, но и выделить отдельные составляющие ее компоненты — основную (антеградную) и отраженную (ретроградную) пульсовые волны, определить время их появления, измерить амплитуду пульсовых волн (величину АД) в любой точке.

Аппланационную тонометрию выполняют в дистальной трети предплечья, над местом наилучшей пульсации лучевой артерии. Для получения качественных данных необходима регистрация не менее 20 пиков пульсовых волн, на основании которых компьютерной программой создается усредненная форма пульсовой волны, по которой и выполняется анализ гемодинамических параметров. Компьютерная обработка полученных кривых центрального давления позволяет определить параметры ЦДА: время до первого ( $T_1$ ) и второго ( $T_2$ ) систолических пиков волны. Давление на первом пике/изломе ( $P_1$ ) принимается за давление выброса, дальнейший прирост до второго пика ( $\Delta P$ ) означает отраженное давление, их сумма (максимальное давление во время систолы) – систолическое ЦДА (ЦСАД). Помимо величины центрального АД существует показатель прироста давления, индекс аугментации (усиления, ИА) выражающийся в процентах, который определяется как разница давлений между первым, ранним пиком (вызванным сердечной систолой) и вторым, поздним (появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленная на центральное пульсовое давление. ИА служит комплексной оценкой отраженной пульсовой волны и системной артериальной жесткости в целом. Нормальные значения показателей центральной гемодинамики представлены в таблице 6.

**Таблица 6. Показатели центральной гемодинамики, нормальные значения.**

ЦСАД, мм.рт.ст.	101(20-30 лет) 105 (30-40 лет) 108 (40-50 лет) 112 (50-60 лет) 115 (60-70 лет)
ЦПД, мм.рт.рт.	$\leq 30$ (до 30 лет) $\leq 40$ (30-40 лет) $\leq 50$ (старше 40 лет)
ИА, %	Оптимальным значением являются отрицательные величины Верхний предел: $\leq 15$ (до 30 лет) $\leq 30$ (30-40 лет) $\leq 45$ (40-50 лет) $\leq 52$ (>50 лет)

### 2.2.3.3 Оценка толщины комплекса интима-медиа

Оценку толщины интима-медиа проводили с помощью дуплексного сканирования сонных артерий на аппарате AlokaProSound 7 (USA).

В режиме «on-line» оценивался ход сонных артерий, состояние просвета, количественные и качественные показатели кровотока по данным доплерографии; наличие, количество, локализация и структурные характеристики атеросклеротических бляшек в общей сонной артерии, её бифуркации. Измерения выполнялись в режиме «off-line» на изображениях исследуемых артерий. В продольном сечении измерялся комплекс интима-медиа на уровне бифуркации ОСА. ТИМ оценивалась на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, и рассчитывалась как расстояние между двумя линиями интерфейса: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медиа и адвентицией артерии. При наличии бляшки в зоне измерений анализ толщины интимы-медиа выполнялся на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки.

В нашем исследовании при оценке показателя ТИМ за норму принималось его значение до 0,9 мм [147].

#### **2.2.3.4 Суточное мониторирование артериального давления**

Суточное мониторирование АД в настоящей работе проводили с помощью BR-102 plus фирмы Schiller AG, Швейцария в основу работы, которого положены два принципа работы: по Короткову/аускультативный (главный) с осциллометрическим дублированием.

Регистрация АД осуществлялась в течение 25-26 часов, так как первые 1-2 часа уходят на адаптацию пациента к монитору и в анализ не включается.

Принцип работы монитора заключался в использовании классической манжеты (для пациентов с окружностью плеча более 34 см использована манжета большого размера – до 42 см), в которую с интервалом 15 минут днем (8:00-22:00) и 30 минут ночью (22:01-07:59) нагнетался воздух с помощью микрокомпрессора,

подвешенного у пациента через плечо или закрепленного на поясе. Суточное мониторирование АД проводилось с 9 утра до 11 утра следующего дня.

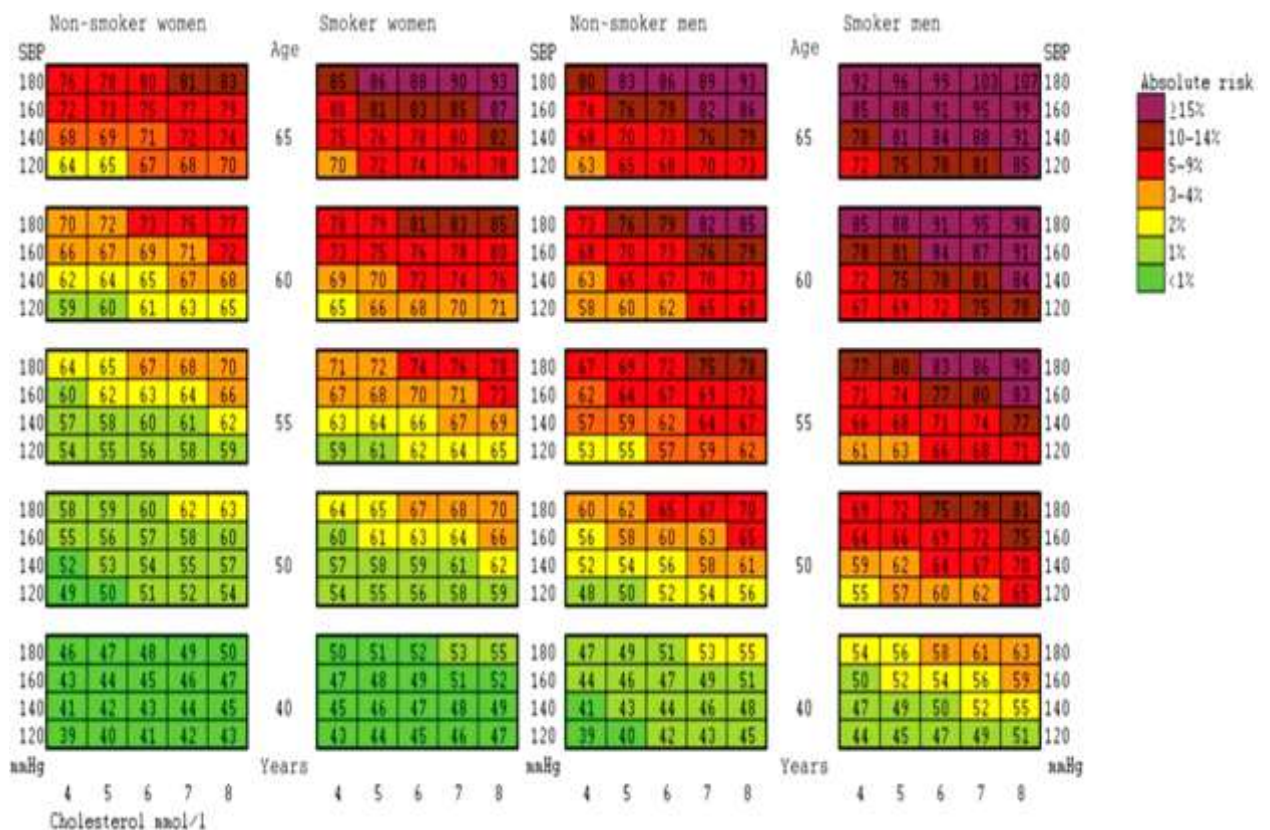
Для получения качественных результатов мониторинга перед каждым исследованием проводился подробный инструктаж пациентов (устно и в виде печатных рекомендаций) о правилах ношения монитора и влияния на качество результатов мониторинга таких факторов, как напряжения мышц, смещение манжеты, изменение положения тела и движения руки во время регистрации и вибрации (поездка на транспорте). Рекомендовали заполнение ими дневников самонаблюдений, где они отмечали время и длительность физической и умственной активности и отдыха, время отхода ко сну и пробуждения, моменты приема пищи и лекарств, эпизоды курения, появление и проявление различных симптомов и т.д. Эти данные использовались для последующей интерпретации данных СМАД. Кроме того, при проведении повторных мониторингов рекомендовали всем пациентам ориентироваться на дневниковые записи, сделанные при первом СМАД для соблюдения сходного распорядка дня, что повышает воспроизводимость биоритмов и количественных параметров СМАД. При оценке результатов СМАД проводился анализ: средних значений показателей САД, среднего АД, ДАД, ПД за разные периоды суток (сутки, день, ночь); вариабельности АД (ВАД); показателей нагрузки давлением (НСАД и НДАД); индекса времени гипертензии САД и ДАД (ИВСАД и ИВДАД); степени ночного снижения АД (суточный индекс); величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД.

#### **2.2.3.5 Методика расчета сосудистого возраста**

При анализе пациентов с МС для расчёта их сосудистого возраста использованы два ключевых алгоритма: SCORE и Framingham.



В 2010 году группой испанских ученых на основе традиционных шкал SCORE для стран с высоким и низким ССР был разработан алгоритм расчета сосудистого возраста у пациентов без СД [65]. Для расчета сосудистого возраста по алгоритму SCORE нужны следующие параметры: пол пациента, его возраст и статус курения, уровень САД и ОХ. Путём сопоставления данных параметров на ниже представленном рисунке получается сосудистый возраст пациента. На территории России рекомендовано использование алгоритма расчета сосудистого возраста для стран с высоким ССР. Алгоритм расчета сосудистого возраста по SCORE представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2. Алгоритм расчета сосудистого возраста в странах с высоким сердечно-сосудистым риском.**

Главным ограничением использования алгоритма SCORE является отсутствие в параметрах расчета сосудистого возраста ключевого показателя сосудистой жесткости – кфСРПВ, в связи с чем данный алгоритм требует дальнейшей модификации. Следует отметить, что изначально алгоритм SCORE разрабатывался для определения сердечно-сосудистого риска. Авторы рекомендовали не использовать алгоритм SCORE для расчета ССР у лиц с: 1)

заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с атеросклерозом; 2) СД 1 и 2 типов; 3) хронической болезнью почек; 4) с МС, поскольку наличие любого из данных состояний у пациента говорило о наличии высокого ССР и расчёт по SCORE в данной ситуации не требовался. Однако с появлением концепции «сосудистого возраста» шкала SCORE была модифицирована в алгоритм расчета последнего, и может применяться у всех лиц. Однако, из-за ограниченного числа параметров, используемых при расчете (например, отсутствие данных об ожирении, сахарном диабете) данный алгоритм способен занижать значения сосудистого возраста.

Второй, использованный в данной работе, алгоритм для расчета сосудистого возраста был предложен в 2008 году D'Agostino [67] для стран североамериканского континента, был разработан на основании крупномасштабного исследования Framingham Heart Study. Для расчета сосудистого возраста по алгоритму Framingham требуются следующие параметры: пол и возраст пациента, статус курения, уровень ОХ и ЛПВП, уровень САД и информации о приеме гипотензивных средств, статус СД. Расчет сосудистого возраста производится следующим образом: сначала суммируются баллы, которые получены из алгоритма, задавая параметры пациента. Затем сумма баллов конвертируется в сосудистый возраст. Ограничением к использованию алгоритма Framingham на европейском континенте является завышение абсолютного ССР и сосудистого возраста.

#### **2.2.4 Статистические методы анализа данных**

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой

Лиллиефорса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин при межгрупповом сравнении, в зависимости от параметров распределения, применяли непарный  $t$  – критерий Стьюдента или  $U$  – критерий Манна-Уитни. Непрерывные количественные данные выражались в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – среднеквадратическое отклонение. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот ( $n$ ) – число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Для определения различий качественных переменных производился анализ таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ ). При анализе взаимосвязей порядковых признаков с количественным пользовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмана ( $R$ ).

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. В случае  $p \geq 0,05$ , но  $< 0,1$  говорили о тенденции к достоверности различий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА 3

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАЛИЧИЯ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В основу работы положены наблюдения и исследования, выполненные на кафедре терапии и эндокринологии ФУВ (заведующий кафедрой – профессор С.В. Недогода) в период с 2014 по 2018 год.

Всего было обследовано 474 пациента с МС, отвечающих критериям IDF 2005г., и 30 относительно здоровых добровольцев (лица с отсутствием в анамнезе указаний на наличие АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также нарушений липидного, углеводного обменов, абдоминального ожирения и других факторов риска развития раннего сосудистого старения), которые составили группу контроля. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 7.

**Таблица 7. Клинико-демографическая характеристика пациентов с МС (474 пациента) и группы контроля (30 относительно здоровых добровольцев)**

Показатель	Группа контроля	Пациенты с МС
Возраст, лет	52,9±7,8	59,1±9,5
Мужчины/женщины,%	36,7/63,3	42,3/57,7
Курение, %	13,3%	28,8%
СД 2 типа, %	-	34,16%

Антигипертензивная терапия, %	-	81,85%
Сосудистый возраст (SCORE), лет	51,5±6,3	62,5±11,4
Сосудистый возраст (Framingham), лет	53,8±7,1	76,6±13,3

### **Анализ сосудистого возраста в группе пациентов с МС и группе контроля**

В ходе анализа популяции пациентов с МС, предварительно стратифицированных на 5 возрастных групп, было выявлено, что у 5,7% пациентов их паспортный возраст не отличается от сосудистого, вычисленного по модифицированному алгоритму SCORE [65], более чем на 1 год; у 12,2% более, чем на 2 года; у 82,1% пациентов с МС сосудистый возраст был на  $\geq 3$  года выше паспортного. При вычислении сосудистого возраста по модифицированному алгоритму Framingham [67], у 98,46% пациентов с МС сосудистый возраст превышал паспортный более чем на 5 лет; у 79,81% сосудистый возраст был более, чем на 10 лет паспортного. В среднем, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, в популяции лиц с МС, был на 5,4 года выше паспортного, а сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму Framingham на 17,5 лет.

На следующем этапе были проанализированы показатели сосудистого возраста в различных возрастных группах и субпопуляциях пациентов с различными исходными характеристиками (таблица 8).

В группе пациентов с МС, в возрасте от 40 до 49 лет, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритмам SCORE и Framingham, превышал паспортный возраст у курящих мужчин в среднем на 4,05 и 28,64 лет соответственно; у курящих женщин на 6,3 и 43 года соответственно. Однако в

**Таблица 8. Клинико-демографическая характеристика группы пациентов с метаболическим синдромом со стратификацией на возрастные группы**

Возрастная группа пациентов	Гендерный состав группы, % абс.		Статус курения в группе, % абс.				Средний паспортный возраст в группе, лет				Сахарный диабет, % абс.		Принимают АГТ, % абс.		Средний сосудистый возраст в группе (SCORE), лет				Средний сосудистый возраст в группе (FRAM), лет			
	м	ж	Км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж	м	ж	м	ж	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж
40-49	9,96	4,85	3,16	6,7 5	0,63	4,22	45,5 3±3, 46	43,78 ±3,14	40	45,6 ±3,3 3	1,9	1,27	6,75	3,8	49,53 ±2,29	43,4± 1,52	46,3 ±1,6	42, 9± 1,5 2	74,14 ±8,91	57,1± 7,9	83± 3,2	68,8 ±8, 3
50-54	9,7	8,23	3,59	6,1 2	0,84	7,38	51,6 5±1, 32	51,9± 1,3	52,5 ±1, 3	51,6 4±1, 32	2,74	1,48	8	6,75	59,9± 7,47	54,17 ±6	58,2 5±1, 5	59, 9± 7,5	81,69 ±5,4	70,6± 6	82,5 4±4 ,91	81,7 ±5, 4
55-59	6,96	13,71	2,95	4	2,32	11,4	57,0 7±1, 59	57,42 ±1,21	57,3 ±1, 5	57,2 ±1,3 5	3,58	4,85	5,7	10,3 4	68,84 ±4,9	60,9± 3,2	63,7 2±3, 95	59, 8± 2,3 9	>85	79,44 ±6,46	>85	>85
60-64	7,8	10,97	2,53	5,2 7	3,58	7,4	62,4 1±1, 44	62,16 ±1,46	61,9 ±1, 4	61,8 2±1, 33	2,1	3,59	6,12	9,5	77,4± 4,14	65,28 ±3,67	70,4 ±3,9	64, 77 ±3, 3	>85	80,36 ±5,76	>85	>85
Старше 65	7,8	20,02	2,32	5,4 8	6,75	13,3 1	70,3 6±5, 4	72±4, 6	69,7 ±3, 55	71,3 ±3,8 6	4	8,65	7,38	17,5 1	84,18 ±4,11	71,9± 4,2	78,0 3±4, 96	71, 53 ±3, 7	>85	>85	>85	>85

Примечание: км – курящие мужчины, нм – некурящие мужчины, кж – курящие женщины, нж – некурящие женщин

группе некурящих мужчин и женщин сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, соответствовал либо был меньше паспортного, что может быть связано с особенностями расчета сосудистого возраста по алгоритму SCORE для данной возрастной группы; при расчете по алгоритму Framingham сосудистый возраст у некурящих мужчин и женщин превышал паспортный на 13,32 и 23,2 года соответственно. В среднем сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, у курящих мужчин и женщин превышает сосудистый возраст некурящих лиц на 5,7 и 3,2 года соответственно; а по алгоритму Framingham на 15,2 и 13,8 лет.

В группе пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритмам SCORE и Framingham, превышает паспортный возраст в группе курящих мужчин в среднем на 8,3 и 30,09 лет, соответственно; в группе курящих женщин на 6,3 и 30,6 лет, соответственно; в группе некурящих мужчин на 2,27 и 18,7 лет, соответственно; в группе некурящих женщин на 8,3 и 30,1 года, соответственно. В среднем, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, у курящих мужчин и женщин превышает сосудистый возраст некурящих лиц на 5,2 и 2,1 года соответственно; а по алгоритму Framingham на 11 и 1,2 года соответственно.

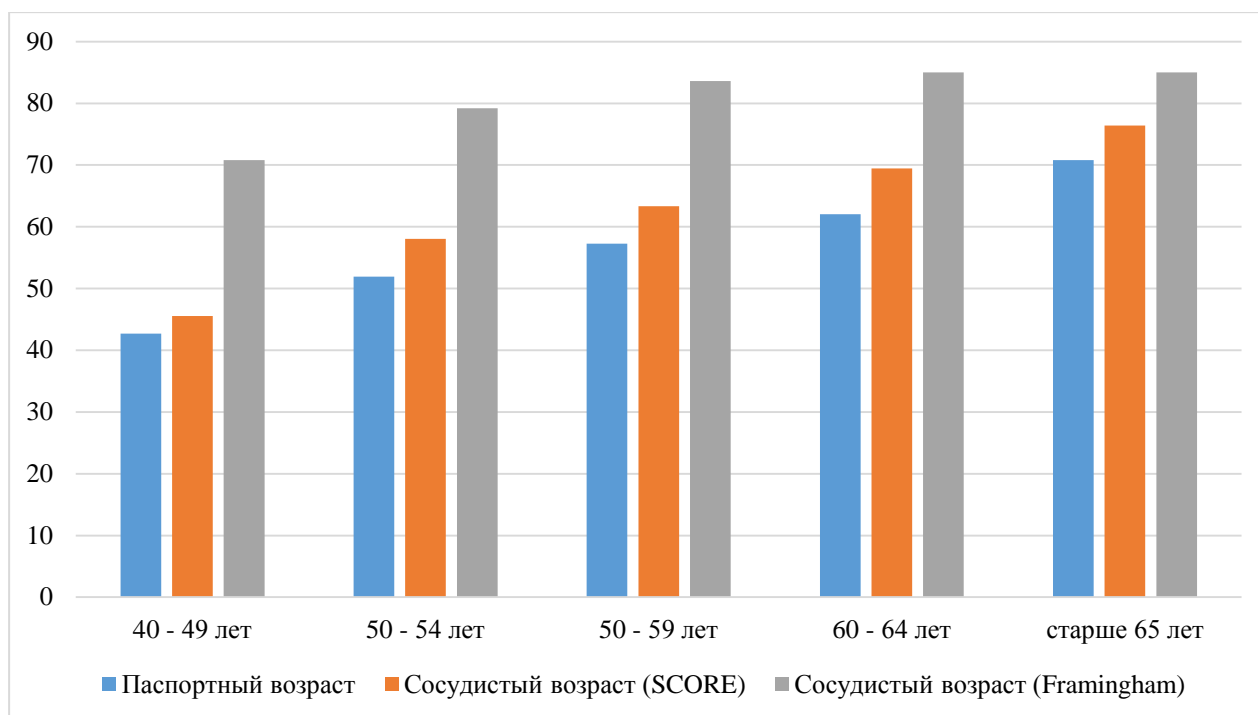
В группе пациентов с МС, в возрасте от 55 до 59 лет, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритмам SCORE и Framingham, превышает паспортный возраст в группе курящих мужчин в среднем на 11,77 лет, и более чем на 28 лет по алгоритму Framingham соответственно; в группе курящих женщин на 6,28 лет, и более чем на 27,58 лет соответственно; в группе некурящих мужчин на 3,48 лет и 27,58 лет соответственно; в группе некурящих женщин на 2,6 года, и более чем на 27,8 лет соответственно. В среднем, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, у курящих мужчин и женщин превышает сосудистый возраст некурящих лиц на 7,9 и 3,7 лет соответственно. Сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму Framingham, у курящих мужчин был на 5,6 лет больше, чем у некурящих мужчин. Однако уже в данной возрастной группе, сосудистый возраст у курящих и некурящих женщин стал превышать 85 лет.

В группе пациентов с МС, в возрасте от 60 до 64 лет, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритмам SCORE и Framingham, превышает паспортный возраст у курящих мужчин в среднем на 14,7 лет, и более чем на 22,6 лет по алгоритму Framingham соответственно; в группе курящих женщин на 8,5, и более чем на 23,1 год по алгоритму Framingham соответственно; в группе некурящих мужчин на 3,12 и 18,2 лет соответственно; в группе некурящих женщин на 2,97 лет, и более чем на 23,2 года по алгоритму Framingham. В среднем, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, у курящих мужчин и женщин превышает сосудистый возраст некурящих лиц на 12,2 и 5,63 года соответственно. Сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму Framingham, у курящих мужчин был на 5 лет больше, чем у некурящих мужчин. Сосудистый возраст у курящих и некурящих женщин превышал 85 лет.

В группе пациентов с МС в возрасте старше 65 лет, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритмам SCORE и Framingham, превышает паспортный возраст в группе курящих мужчин в среднем на 13,8 лет, и более чем на 14,6 лет соответственно; в группе курящих женщин на 8,3 года, и более чем на 15,3 года соответственно; в группе некурящих мужчин сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, не отличался от паспортного более, чем на 1 год, но превышал его более чем на 13 лет при расчете по алгоритму Framingham; в группе некурящих женщин сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, не отличался от паспортного более чем на 1 год, но превышал его более, чем на 13,7 лет при расчете по алгоритму Framingham. В среднем, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, у курящих мужчин и женщин превышает сосудистый возраст некурящих лиц на 12,28 и 6,5 лет соответственно. Сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму Framingham, у мужчин и женщин данной возрастной группы, вне зависимости от статуса курения, превышал 85 лет.

Параметры сосудистого возраста у пациентов с МС, рассчитанных с помощью алгоритмов SCORE и Framingham, отражены на рисунке 3.





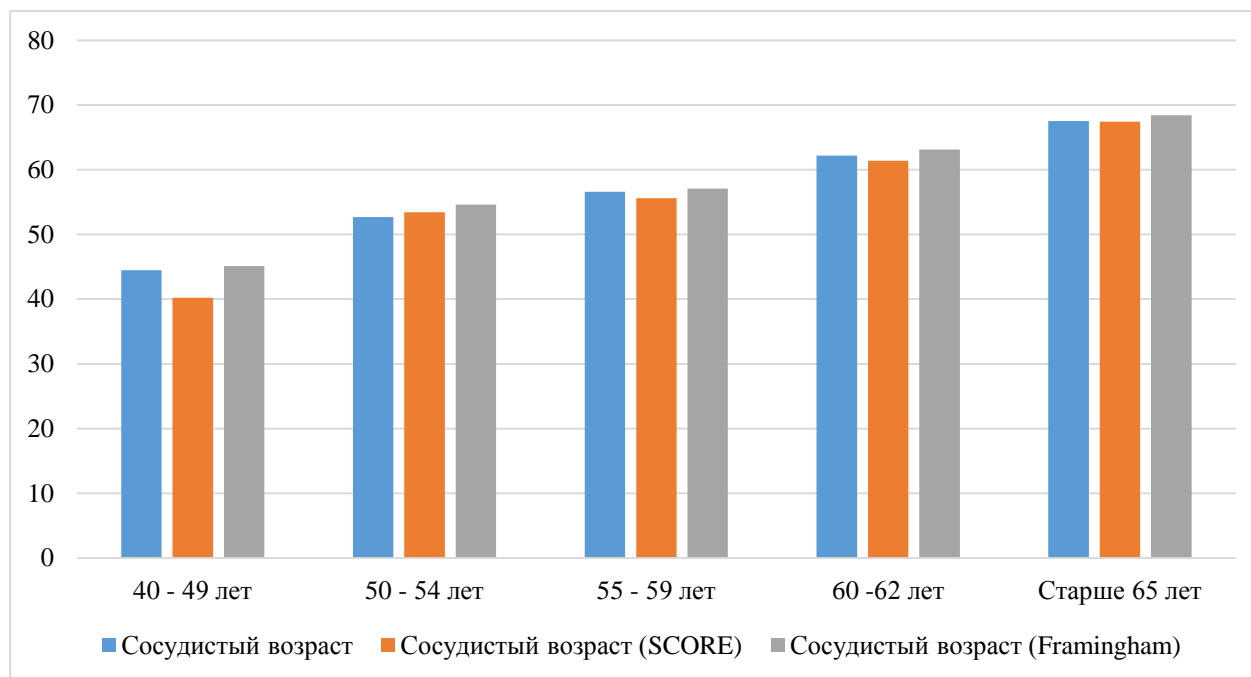
**Рисунок 3. Параметры сосудистого возраста у пациентов с МС.**

В группе контроля (таблица 9), сосудистый возраст не превышал паспортный более чем на 2 года у 86,6% человек при расчете по алгоритму Framingham. Интересно, что у 84,4% пациентов группы контроля, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, был ниже паспортного. По большому счету, относительное равенство сосудистого и паспортного возрастов в группе контроля обусловлено практически идеальными характеристиками сердечно-сосудистых факторов риска в группе контроля в отличие от группы пациентов с МС.

**Таблица 9. Клинико-демографическая характеристика группы контроля со стратификацией на возрастные группы**

Возрастная группа	Гендерный состав, % абс.		Курят, % абс.		Средний паспортный возраст в группе, лет	Средний сосудистый возраст в группе (SCORE), лет	Средний сосудистый возраст в группе (Framingham), лет
	м	ж	м	ж			
40-49	13,3%	23,3%	0%	0%	44,45±2,5	40,2±1,2	45,1±2,3
50-54	3,3%	20%	0%	6,6%	52,7±1,25	53,4±1,3	54,6±1,2
55-59	6,7%	10%	3,3%	0%	56,6±1,1	55,6±1,4	57,1±1,3
60-64	13,5;	3,3%	3,3%	0%	62,2±0,8	61,4±0,9	63,1±1,1
Старше 65	0%	6,6%	-	0%	67,5±0,7	67,4±0,6	68,4±1,3

Параметры сосудистого возраста группы контроля, рассчитанных с помощью алгоритмов SCORE и Framingham, отражены на рисунке 4.



**Рисунок 4. Параметры сосудистого возраста в группе контроля.**

#### **Сравнение значений паспортного и сосудистого возраста с его идеальными значениями в группе МС**

В ходе исследования было проведено сравнение имеющегося сосудистого возраста у пациентов с МС с его идеальными (целевыми) значениями (таблица 10). Для расчета идеальных значений сосудистого возраста использовались следующие параметры сердечно-сосудистых факторов риска: уровень САД 120-139 мм рт. ст., уровень ОХ <4 ммоль/л, уровень ЛПНП <2,0 ммоль/л, уровень ЛПВП >1 ммоль/л у мужчин и > 1,2 ммоль/л у женщин; при этом статус курения, антигипертензивной терапии и СД оставался исходным. В результате анализа данных, идеальных значений сосудистого возраста, рассчитанного с

**Таблица 10. Сравнение значений паспортного и сосудистого возраста у пациентов с метаболическим синдромом с идеальными значениями сосудистого возраста у данной когорты пациентов**

Возрастная группа пациентов	Средний паспортный возраст в группе, лет				Средний сосудистый возраст в группе (SCORE), лет				Средний сосудистый возраст в группе (FRAM), лет				Идеальный средний сосудистый возраст в группе (SCORE), лет				Идеальный средний сосудистый возраст в группе (FRAM), лет			
	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж
40-49	45,53±3,46	43,78±3,14	40	45,6±3,33	49,53±2,29	43,4±1,52	46,3±1,6	42,9±1,52	74,14±8,91	57,1±7,9	83±3,2	68,8±8,3	47	42	45	41	59,8±7,65	43,74±4,46	49,65	48,05±6,37
50-54	51,65±1,32	51,9±1,3	52,5±1,3	51,64±1,32	59,9±7,47	54,17±6	58,25±1,5	59,9±7,5	81,69±5,4	70,6±6	82,54±4,91	81,7±5,4	57±5,7	50,6±3,5	56	49±4,05	65,9±6,4	55,3±5,1	63,2±4,5	53,8±7,7
55-59	57,07±1,59	57,42±1,21	57,3±1,5	57,2±1,35	68,84±4,9	60,9±3,2	63,72±3,95	59,8±2,39	>85	79,44±6,46	>85	>85	64,7±2,5	56,7±1,15	60,9±2,42	55,4±1,58	76,7±6,4	63,4±7,2	70,8±8	63,3±1,09
60-64	62,41±1,44	62,16±1,46	61,9±1,4	61,82±1,33	77,4±4,4	65,28±3,67	70,4±3,9	64,77±3,3	>85	80,36±5,76	>85	>85	71,5±1,7	61,2±1,87	66,5±2,6	60,1±1,9	78,2±5,38	65,14	80,9±4,6	64,65±9,5
Старше 65	70,36±5,4	72±4,6	69,7±3,55	71,3±3,86	84,18±4,11	71,9±4,2	78,03±4,96	71,53±3,7	>85	>85	>85	>85	77,45±1,8	67,5±1,6	73,1±2,2	66,5±1,6	84,8±0,7	78,35±7,1	84,35±2,5	75,7±8,5

Примечание: км – курящие мужчины, нм – некурящие мужчины, кж – курящие женщины, нж – некурящие женщины

использованием алгоритмов SCORE и Framingham, не достигает 93,2% пациентов с МС.

В группе пациентов от 40 до 49 лет у курящих мужчин сосудистый возраст превышает его идеальные значения на 2,5 года (по алгоритму SCORE) и 14,2 лет (по алгоритму Framingham); у некурящих мужчин на 1,4 и 13,36 лет соответственно; у курящих женщин на 1,3 и 33,55 лет соответственно; у некурящих женщин на 1,9 и 20,75 лет соответственно. При этом рассчитанный идеальный сосудистый возраст по алгоритму Framingham был в среднем на 6,6 лет выше паспортного.

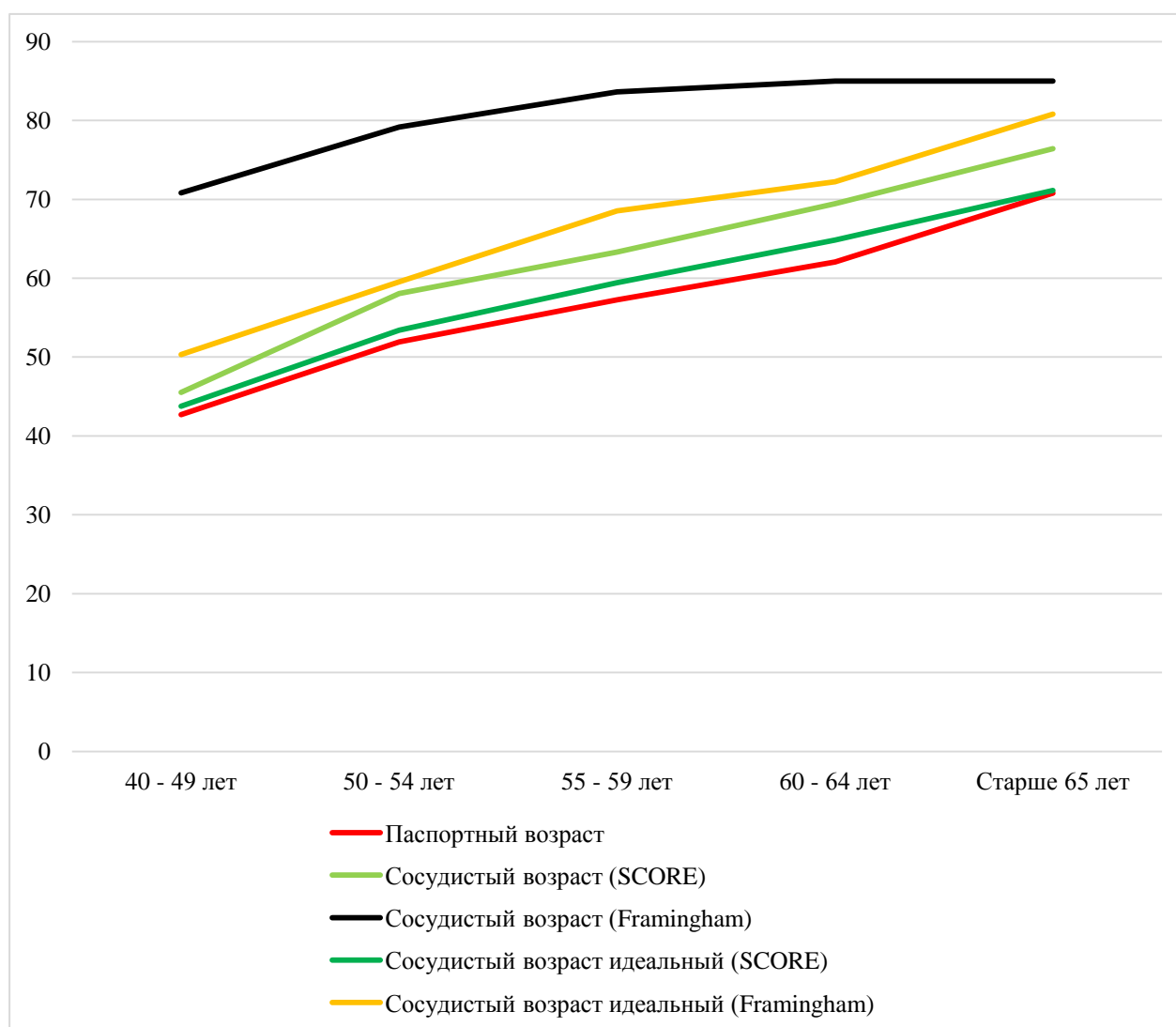
В группе пациентов от 50 до 54 лет у курящих мужчин сосудистый возраст превышает его идеальные значения на 2,9 лет (по алгоритму SCORE) и 15,7 лет (по алгоритму Framingham); у некурящих мужчин на 3,5 и 15,3 лет соответственно; у курящих женщин на 2,2 и 19,3 лет соответственно; у некурящих женщин на 10,5 и 27,9 лет соответственно. При этом рассчитанный идеальный сосудистый возраст по алгоритму Framingham был в среднем на 7,6 лет выше паспортного.

В группе пациентов от 55 до 59 лет у курящих мужчин сосудистый возраст превышает его идеальные значения на 4,1 года (по алгоритму SCORE), и более чем на 8,3 лет (по алгоритму Framingham); у некурящих мужчин на 4,2 и 16 лет соответственно; у курящих женщин на 2,8, и более чем на 14,2 лет соответственно; у некурящих женщин на 4,4, и более чем на 21,7 лет соответственно. При этом рассчитанный идеальный сосудистый возраст по алгоритму Framingham был в среднем более чем на 15,1 года выше паспортного.

В группе пациентов от 60 до 64 лет у курящих мужчин сосудистый возраст превышает его идеальные значения на 5,9 лет (по алгоритму SCORE), и более чем на 6,8 лет (по алгоритму Framingham); у некурящих мужчин на 4 и 15,2 лет соответственно; у курящих женщин на 3,9, и более чем на 4,1 года соответственно; у некурящих женщин на 4,6, и более чем на 20,6 лет соответственно. При этом рассчитанный идеальный сосудистый возраст по алгоритму Framingham был в среднем более, чем на 12,3 лет выше паспортного

В группе пациентов старше 65 лет у курящих мужчин сосудистый возраст превышает его идеальные значения на 6,65 лет (по алгоритму SCORE), и более чем на 0,5 года (по алгоритму Framingham); у некурящих мужчин на 4,4, и более чем на 6,65 лет соответственно; у курящих женщин на 4,9, и более чем на 0,65 года соответственно; у некурящих женщин 5, и более чем на 9,3 года соответственно. При этом рассчитанный идеальный сосудистый возраст по алгоритму Framingham был в среднем на 4,25 лет выше паспортного.

Сравнительный анализ параметров сосудистого возраста у пациентов с МС отображен на рисунке 5.



**Рисунок 5. Сравнение параметров сосудистого возраста у пациентов с метаболическим синдромом с его идеальными значениями.**

В результате анализа выше приведенных данных отмечено, что с увеличением возраста растёт разница между идеальным и настоящим сосудистым возрастом пациентов при расчетах с помощью алгоритма SCORE. Эти данные, в очередной раз, подтверждают, что использование алгоритма Framingham на территории европейских стран с высоким сердечно-сосудистым риском, включая Россию, нецелесообразно, так как данный алгоритм переоценивает сосудистый возраст в популяции.

### **Взаимосвязь классических факторов риска ССЗ с сосудистым возрастом в группе метаболического синдрома и в группе контроля**

В ходе исследования был проведен корреляционный анализ между сосудистым возрастом и факторами риска, используемыми при его расчете, у пациентов с МС (таблица 11) и в группе контроля (таблица 12).

При анализе популяции пациентов с МС было выявлено, что у 74,29% пациентов САД  $> 140$  мм рт. ст., при этом 84,75% таких пациентов имеют АГ 1 степени и 15,25% АГ 2 степени. Недостижение целевых значений САД наиболее выражено в возрастных группах старше 55 лет, САД  $\geq 140$  мм рт. ст. у 81,22% пациентов.

Наиболее выраженная корреляционная связь между сосудистым возрастом (SCORE) и уровнем САД была выявлена в возрастных группах от 40 до 49 лет и от 50 до 54 лет ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,47$ ,  $p<0,05$  соответственно). При этом у мужчин данных возрастных групп эта связь несколько выше, чем у женщин ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,49$ ,  $p<0,05$  против  $r=0,53$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ). В возрастных группах старше 55 лет было замечено снижение корреляционной связи между сосудистым возрастом и уровнем САД у мужчин. В группе пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет была обнаружена слабая корреляционная связь между сосудистым возрастом и САД у мужчин ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), а у женщин средняя ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ).

**Таблица 11. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с сосудистым возрастом у пациентов с метаболическим синдромом**

Возрастная группа пациентов, годы	Курение, % абс.		АД, мм рт. ст.			ОХ, ммоль/л			ЛПНП, ммоль/л			ЛПВП, ммоль/л				ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			Средний сосудистый возраст в группе (SCORE), лет				Средний сосудистый возраст в группе (FRAM), лет			
	м	ж	<130	130-139	≥140	<4	4-4,9	≥5	≤1,8	>1,8-2,5	>2,5	м		ж		<27	27-29,9	≥30	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж
												<1	≥1	<1,2	≥1,2											
40-49	3,16	0,63	2,9%	32,9%	64,2%	5,7%	20,9%	74,3%	4,3%	14,3%	81,4%	42,55%	57,45%	69,56%	30,44%	7,14%	32,86%	60%	49,53±2,29	43,4±1,52	46,3±1,6	42,9±1,52	74,14±8,91	57,1±7,9	83±3,2	68,8±8,3
50-54	3,59	0,84	7%	29,4%	63,6%	7,9%	13,5%	78,6%	4,7%	10,6%	84,7%	58,7%	41,3%	56,41%	43,59%	8,23%	28,24%	63,53%	59,9±7,47	54,17±6	58,25±1,5	59,9±7,5	81,69±5,4	70,6±6	82,54±4,91	81,7±5,4
55-59	2,95	2,32	2%	16,3%	81,7%	4%	14,3%	81,7%	5,1%	13,3%	81,6%	33,3%	66,7%	53,84%	46,16%	12,24%	30,61%	57,15%	68,84±4,9	60,9±3,2	63,72±3,95	59,8±2,39	>85	79,44±6,46	>85	>85
60-64	2,53	3,58	0%	19,1%	80,9%	1,1%	16,8%	82,1%	5,6%	16,9%	77,5%	29,73%	70,27%	59,40%	40,4%	23,6%	27%	49,4%	77,4±4,14	65,28±3,67	70,4±3,9	64,77±3,3	>85	80,36±5,76	>85	>85
Старше 65	2,32	6,75	3,8%	15,15%	81,05%	0,76%	13,6%	85,64%	3,8%	12,9%	87,1%	43,24%	56,76%	56,84%	43,16%	22,72%	29,5%	47,78%	84,18±4,11	71,9±4,2	78,03±4,96	71,53±3,7	>85	>85	>85	>85

Примечание: км – курящие мужчины, нм – некурящие мужчины, кж – курящие женщины, нж – некурящие женщины



**Таблица 12. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом сосудов в группе контроля**

Возрастная группа, годы	Средний паспортный возраст в группе, лет	АД в группе, % абс.		ОХ, % абс.			ЛПВП, % абс.				ЛПНП, % абс.		ИМТ, % абс.		Средний паспортный возраст в группе (SCORE), лет	Средний паспортный возраст в группе (Framingham), лет
		<130	130-139	<4	4-4,99	≥5	м		ж		<3	≥3	18-24,99	≥25		
							<1	≥1	<1,2	≥1,2						
40-49	44,45±2,5	33,3%	3,3%	0%	16,7%	20%	0%	13,3%	20%	3,3%	30%	6,6%	33,3%	3,3%	40,2±1,2	45,1±2,3
50-54	52,7±1,25	10%	13,3%	0%	20%	3,3%	0%	3,3%	3,3%	16,7%	16,7%	6,6%	16,7%	6,6%	53,4±1,3	54,6±1,2
55-59	56,6±1,14	10%	6,6%	0%	13,3%	3,3%	0%	3,3%	3,3%	10%	10%	6,6%	13,3%	3,3%	55,6±1,4	57,1±1,3
60-64	62,2±0,84	10%	6,6%	0%	10%	6,6%	3,3%	10%	3,3%	0%	10%	6,6%	3,3%	13,3%	61,4±0,9	63,1±1,1
Старше 65	67,5±0,7	3,3%	3,3%	0%	3,3%	3,3%	0%	0%	3,3%	3,3%	6,6%	0%	6,6%	0%	67,4±0,6	68,4±1,3

В возрастной группе от 60 до 64 лет данная связь менее выражена у женщин ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ), оставаясь на прежнем уровне у мужчин ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ). В возрастной группе старше 65 лет данная связь продолжала снижаться как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,44$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе контроля все пациенты были с целевыми значениями АД, 66,6% имели значения САД  $<130$  мм рт.ст. В целом в группе прослеживается связь между сосудистым возрастом и уровнем САД ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ). При проведении корреляционного анализа при стратификации данных лиц на возрастные группы данные получились недостоверными из-за малой выборки людей в каждой возрастной группе.

В группе пациентов с МС уровень холестерина превышал 5 ммоль/л у 80,46% пациентов. Количество таких пациентов росло с увеличением их паспортного возраста (от 74,3 % в группе от 40 до 49 лет до 85,54% в группе пациентов старше 65 лет). В группе пациентов с МС наблюдается связь между сосудистым возрастом и уровнем ОХ ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ). В группе пациентов в возрасте от 40 до 49 лет связь была сильнее у мужчин, чем у женщин ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,47$ ,  $p<0,05$  соответственно). В группе пациентов в возрасте от 50 до 54 лет связь осталась на том же уровне у мужчин, но увеличилась у женщин ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,61$ ,  $p<0,05$  соответственно). В группе пациентов в возрасте от 55 до 59 лет данная связь стала расти у мужчин, а у женщин снижаться ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ). В группе пациентов в возрасте от 60 до 64 лет данная связь стала практически равной как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ). В группе пациентов старше 65 лет данная связь оставалась сопоставимой с предыдущей группой, как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,55$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе контроля у 36,5% пациентов был выявлен уровень общего холестерина  $\geq 5$  ммоль/л, у 63,5% пациентов он был в диапазоне от 4 до 4,99 ммоль/л. В целом в группе контроля прослеживается связь между сосудистым возрастом и уровнем ОХ ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ). При проведении корреляционного анализа при стратификации данных лиц на возрастные группы данные

получились недостоверными из-за малой выборки людей в каждой возрастной группе.

В данном исследовании было установлено, что в группе пациентов с МС уровень ЛПНП  $> 2,5$  ммоль/л был зафиксирован у 82,46% пациентов. Между сосудистым возрастом и уровнем ЛПНП была выявлена слабая корреляционная связь ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ). В возрастной группе пациентов от 40 до 49 лет, как у мужчин, так и у женщин была обнаружена связь между СВ и уровнем ЛПНП ( $r=0,13$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,12$ ,  $p<0,05$ ). В возрастной группе пациентов от 50 до 54 лет была также установлена слабая корреляционная связь между СВ и уровнем ЛПНП у мужчин и у женщин ( $r=0,15$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,17$ ,  $p<0,05$  соответственно). В возрастной группе от 55 до 59 лет связь начала увеличивать силу, как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,2$  соответственно). В возрастной группе пациентов от 60 до 64 лет сила связи между СВ и уровнем ЛПНП продолжала расти, как у мужчин так у женщин ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,27$ ,  $p<0,05$  соответственно). В возрастной группе старше 65 лет связь между СВ и уровнем ЛПНП была максимальной как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,32$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе контроля у 73,3% пациентов был выявлен уровень ЛПНП  $< 3$  ммоль/л. В целом в группе контроля прослеживается связь между СВ и уровнем ЛПНП ( $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ). При проведении корреляционного анализа при стратификации данных лиц на возрастные группы данные получились недостоверными из-за малой выборки людей в каждой возрастной группе.

Также было установлено, что в группе пациентов с МС у 41,48% мужчин уровень ЛПВП был ниже 1 ммоль/л, а у 59,22% женщин ниже 1,2 ммоль/л. Между СВ и уровнем ЛПВП в группе была выявлена обратная связь, как у мужчин, так и у женщин ( $r= - 0,52$ ,  $p<0,05$  и  $r= - 0,48$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В возрастной группе пациентов с МС от 40 до 49 лет эта связь была самой слабой, как у мужчин, так и у женщин ( $r= - 0,44$ ,  $p<0,05$  и  $r= - 0,41$ ,  $p<0,05$  соответственно). В возрастной группе от 50 до 54 лет сила связи увеличилась и у мужчин, и у женщин ( $r= - 0,49$ ,  $p<0,05$  и  $r= - 0,47$ ,  $p<0,05$  соответственно). В

группе пациентов в возрасте от 55 до 59 лет связь была самой сильной у мужчин, у женщин она увеличилась ( $r = -0,59, p < 0,05$  и  $r = -0,49, p < 0,05$  соответственно). В возрастной группе от 60 до 64 лет связь менее выражена у мужчин, но у женщин была самой сильной ( $r = -0,52, p < 0,05$  и  $r = -0,54, p < 0,05$  соответственно). В возрастной группе старше 65 лет данная связь уменьшилась и у мужчин и у женщин, и стала практически равной ( $r = -0,5, p < 0,05$  и  $r = -0,51, p < 0,05$  соответственно).

В группе контроля у 100% мужчин был выявлен уровень ЛПВП  $\geq 1$  ммоль/л, а у 33,3% женщин  $\geq 1,2$  ммоль/л. В целом в группе контроля прослеживается связь между СВ и уровнем ЛПВП ( $r = -0,34, p < 0,05$ ). При проведении корреляционного анализа при стратификации данных лиц на возрастные группы данные получились недостоверными из-за малой выборки людей в каждой возрастной группе.

Выявлено, что в группе пациентов с МС у 55,54% ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, у 29,6% в промежутке от 27 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Между СВ и ИМТ в группе пациентов с МС существует корреляционная связь ( $r = 0,43, p < 0,05$ ). Наиболее сильная корреляционная связь между СВ и ИМТ в группе пациентов с МС выявлена у мужчин в возрасте от 40 до 49 лет, у женщин эта связь менее выражена ( $r = 0,53, p < 0,05$  и  $r = 0,34, p < 0,05$  соответственно). В возрастной группе от 50 до 54 лет корреляционная связь между СВ и ИМТ стала менее значимой у мужчин, но выше у женщин ( $r = 0,48, p < 0,05$  и  $r = 0,38, p < 0,05$  соответственно). В возрастной группе от 55 до 59 лет связь продолжала терять корреляционную силу у мужчин и возрастать у женщин ( $r = 0,45, p < 0,05$  и  $r = 0,41, p < 0,05$  соответственно). В возрастной группе от 60 до 64 лет связь между СВ и ИМТ стала практически равной у мужчин и женщин ( $r = 0,43, p < 0,05$  и  $r = 0,42, p < 0,05$  соответственно). В возрастной группе старше 65 лет связь уменьшалась как у мужчин, так и у женщин ( $r = 0,4, p < 0,05$  и  $r = 0,39, p < 0,05$  соответственно).

В группе контроля у 15,86% пациентов ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, ожирения в группе контроля не выявлено. В целом в группе контроля прослеживается слабая связь между СВ и уровнем ИМТ ( $r = 0,11, p < 0,05$ ). При проведении корреляционного

анализа при стратификации данных лиц на возрастные группы данные получились недостоверными из-за малого размера выборки в каждой возрастной группе.

### **Взаимосвязь классических факторов риска с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в группе МС и группе контроля**

В данном исследовании был проведен корреляционный анализ между классическими сердечно-сосудистыми факторами риска и параметрами сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (ИА и цПД) у пациентов с МС (таблица 13) и в группе контроля (таблица 14).

В группе МС скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке была  $\geq 10$  м/с у 77,85% пациентов. В группе пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет была обнаружена сильная корреляционная связь между САД и СРПВкф как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,71$ ,  $p<0,05$ , соответственно). При этом в данной возрастной группе была обнаружена слабая связь, как у мужчин, так и у женщин, между САД и ИА ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,15$ ,  $p<0,05$  соответственно), САД и цПД ( $r=0,12$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,1$ ,  $p<0,05$  соответственно). В данной группе была также обнаружена связь между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА и цПД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,24$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,14$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$  соответственно). При этом связь между уровнем ЛПНП и СРПВкф, ИА, цПД была достоверно незначимой. Но между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА и цПД обратная связь была обнаружена и у мужчин, и у женщин ( $r= -0,19$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,27$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,24$ ,  $p<0,05$  и  $r= -0,12$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,2$ ,  $p<0,05$  соответственно).

**Таблица 13. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом**

Возрастная группа пациентов, годы	Курение, % абс.		АД, мм ртст			ОХ, ммоль/л			ЛПНП, ммоль/л			ЛПВП, ммоль/л				ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			СРПВкф, м/с		ИА, %		цПД, мм ртст	
	м	ж	< 130	130-139	≥140	<4	4-4,99	≥5	≤1.8	>1.8-≤2.5	>2,5	М		ж		<27	27-29,9	≥30	м	ж	м	ж	м	ж
												<1	≥1	<1,2	≥1,2									
40-49	3,16	0,63	2,9%	32,9%	64,2%	5,7%	20%	74,3%	4,3%	14,3%	81,4%	42,55%	57,45%	69,56%	30,44%	7,14%	32,86%	60%	10,9±3,24	10,77±2,19	21,95±9,07	24,84±8,51	41,26±9,22	40,97±9,27
																			10,84±2,37					
50-54	3,59	0,84	7%	29,4%	63,6%	7,9%	13,5%	78,6%	4,7%	10,6%	84,7%	58,7%	41,3%	56,41%	43,59%	8,23%	28,24%	63,53%	11,17±2,46	11,15±2,53	30,43±7,32	29,16±8,12	46,03±8,73	45,15±7,92
																			11,28±2,92					
55-59	2,95	2,32	2%	16,3%	81,7%	4%	14,3%	81,7%	5,1%	13,3%	81,6%	33,3%	66,7%	53,84%	46,16%	12,24%	30,61%	57,15%	11,26±3,04	11,35±2,34	42,84±7,56	41,32±9,03	49,78±9,27	49,14±8,43
																			11,32±2,58					
60-64	2,53	3,58	0%	19,1%	80,9%	1,1%	16,8%	82,1%	5,6%	16,9%	77,5%	29,73%	70,27%	59,6%	40,4%	23,6%	27%	49,4%	11,96±2,51	12,48±1,71	49,71±5,33	49,55±6,14	52,12±4,33	51,87±5,09
																			12,26±2,08					
Старше 65	2,32	6,75	3,8%	15,15%	81,05%	0,76%	13,6%	85,64%	3,8%	12,9%	87,1%	43,24%	56,76%	56,84%	43,16%	22,72%	29,5%	47,78%	13,06±2,53	12,61±2,45	53,08±3,28	54,11±4,67	56,41±3,12	56,32±4,01
																			12,74±2,48					

**Таблица 14. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в группе контроля**

Возрастная группа, годы	Средний паспортный возраст в группе, лет	АД в группе, %		ОХ, %			ЛПВП, %				ЛПНП, %		ИМТ, %		СРПВ кф, м/с	Индекс аугментации, %	цПД, мм ртст
		<130	130-139	<4	4-4,99	≥5	м		ж		<3	≥3	18-24,9	≥25			
							<1	≥1	<1,2	≥1,2							
40-49	44,45±2,5	33,3%	3,3%	0%	16,7%	20%	0%	13,3%	20%	3,3%	30%	6,6%	33,3%	3,3%	6,09±0,94	4,54±1,86	35,82±4,04
50-54	52,7±1,25	10%	13,3%	0%	20%	3,3%	0%	3,3%	3,3%	16,7%	16,7%	6,6%	16,7%	6,6%	6,57±0,78	6,76±2,31	38,13±5,11
55-59	56,6±1,14	10%	6,6%	0%	13,3%	3,3%	0%	3,3%	3,3%	10%	10%	6,6%	13,3%	3,3%	7,32±1,33	10,2±3,22	41,03±4,63
60-64	62,2±0,84	10%	6,6%	0%	10%	6,6%	3,3%	10%	3,3%	0%	10%	6,6%	3,3%	13,3%	7,93±1,56	18±4,31	45,12±5,03
Старше 65	67,5±0,7	3,3%	3,3%	0%	3,3%	3,3%	0%	0%	3,3%	3,3%	6,6%	0%	6,6%	0%	8,45±1,11	23,78±5,32	47,54±6,31

Корреляционная связь была обнаружена также между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,31$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,14$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,38$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет связь между уровнем САД и СРПВкф стала менее выраженной у мужчин ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), но сохранялась на прежнем уровне у женщин ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ). При этом связь между уровнем САД и параметрами центральной гемодинамики (ИА и цПД) начала возрастать как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,19$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,22$ ,  $p<0,05$  соответственно). Была обнаружена связь между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД у мужчин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,28$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,18$ ,  $p<0,05$  соответственно). В данной возрастной группе появилась связь между уровнем ЛПНП и ИА у мужчин ( $r=0,13$ ,  $p<0,05$ ), у женщин ( $r=0,09$ ,  $p<0,05$ ), однако связь между уровнем ЛПНП и СРПВкф, цПД оставалась статистически незначимой. Между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА и цПД обратная связь усилилась у мужчин ( $r=-0,24$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,27$ ,  $p<0,05$  соответственно) и женщин ( $r=-0,19$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,25$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между ИМТ и СРПВкф стала снижаться у мужчин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ), а у женщин оставалась на прежнем уровне ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ). Связь между ИМТ и ИА, цПД сохранялась на прежнем уровне как у мужчин ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,16$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,36$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет связь между уровнем САД и СРПВкф сохранялась на прежнем уровне у мужчин ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), но сила ее стала снижаться у женщин ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ). При этом связь между уровнем САД и ИА, цПД продолжала усиливаться как у мужчин ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,25$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,27$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД сохранялась на прежнем уровне как у мужчин ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,19$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,16$ ,  $p<0,05$  соответственно). В данной возрастной группе прослеживается связь между



уровнем ЛПНП и СРПВкф, ИА, цПД у мужчин ( $r=0,08$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,15$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,11$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,12$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,13$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,12$ ,  $p<0,05$  соответственно). Между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА, цПД обратная связь сохраняется как у мужчин ( $r= -0,26$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,29$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r= -0,18$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,26$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД сохранялась на прежнем уровне как у мужчин ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,33$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет связь между уровнем САД и СРПВкф была слабой у мужчин ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ) и стала уменьшаться у женщин ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ). При этом связь между уровнем САД и ИА, цПД продолжала увеличиваться как у мужчин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,3$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД уменьшилась до незначимой, как у мужчин ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,08$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,07$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,13$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,15$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между уровнем ЛПНП и СРПВкф, ИА, цПД оставалась слабой как у мужчин ( $r=0,07$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,13$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,09$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,09$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,15$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,06$ ,  $p<0,05$  соответственно). Между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА, цПД обратная связь увеличилась как у мужчин ( $r= -0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,32$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r= -0,27$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,3$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД сохранялась на прежнем уровне как у мужчин ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,32$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе пациентов с МС старше 65 лет связь между уровнем САД и СРПВкф уменьшалась как у мужчин ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ), так и у женщин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ). Связь между уровнем САД и ИА, цПД не изменилась у мужчин ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,32$ ,  $p<0,05$  соответственно), а у женщин увеличилась ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ,

$r=0,39$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД продолжала уменьшаться как у мужчин ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,03$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,04$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,09$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,11$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между ЛПНП и СРПВкф, ИА, цПД оказалась недостоверной. Между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА, цПД обратная связь сохранилась на прежнем уровне как у мужчин ( $r= -0,36$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,33$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r= -0,25$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,28$ ,  $p<0,05$  соответственно). Связь между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД росла как у мужчин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,43$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,42$ ,  $p<0,05$  соответственно).

При анализе группы контроля у 100% лиц СРПВкф была  $<10$  м/с, отмечалось её отчетливое увеличение с возрастанием паспортного возраста. Аналогичная зависимость выявлена и для показателей центральной гемодинамики (ИА и цПД): сильная корреляционная связь между паспортным возрастом и СРПВкф ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ), менее значимая - между паспортным возрастом и ИА, ПД ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,38$ ,  $p<0,05$  соответственно). Было показано корреляционное взаимодействие между уровнем САД и СРПВкф ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ), а также между уровнем САД и ИА, цПД ( $r=0,12$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,08$ ,  $p<0,05$ ). Связь между уровнями ОХ, ЛПНП, ЛПВП и СРПВкф, ИА, цПД была статистически незначимой в данной группе. Между показателем ИМТ и СРПВкф была выявлена связь ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ), но статистически незначимая между ИМТ и ИА, цПД. При проведении корреляционного анализа при стратификации данных лиц на возрастные группы все данные получились недостоверными из-за малой выборки в каждой возрастной группе.

## **Взаимосвязь сосудистого возраста с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС и в группе контроля**

В ходе диссертационного исследования проведен корреляционный анализ между сосудистым возрастом и параметрами сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (ИА, цПД) у пациентов с МС (таблица 15) и в группе контроля (таблица 16).

В группе пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет была обнаружена связь между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф как у мужчин ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ), так и у женщин ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ). Менее сильная связь была обнаружена между СВ и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,42$ ,  $p<0,05$  соответственно) и женщин ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,36$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет связь между СВ, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф сохранялась у мужчин ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ) и возросла у женщин ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ). Сила связи между СВ и ИА, а также цПД увеличилась как у мужчин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,45$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,39$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет связь между СВ, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф усилилась у мужчин ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ) и продолжала расти у женщин ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ). Связь между СВ и ИА, цПД увеличилась у мужчин ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,49$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,44$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет связь между СВ, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф стала сильной как у мужчин ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ), так и у женщин ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ). Связь между СВ и ИА, цПД продолжала усиливаться у мужчин ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,52$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,51$ ,  $p<0,05$  соответственно).

**Таблица 15. Взаимосвязь сосудистого возраста с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом**

Возрастная группа пациентов, годы	Средний паспортный возраст в группе, лет				Средний сосудистый возраст в группе (SCORE), лет				Средний сосудистый возраст в группе (Framingham), лет				Средняя СРПВкф в группе, м/с		Средний ИА в группе, %		Среднее цПД, мм ртст	
	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж	км	нм	кж	нж	м	ж	м	ж	м	ж
40-49	45,53 ±3,46	43,7 8±3, 14	40	45,6 ±3,3 3	49,5 3±2, 29	43,4 ±1,5 2	46,3 ±1,6	42,9 ±1,5 2	74,1 4±8, 91	57, 1±7, 9	83±3 ,2	68,8 ±8,3	10,9 ±3,2 4	10,7 7±2, 19	21,95±9 ,07	24,84± 8,51	41,26± 9,22	40,97± 9,27
50-54	51,65 ±1,32	51,9 ±1,3	52,5 ±1,3	51,6 4±1, 32	59,9 ±7,4 7	54,1 7±6	58,2 5±1, 5	59,9 ±7,5	81,6 9±5, 4	70, 6±6	82,5 4±4, 91	81,7 ±5,4	11,1 7±2, 46	11,1 5±2, 53	30,43±7 ,32	29,16± 8,12	46,03± 8,73	45,15± 7,92
55-59	57,07 ±1,59	57,4 2±1, 21	57,3 ±1,5	57,2 ±1,3 5	68,8 4±4, 9	60,9 ±3,2	63,7 2±3, 95	59,8 ±2,3 9	>85	79, 44± 6,4 6	>85	>85	11,2 6±3, 04	11,3 5±2, 34	42,84±7 ,56	41,32± 9,03	49,78± 9,27	49,14± 8,43
60-64	62,41 ±1,44	62,1 6±1, 46	61,9 ±1,4	61,8 2±1, 33	77,4 ±4,1 4	65,2 8±3, 67	70,4 ±3,9	64,7 7±3, 3	>85	80, 36± 5,7 6	>85	>85	12,1 4±2, 51	12,4 8±1, 71	49,71±5 ,33	49,55± 6,14	52,12± 4,33	51,87± 5,09
Старше 65	70,36 ±5,4	72±4 ,6	69,7 ±3,5 5	71,3 ±3,8 6	84,1 8±4, 11	71,9 ±4,2	78,0 3±4, 96	71,5 3±3, 7	>85	>85	>85	>85	13,0 6±2, 53	12,6 1±2, 45	53,08±3 ,28	54,11± 4,67	56,41± 3,12	56,32± 4,01

Примечание: км – курящие мужчины, нм – некурящие мужчины, кж – курящие женщины, нж – некурящие женщины

**Таблица 16. Взаимосвязь показателей паспортного и сосудистого возраста с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в группе контроля**

Возрастная группа, годы	Средний паспортный возраст, лет	Средний сосудистый возраст в группе (SCORE), лет	Средний сосудистый возраст в группе (FRAM), лет	Средний показатель СРПВкф в группе, м/с	Средний показатель индекса аугментации в группе, %	Средний показатель цПД в группе, мм ртст
40-49	44,45±2,5	40,2±1,2	45,1±2,3	6,09±0,94	4,54±1,86	35,82±4,04
50-54	52,7±1,25	53,4±1,3	54,6±1,2	6,57±0,78	6,76±2,31	38,13±5,11
55-59	56,6±1,14	55,6±1,4	57,1±1,3	7,32±1,33	10,2±3,22	41,03±4,63
60-64	62,2±0,84	61,4±0,9	63,1±1,1	7,93±1,56	18±4,31	45,12±5,03
Старше 65	67,5±0,7	67,4±0,6	68,4±1,3	8,45±1,11	23,78±5,32	47,54±6,31

В группе пациентов с МС в возрасте старше 65 лет связь между СВ и СРПВкф оставалась сильной у мужчин ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ), но менее значима у женщин ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ). Связь между СВ и ИА, цПД была максимально сильной в данной группе как у мужчин ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,67$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и у женщин ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,56$ ,  $p<0,05$  соответственно).

В группе контроля была обнаружена сильная связь между СВ, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ). Была обнаружена связь между СВ и ИА ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), а также между СВ и цПД ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ). При проведении корреляционного анализа после стратификации данных лиц на возрастные группы все данные получились недостоверными из-за малой выборки в каждой возрастной группе.

### **Влияние СД 2 типа на сосудистый возраст и параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики**

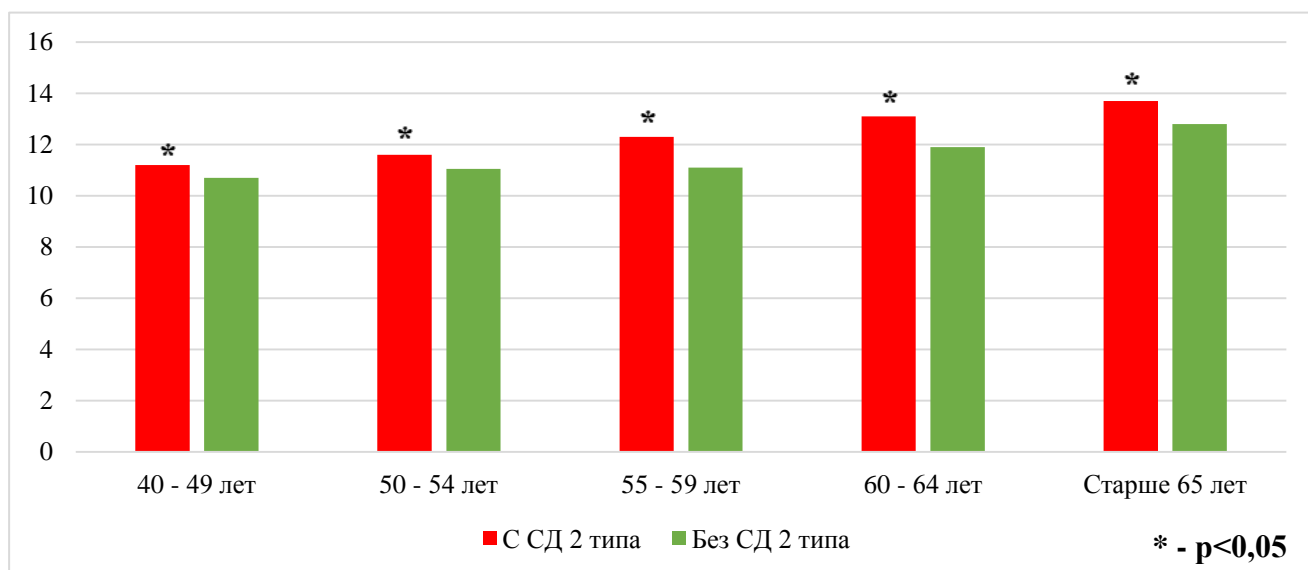
СД 2 типа не увеличивает сосудистый возраст у пациентов с МС при расчете с помощью модифицированной шкалы SCORE, так как алгоритм не учитывает данный параметр. Однако при расчете с помощью алгоритма Framingham происходит увеличение сосудистого возраста у мужчин в диапазоне от 9 до 12 лет, а у женщин на 12-16 лет.

К сожалению, установить связь между наличием СД 2 типа и параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики при стратификации пациентов по полу и возрасту не удалось из-за малого размера выборки. Но при стратификации пациентов только на возрастные группы получены следующие данные:

1. В возрасте от 40 до 49 лет у пациентов с МС и СД 2 типа средняя СРПВкф ( $11,2\pm 1,3$ ) больше на 4,46% ( $p<0,05$ ), чем у пациентов с МС без СД 2 типа ( $10,7\pm 2,4$ ), ИА и цПД на 3,7% и 6,2% соответственно;

2. В возрасте от 50 до 54 лет у пациентов с МС и СД 2 типа средняя СРПВкф ( $11,6 \pm 0,9$ ) больше на 4,74% ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с МС без СД 2 типа ( $11,05 \pm 2,1$ ), ИА и цПД на 4,8% и 7,3% соответственно;
3. В возрасте от 55 до 59 лет у пациентов с МС и СД 2 типа средняя СРПВкф ( $12,3 \pm 1,1$ ) больше на 9,76% ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с МС без СД 2 типа ( $11,1 \pm 2,7$ ), ИА и цПД на 5,3% и 7,8% соответственно;
4. В возрасте от 60 до 64 лет у пациентов с МС и СД 2 типа средняя СРПВкф ( $13,1 \pm 0,7$ ) больше на 9,16% ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с МС без СД 2 типа ( $11,9 \pm 1,8$ ), ИА и цПД на 5,7% и 8,1% соответственно;
5. В возрасте старше 65 лет у пациентов с МС и СД 2 типа средняя СРПВкф ( $13,7 \pm 1,4$ ) больше на 6,57% ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с МС без СД 2 типа ( $12,8 \pm 2,35$ ), ИА и цПД на 4,4% и 6,6% соответственно.

Взаимосвязь СД 2 типа с СРПВкф представлена на рисунке 6.



**Рисунок 6. Взаимосвязь СД 2 типа со скоростью распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке.**

В ходе проведенного корреляционного анализа у пациентов в возрасте от 40 до 49 лет мы обнаружили следующие значимые корреляционные связи:

1) между САД и СРПВкф как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,71$ ,  $p<0,05$  соответственно);

2) между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА и цПД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,24$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,14$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$  соответственно);

3) между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА и цПД обратная связь была обнаружена и у мужчин, и у женщин ( $r= -0,19$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,27$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,24$ ,  $p<0,05$  и  $r= -0,12$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,2$ ,  $p<0,05$  соответственно);

4) между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,31$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,14$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,38$ ,  $p<0,05$  соответственно);

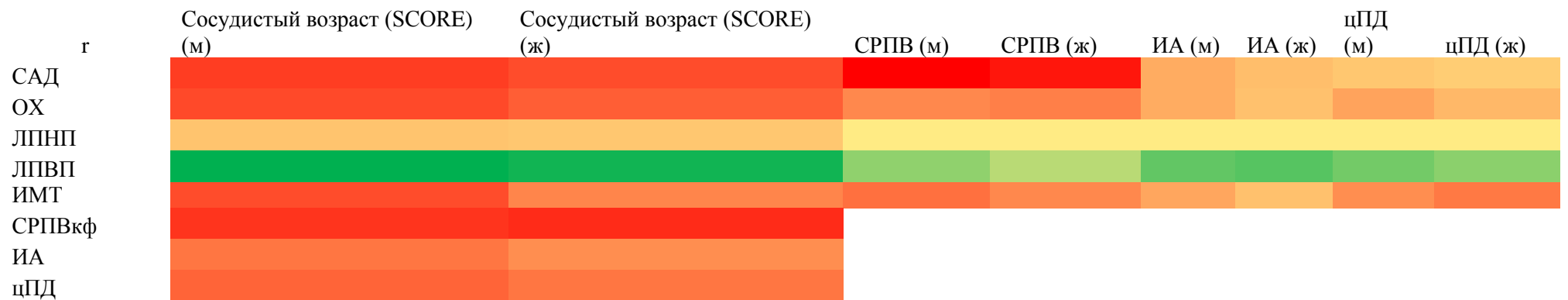
5) между СВ, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф как у мужчин ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ), так и у женщин ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ );

6) между СВ и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,42$ ,  $p<0,05$  соответственно) и женщин ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,36$ ,  $p<0,05$  соответственно);

7) между СВ и САД, ОХ у мужчин и женщин ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,54$ ,  $p<0,05$  против  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,47$ ,  $p<0,05$  соответственно), ИМТ у мужчин ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ).

Сила корреляционных связей между классическими факторами риска и параметрами сосудистого возраста, сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у лиц в возрасте от 40 до 49 лет представлены на рисунке 7.





Шкала силы корреляционной связи

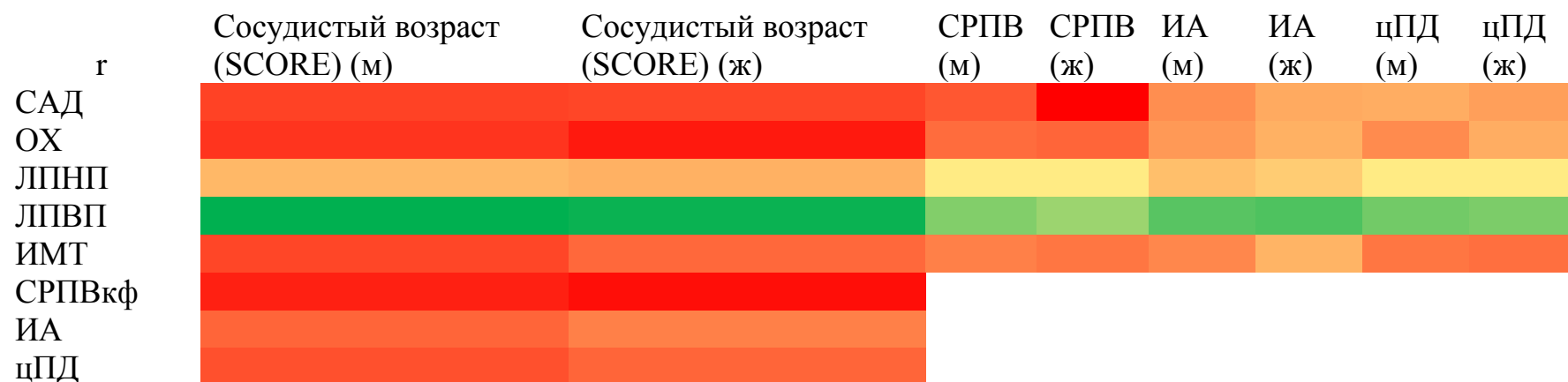


**Рисунок 7. Корреляционные связи между сердечно-сосудистыми факторами риска, параметрами сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистым возрастом в группе пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет.**

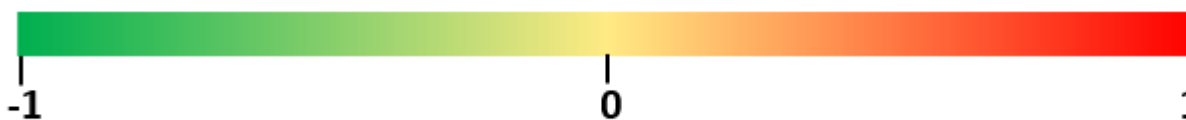
У пациентов в возрасте от 50 до 54 лет в ходе исследования были обнаружены следующие значимые корреляционные связи:

1. между уровнем САД и СРПВкф у мужчин ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ );
2. между уровнем САД и параметрами центральной гемодинамики (ИА и цПД) как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,19$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,22$ ,  $p<0,05$  соответственно);
3. между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД у мужчин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,28$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,18$ ,  $p<0,05$  соответственно);
4. между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА и цПД обратная связь у мужчин ( $r= -0,24$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,27$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r= -0,19$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,25$ ,  $p<0,05$  соответственно);
5. между ИМТ и СРПВкф у мужчин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ );
6. между ИМТ и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,16$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,36$ ,  $p<0,05$  соответственно);
7. между СВ, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф у мужчин ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ );
8. между СВ и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,45$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,39$ ,  $p<0,05$  соответственно);
9. между СВ и САД, ОХ, ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,49$ ,  $p<0,05$  против  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,47$ ,  $p<0,05$  соответственно), ИМТ у мужчин ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ).

Сила корреляционных связей между классическими факторами риска и параметрами сосудистого возраста, сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у лиц в возрасте от 50 до 54 лет представлены на рисунке 8.



Шкала силы корреляционной связи

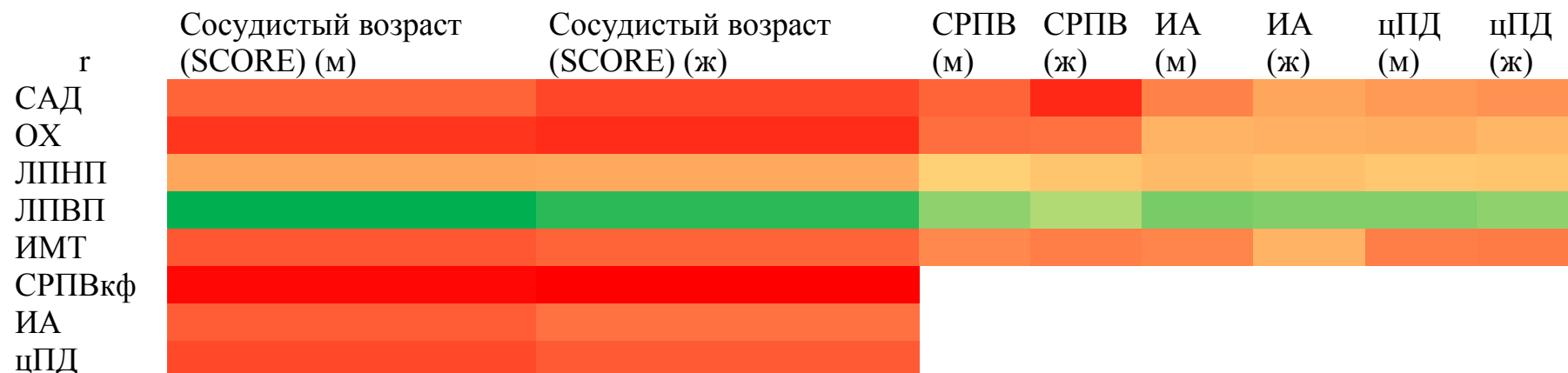


**Рисунок 8. Корреляционные связи между сердечно-сосудистыми факторами риска, параметрами сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистым возрастом в группе пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет.**

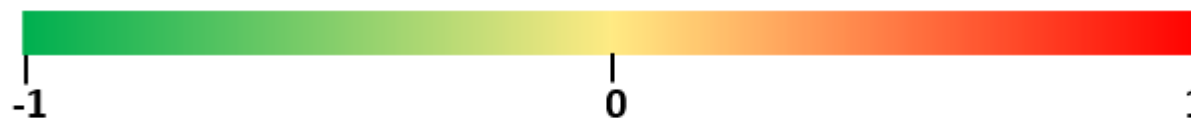
У пациентов в возрасте от 55 до 59 лет в ходе исследования были обнаружены следующие значимые корреляционные связи:

1. между уровнем САД и СРПВкф у мужчин ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ );
2. между уровнем САД и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,25$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,27$ ,  $p<0,05$  соответственно);
3. между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД у мужчин ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,19$ ,  $p<0,05$  соответственно) у женщин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,16$ ,  $p<0,05$  соответственно);
4. между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА, цПД обратная связь у мужчин ( $r= -0,26$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,29$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r= -0,18$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,26$ ,  $p<0,05$  соответственно);
5. между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД у мужчин ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,33$ ,  $p<0,05$  соответственно) у женщин ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,17$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно);
6. между СВ, рассчитанного по алгоритму SCORE, и СРПВкф у мужчин ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ );
7. между СВ и ИА, цПД увеличилась у мужчин ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,49$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,44$ ,  $p<0,05$  соответственно);
8. между СВ и ОХ, ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,59$ ,  $p<0,05$  против  $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,49$ ,  $p<0,05$  соответственно), ИМТ у мужчин ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), САД у женщин ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ).

Сила корреляционных связей между классическими факторами риска и параметрами сосудистого возраста, сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у лиц в возрасте от 55 до 59 лет представлены на рисунке 9.



Шкала силы корреляционной связи

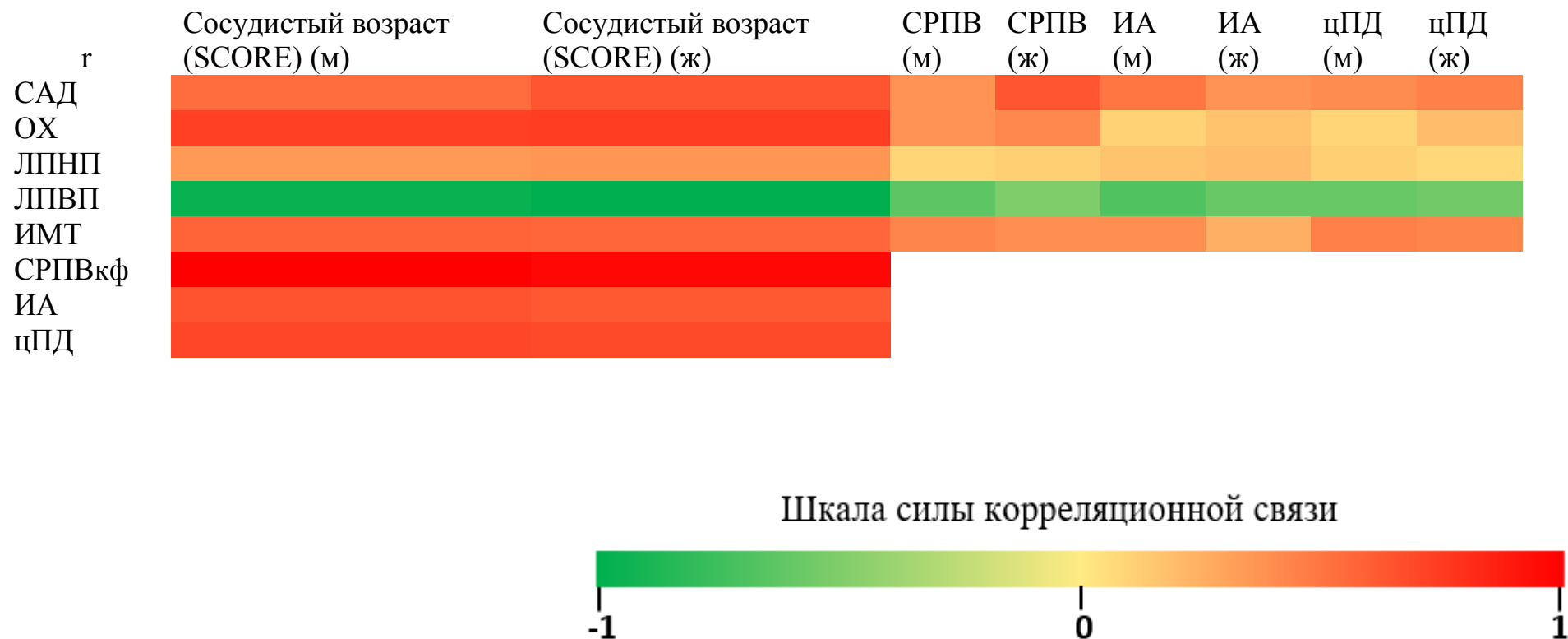


**Рисунок 9. Корреляционные связи между сердечно-сосудистыми факторами риска, параметрами сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистым возрастом в группе пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет.**

У пациентов в возрасте от 60 до 64 лет в ходе исследования были обнаружены следующие значимые корреляционные связи:

1. между уровнем САД и СРПВкф у мужчин ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ );
2. между уровнем САД и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,3$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно);
3. между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД у мужчин ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,08$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,07$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,13$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,15$ ,  $p<0,05$  соответственно);
4. Между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА, цПД обратная связь у мужчин ( $r= -0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,32$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r= -0,27$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,3$ ,  $p<0,05$  соответственно);
5. между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД у мужчин ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,34$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,32$ ,  $p<0,05$  соответственно);
6. между СВ, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф у мужчин ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ );
7. между СВ и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,52$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,51$ ,  $p<0,05$  соответственно);
8. между СВ и ОХ, ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,52$ ,  $p<0,05$  против  $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,54$ ,  $p<0,05$  соответственно), САД у женщин ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ).

Сила корреляционных связей между классическими факторами риска и параметрами сосудистого возраста, сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у лиц в возрасте от 60 до 64 лет представлены на рисунке 10.



**Рисунок 10.** Корреляционные связи между сердечно-сосудистыми факторами риска, параметрами сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистым возрастом в группе пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет.

У пациентов в возрасте старше 65 лет в ходе исследования были обнаружены следующие значимые корреляционные связи:

1. между уровнем САД и СРПВкф уменьшалась как у мужчин ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ), так и у женщин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ );
2. между уровнем САД и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,32$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,39$ ,  $p<0,05$  соответственно);
3. между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА, цПД у мужчин ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,03$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,04$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,09$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,11$ ,  $p<0,05$  соответственно);
4. между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА, цПД обратная связь у мужчин ( $r= -0,36$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,33$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r= -0,25$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r= -0,28$ ,  $p<0,05$  соответственно);
5. между ИМТ и СРПВкф, ИА и цПД у мужчин ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,43$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,42$ ,  $p<0,05$  соответственно).
6. между СВ и СРПВкф у мужчин ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ );
7. между СВ и ИА, цПД у мужчин ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,67$ ,  $p<0,05$  соответственно) и у женщин ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,56$ ,  $p<0,05$  соответственно);
8. между СВ и ОХ, ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,5$ ,  $p<0,05$  против  $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,51$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Сила корреляционных связей между классическими факторами риска и параметрами сосудистого возраста, сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у лиц в возрасте старше 65 лет представлены на рисунке 11.





Многомерный регрессионный анализ показал, что СРПВкф, цПД, ИА, САД, ОХ, ЛПВП и ИМТ являются независимыми детерминантами сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, при чем с ЛПВП эта связь обратная, с остальными параметрами – прямая.

Исследование показало, что в разные возрастные периоды компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании раннего сосудистого старения. Так, у мужчин с МС в возрасте от 40 до 49 лет основными предикторами повышения сосудистого возраста являются АГ, ожирение и гиперлипидемия (ОХ) в равной степени; у женщин только АГ и гиперлипидемия (ОХ). У мужчин с МС в возрасте от 50 до 54 лет свою роль сохраняют ожирение и дислипидемия (ОХ, ЛПВП), при этом роль АГ становится менее значимой; у женщин сохраняется влияние АГ и дислипидемии (ОХ, ЛПВП). У мужчин с МС в возрасте от 55 до 59 лет основной вклад в повышение сосудистого возраста делает дислипидемия (ОХ, ЛПВП), при этом влияние ожирения становится менее выраженным, а роль АГ исчезает; у женщин сохраняется роль АГ и дислипидемии (ОХ, ЛПВП), но последняя вносит больший вклад. В возрасте от 60 до 64 лет при МС ключевой вклад в повышение сосудистого возраста у мужчин делает дислипидемия (ОХ, ЛПВП), однако влияний АГ и ожирения не обнаруживается; у женщин сохранится роль дислипидемии (ОХ, ЛПВП), а роль АГ продолжает уменьшаться. У лиц с МС старше 65 лет ключевой детерминантой раннего сосудистого старения становится дислипидемия (ОХ, ЛПВП) как у мужчин, так и у женщин.

Стоит отметить, что корреляционная связь между уровнем САД и СРПВкф была наиболее сильной у пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет, а затем с увеличением паспортного возраста уменьшалась. Однако, связь между уровнем САД и параметрами центральной гемодинамики (цПД и ИА) усиливалась с возрастом, особенно после 50 лет. Сила корреляционной связи между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА и цПД увеличивалась в промежутке от 40 до 59 лет, а после 60 лет стала постепенно снижаться. Сила обратной корреляционной связи между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА и цПД росла с увеличением паспортного возраста. Наиболее сильной корреляционной связью между ИМТ и СРПВкф была

зарегистрирована у мужчин в возрасте от 40 до 49 лет ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ). У женщин и мужчин других возрастных групп корреляционная связь между ИМТ и СРПВкф, цПД и ИА была относительно равной, но ниже, чем у мужчин в возрасте от 40 до 49 лет. Сильная корреляционная связь между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф прослеживалась во всех возрастных группах. Однако корреляционная связь между СВ и ИА, цПД увеличивалась с возрастом, достигнув максимальной силы у лиц старше 65 лет.

Диссертационное исследование показало, что в разные возрастные периоды классические факторы ССР имеют различный удельный вес в формировании сосудистой жесткости. Так, у лиц с МС в возрасте от 40 до 49 лет основными предикторами повышения СРПВкф являются АГ и ожирение. У лиц с МС в возрасте от 50 до 54 лет – ожирение и гиперлипидемия, при этом роль АГ продолжает быть очень значимой у женщин, но теряет свою роль у мужчин. У пациентов с МС от 55 до 59 лет ожирение, АГ и гиперлипидемия относительно в равной степени влияют на развитие сосудистой жесткости, однако роль АГ у женщин выходит на первый план. В возрасте от 60 до 64 лет при МС ключевой вклад в повышение сосудистой жесткости остается за возрастом, в то время как роль АГ, ожирения и гиперлипидемии сохраняются, но приобретают меньшую значимость, чем в предыдущих группах. У лиц с МС старше 65 лет основными детерминантами сосудистой жесткости являются возраст и ожирение, роль АГ и гиперлипидемии становится наименьшей среди групп.

Таким образом, в возрасте до 65 лет при МС определяющими сосудистую жесткость и раннее сосудистое старение выступают потенциально модифицируемые метаболические факторы риска (в первую очередь, ожирение и дислипидемия) и АГ. Фактор возраста (паспортного возраста) ожидаемо наиболее весомый вклад в сосудистую жесткость вносит у пациентов старшей возрастной группы (более 60 лет), но при сохранении значимого влияния ожирения и АГ. Значит, превентивными механизмами для раннего сосудистого старения при МС ожидаемо следует считать антигипертензивную и гиполипидемическую терапию.

**ГЛАВА 4****ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ НА СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ, ПАРАМЕТРЫ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

В исследование было включено 100 пациентов (41 мужчина и 59 женщин, средний паспортный возраст  $51,4 \pm 10,2$  лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., без СД 2 типа, в возрасте от 40 лет, никогда не принимавших метформин, с сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, на  $\geq 3$  года больше паспортного.

Пациенты данной группы продолжали принимать назначенную ранее гипотензивную, гиполипидемическую терапию на протяжении всего исследования без её коррекции и изменения.

Всем пациентам, которые соответствовали критериям включения в исследование, перед экспериментальным этапом было проведено дообследование в объеме: импедансометрия с определением удельного веса жировой ткани и висцерального жира в общей массе тела, определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровня провоспалительных маркеров (вчСРБ) и адипокинов (лептин), «печеночные пробы» (АЛТ, АСТ), уровень креатинина с определением СКФ (СКД-ЕРІ), а также УЗДГ БЦА с измерением ТИМ сонной артерии.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, а также уровень офисного САД, ЭКГ, биоимпедансометрия, а также физикальные данные подвергались контролю на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделях исследования. Показатели других инструментальных исследований отслеживались только в начале клинического исследования и спустя 24 недели.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, имеющие ХБП 3б стадии и более, повышение уровня печеночных трансаминаз, более чем в 2 раза от верхней границы референсного интервала, с предшествующей терапией системными глюкокортикоидами менее чем за 3 месяца до включения, а также с наличием других противопоказаний к применению метформина, указанных в инструкции к его применению.

Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров (1200-1800 ккал/сутки, расчет суточной калорийности рациона проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ (1998 г.), для каждого пациента индивидуально), также были даны рекомендации по расширению объема физической активности (ходьба по 30-45 мин ежедневно).

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

Пациентам группы 1 (22 мужчины и 28 женщин, средний возраст  $51,3 \pm 10,3$  лет) на 24 недели был назначен метформин 1000 мг 2 раза в сутки в течение всего периода исследования (Глюкофаж®, Merck Sante). Начальная доза метформина составила 1000 мг/сут (1 таблетка во время ужина). Через неделю, согласно инструкции, доза препарата была увеличена до 2000 мг/сут (вторая таблетка назначалась утром во время завтрака). Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациентов вплоть до конца исследования.

Пациенты, у которых на протяжении 24 недель терапию МС проводили путем изменения образа жизни без фармакотерапевтической коррекции, составили группу сравнения (19 мужчин и 31 женщина, средний возраст  $51,5 \pm 10,1$  лет).

**Таблица 17. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.**

<b>Показатель</b>	<b>Метформин (n=50) (M±m)</b>	<b>Группа сравнения (n=50) (M±m)</b>
<b>Паспортный возраст, лет</b>	51,3±10,3	51,5±10,1
<b>Гендерный состав (м/ж)</b>	22/28	19/31
<b>САД офисное, мм рт. ст.</b>	138,4±4,2	139,1±5,4
<b>ОХ, ммоль/л</b>	5,6±1,2*	5,4±0,9*
<b>Сосудистый возраст (SCORE), лет</b>	56,7±11,2*	55,3±10,6*
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	3,9±1,1*	3,7±0,8*
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	0,9±0,2*	0,9±0,3*
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	30,2±2,8*	29,7±3,1*
<b>НОМА-IR, мкЕд/мл</b>	4,7±1,4*	4,4±1,2*
<b>% жировой ткани</b>	34,4±5,7*	34,7±5,4*
<b>% висцерального жира</b>	11,4±1,1*	11,6±1,4*
<b>Лептин, нг/мл</b>	43,5±19,4	42,2±20,3
<b>вчСРБ, мг/л</b>	1,90±0,8*	1,91±1,09
<b>СРПВкф, м/с</b>	11,68±2,3*	11,06±2,7*
<b>ИА, %</b>	39,7±7,2	39,1±7,8
<b>цПД, мм. рт. ст.</b>	48,4±6,8	48,1±7,3
<b>Примечание:</b>		
<b>*- p&lt;0,05, статистически значимые отклонения от нормы</b>		

Как видно из таблицы 17, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по сравниваемым показателям.

Завершили исследование все 100 пациентов, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

### Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения

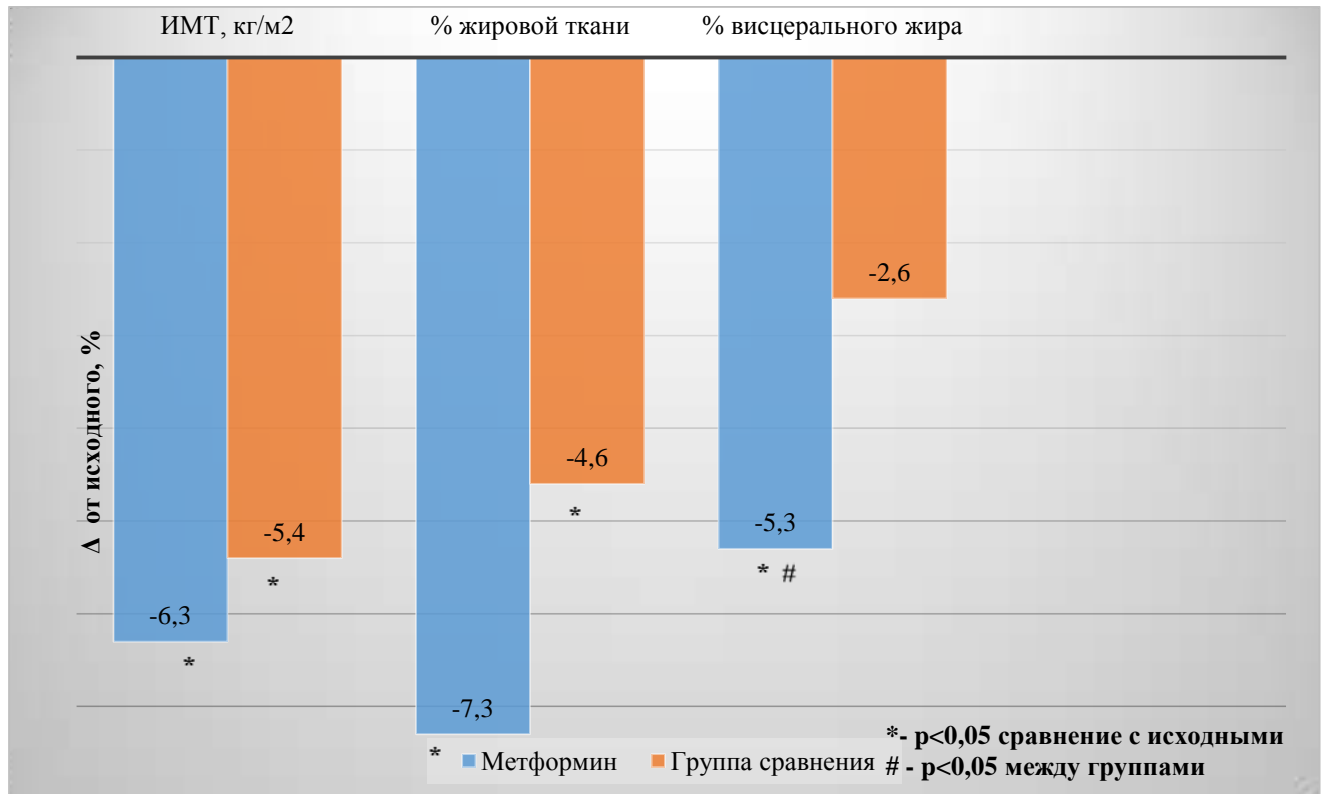
В таблице 18 представлена динамика ИМТ, % жировой ткани и висцерального жира в сравниваемых группах.

**Таблица 18. Динамика антропометрических показателей в сравниваемых группах**

Показатель	Метформин (n=50) (M±m)			Группа сравнения (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	30,2±2,8	28,3±2,9	-6,3*	29,7±3,1	28,1±3,2	-5,4*
<b>% жировой ткани</b>	34,4±5,7	31,9±4,8	-7,3*	34,7±5,4	33,1±5,1	-4,6*
<b>% висцерального жира</b>	11,4±1,1	10,8±1,2	-5,3*#	11,6±1,4	11,3±1,1	-2,6
Примечание: *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями #- p<0,05 различие между группами						

Как видно из представленных данных, в группах метформина и сравнения снижение ИМТ составило 6,3% и 5,4% соответственно, что достоверно ниже по сравнению с исходными данными (p<0,05). Однако снижение ИМТ и % жировой ткани на монотерапии метформином статистически незначимо превосходило таковое в группе контроля. Монотерапия метформином статистически значимо превосходила группу контроля в снижении % висцерального жира (p<0,05). Выявленное снижение антропометрических показателей в обеих группах, тем не менее, подтверждает эффективность мероприятий, направленных на изменение образа жизни, в борьбе с ожирением.

Динамика антропометрических показателей в сравниваемых группах отражена на рисунке 12.



**Рисунок 12. Динамика антропометрических показателей в сравниваемых группах через 24 недели от начала исследования, %.**

### Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

В таблице 19 представлена динамика биохимических показателей крови в сравниваемых группах.

**Таблица 19. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения**

Показатель	Метформин (n=50) (M±m)			Группа сравнения (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	$\Delta$ %	Исходно	24 недели	$\Delta$ %
ОХ, ммоль/л	5,6±1,2	5,15±0,8	-8*#	5,4±0,9	5,2±0,8	-3,7
ЛПНП,	3,9±1,1	3,6±1,2	-7,7*	3,7±0,8	3,5±1,1	-5,4

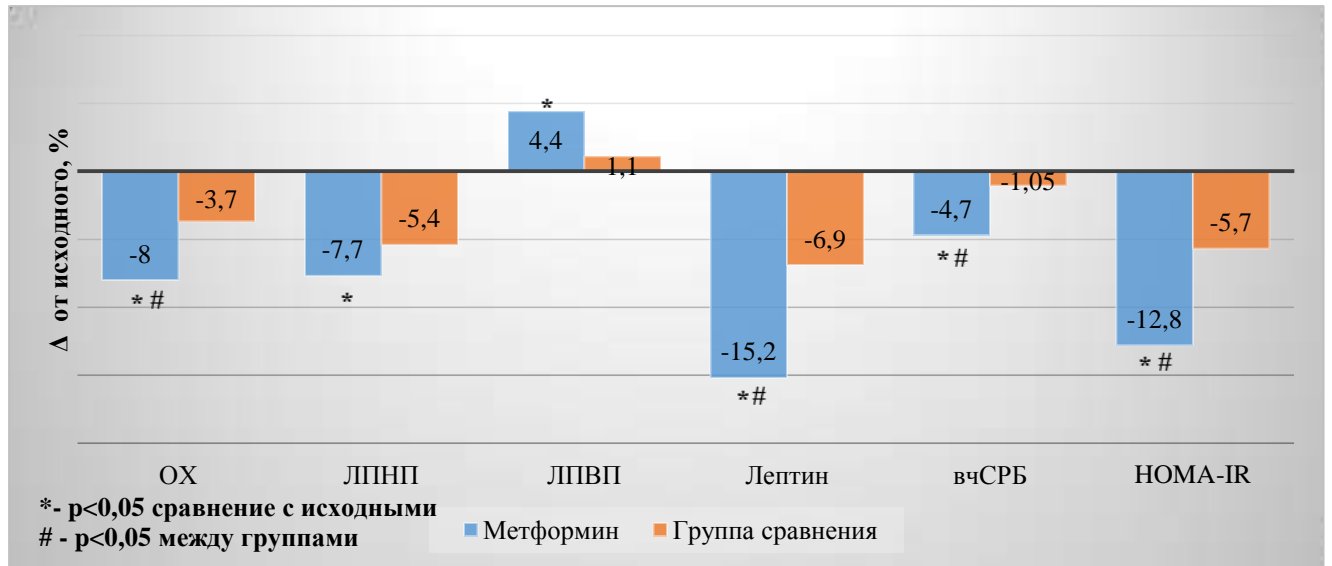


<b>ммоль/л</b>						
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	0,9±0,2	0,94±0,25	+4,4*	0,9±0,3	0,91±0,2	+1,1
<b>Лептин, нг/мл</b>	43,5±19,4	36,9±17,1	-15,2*#	42,2±20,3	39,3±18,2	-6,9
<b>вчСРБ, мг/л</b>	1,9±0,8	1,81±0,7	-4,7*#	1,91±1,1	1,89±0,9	-1,05
<b>НОМА-IR, мкЕд/мл</b>	4,7±1,4	4,1±1,1	-12,8*#	4,4±1,2	4,15±1,1	-5,7*
<b>Примечание:</b>						
*- <b>p&lt;0,05</b> в сравнении с исходными значениями						
#- <b>p&lt;0,05</b> различие между группами						

При анализе полученных результатов отмечено выраженное положительное влияние метформина на биохимические показатели крови. Через 24 недели терапии в группе метформина уровень ОХ снизился на 8%, что достоверно лучше ( $p<0,05$ ), чем в-группе сравнения (-3,7%). Уровень ЛПВП через 24 недели был достоверно ниже в группе метформина по сравнению с исходными значениями, однако статистически значимой разницы между исследуемыми группами не было выявлено. Уровень ЛПВП через 24 недели увеличился в группе терапии метформином на 4,4%, в группе сравнения на 1,1%. При этом увеличение уровня ЛПВП в группе терапии метформином было достоверно выше ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными значениями, но не достигало статистической значимости по сравнению с группой изменения образа жизни. Статистически значимое снижение уровня лептина было достигнуто в группе метформина (-15,2%) по сравнению с группой изменения образа жизни (-6,9%). Снижение уровня лептина было статистически достоверным и в группе изменения образа жизни по сравнению с исходными данными ( $p<0,05$ ). Снижение уровня вчСРБ было статистически значимым в группе метформина по сравнению с исходными данными и группой изменения образа жизни ( $p<0,05$ ). В группе сравнения

снижение уровня вчСРБ не достигло статистической значимости. Статистически значимое снижение индекса НОМА было достигнуто в обеих группах ( $p < 0,05$ ), но в группе терапии метформинем снижение уровня НОМА-IR было достоверно больше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Динамика биохимических показателей крови представлена на рисунке 13.



**Рисунок 13.** Динамика биохимических показателей крови в сравниваемых группах через 24 от начала исследования, %.

### Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, сосудистого возраста

В таблице 20 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, а также сосудистого возраста в сравниваемых группах.

**Таблица 20.** Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, сосудистого возраста

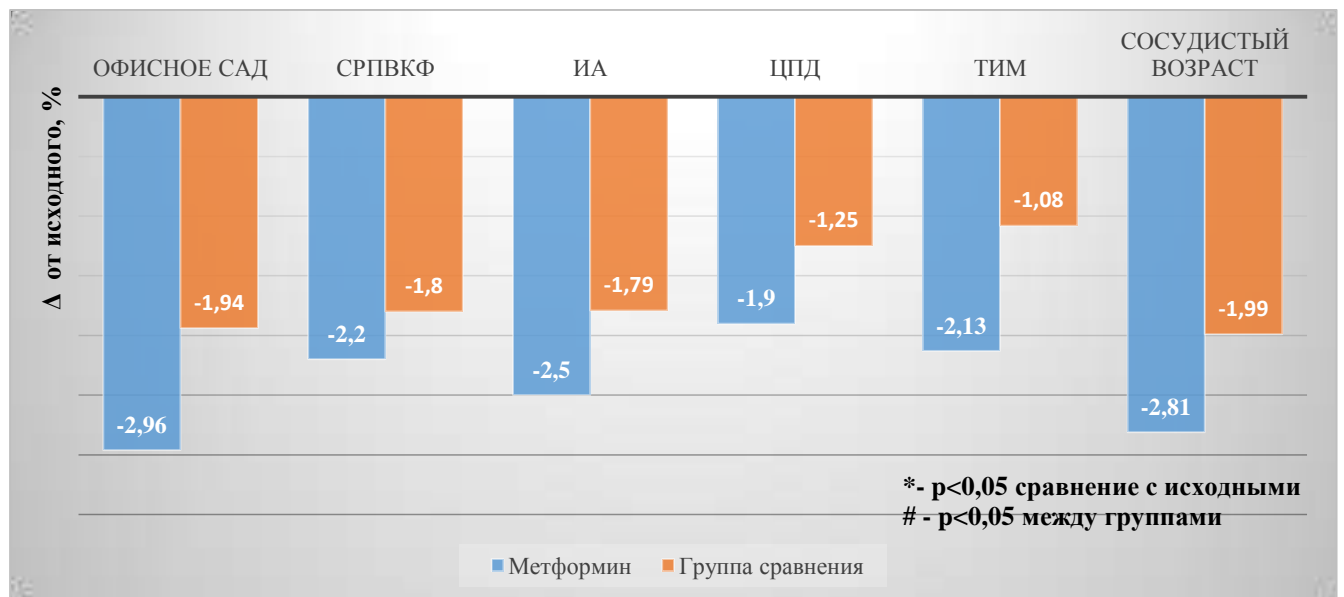
Показатель	Метформин (n=50) (M±m)			Группа сравнения (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %

<b>Офисное САД, мм рт. ст.</b>	138,4±4,2	134,3±5,1	-2,96	139,1±5,4	136,4±4,7	-1,94
<b>СРПВкф, м/с</b>	11,68±2,3	11,42±2,1	-2,2	11,06±2,7	10,86±2,4	-1,8
<b>ИА, %</b>	39,7±7,2	38,7±6,9	-2,5	39,1±7,8	38,4±7,4	-1,79
<b>цПД, мм рт. ст.</b>	48,4±6,8	47,5±5,9	-1,9	48,1±7,3	47,5±6,4	-1,25
<b>ТИМ, мм</b>	0,94±0,17	0,92±0,14	-2,13	0,92±0,21	0,91±0,19	-1,08
<b>Сосудистый возраст (SCORE)</b>	56,7±11,2	55,1±10,3	-2,81	55,3±10,6	54,2±9,4	-1,99
<b>Примечание:</b>						
*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями						
#- $p < 0,05$ различие между группами						

При анализе полученных результатов отмечается статистически незначимое снижение офисного САД в обеих группах по сравнению с исходными значениями. Достоверной разницы между группами выявлено не было. В группе терапии метформином не было выявлено статистически значимого снижения СРПВкф по сравнению с исходными значениями и группой сравнения ( $p < 0,05$ ). В группе терапии метформином не выявлено достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения ИА по сравнению с исходными данными и с группой изменения образа жизни ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения снижение ИА также было статистически не достоверным ( $p < 0,05$ ). Снижение цПД было статистически незначимым в группе терапии метформином как по сравнению с исходными данными ( $p > 0,05$ ), так и с группой сравнения ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения статистически значимого снижения цПД также зафиксировано не было. В группе терапии метформином было отмечено статистически незначимое снижение ТИМ по сравнению с исходными параметрами. В сравниваемых группах достоверной разницы в

снижении ТИМ выявлено не было. Сосудистый возраст снизился на 2,81% в группе терапии метформина, что оказалось статистически незначимо ( $p > 0,05$ ) по сравнению с группой изменения образа жизни и исходными данными. В группе сравнения сосудистый возраст снизился на 1,99%, что оказалось статистически незначимо по сравнению с исходными данными.

Динамика показателей сосудистой жесткости, центральной гемодинамики, офисного САД и сосудистого возраста представлены на рисунке 14.



**Рисунок 14. Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, сосудистого возраста через 24 недели от начала исследования, %.**

Анализ полученных данных позволил выявить следующее. Мероприятия по изменению образа жизни у пациентов с МС без СД 2 типа оказались сопоставимы с терапией метформином по способности эффективно снижать ИМТ и % содержания жировой ткани (в обеих группах наблюдалась сходная динамика указанных выше параметров). Но терапия метформином имеет целый ряд преимуществ перед немедикаментозной монотерапией по динамике таких ключевых показателей и спутников инсулинорезистентности, как уменьшение содержания висцерального жира (-5,3% в группе метформина против -3,6% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), индекса НОМА (-12,8% против -5,8% в группе

сравнения  $p < 0,05$ ), уровня лептина (-15,2% против -6,9% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), вчСРБ (-4,7% против -1,05%,  $p < 0,05$ ), ОХС (-8% против -3,7%,  $p < 0,05$ ).

Однако, не смотря на все вышеуказанные преимущества метформина, он не продемонстрировал статистически значимых отличий (по сравнению, как с исходными показателями, так и между группами) по влиянию на сосудистую жесткость (СРПВкф), параметры центральной гемодинамики (цПД и ИА) и сосудистый возраст. Немедикаментозная терапия также не обеспечила статистически значимых улучшений показателей сосудистой эластичности.

**ГЛАВА 5****ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНОМ НА СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ, ПАРАМЕТРЫ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

В исследование было включено 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин, средний паспортный возраст  $56,4 \pm 10,2$  лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., и СД 2 типа с недостижением целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub> у пациентов на момент включения  $\geq 7,5\%$ , но  $< 9\%$ ), находящихся на монотерапии метформинем не менее 6 месяцев, сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, на  $\geq 3$  года больше паспортного.

Пациенты продолжали принимать назначенную ранее гипотензивную, гиполипидемическую терапию на протяжении всего исследования без её коррекции и изменения.

Всем пациентам, которые соответствовали критериям включения в исследование, перед экспериментальным этапом было проведено дообследование в объеме: общий анализ мочи, импедансометрия с определением удельного веса жировой ткани и висцерального жира в общей массе тела, определение уровня HbA<sub>1c</sub>, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), уровня провоспалительных маркеров (вчСРБ) и адипокинов (лептин), уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина с определением СКФ (СКД-ЕРІ), а также УЗДГ БЦА с определением ТИМ каротидных артерий.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, а также уровень офисного САД, общий анализ мочи, ЭКГ, биоимпедансометрия, а также физикальные данные отслеживались на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделях

исследования. Показатели других инструментальных исследований подвергались контролю только в начале клинического исследования и спустя 24 недели.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, имеющие СКФ  $< 45$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ , редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция), а также имеющие другие противопоказания к применению эмпаглифлозина, указанные в инструкции к его применению.

Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров (1200-1800 ккал/сутки, расчет суточной калорийности рациона проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ (1998 г.), для каждого пациента индивидуально), также были даны рекомендации по расширению объема физической активности (ходьба по 30-45 мин ежедневно).

Включенным в исследование пациентам на 24 недели был назначен эмпаглифлозин 25 мг 1 раз в сутки в течение всего периода исследования (Джардинс®, Boehringer Ingelheim Pharma (Германия)). Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациентов вплоть до конца исследования.

Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 21.

**Таблица 21. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы.**

Показатель	Эмпаглифлозин (n=50) (M ± m)
Паспортный возраст, лет	56,4±10,2

<b>Гендерный состав (м/ж)</b>	22/28
<b>НbA1c, %</b>	7,9±0,37*
<b>САД офисное, мм рт. ст.</b>	138,3±12,85
<b>ЧСС, уд/мин</b>	67,14±11,09
<b>ОХ, ммоль/л</b>	4,62±1,53*
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	2,37±0,5
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	0,92±0,26*
<b>Вес, кг</b>	101,45±11,43*
<b>ОТ, см</b>	109,62±9,27*
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	34,21±2,62*
<b>НОМА-IR, мкЕд/мл</b>	6,38±2,47*
<b>% жировой ткани</b>	37,9±7,81*
<b>% висцерального жира</b>	16±4,17*
<b>Лептин, нг/мл</b>	18,4±4,42*
<b>вчСРБ, мг/л</b>	3,25±1,1*
<b>СРПВкф, м/с</b>	12,38±1,2*
<b>Сосудистый возраст (SCORE), лет</b>	59,31±8,3*
<b>ИА, %</b>	29±7,8
<b>цПД, мм. рт. ст.</b>	37,2±7,2
Примечание: *- p<0,05, статистически значимые отклонения от нормы	



Завершили исследование все 50 пациентов, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

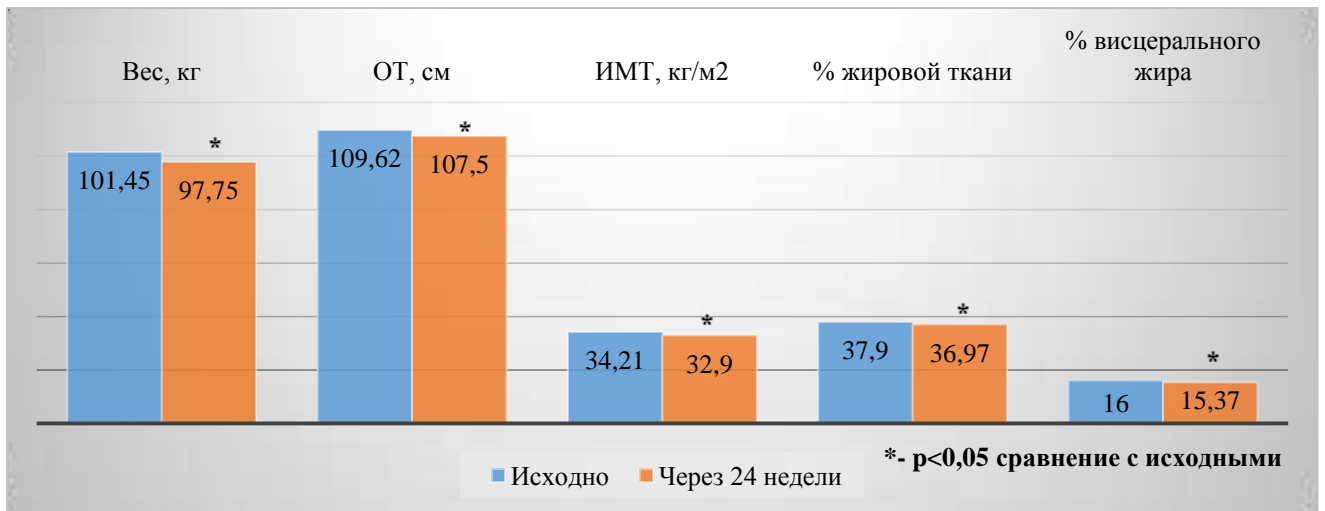
### Динамика антропометрических показателей

В таблице 22 представлена динамика веса, ОТ, ИМТ, % содержания общей жировой ткани и висцерального жира при добавлении к терапии эмпаглифлозина.

**Таблица 22. Динамика антропометрических показателей при добавлении к терапии эмпаглифлозина.**

Показатель	Эмпаглифлозин (n=50)		
	Исходно (M±m)	24 недели (M±m)	Δ %
Вес, кг	101,45±11,43	97,75±10,52	-3,65%*
ОТ, см	109,62±9,27	107,5±8,83	-1,93%*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,21±2,62	32,9±2,02	-3,8%*
% общей жировой ткани	37,9±7,81	36,97±6,37	-2,45%*
% висцерального жира	16±4,17	15,37±4,71	-3,9%*
<b>Примечание:</b>			
*- p<0,05 в сравнении с исходными значениями			

Как видно из представленных данных, эмпаглифлозин при добавлении к терапии метформином достоверно (p<0,05) снижает антропометрические показатели. Наибольшая динамика наблюдалась по показателю % содержания висцерального жира (-3,9%) (рисунок 15).



**Рисунок 15. Динамика антропометрических показателей через 24 недели после добавления к терапии эмпаглифлозина.**

#### Динамика биохимических показателей крови

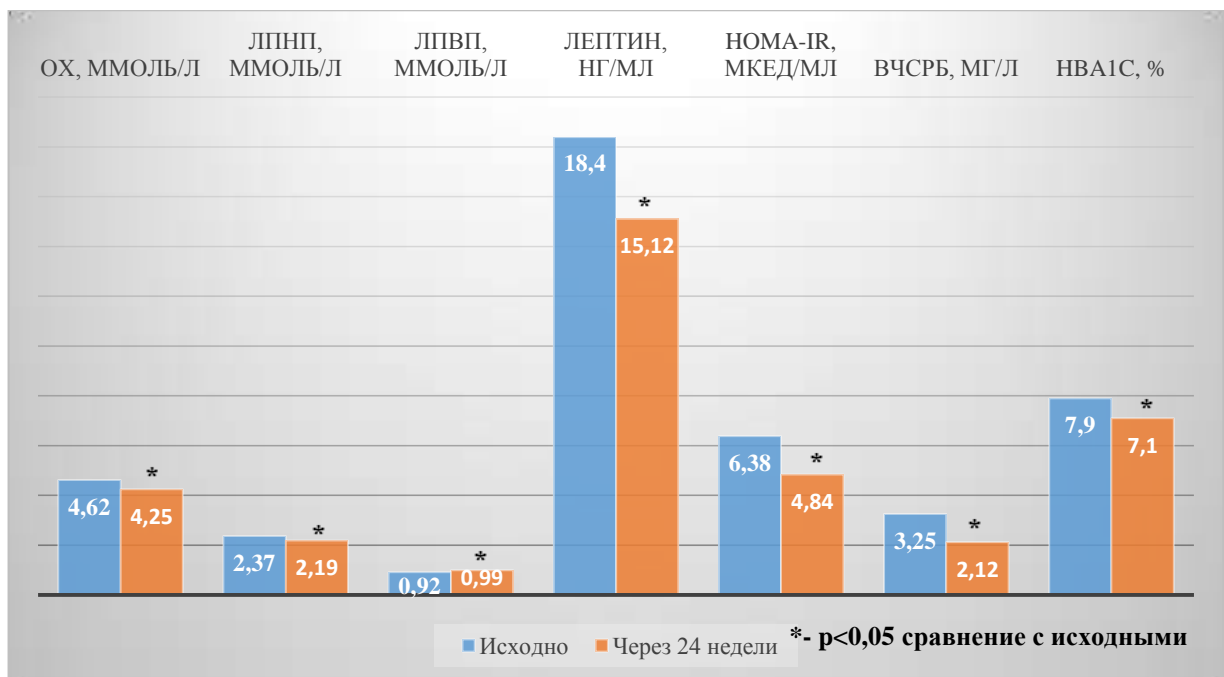
В таблице 23 представлена динамика биохимических показателей крови через 24 недели после добавления к терапии эмпаглифлозина.

**Таблица 23. Динамика биохимических маркеров сосудистого старения при добавлении к терапии эмпаглифлозина.**

Показатель	Эмпаглифлозин (n=50)		
	Исходно (M±m)	24 недели (M±m)	Δ %
<b>НbA1c, %</b>	7,9±0,37	7,1±0,52	-10,13%*
<b>ОХ, ммоль/л</b>	4,62±1,53	4,25±0,5	-8%*
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	2,37±0,5	2,19±0,55	-7,6%*
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	0,92±0,26	0,99±0,23	+7,6%*
<b>Лептин, нг/мл</b>	18,4±4,42	15,12±3,38	-17,8%*
<b>НОМА-IR, мкЕД/мл</b>	6,38±2,47	4,84±1,56	-24,13%*

<b>вЧСРБ, мг/л</b>	3,25±1,1	2,12±0,8	-34,77%*
Примечание: *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями			

При анализе полученных результатов отмечается выраженное статистически достоверное ( $p<0,05$ ) положительное влияние эмпаглифлозина на биохимические маркеры сосудистого старения. Наиболее значимыми следует считать положительное влияние эмпаглифлозина на уровень HbA1c, маркеры хронического неспецифического воспаления (вЧСРБ) и инсулинорезистентности (лептин, НОМА-IR) (рисунок 16). Следует отметить, что у 88% пациентов через 6 месяцев приёма эмпаглифлозина достигнут уровень HbA1c менее 7,5%.



**Рисунок 16. Динамика биохимических показателей крови на фоне приема эмпаглифлозина через 24 недели от начала исследования.**

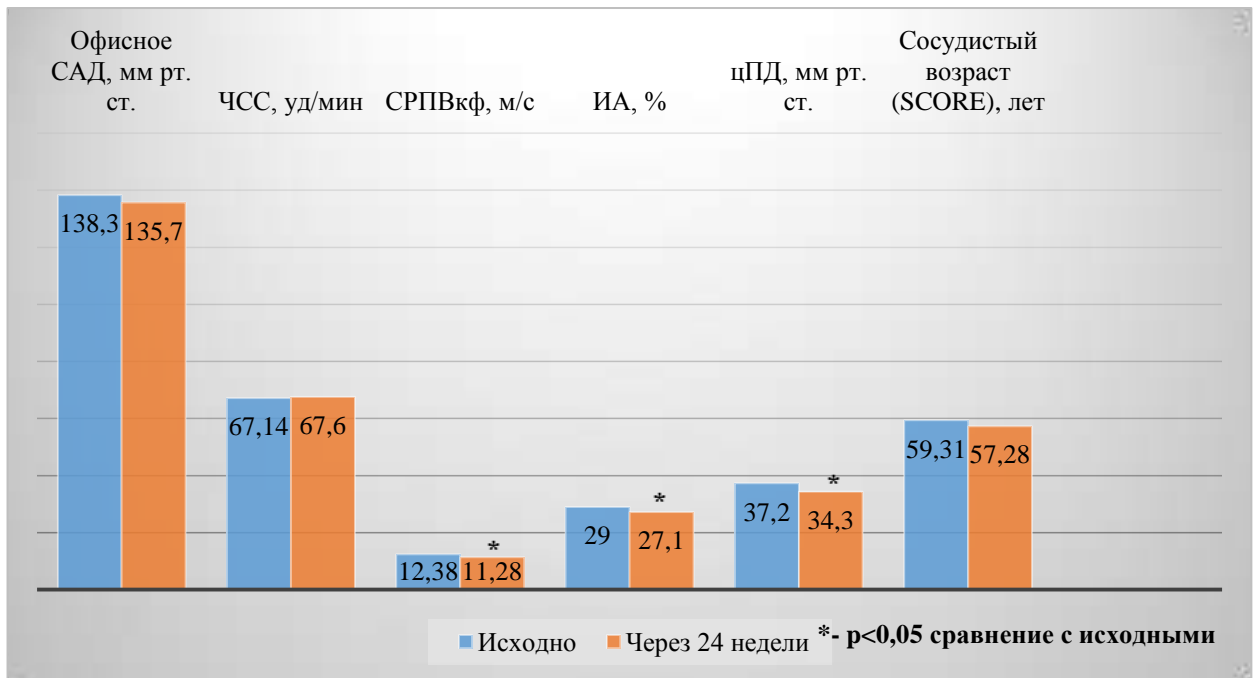
**Динамика показателей офисного САД, ЧСС, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, сосудистого возраста.**

В таблице 24 представлена динамика показателей офисного САД, ЧСС, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, а также сосудистого возраста через 24 недели после добавления к терапии эмпаглифлозина.

**Таблица 24. Динамика показателей офисного САД, ЧСС, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, сосудистого возраста через 24 недели после добавления к терапии эмпаглифлозина.**

Показатель	Эмпаглифлозин (n=50)		
	Исходно (M±m)	24 недели (M±m)	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	138,3±12,85	135,7±10,42	-1,87
ЧСС, уд/мин	67,14±11,09	67,6±10,75	+0,68
СРПВкф, м/с	12,38±1,2	11,28±1	-8,88*
ИА, %	29±7,8	27,1±6,4	-6,55*
цПД, мм рт. ст.	37,2±7,2	34,3±7,4	-7,8*
ТИМ, мм	1,04±0,12	1,01±0,09	-2,88
Сосудистый возраст (SCORE), лет	59,31±8,3	57,28±7,2	-3,42
<b>Примечание:</b>			
*- p<0,05 в сравнении с исходными значениями			

Показатели офисного САД, ЧСС и ТИМ через 24 недели после добавления к терапии эмпаглифлозина статистически значимо (p<0,05) не изменились. Отмечено статистически значимое (p<0,05) снижение СРПВкф и показателей центральной гемодинамики – цПД и ИА (рисунок 17).



**Рисунок 17. Динамика показателей офисного САД, ЧСС, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста через 24 недели после добавления к терапии эмпаглифлозина.**

### **Анализ безопасности приёма эмпаглифлозина**

Во-первых, как отмечалось выше, исследование завершили все участники. Ни у одного из исследуемых не было зафиксировано побочных явлений. Более того, для оценки безопасности приёма эмпаглифлозина на каждом визите у пациентов оценивался общий анализ мочи.

Динамика показателей общего анализа мочи через 24 недели после начала приема эмпаглифлозина отражена в таблице 25.

**Таблица 25. Динамика показателей общего анализа мочи на фоне приема эмпаглифлозина исходно и через 24 недели после начала исследования**

Показатель	Эмпаглифлозин (n=50)				
	Исходно (M±m)		Через 24 недели (M±m)		Δ %
<b>pH</b>	6,1±0,4		5,9±0,3		-3,28%
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	8,3±2,25		53,5±14,13		+544,57%*
<b>Лейкоциты, количество в поле зрения</b>	min	max	min	max	
	2±1	5,37±2,4	2±1	4,9±0,83	-8,75%
<b>Белок, г/л</b>	0,055±0,019		0,064±0,031		+16,36%
<b>Примечание:</b>					
<b>*- p&lt;0,05 в сравнении с исходными значениями</b>					

Диссертационное исследование подтвердило, что на фоне приёма эмпаглифлозина возникает статистически значимая ( $p<0,05$ ) глюкозурия (+544,57%), что обусловлено механизмом действия исследуемого препарата. Но возрастающая глюкозурия не приводит к учащению эпизодов инфекций мочевыводящих путей (по признакам статистически недостоверных ( $p>0,05$ ) изменений в содержании лейкоцитов и белка в разовой порции утренней мочи).

На основании выше изложенного следует сформулировать несколько ключевых выводов. Во-первых, в условиях МС и СД 2 типа с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина ( $7,5\% \leq \text{HbA1c} < 9\%$ ) на исходной монотерапии метформином добавление эмпаглифлозина благоприятно влияет на выраженность ожирения (особо необходимо подчеркнуть достижение снижения % висцеральной жировой ткани) - возможно дополнительное снижение веса на 3,65%, ИМТ на 3,8%, ОТ на 1,93%, % общей жировой ткани на 2,45%, а % висцерального жира на 3,9% ( $p<0,05$ ). Во-вторых, добавление эмпаглифлозина обеспечивает более строгий контроль биохимических показателей крови (ОХ на 8%, лептина на 17,8%, НОМА-IR на 24,13% и вЧСРБ на 34,77%) и атерогенных дислипидемий (снижение ЛПНП на 7,6%, повышение ЛПВП на 7,6%,  $p<0,05$ ). В-третьих,

добавление эмпаглифлозина позволяет достичь целевого уровня углеводного обмена у 88 % пациентов с МС и СД 2 типа, исходно имевших на монотерапии метформином нецелевые показатели гликированного гемоглобина. При этом изучаемую терапию следует считать безопасной (не зарегистрировано ни одного случая развития инфекции мочевыводящих путей за весь период наблюдения). Наконец, особо значимым достигнутым результатом следует считать ангиопротекцию при добавлении эмпаглифлозина, выраженную в статистически достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении показателей сосудистой жесткости (СРПВкф на 8,88%) и центральной гемодинамики (ИА на 6,55%, цПД на 7,8%).

Таким образом, диссертационное исследование показало, что добавление эмпаглифлозина к терапии лиц с МС и СД 2 типа с показателями  $HbA1c \geq 7,5$  %, но  $< 9$  %, получавших метформин не менее 6 месяцев, потенцирует выраженный противовоспалительный эффект, который наряду с другими плейотропными эффектами эмпаглифлозина (снижение массы тела, уровня глюкозотоксичности, положительное влияние на инсулинорезистентность) позитивно влияет на параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики.

**ГЛАВА 6****ВЛИЯНИЕ СТРАТЕГИИ «ПОЛИПИЛЛ» НА СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ, ПАРАМЕТРЫ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛ + АМЛОДИПИН + РОЗУВАСТАТИН**

В исследование было включено 50 пациентов с МС (23 мужчины и 27 женщин, средний паспортный возраст  $55,3 \pm 6,5$ ), согласно критериям IDF 2005 г., и АГ, принимающие не менее 6 месяцев бинарную гипотензивную терапию и гиполипидемическую монотерапию (статины), но не достигшие целевых значений АД ( $<140/90$  мм рт. ст.), а также с сосудистым возрастом на  $\geq 3$  года больше паспортного.

Критерии исключения из исследования: повышенная чувствительность к используемым препаратам исследования, аллергические реакции или нежелательные явления, возникшие на фоне приёма иАПФ и/или антагонистов кальция, статинов; участие пациента в другом исследовании в настоящее время; недостаточность кровообращения II и более ФК; ИБС, стенокардия II и более ФК; острый инфаркт миокарда или перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; паренхиматозные заболевания почек; симптоматическая АГ или АГ тяжелой степени (АД выше  $170/100$  мм рт.ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ; почечная недостаточность: ХБП 3Б и более стадии, гиперкалиемия ( $\geq 5,5$  ммоль/л); превышение уровня трансаминаз в 3 раза и более от верхней границы референсного интервала; СД 1 типа, СД 2 типа; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; АВ блокада II-III



степени; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо некомпенсированный гипотиреоз); регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов; неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания; онкологические заболевания в течение последних 5 лет.

Всем пациентам, которые соответствовали критериям включения в исследование, перед экспериментальным этапом было проведено дообследование, включившее: импедансометрию с определением удельного веса жировой ткани и висцерального жира в общей массе тела, суточное мониторирование АД, определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровня провоспалительных маркеров (вчСРБ), адипокинов (лептин), трансаминазы (АЛТ, АСТ), уровень креатинина с определением СКФ (СКД-ЕРІ), а также УЗДГ БЦА с измерением ТИМ каротинных артерий.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, а также уровень офисного САД, ЭКГ, биоимпедансометрия, физикальные данные контролировались на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделях исследования. Показатели других инструментальных исследований отслеживались только в начале клинического исследования и спустя 24 недели.

Пациентам (23 мужчины и 27 женщин, средний паспортный возраст  $55,3 \pm 6,5$  лет) были назначены мероприятия по модификации образа жизни, а их ранее получаемая двойная гипотензивная терапия и гиполипидемическая терапия были заменены на приём фиксированной тройной комбинации лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг (Эквимер®, Gedeon Richter, Plc., Венгрия) на 24 недели.

Пациентам запрещалось корректировать назначенную терапию.

Завершили исследование 50 пациентов, включенных в исследование.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 26.

**Таблица 26. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп**

<b>Показатель</b>	<b>Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=50) (M±m)</b>
Паспортный возраст, лет	55,3±6,5
Гендерный состав (м/ж)	23/27
САД офисное, мм рт. ст.	152,2±7,4*
ДАД офисное, мм рт. ст.	95,7±4,1*
ЧСС, уд/мин	74,6±7,7
ОХ, ммоль/л	6,42±0,95*
Сосудистый возраст (SCORE), лет	60,8±10,0*
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,1*
ТГ, ммоль/л	2,5±0,7*
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±4,6*
ОТ, см	86,9±13,0
НОМА-IR, мкЕд/мл	4,8±2,1
% жировой ткани	38,7±7,6
% висцерального жира	10,2±2,4*
Лептин, нг/мл	16,29±9,9*
вчСРБ, мг/л	3,0±1,6*
СРПВкф, м/с	12,1±1,3*
ИА, %	27,5±9,1
цПД, мм. рт. ст.	34,2±6,9
ТИМ, мм	1,07±0,22*
<b>Примечание:</b>	
*- p<0,05, статистически значимые отклонения от нормы	

В ходе анализа исходной гипотензивной терапии было выявлено, что 58% пациентов получали комбинацию иАПФ + тиазидный/тиазидоподобный диуретик, 24% - комбинацию БРА + тиазидный диуретик, 6% - комбинацию иАПФ + бета-блокатор, 2% - комбинацию бета-блокатор + тиазидоподобный диуретик, - 2% комбинацию иАПФ + агонист II-имидазолиновых рецепторов, 2% - комбинацию недигидропиридиновые АК + БРА, 2% - комбинацию иАПФ + дигидропиридиновый АК, 2% - комбинацию дигидропиридиновый АК + тиазидоподобный диуретик, 2%- комбинацию бета-блокатор + БРА.

В ходе анализа исходной гиполипидемической терапии было выявлено, что 84% пациентов получали аторвастатин (при этом, из этих пациентов 78,6% получают аторвастатин в дозе 20 мг в сутки, 16,7% в дозе 10 мг в сутки и 4,7% в дозе 40 мг в сутки), 16% получают симвастатин (при этом, из этих пациентов 75% получают симвастатин в дозе 20 мг в сутки и 25% в дозе 10 мг в сутки).

### **Динамика офисных показателей АД, ЧСС и суточного профиля АД после перевода на «полипилл»**

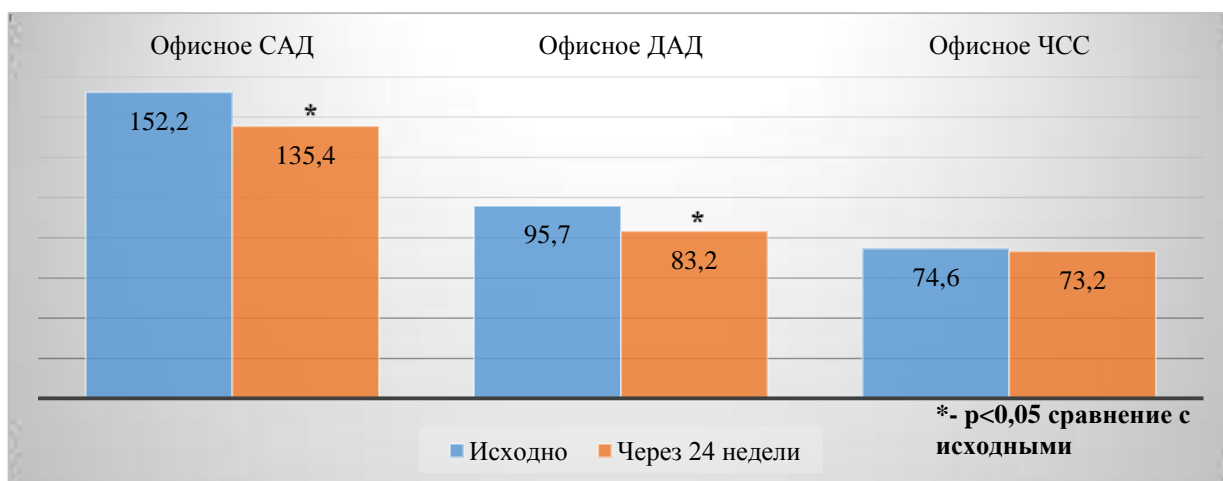
В таблице 27 представлена динамика офисных и суточных показателей АД, ЧСС и суточного профиля АД после перевода пациентов на «полипилл».

**Таблица 27. Динамика офисных и суточных показателей АД, ЧСС после переревода на «полипилл»**

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=50)		
	Исходно (M ± m)	24 недели (M ± m)	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	152,2±7,4	135,4±7,3	-11,03*
Офисное ДАД, мм рт. ст.	95,7±4,1	83,2±6,7	-13,06*
Офисное ЧСС, уд. в мин.	74,6±7,7	73,2±6,9	-1,87

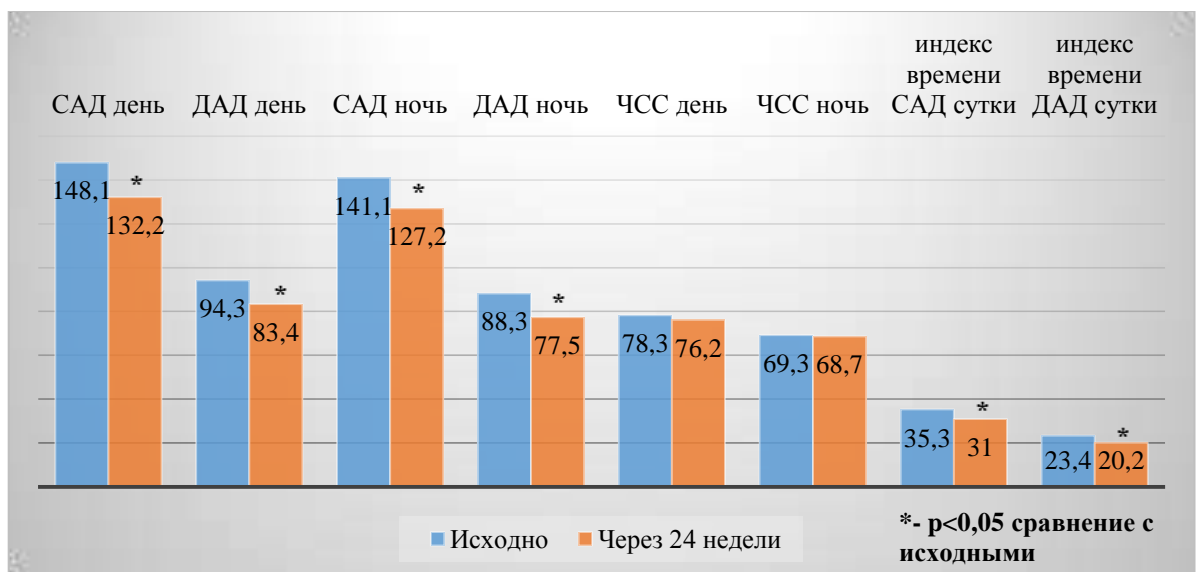
<b>САД день, мм рт. ст.</b>	148,1±8,7	132,2±8,1	-10,7*
<b>ДАД день, мм рт. ст.</b>	94,3±5,6	83,4±5,4	-11,55*
<b>ЧСС день, уд. в мин.</b>	78,3±10,2	76,2±9,4	-2,68
<b>САД ночь, мм рт. ст.</b>	141,1±7,8	127,2±8,3	-9,85*
<b>ДАД ночь, мм рт. ст.</b>	88,3±7,2	77,5±6,6	-12,23*
<b>ЧСС ночь, в мин</b>	69,3±6,5	68,7±5,9	-0,86
<b>Индекс времени САД сутки, %</b>	35,3±10,9	31,0±8,1	-12,2*
<b>Индекс времени ДАД сутки, %</b>	23,4±10,1	20,2±6,8	-13,7*
<b>Примечание:</b>			
<b>*- p&lt;0,05 в сравнении с исходными значениями</b>			

При анализе полученных данных отмечается статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение показателей офисного САД и ДАД по сравнению с исходными значениями (рисунок 18).



**Рисунок 18. Динамика офисных показателей АД и ЧСС через 24 недели от начала исследования.**

Терапия исследования способствует снижению показателей среднего и средненочного САД на 10,7 % и 9,85 % соответственно ( $p < 0,05$ ), среднего и средненочного ДАД на 13,06 % и 12,23 % соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями. Получена позитивная динамика показателей нагрузки повышенным САД и ДАД в течение всего времени суток: индекс времени САД сут. и индекс времени ДАД сут. снизились на 12,2 % и 13,7 % соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 19). По результатам исследования целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) удалось достичь у 86 % когорты пациентов.



**Рисунок 19. Динамика показателей СМАД через 24 недели от начала исследования.**

### Динамика антропометрических показателей

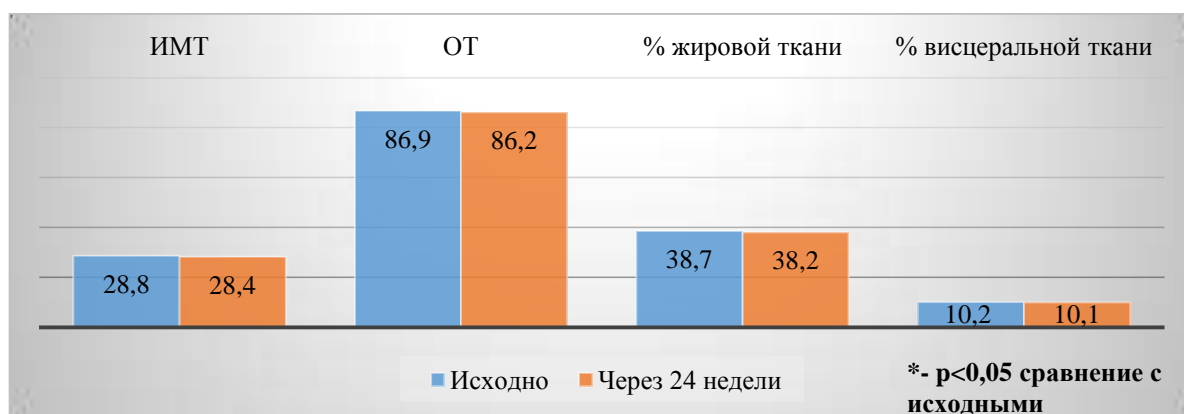
В таблице 28 представлена динамика антропометрических и метаболических параметров в исследуемой группе.

**Таблица 28. Динамика антропометрических и метаболических показателей через 24 недели в исследуемой группе.**

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±4,6	28,4±4,3	-1,4
ОТ, см	86,9±13,0	86,2±12,7	-0,8
% жировой ткани	38,7±7,6	38,2±7,2	-1,29
% висцерального жира	10,2±2,4	10,1±2,3	-0,98

**Примечание:**  
\*- p<0,05 в сравнении с исходными значениями

Сравнение антропометрических показателей через 24 недели терапии с исходными значениями не выявило статистически значимых изменений (рисунок 20).



**Рисунок 20. Динамика антропометрических показателей в исследуемой группе.**

### Динамика изменений биохимических показателей крови

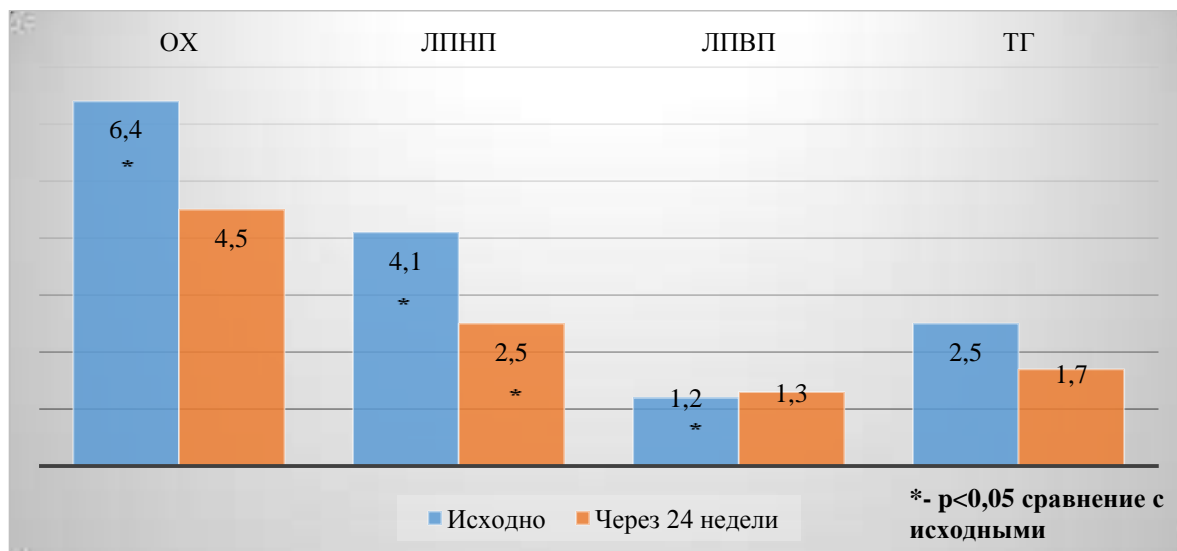
Был проведен анализ динамики биохимических показателей (таблица 29).

**Таблица 29. Динамика изменений биохимических показателей в исследуемой группе.**

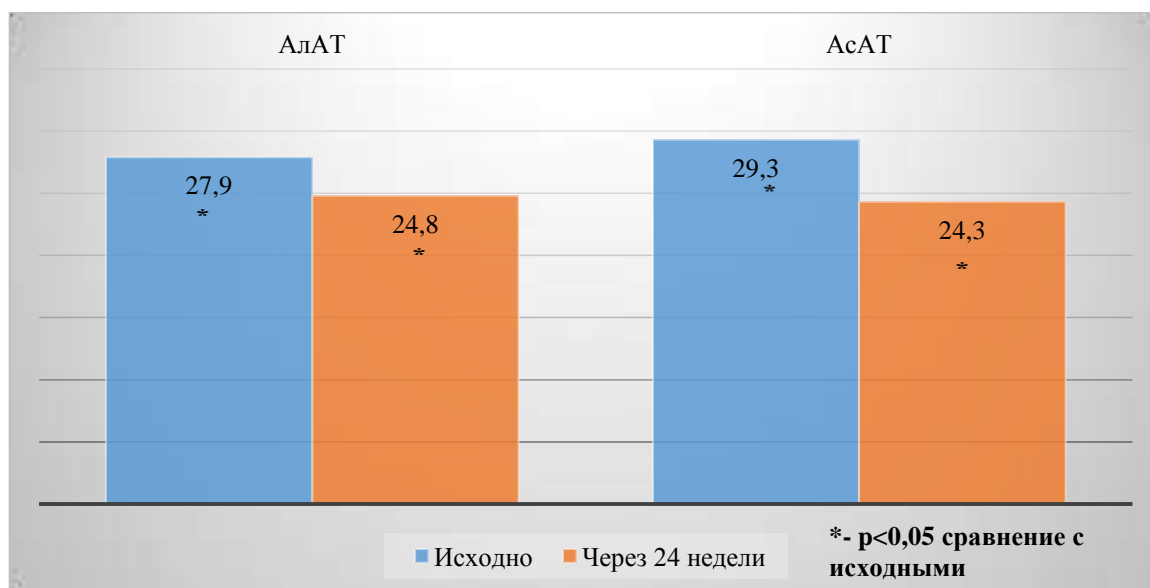
Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %
<b>ОХ, ммоль/л</b>	6,4±1,0	4,5±1,0	-29,4*
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	4,1±1,1	2,5±1,1	-38*
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	1,2±0,3	1,3±0,3	10,5*
<b>ТГ, ммоль/л</b>	2,5±0,7	1,7±0,5	-31,9*
<b>АлАТ, Е/л</b>	27,9±10,8	24,8±7,8	-11,1
<b>АсАТ, Е/л</b>	29,3±8,1	24,3±6,8	-17,1
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>	81,6±9,5	72,7±8,3	-10,9
<b>Примечание:</b> *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями			

Терапия исследования обеспечила статистически достоверное снижение уровня общего холестерина на 29,4%, ЛПНП на 38%, ТГ на 31,9% (p<0,05 по сравнению с исходными значениями), статистически значимый (p<0,05) подъем уровня ЛПВП (на 10,5%) (рисунок 21). Назначенный режим был безопасным и не привел к достоверным различиям по сравнению с исходными уровнями АлТ, АСТ

и креатинина (рисунок 22). Коррекция атерогенной дислипидемии оказалась успешной у 64 % пациентов исследования.



**Рисунок 21. Динамика биохимических показателей крови в исследуемой группе через 24 недели от начала исследования.**



**Рисунок 22. Динамика АЛТ, АСТ в исследуемой группе через 24 недели от начала исследования.**



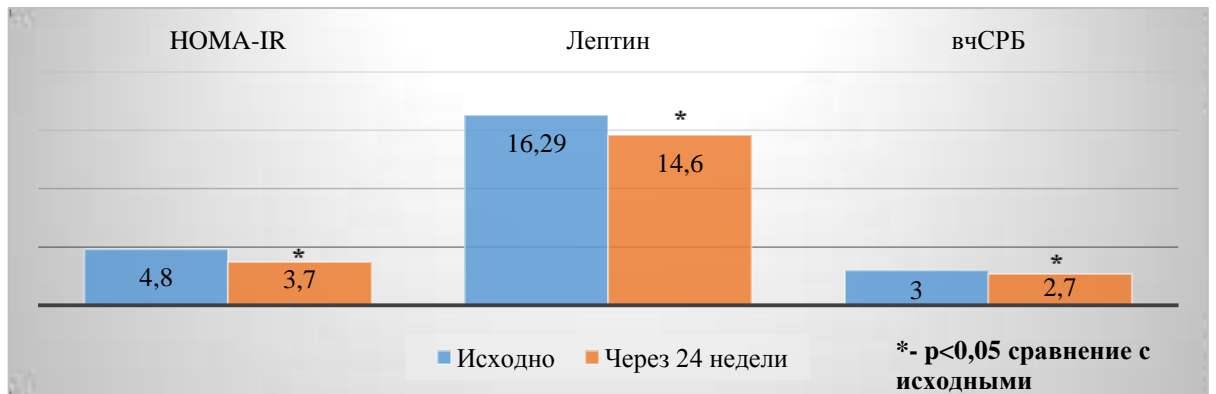
### Динамика лабораторных маркеров сосудистого старения

В таблице 30 представлена динамика лабораторных маркеров сосудистого старения (индекса НОМА, вчСРБ, лептина) через 24 недели от начала исследования.

**Таблица 30. Динамика лабораторных маркеров сосудистого старения**

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %
НОМА-IR, мкЕд/мл	4,8±2,1	3,7±1,5	-22,9*
Лептин, нг/мл	16,29±9,9	14,6±7,9	-10,7*
вчСРБ, мг/л	3,0±1,6	2,7±1,5	-11,8*
<b>Примечание:</b> *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями			

При анализе представленных данных, выяснилось, что в исследуемой группе произошло существенное статистически значимое снижение (p<0,05) уровня индекса инсулинорезистентности, лептина и вчСРБ по сравнению с исходными значениями (рисунок 23).



**Рисунок 23. Динамика лабораторных маркеров сосудистого старения в исследуемой группе через 24 недели от начала исследования.**

**Динамика показателей сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста в исследуемой группе**

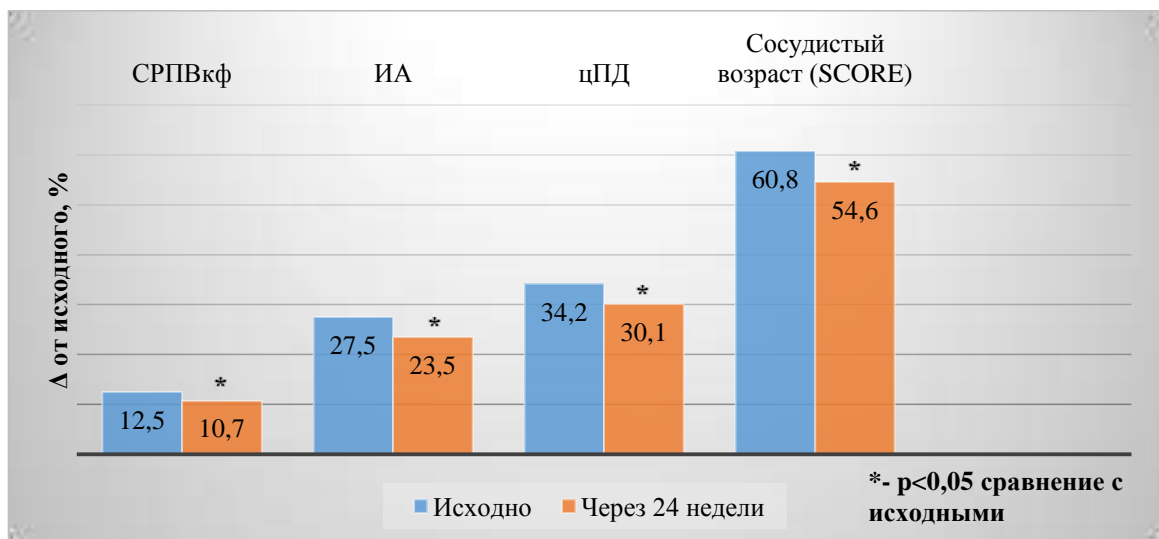
В таблице 31 представлена динамика показателей сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста в исследуемой группе.

**Таблица 31. Динамика показателей сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста в исследуемой группе через 24 недели от начала исследования.**

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %
СРПВкф, м/с	12,5±1,3	10,7±1,4	-14,7*
ИА, %	27,5±9,1	23,5±9,2	-14,4*
цПД, мм. рт. ст.	34,2±6,9	30,1±6,3	-11,9*
ТИМ, мм	1,07±0,22	1,03±0,2	-3,95

<b>Сосудистый возраст (SCORE), лет</b>	60,8±10,0	54,6±8,9	-10,2*
<b>Примечание:</b> *- p<0,05 в сравнении с исходными значениями			

При проведении анализа полученных данных было обнаружено, что в группе произошло статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение СРПВкф, ИА, цПД и СВ на 14,7%, 14,4%, 11,9% и 10,2% соответственно по сравнению с исходными значениями. Снижение ТИМ за период наблюдения не достигло статистической значимости как в сравнении с исходными данными (рисунок 24). Целевой уровень СРПВкф на этапе завершения исследования обнаружен у 58 % пациентов изучаемой когорты.



**Рисунок 24. Динамика показателей сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста в исследуемой группе через 24 недели от начала исследования, %.**

Перевод пациентов с МС и АГ, не достигших целевых значений АД с помощью ранее получаемой двухкомпонентной гипотензивной терапии на приём «полипилл» - фиксированной тройной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина обладает целевым рядом клинических преимуществ.

В первую очередь, необходимо отметить возможность дополнительного гипотензивного эффекта: снижение уровня офисных САД (на 11,03%) и ДАД (на 13,06%), среднедневных и средненочных показателей САД (на 10,7% и 9,85% соответственно) и ДАД (на 11,55% и 12,23% соответственно), а также суточной нагрузки САД и ДАД (на 12,2% и 13,7% соответственно) по сравнению с исходными данными. Целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст.) удалось достичь у 86 % исследуемой когорты.

Несмотря на отсутствие видимого изменения антропометрических признаков ожирения (ИМТ, ОТ, % жировой массы и висцерального жира), терапия исследования обладает противовоспалительным эффектом и свойством снижения выраженности инсулинорезистентности при МС - в исследуемой отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровней индекса НОМА (на 22,9%), лептина (на 10,7%) и вчСРБ (на 11,8%).

Ожидаемо исследуемая терапия обладает значимым гиполипидемическим потенциалом: снижение уровней ОХ (на 29,4%), ЛПНП (на 38%), ТГ (на 31,9%), повышение уровня ЛПВП (на 10,5%) достоверное по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Целевые уровни показателей липидного спектра, рекомендованные при МС, были достигнуты у 64 % группы исследования.

Использование фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин решает задачу ангиопротекции и реализует стратегию снижения сосудистого возраста у пациентов с МС и исходно значительным превышением сосудистого возраста над паспортным. В исследуемой группе пациентов произошло достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровней СРПВкф (на 14,7%), ИА (на 14,4%), цПД (на 11,9%), а также сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE (на 10,2%) по сравнению с исходными значениями.

Использование концепции «полипилл» обладает высокой эффективностью в предупреждении раннего сосудистого старения за счёт целого ряда описанных выше прямых и плейотропных эффектов каждого из трех компонентов, входящих в её состав, а также за счёт высокого уровня комплаентности пациентов.

## ГЛАВА 7

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В целом, результаты проведенного исследования согласуются с современными данными литературы. В ходе диссертационного исследования был проведен целенаправленный анализ распространенности и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения среди лиц с МС, а также анализ наличия и силы ассоциации между сосудистым возрастом, параметрами сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и компонентами МС, выполнен поиск оптимальной терапии синдрома раннего сосудистого старения.

В ряде эпидемиологических исследований была обнаружена высокая частота распространенности синдрома раннего сосудистого старения среди населения. В крупном исследовании [160] распространенность синдрома РСС оценена в общей популяции населения, оказалась сходной и часто встречаемой как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 40 лет. Средний расчетный сосудистый возраст был более чем на 5 лет выше паспортного. Сходные данные были получены в исследовании OPTIMO [41]. Однако на данный момент существует ограниченное количество эпидемиологических исследований, позволяющих судить о распространенности и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения в различных популяциях пациентов с различной кардиоваскулярной патологией и факторами СС риска.

В ходе настоящего диссертационного исследования было выявлено, что у 82,1 % пациентов с МС (IDF 2005г.) средний сосудистый возраст, рассчитанный с использованием алгоритма SCORE, на 3 года или выше паспортного; при этом сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму Framingham, у 98,46% пациентов с МС (IDF 2005г.) выше паспортного на 5 лет, у 79,81% сосудистый возраст превышал паспортный более чем на 10 лет. В среднем, у пациентов с МС

сосудистый возраст был выше паспортного на 5,4 года при расчете по алгоритму SCORE и на 17,5 лет при расчете по алгоритму Framingham.

Из проведенного анализа отчетливо видно, что при использовании алгоритма Framingham расчетный сосудистый возраст значительно превышает паспортный. Это подтверждает тот факт, что применение алгоритма Framingham для расчета сердечно-сосудистого риска в европейской когорте пациентов резко завышает значения ССР, и в связи с этим, не рекомендовано [17].

При анализе данных очевидным становится влияние МС на неуклонное возрастание сосудистого возраста над паспортным. Значит, при коррекции различных компонентов МС возможно достижение сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, сопоставимого с паспортным возрастом.

В ходе данной работы была выполнена серия субанализов взаимосвязи показателей сосудистого возраста в различных возрастных группах с факторами СС риска.

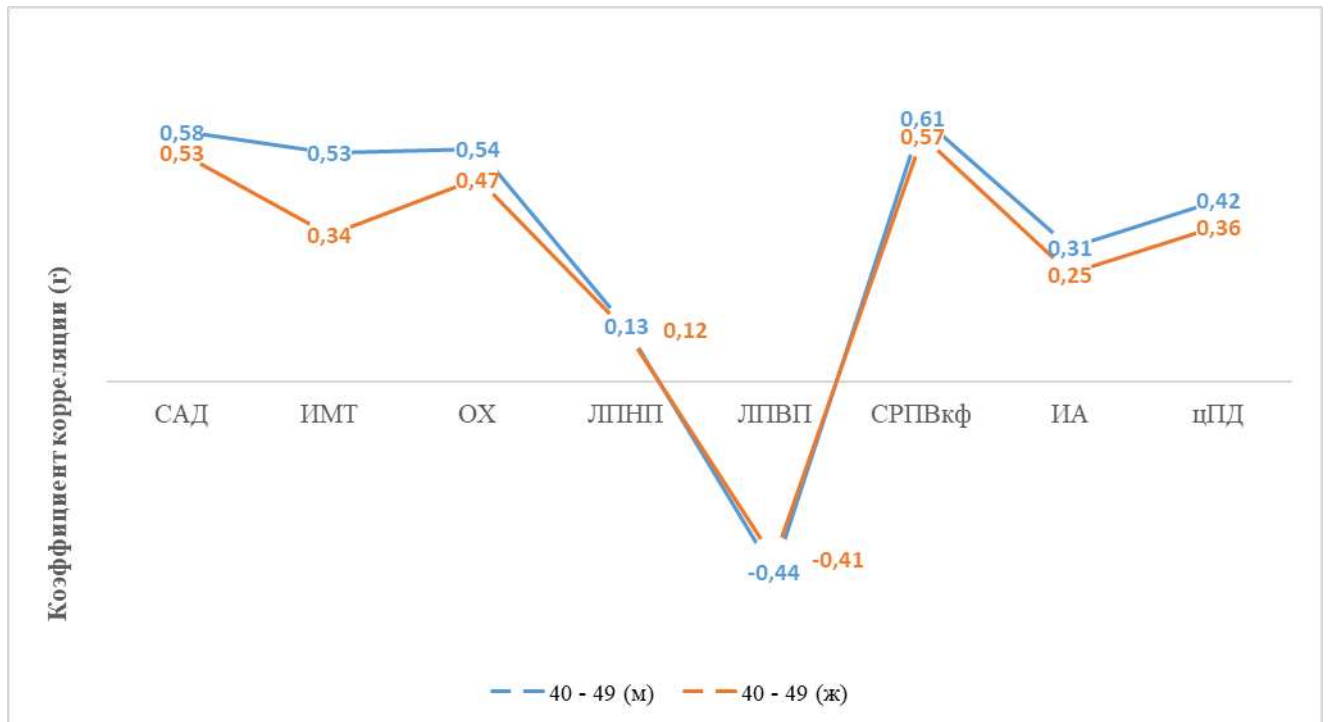
Подтверждено, что курение – весомый фактор раннего сосудистого старения у пациентов с МС в возрасте старше 40 лет.

Результаты диссертационного исследования свидетельствуют, что СД 2 типа при МС является значимым фактором сосудистой жесткости, как следствие, сосудистого старения во всех возрастных группах, что подтверждено в ряде отечественных [8, 21] и зарубежных исследований [58, 70, 270]. Следует отметить, что максимальное значение в возрастании СПРВкф и сосудистого возраста СД 2 типа имеет для пациентов в возрасте от 55 до 59 лет, а минимальное – от 40 до 49 лет.

В целом, представленные данные согласуются с полученными ранее в других исследованиях [19, 118, 119, 120, 135, 140, 248], изучавших взаимосвязи компонентов МС с параметрами сосудистого старения.

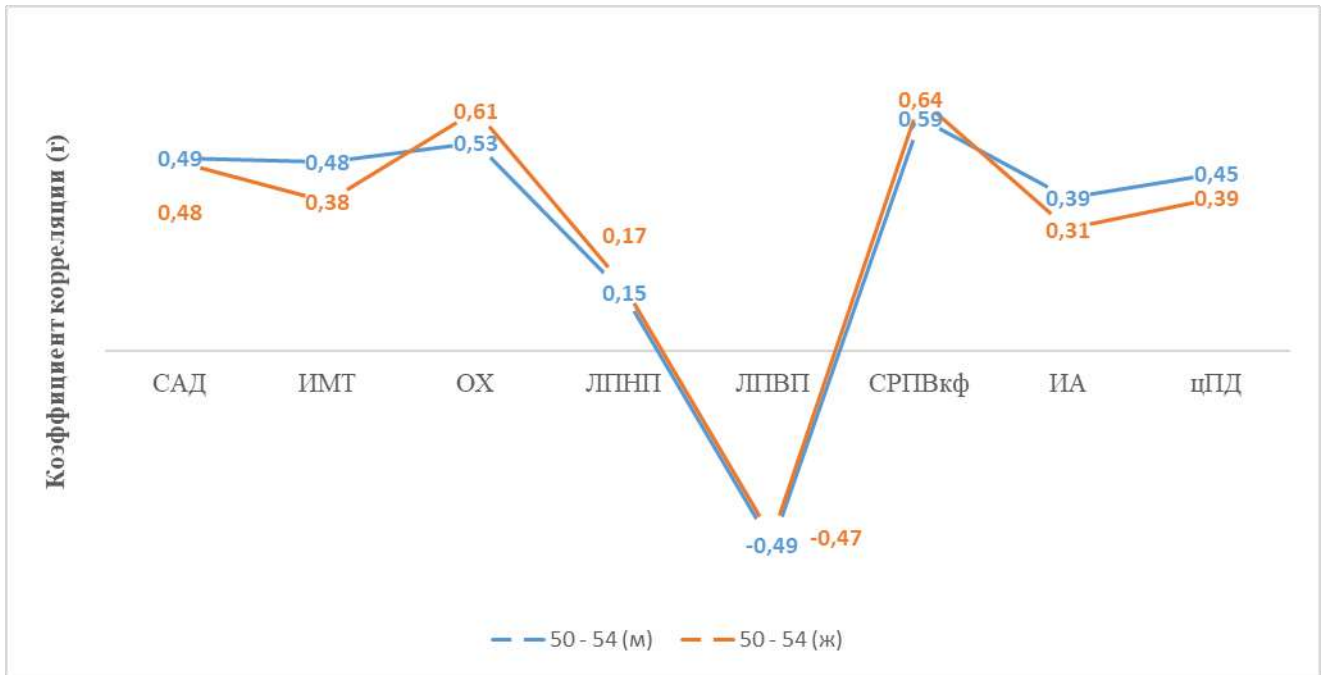
В ходе проведенного корреляционного анализа у пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) САД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,58$  против  $r=0,53$  соответственно,  $p<0,05$ ); 2) ИМТ

у мужчин ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ); 3) ОХ как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,54$  против  $r=0,47$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,61$  против  $r=0,57$  соответственно,  $p<0,05$ ) (рисунок 25).



**Рисунок 25. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет.**

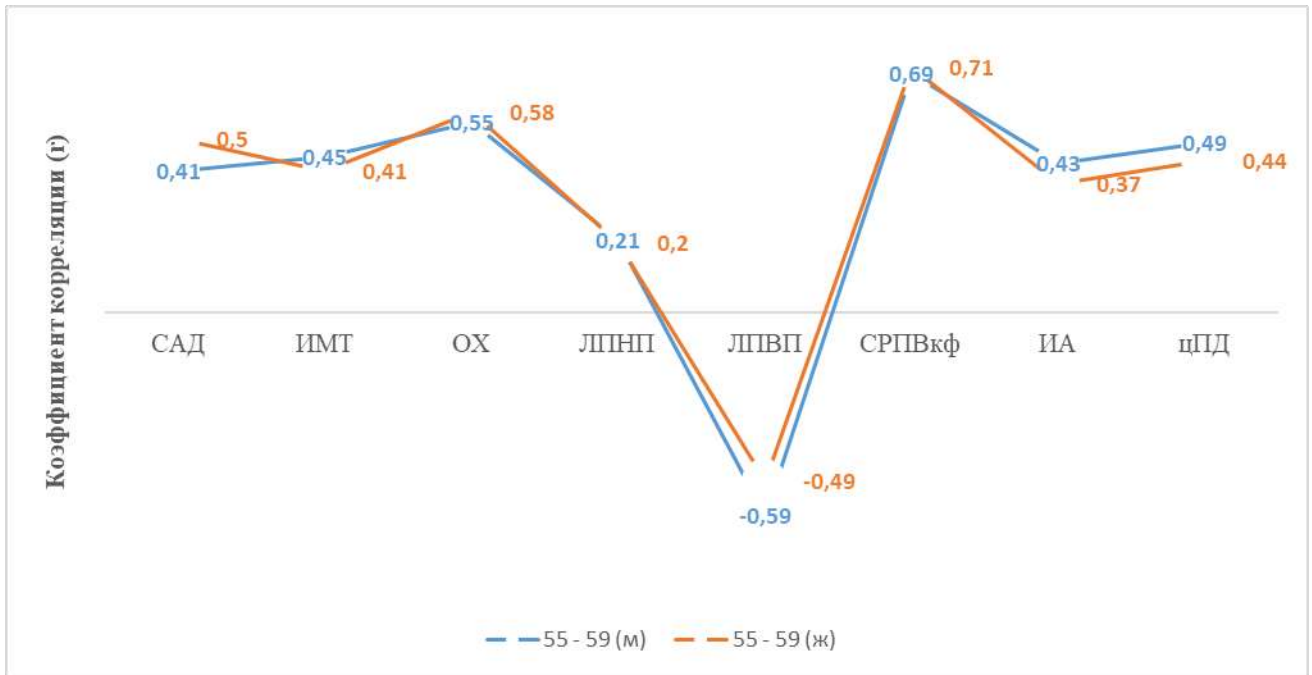
У пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) САД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,49$  против  $r=0,48$  соответственно,  $p<0,05$ ); 2) ИМТ у мужчин ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ); 3) ОХ в большей степени у женщин, чем у мужчин ( $r=0,61$  против  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ); 4) ЛПВП как у мужчин, так и у женщин ( $r=-0,49$  против  $r=0,47$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) СРПВкф как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,59$  против  $r=0,64$  соответственно,  $p<0,05$ ); 6) цПД у мужчин ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 26).



**Рисунок 26. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет.**

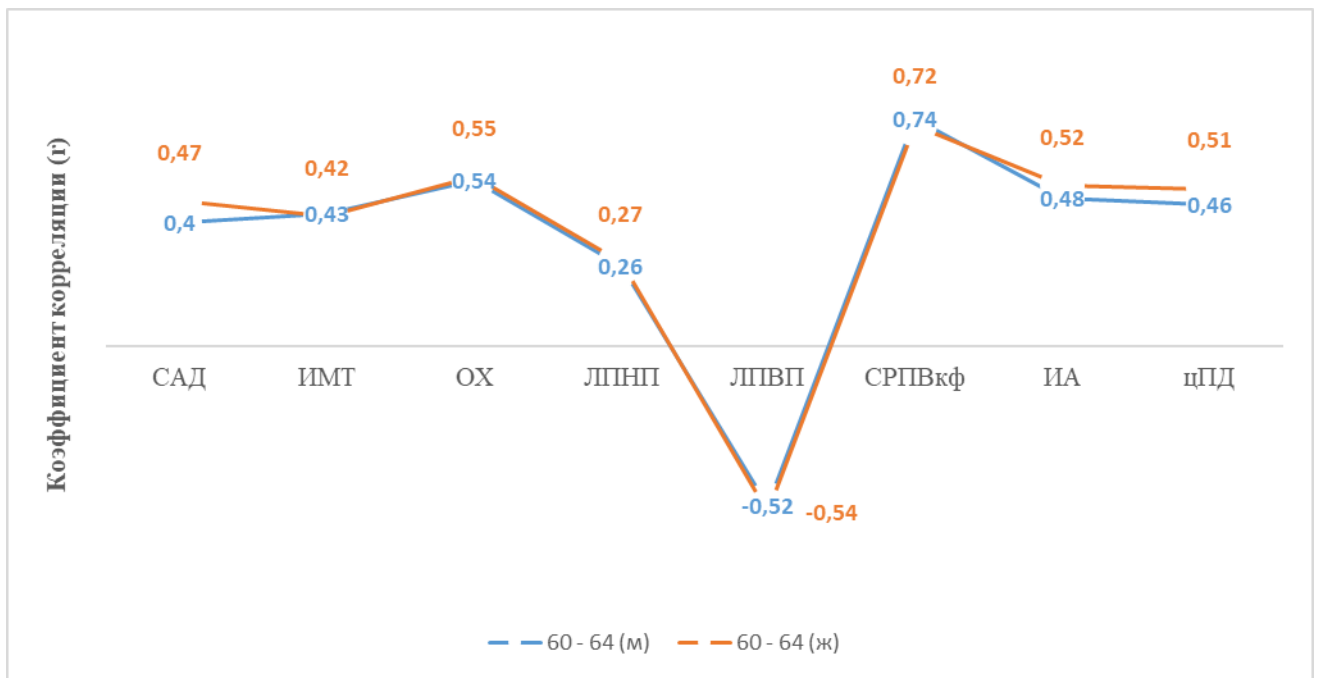
У пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем САД у женщин ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ); 2) ИМТ у мужчин ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ); 3) уровнем ОХ как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,55$  против  $r=0,58$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) уровнем ЛПВП как у мужчин, так и у женщин ( $r=-0,59$  против  $r=-0,49$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,69$  против  $r=0,71$  соответственно,  $p<0,05$ ); 6) цПД у мужчин ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 27).





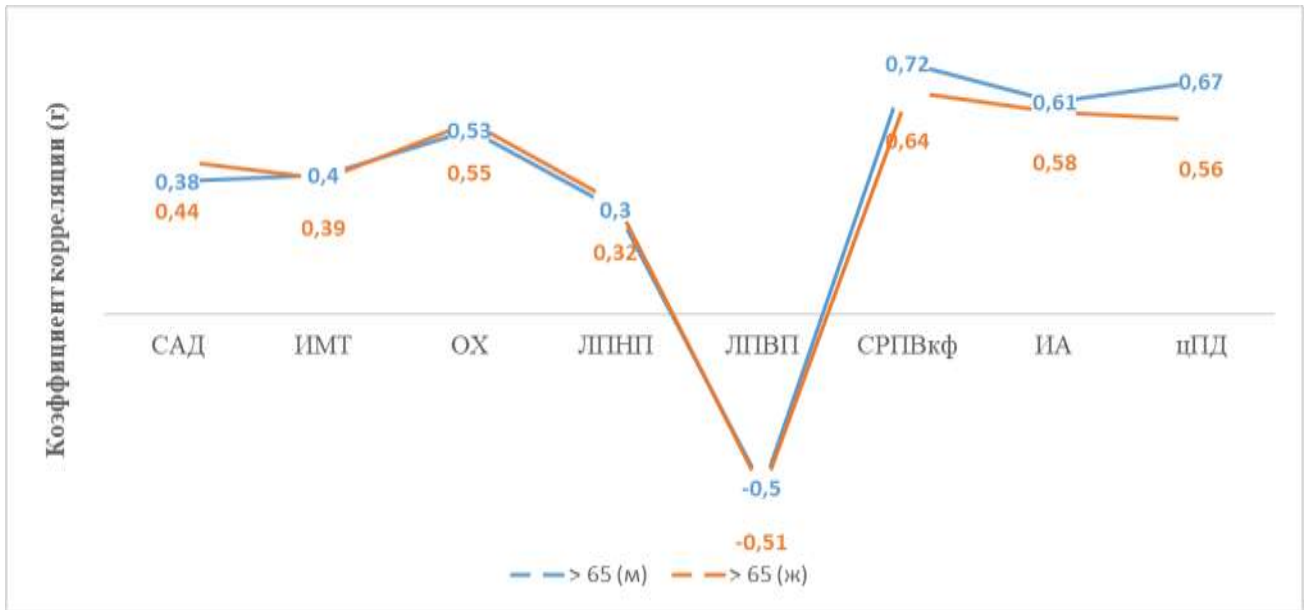
**Рисунок 27. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет.**

У пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем САД у женщин ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ); 2) уровнем ОХ у мужчин и женщин ( $r=0,54$  против  $r=0,55$  соответственно,  $p<0,05$ ); 3) уровнем ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=-0,52$  против  $r=-0,54$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,74$  против  $r=0,72$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) ИА у мужчин и женщин ( $r=0,48$  против  $r=0,52$  соответственно,  $p<0,05$ ); 6) цПД у мужчин и женщин ( $r=0,46$  против  $r=0,51$  соответственно,  $p<0,05$ ) (рисунок 28).



**Рисунок 28. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет.**

У пациентов с МС в возрасте старше 65 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем ОХ у мужчин и женщин ( $r=0,53$  против  $r=0,55$  соответственно,  $p<0,05$ ); 2) уровнем ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=-0,5$  против  $r=-0,51$  соответственно,  $p<0,05$ ); 3) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,72$  против  $r=0,64$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) ИА у мужчин и женщин ( $r=0,61$  против  $r=0,58$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) цПД у мужчин и женщин ( $r=0,67$  против  $r=0,56$  соответственно,  $p<0,05$ ) (рисунок 29).



**Рисунок 29. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС старше 65 лет.**

Исследование подтвердило, что не все компоненты МС в равной степени связаны с повышением сосудистого возраста. Например, многомерный регрессионный анализ показал, что уровень ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ИМТ являются независимыми детерминантами сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE. Максимальная сила воздействия уровня ОХ на сосудистый возраст установлена в возрастной группе пациентов с МС от 50 до 54 лет, уровня ЛПНП у лиц старше 65 лет, ЛПВП – в возрасте от 50 до 54 лет. Наибольшее влияние на сосудистый возраст ожирение (ИМТ) оказывает у мужчин в возрасте до 50 лет.

Однако влияние этих параметров значительно уступает показателям артериальной жесткости, центральной гемодинамики на сосудистый возраст во всех возрастных группах при МС.

В настоящем исследовании установлено, что у 77,85% пациентов с МС СРПВкф  $\geq 10$  м/с, что согласуется с данными других авторов [98, 120, 190]. В ходе исследования обнаружено и представляется особо важным, что СРПВкф оказывает влияние на сосудистое старение у пациентов всех возрастных групп, с преобладанием у лиц старше 55 лет. К настоящему моменту накоплено множество

результатов крупных исследований, доказывающих предикторную роль артериальной жесткости и ее повышения для общей и сердечно-сосудистой смертности в различных популяциях. С повышением артериальной жесткости связывают развитие не только АГ, но и ассоциированных с ней заболеваний и осложнений. Повышение СПВ на каждые 5 м/с определяет рост кардиоваскулярной смертности и риска смерти от всех причин у пациентов с АГ в 2,35 (95% ДИ, 1,76–3,14,  $P<0,0001$ ) и 2,14 раза (95% ДИ 1,71 – 2,67,  $P<0,0001$ ), несмотря на другие кардиоваскулярные факторы - СД, возраст [127]. Относительный риск коронарного события и кардиоваскулярной смертности возрастает в 1,42 (95% ДИ 1,10–1,82;  $p<0,01$ ) и 1,41 раза (95% ДИ 1,17–1,70;  $P<0,001$ ), соответственно, у пациентов с АГ на каждые 3,5 м/с увеличения СПВ [43], или на 16% и 20% по данным Willum-Hansen Т. и соавт [259]. У пожилых пациентов повышение артериальной жесткости ассоциировано с ростом, как общей смертности, так и от кардиоваскулярных причин – в 1,7 и 4 раза (относительно 4 квартиля повышения СПВ), независимо от влияния таких факторов как пол, возраст, САД, сердечно-сосудистый анамнез [155, 231]. По данным Rotterdam Study у исходно здоровых лиц рост СПВ вследствие ухудшения эластических свойств сосудистой стенки приводит к развитию ССЗ (отношение рисков составляет 1,72, 95% ДИ 0,91 – 3,24), в т.ч. ишемического инсульта – (ОР 2,45, 95% ДИ 0,91 – 3,24) [152]. А в условиях предсуществования АГ отношение рисков ишемического инсульта становится более неблагоприятным – 1,72 (95% ДИ 1,48–1,96;  $P<0,0001$ ) на каждые 4 м/с увеличения показателя СПВ (для сравнения риск ИИ представляется как 1,33 (95% ДИ 1,16 – 1,51) на каждые 10 мм.рт.ст. повышения АД ( $P<0,0001$ ) [132]. Нарастающая ригидность артериальной стенки ухудшает кардиоваскулярный прогноз и у пациентов с нарушениями углеводного обмена от НТГ до СД 2 типа [64].

В свою очередь наиболее весомый вклад в формирование сосудистой жесткости и увеличение СПВ у пациентов с МС в возрасте 40-49 лет и 50-54 года вносит уровень САД, что подтверждается наблюдениями других исследователей [204]. Согласно современным представлениям АГ является

важнейшей переменной, связанной с артериальной жесткостью. При этом причинно-следственные связи носят двусторонний характер. Повышение АД служит значимой гемодинамической нагрузкой на стенку сосуда, приводя к его повреждению и ремоделированию, с другой стороны повышение артериальной жесткости может развиваться на фоне нормальных цифр АД и быть предиктором развития АГ [13].

Фактором инициации и прогрессии сосудистой жесткости при ожирении и инсулинорезистентности служит хроническое малоинтенсивное воспаление. Повышение артериальной жесткости связано с эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток, увеличением содержания коллагена, деградацией эластина, при этом ключевую роль играет дисфункция эндотелия [68, 125, 169, 172, 176]. Провоспалительные цитокины преимущественно синтезируются в гипертрофированных адипоцитах и макрофагах, Т-лимфоцитах, стимулируют локальную продукцию С-реактивного белка в ГМК сосудов, играющего непосредственную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция сопровождается усилением секреции вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоксана) и снижением секреции вазодилататоров (оксида азота и простациклина). Стимуляция инсулином локальной ренин-ангиотензиновой системы сосудов вызывает повышение NADPH-оксидазной активности, снижение биодоступности NO и усиление продукции активных форм кислорода. Ангиотензин II, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные цитокины и молекулы адгезии активируют матриксные металлопротеиназы, которые вызывают фрагментацию молекул эластина и повышение жесткости коллагена. Активированные матриксные металлопротеиназы способствуют деградации базальной мембраны, усиливают миграцию гладкомышечных клеток и пролиферацию интимы [62, 136, 139, 142, 200, 240, 253].

Повышение артериальной жесткости является универсальным ответом тканей на хроническое повышение уровня стресса, как механического (на фоне

АГ), так и воспалительного (ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность).

Диссертационное исследование показало, что в разные возрастные периоды классические факторы ССР имеют различный удельный вес в формировании сосудистой жесткости. У лиц с МС в возрасте от 40 до 49 лет основными предикторами повышения СРПВкф являются АГ и ожирение. У лиц с МС в возрасте от 50 до 54 лет – ожирение и гиперлипидемия, при этом роль АГ продолжает быть очень значимой у женщин, но теряет свою роль у мужчин. У пациентов с МС от 55 до 59 лет ожирение, АГ и гиперлипидемия относительно в равной степени влияют на развитие сосудистой жесткости, однако роль АГ у женщин выходит на первый план. В возрасте от 60 до 64 лет при МС ключевой вклад в повышение сосудистой жесткости остается за возрастом, в то время как роль АГ, ожирения и гиперлипидемии сохраняются, но приобретают меньшую значимость, чем в предыдущих группах. У лиц с МС старше 65 лет основными детерминантами сосудистой жесткости являются возраст и ожирение, роль АГ и гиперлипидемии становится наименьшей среди групп.

Таким образом, в возрасте до 65 лет при МС определяющими сосудистую жесткость и раннее сосудистое старение выступают потенциально модифицируемые метаболические факторы риска (в первую очередь, ожирение и дислипидемия) и АГ. Фактор возраста (паспортного возраста) ожидаемо наиболее весомый вклад в сосудистую жесткость вносит у пациентов старшей возрастной группы (более 60 лет), но при сохранении значимого влияния ожирения и АГ.

Артериальную гипертензию можно считать важнейшим гемодинамическим компонентом, а нарушения углеводного и липидного обмена, ожирение – важнейшими негемодинамическими компонентами раннего сосудистого старения и главными мишенями для терапевтических вмешательств [19].

Результаты диссертационного исследования показали, что у пациентов с МС и АГ можно считать терапией выбора фиксированную тройную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Несмотря на исходную гипотензивную терапию, пациенты не достигли целевого уровня АД, а перевод на данную

комбинацию обеспечил достижение целевого АД менее 140/90 мм рт.ст. у 86% пациентов. В ранее опубликованных работах [16, 22] авторы отмечают мощный гипотензивный эффект комбинации лизиноприл+амлодипин у пациентов с АГ, который позволяет достичь целевого уровня АД у большинства больных АГ 1-2-й степени, а также улучшить эластичные свойства артериальной стенки и показатели липидного обмена. В работе Драпкиной О.М. и др. [5] в рамках исследования «СТРЕЛА» двойная комбинация лизиноприл+амлодипин при добавлении розувастатина оказывала наиболее выраженные положительные эффекты на уровень АД, липидный спектр и показатели сосудистой жесткости и микроциркуляции по сравнению с комбинациями лизиноприл+амлодипин при добавлении аторвастатина, лизиноприл+гидрохлортиазид при добавлении розувастатина и лизиноприл+гидрохлортиазид при добавлении аторвастатина. В исследовании Shingo et al. [208] розувастатин в низких дозах (2,5 мг и 5 мг) через 3 месяца продемонстрировал дополнительный гипотензивный эффект (в среднем - 5,5 мм рт. ст.) у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. Было предложено несколько механизмов, посредством которых статины могут снизить АД: 1) снижение сосудистого сопротивления [230], 2) увеличение продукции эндотелиального оксида азота [126], а также усиление экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота [103], 3) снижение регуляции аортальной экспрессии рецептора ангиотензина II первого типа и продукции сосудистым эндотелием активных форм кислорода [250]. Таким образом, розувастатин способен преодолеть эндотелиальную дисфункцию, обеспечивая противовоспалительный и гипотензивный эффекты.

Перевод пациентов на фиксированную тройную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин привел к достоверному ( $p < 0,05$ ) изменению показателей липидного обмена: снижению ОХ на 29,4%, ЛПНП на 38%, ТГ на 31,9% повышению уровня ЛПВП на 10,5% по сравнению с исходными данными. Выраженный гиполипидемический эффект обусловлен не только тем, что розувастатин обладает наиболее мощной гиполипидемической активностью в своём классе [112], но и ранее наблюдаемым в исследованиях [16]

положительным влиянием комбинации лизиноприл+амлодипин на липидный обмен. Назначенный режим был безопасным и не привел к достоверным различиям по сравнению с исходными уровнями АЛТ и АСТ.

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что перевод пациентов с МС и АГ, не достигших целевых показателей АД, с ранее получаемой бинарной гипотензивной терапии на приём тройной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает жесткий контроль АГ и нарушений липидного обмена. Сходные результаты были получены другими авторами [9, 123]. Ранее в международном рандомизированном исследовании ASCOT было показано, что добавление статина к антигипертензивной терапии улучшает прогноз у пациентов с АГ, значительно снижая риск развития коронарных и церебральных событий [211]. Всего в это исследование было включено более 19 тыс. пациентов с АГ без клинических признаков ИБС, но с другими факторами риска, включая дислипидемию. Из них 10 305 человек с уровнем ОХС крови  $<6,5$  ммоль/л были участниками проекта ASCOT-LLA. Действие статина на липиды крови не зависело от комбинации с бета-блокатором (ББ) или блокатором кальциевых каналов (БКК), и сопровождалось достоверным снижением комбинированного риска нефатальных ИМ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо на 53% ( $p=0,0005$ ). Российское исследование ТРИУМВИРАТ [9] показало преимущества применения комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин: исследуемая когорта составила 1165 пациентов с АГ с неконтролируемым АД в возрасте от 22 до 83 лет, средний возраст – 59,2 года (30,2% пациентов – старше 65 лет). Среди пациентов 41% составляли мужчины, 59% – женщины. Из общего числа включенных пациентов только 7,8% пациентов впервые обратились к врачу по поводу повышенного АД. При включении в исследование фиксированная комбинация амлодипин+лизиноприл была назначена в дозе 5/10 мг 57,6% пациентов, в дозе 5/20 мг – 21,5% и в дозе 10/20 мг – 20,9%. На фоне индивидуально подобранной терапии комбинацией амлодипин+лизиноприл САД снизилось в ходе исследования со 164,7 до 129,8 мм рт. ст., а ДАД – с 97,3 до 80,4 мм рт. ст.. В ходе



исследования отмечено достоверное снижение ЧСС с  $72,8 \pm 9,6$  до  $68,1 \pm 6,7$  уд/мин ( $p < 0,00001$ ). В конце исследования (через 3 мес. терапии) целевого значения САД ( $< 140$  мм рт. ст.) достигли 80,4% пациентов, ДАД ( $< 90$  мм рт. ст.) – 83% пациентов с ранее неконтролируемой АГ. Среднее значение ОХС при включении – 6,33 ммоль/л, ЛПНП – 3,80 ммоль/л, ЛПВП – 1,23 ммоль/л, триглицеридов – 2,85 ммоль/л. Подавляющее большинство пациентов (99,8%) на момент включения в исследование не принимали статины. Розувастатин был назначен в дозе 5 мг 20,4% (237 пациента), 10 мг – 48,6% (567 пациентов), 20 мг – 23,9% (278 пациентов) и 40 мг – 7,1% (83 пациента). Терапия розувастатином 5 мг в течение 3 мес. обеспечила снижение уровня ЛПНП на 32%, в дозе 10 мг/сут – на 38%, в дозе 20 мг/сут – на 50%, в дозе 40 мг/сут – на 52%.

Перевод пациентов на приём тройной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин не продемонстрировал статистически значимых изменений антропометрических показателей (ИМТ, ОТ, % жировой ткани и висцерального жира) за период наблюдения. Однако были получены данные о статистически значимом снижении показателей инсулинорезистентности и неспецифического малоинтенсивного воспаления: уровня вчСРБ на 11,8%, лептина на 10,7%, а индекса НОМА на 22,9% ( $p < 0,05$ ). Подобное влияние комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на инсулинорезистентность было подтверждено ранее в исследовании Барановой Е.И. и др. [1]: индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациентов с МС в течение 6 месяцев снизился на 30,95%. В исследовании Маммаева С.Н. и др. [13] лизиноприл в сравнении с бисопрололом продемонстрировал наиболее выраженное влияние на показатели инсулинорезистентности (НОМА IR -16%,  $p < 0,05$ ) и малоинтенсивного неинфекционного воспаления (СРБ – 38%,  $p < 0,05$ , лептин – 12%,  $p < 0,05$ ). Лизиноприл является блокатором РААС - признанной мощной профибротической системой [8]. Ангиопротективные эффекты лизиноприла обусловлены снижением образования ангиотензина II, что сопряжено с уменьшением провоспалительной цитокинемии, активности моноцитов/макрофагов, подавлением экспрессии молекул межклеточной адгезии

и медиаторов воспаления. Важным свойством лизиноприла является способность предотвращать распад брадикинина, который является мощным стимулятором NO [18]. Указанные свойства ИАПФ, в т.ч. лизиноприла, обуславливают достижение противовоспалительной и эндотелиопротективной активности при их применении [3]. В исследовании Ersoy C et. al. [79] амлодипин у пациентов с АГ и СД 2 типа через 12 недель приема оказал положительное влияние на уровень НОМА-IR, но не продемонстрировал никакого влияния на уровень лептина. В работе Тарасова А.А, и др. [20] амлодипин у пациентов с АГ и СД 2 типа обеспечил достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов, включая СРБ (-25,66%,  $p < 0,5$ ). Некоторые исследования [111, 216], включая крупномасштабное JUPITER [122] подтвердили положительное влияние розувастатина на провоспалительные маркеры, включая уровень СРБ.

Таким образом, на основании выше изложенных исследований, комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин следует считать эффективным инструментом, позволяющим не только эффективно контролировать АД и липидный обмен, но и позволяет снизить уровни инсулинорезистентности и неспецифического малоинтенсивного воспаления – одних из главных субстратов для раннего сосудистого старения.

Перевод пациентов на приём тройной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин продемонстрировал более значимое статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) положительное влияние на показатели сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистый возраст. В исследовании Sedyawan [206] сравнивали ангиопротективные свойства лизиноприла и амлодипина. Оба препарата показали значительное улучшение сосудистой жесткости, измеряемой с помощью СРПВкф, однако преимущество оставалось за блокатором РААС – лизиноприлом. В свою очередь, розувастатин в низких и высоких дозах оказывает положительное воздействие на показатели сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с оптимальным контролем АГ, однако высокие дозы (20-40 мг в день) эффективнее [156].

Положительное влияние тройной комбинации на показатели эластичности артериальной стенки обеспечено кумулятивным антигипертензивным, антифибротическим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, а также позитивным влиянием на инсулинорезистентность.

В 1998 году Британское проспективное исследование убедительно продемонстрировало роль гликемического контроля в коррекции микрососудистых осложнений СД 2 типа [242]. На основании результатов исследования сформулирован алгоритм, направленный на достижение нормогликемии путем поэтапного наращивания терапии. Однако крупномасштабные исследования (ACCORD, ADVANCE и VADT) показали неэффективность «глюкозоцентрической» модели коррекции сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни пациентов [107, 233, 234].

Таким образом, алгоритмы, направленные исключительно на гликемический контроль, не способны повлиять на распространение и прогноз СД 2 типа. На смену глюкоцентрической модели терапии СД 2 типа постепенно приходит гравическая концепция, основанная на постулате необходимости первостепенной терапии ожирения при СД 2 типа. Использование «гравической» концепции в клинической практике предполагает следование следующим целям: добиваться нормализации ИМТ у всех пациентов (или, по крайней мере, строго избегать возрастания ИМТ); использовать антигипергликемические, а не гипогликемизирующие препараты. Взаимосвязь лечения СД 2 типа и динамики массы тела стала очевидной по данным исследования UKPDS [242]: пациенты в группе инсулинотерапии показали наибольшую динамику, набрав, в среднем, на 4 кг больше, чем все остальные. Последующие исследования подтвердили масштабы прибавки веса у пациентов на инсулинотерапии. Примером может послужить шестимесячное исследование, сопоставившее инъекции инсулина гларгин и инсулина НПХ один раз в день перед сном (в обоих случаях инсулинотерапия добавлялась к пероральным сахароснижающим препаратам с целью дальнейшей компенсации СД). На момент своего завершения оно выявило прибавку массы в 3,0 и 2,8 кг, в группе инсулина

гларгин и инсулина НПХ соответственно [195]. Следует помнить, что каждые 5 баллов по шкале ИМТ соответствуют увеличению кардиоваскулярного риска почти на 30% [11]. В целом, набор массы тела при лечении СД 2 типа происходит в результате увеличения потребления калорий или сокращения их расхода по целому ряду причин: а) нарушение углеводного обмена усиливает катаболизм, соответственно, улучшение степени компенсации СД приводит к снижению его интенсивности; если диету при этом должным образом не скорректировать, масса тела будет нарастать; б) в здоровом организме нарастание концентрации инсулина в крови подавляет аппетит благодаря воздействию на ЦНС; вероятно, у пациентов с СД этот регуляторный механизм утрачен; в) страх перед развитием медикаментозной гипогликемии может подталкивать пациента к дополнительным приемам пищи, что ведет к увеличению суточного потребления калорий; г) улучшение углеводного обмена устраняет глюкозурию, в результате чего организм теряет меньше калорий с мочой.

Использование препаратов класса SGLT2 позволяет решать задачу терапии СД 2 типа (контроль гликемии) и контроля массы тела. В проведенном диссертационном исследовании добавление к терапии СД 2 типа и нецелевыми показателя углеводного обмена ( $7,5\% \leq \text{HbA1c} < 9\%$ ) (на предшествующей монотерапии метформином) эмпаглифлозина у пациентов с МС, обеспечило статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение антропометрических показателей ожирения (массы тела на 3,65%, ОТ на 1,93%,  $p < 0,05$ , ИМТ на 3,8%,  $p < 0,05$ , % общей жировой ткани на 2,45%,  $p < 0,05$ , % висцерального жира на 3,9%,  $p < 0,05$ ).

Схожее влияние эмпаглифлозина на антропометрические показатели было получено в крупном исследовании EMPA-REG OUTCOME [273]. В исследовании Neeland et al. [165] у пациентов с СД 2 типа ( $n=3300$ ) эмпаглифлозин значительно снизил вес, окружность талии и индексы ожирения по сравнению с плацебо (изменение скорректированного среднего значения (95% доверительный интервал) составило через 12 недель -1,9 кг для веса тела ( $p < 0,001$ ), -1,3 см для окружности талии ( $p < 0,001$ ), -0,3% для оценки общей жировой массы ( $p=0,08$ ), -

0,008 для индекса центрального ожирения ( $p < 0,001$ ) и -0,4 ( $p = 0,003$ ) для индекса висцерального ожирения).

Не менее важным является факт, что эмпаглифлозин способствовал статистически достоверному ( $p < 0,05$ ) снижению лабораторных маркеров сосудистого старения (HbA1c на 10,13%,  $p < 0,05$ , ОХ на 8%,  $p < 0,05$ , ЛПНП на 7,6%,  $p < 0,05$ , лептина на 17,8%,  $p < 0,05$ , НОМА-IR на 24,13%,  $p < 0,05$  и вчСРБ на 34,77%,  $p < 0,05$ ). Выраженные противовоспалительные свойства эмпаглифлозина были зафиксированы и другими авторами [225, 264, 265]. Так, в исследовании Steven S. et al. [225], эмпаглифлозин продемонстрировал у пациентов с СД 2 типа через 12 недель исследования положительное влияние на НОМА-IR (-19,4%,  $p < 0,001$ ), лептина (-13,2,  $p < 0,001$ ), вчСРБ (-26,3%,  $p < 0,001$ ). Наиболее вероятным механизмом этого противовоспалительного эффекта считают снижение глюкозотоксичности за счёт её выведения с мочой, в результате чего предотвращается эндотелиальная дисфункция, уменьшается окислительный стресс и уровень неспецифического малоинтенсивного воспаления. Данный эффект представляется возможным механизмом снижения сердечно-сосудистой смертности при приеме эмпаглифлозина [225]. Выделяются и другие возможные механизмы снижения сердечно-сосудистой смертности при приеме эмпаглифлозина: 1) увеличение диуреза, способствующее уменьшению объема циркулирующей плазмы и, следовательно, снижению преднагрузки на левый желудочек; 2) снижение общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, снижение АД за счет уменьшения посленагрузки на левый желудочек; 3) улучшение метаболизма миокарда [159].

Уменьшение сердечно-сосудистой смертности при СД 2 типа на фоне терапии эмпаглифлозином обусловлено также улучшением упруго-эластических свойств сосудистой стенки. В ходе настоящего исследования были получены данные о статистически достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении сосудистой жесткости (СРПВкф на 8,88%), центральной гемодинамики (ИА на 6,55%, цПД на 7,8%).

Однако исследование показало, что добавление эмпаглифлозина статистически не значимо ( $p > 0,05$ ) влияет на сосудистый возраст, рассчитанный

по алгоритму SCORE. Это объясняется тем, что показатели метаболизма глюкозы, а также факт наличия/отсутствия СД 2 типа не учитывается при расчёте сосудистого возраста по алгоритму SCORE, что является одним из серьезных ограничений его использования. Но, стоит помнить о том, что реальным отражением сосудистого возраста как показателя синдрома раннего сосудистого старения является ключевая характеристика сосудистой жесткости – СРПВкф, на которую благоприятно статистически достоверно ( $p<0,05$ ) повлиял эмпаглифлозин.

Таким образом, добавление эмпаглифлозина пациенту с МС и СД 2 типа, находящегося на монотерапии метформинном и не достигшего целевого уровня HbA<sub>1c</sub>, обеспечивает следующие преимущества: достижение целевого уровня гликемического контроля (в нашем исследовании у 88% пациентов), уменьшение антропометрических показателей, противовоспалительное действие, преодоление инсулинорезистентности, как итог – значимое положительное воздействие на показатели сосудистой эластичности.

В диссертационном исследовании терапия метформинном по сравнению с немедикаментозным лечением пациентов с МС обеспечила статистически значимое снижение % висцерального жира ( $p<0,05$ ). Эти данные согласуются с результатами других авторов [53, 121, 134, 146, 207, 235]. В исследовании Charles M. et al. применение метформина привело к уменьшению содержания висцерального жира у пациентов с МС без СД ( $n=457$ ) на 4,7 %. Автор связал данный эффект с улучшением фибринолизиса при приеме метформина за счёт снижения активности и выработки ингибитора активации плазминогена – 1 [53]. Метформин при добавлении к немедикаментозной терапии МС оказал положительное влияние на показатели липидного обмена (снижение уровня ОХ на 8%, ( $p<0,05$ ), такие маркеры инсулинорезистентности, как лептин (отмечено снижение на 15,2%, ( $p<0,05$ )) и НОМА-IR (снижение на 12,8%, ( $p<0,05$ )), воспаления - вчСРБ (- 4,7%,  $p<0,05$ ). Эти данные подтверждаются результатами других исследований [2, 4, 108, 144]. В исследовании Демидовой Т.Ю. [4], метформин у пациентов с МС и СД 2 типа привел не только к снижению

содержания висцерального жира (на 2,7%), но и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (на 35,6%). В исследовании Иванова К.П. [7] метформин у пациентов (n=20) с МС и АГ 1 степени продемонстрировал положительное влияние на параметры липидного профиля, а также на уровень лептина (последний снизился через 24 недели наблюдения на 19,8%).

В 2012 году был проведен метаанализ исследований об эффективности предупреждения сердечно-сосудистых осложнений метформином при СД 2 типа [42], который, с одной стороны, продемонстрировал отсутствие данных, свидетельствующих об усугублении метформином показателей смертности от всех причин и от ССЗ, а с другой стороны, не продемонстрировал снижения данных показателей. Тем не менее, авторы мета-анализа считают, что это не должно быть поводом для смены препарата, так как метформин в отличие от производных сульфонилмочевины не вызывает гипогликемии, увеличения веса и сердечной недостаточности. Такие же данные о спорной эффективности метформина в отношении профилактики ССЗ опубликованы в мета-анализе 2017 года [96]. Остаётся спорным вопрос о влиянии метформина на вес. Ряд крупных мета-анализов [75, 149, 189] подчеркивают посредственную роль метформина в снижении масса тела (средняя потеря массы при приеме метформина составляет 1,1 кг) и то, что он проигрывает аналогам глюкагоноподобного пептида – 1 и ингибиторам SGLT 2 типа во влиянии на данный показатель. Также, метаанализы [54, 90, 213] свидетельствуют о слабовыраженном влиянии метформина на хроническое малоинтенсивное воспаление (вчСРБ). Возможность метформина оказывать ангиопротективное действие у пациентов с инсулинорезистентностью также не нашла своего подтверждения в исследовании Fruzzetti F.: на фоне метформина не выявлено достоверного снижения СРПВкф [84]. Более того, в одном исследовании у пациентов с инсулинорезистентностью, без СД 2 типа наблюдался рост СРПВкф на фоне приема метформина в течение 24 месяцев [222]. Отсутствие у метформина выраженных влияний на маркеры сосудистой жесткости, а также спорные данные в отношении профилактики ССО, а также

данные собственного исследования говорят о том, что метформин не может быть препаратом выбора для предупреждения раннего сосудистого старения.

Отсутствие ангиопротективного эффекта немедикаментозной терапии (аэробные физические нагрузки) ранее уставлено в крупном мета-анализе 42 исследований (1627 пациентов): среднее снижение СРПВкф составило лишь 0,63 м/с (95% ДИ от -0,90 до -0,35), ИА -2,63% [262]. Исследования подтверждают положительное влияние диетотерапии на компоненты МС [10]. Однако, крупный метаанализ [219], изучавший эффективность диетотерапии у пациентов с СД 2 типа выявил следующее: 1) различные режимы диетотерапии с умеренным и сильным ограничением углеводов обладают сходной эффективностью в отношении снижения массы тела и уровня гликированного гемоглобина в первые 3 месяца; 2) но уже через 3 месяца эффективность данных мероприятий снижается, а через 6 месяцев эффективность диет с низким содержанием углеводов существенно не отличается от режима питания с высоким содержанием углеводов. Исследователи сделали следующие выводы: 1) ограничение в рационе углеводов оказывает положительное влияние на антропометрические параметры и гликемический контроль в краткосрочной перспективе; 2) отсутствие различий между режимами диетотерапии может быть связано со снижением приверженности пациента к диете, а также с изменениями кишечной микробиоты, за которой последовала постепенная адаптация к измененному режиму питания.

Подводя итог, можно констатировать, что немедикаментозная терапия и монотерапия метформином при МС без СД 2 типа не являются эффективными инструментами для снижения сосудистого возраста, а также отражающего его показателя – СРПВкф, в условиях реальной клинической практики.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

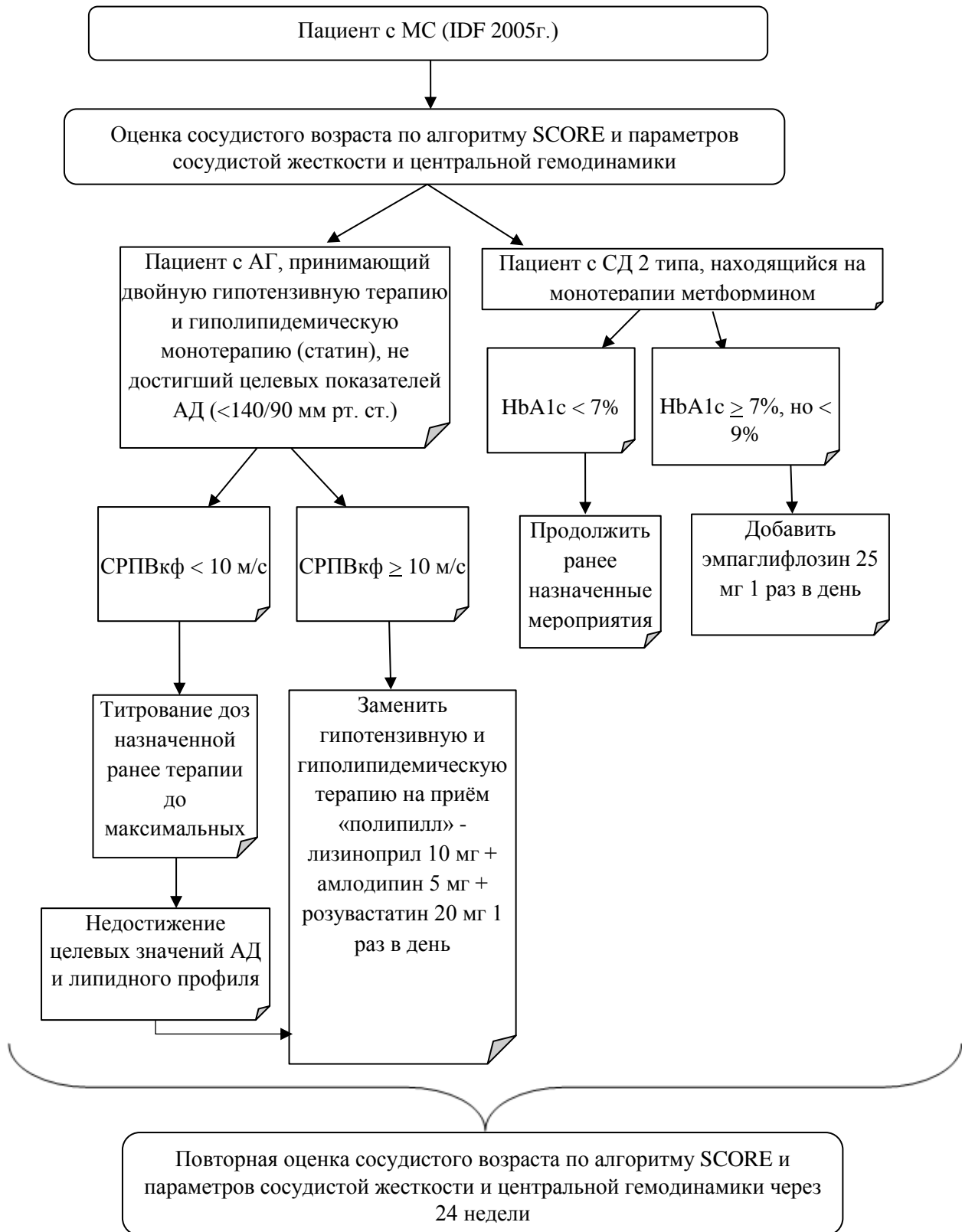
### Выводы

1. У пациентов с МС в 82,1% случаев сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, превышает паспортный на  $\geq 3$  года.
2. В разные возрастные периоды компоненты МС вносят различный вклад в формирование синдрома раннего сосудистого старения: в возрасте до 50 лет преимущественное значение имеет ожирение, до 65 лет – АГ, после 65 лет – дислипидемия.
3. Синдром раннего сосудистого старения достоверно связан с повышением показателей сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (цПД и ИА).
4. У пациентов с МС и СД 2 типа показатели сосудистой жесткости (СРПВкф) достоверно выше на 6,9% ( $p < 0,05$ ), чем у сопоставимых по возрасту и полу лиц с МС, но без СД 2 типа.
5. Немедикаментозная терапия МС (соблюдение диеты и аэробные физические нагрузки), а также назначение метформина пациентам без СД 2 типа не являются эффективными инструментами управления ранним сосудистым старением в условиях реальной клинической практики.
6. Эмпаглифлозин при добавлении к терапии СД 2 типа с показателями HbA1c  $\geq 7,5\%$ , но  $< 9\%$  у пациентов с МС, ранее принимавших только метформин, обладает высоким потенциалом ангиопротекции, вызывая достоверное снижение ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%,  $p < 0,05$ ).
7. Пациентам с МС и АГ, не достигшим целевых значений АД ( $< 140/90$  ммрт.ст.) на предшествующей гипотензивной терапии, необходим перевод на «полипилл» - фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг +

амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг, обеспечивающую достоверное улучшение показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (снижение СРПВкф на 14,7%, цПД на 11,9% и ИА на 14,4%,  $p < 0,05$ ), в итоге - снижение сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, на 10,2%,  $p < 0,05$ .

### **Практические рекомендации**

1. У всех пациентов с МС необходимо проводить оценку упруго-эластических свойств артериальной стенки (с определением СРПВ на каротидно-феморальном участке) и показателей центрального АД.
2. Для обеспечения оптимальной терапии пациентов с МС и синдромом раннего сосудистого старения предлагается использовать следующий практический алгоритм (рисунок 30).



**Рисунок 30. Алгоритм терапии пациента с МС и синдромом раннего сосудистого старения.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГМК – гладкомышечные клетки

ИА – индекс аугментации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КПГ – конечные продукты гликирования

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ох-ЛПНП – окисленные липопротеиды низкой плотности

ММП – матриксные металлопротеиназы

МС – метаболический синдром

ОСА – общая сонная артерия

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ПД – пульсовое давление

цПД – центральное пульсовое давление

ПОМ – поражение органов-мишеней

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РСС – раннее сосудистое старение

САД – систолическое артериальное давление

цСАД – центральное систолическое артериальное давление

СВ – сосудистый возраст

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СРБ – С – реактивный белок

вчСРБ – высокочувствительный С – реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

кфСРПВ – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

ЦДА – центральное давление в аорте

ЭКГ – электрокардиография

НbA1c – гликированный гемоглобин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баранова Е.И. Эффективность и безопасность амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом и стеатозом печени / Баранова Е.И., Березина А.В., Мелиоранская Е.И., Полякова Е.А. // Кардиология. - 2015. - № 10. – С.68-75.
2. Берковская М.А. Влияние метформина на провоспалительные и прокоагулянтные нарушения у пациенток в постменопаузе с метаболическим синдромом / Берковская М.А., Бутрова С.А., Фадеев В.В. // Ожирение и метаболизм. – 2011. - № 2. – С.36-46.
3. Волобуева И.Н. Влияние терапии лизиноприлом и лозартаном на показатели иммунного статуса и эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией на фоне подагры / Волобуева И.Н., Масалова Е.А., Князева Л.И. // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. - № 3. – С.70-77.
4. Демидова Т.Ю. Применение комбинации метформина и росиглитазона при сахарном диабете 2 типа / Т.Ю. Демидова, Е.Н. Ерохина // Сахарный диабет. – 2007. - № 3. – С.27-31.
5. Драпкина О.М. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, Е. В. Зятенкова, Л. О. Палаткина, Н. П. Балахонова, В. Т. Ивашкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 6. - С.9-15.
6. Жирнова О.А. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов / О.А. Жирнова, Н.Ф. Берестень, О.Р. Пестовская, Е.Я. Богданова // Электронный журнал Angiologia.ru. – 2011. - №1. – С.27-42.
7. Иванов К.П. Влияние метформина на множественные факторы сердечно-сосудистого риска / К.П. Иванов, В.Б. Мычка, В.П. Масенко // Кардиология и ангиология. – 2012. - № 2. – С.4-8.

8. Карпов Р.С. Структурные изменения магистральных артерий при артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом: гендерные особенности и влияние контроля артериального давления / Карпов Р.С., Кошельская О.А., Винницкая И.В. // Бюллетень РАМН. – 2012. - № 1(32). – С.67–80.
9. Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов / Ю.А. Карпов, С.В. Лялина // Кардиология, - 2015. - № 55. – С.9.
10. Кунцевич А. Риск метаболического синдрома и питание населения / Кунцевич А.К. // Ожирение и метаболизм. – 2015. - № 12 (1). – С.3-10.
11. Левит Ш. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию / Левит Ш., Филиппов Ю., Горельшев А. // Сахарный диабет. – 2013. № 1. - С.91–102.
12. Мамедов, М.Н. Пособие для врачей: Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике / Мамедов М.Н., Чепурина Н.А.; под редакцией академика РАМН Р.Г. Оганова – Москва, 2007 – 40с.
13. Маммаев С.Н. Сравнительная оценка влияния гипотензивной терапии лизиноприлом и бисопрололом на провоспалительное состояние и основные метаболические показатели у больных с метаболическим синдромом / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, А.Ш. Хасаев // Российские медицинские вести. – 2008. - Том XIII. - №3. – С.54-61.
14. Недогода С. В. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Недогода С.В., Ледяева А. А., Чумачёк Е. В. и др. // Доктор.Ру. - 2016. - № 11(128). - С.5–9.
15. Недогода С.В. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна / Недогода С.В., Смирнова



- В.О., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Попова Е.А. // Артериальная гипертензия. – 2017. - № 23(2). – С.150–159.
16. Недогода С.В. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. - № 12(2). – С.25-29.
17. Оганов Р.Г. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России / Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д., Глазачев О.С., Гусев Е.И., Беляева И.А., Сударев А.М. // Кардиология. – 2008. - Том 48. - № 5. – С.87 -91.
18. Романовская Г.А. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н. и др. // Фарматека. – 2005. – № 9. – С. 31–37.
19. Стражеско И. Д. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У., Дудинская Е. В., Агальцов М. В., Кругликова А. С., Браилова Н. В., Пыхтина В. С., Плохова Е. В., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Гомыранова Н. В., Бойцов С. А. // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 6 (110). – С.30-34.
20. Тарасов А.А. Амлодипин в коррекции артериальной гипертензии высокого риска: фокус на механизмы воспаления / А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. - № 7(5). - С.574-578.
21. Уметов М.А. Исследование жесткости сосудов у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / М. А Уметов, С. Х. Сижажева, Т. М. Хоконова, И. А. Аджиева // Научные известия. – 2015. - № 1. – С.8-12.
22. Чазова И.Е. Применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.В. Недогода, Ю.М. Лопатин, Н.Б. Перепеч, В.В. Цома // Системные гипертензии. – 2012. - № 1. – С.14-17.

23. Электронный калькулятор для расчета сосудистого возраста по алгоритму SCORE. – Режим доступа: <http://vascular.000webhostapp.com/>
24. Adhikari N. Increase in GLUT1 in smooth muscle alters vascular contractility and increases inflammation in response to vascular injury / Adhikari N., Basi D., Carlson M., Mariash A., Hong Z., Lehman U. et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. - № 3. – P.86-94.
25. Agabiti-Rosei E. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document / Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M., Roman M., Safar M., Smulyan H., et al. // *Hypertension.* – 2007. - № 50. –P.154-60.
26. Agarwal N. Metformin Reduces Arterial Stiffness and Improves Endothelial Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial / Neera Agarwal et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2010. - Volume 95. - Issue 2. - P.722–730.
27. Ait-Oufella H. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice / Ait-Oufella H., Collin C., Bozec E., Ong K., Laloux B., Boutouyrie P., et al. // *J Hypertens.* – 2010. - № 28Ю – P.2336-41.
28. Al Ghatrif M. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / Al Ghatrif M., Strait J., Morrell C. et al. // *Hypertension.* – 2013. - № 62. – P.934–41.
29. Amento E. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells / Amento E., Ehsani N., Palmer H., Libby P. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1991. - № 11. – P.1223-30.
30. Aviv A. Genetics of leukocyte telomere length and its role in atherosclerosis / Aviv A. // *Mutat Res.* – 2012. - №730. – P.68-74.
31. Barazzoni R. Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor kappa B inhibitor (IkappaB)-nuclear factor-kappa B

- (NFkappaB) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction / Barazzoni R., Zanetti M., Gortan Cappellari G., Semolic A., Boschelle M., Codarin E. et al. // *Diabetologia*. – 2012. - № 55. – P.773-82.
32. Barinas-Mitchell E. Effect of weight loss and nutritional intervention on arterial stiffness in type 2 diabetes / Barinas-Mitchell E., Kuller L., Sutton-Tyrrell K., Hegazi R., Harper P., Mancino J., Kelley D. // *Diabetes Care*. – 2006. - № 29. – P.2218–2222.
33. Barnes M. Collagens and atherosclerosis / Barnes M., Farndale R. // *Exp Gerontol*. – 1999. - № 34. – P.513-525.
34. Barton M. Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy / Barton M., Husmann M., Meyer M. // *Can J Cardiol*. – 2016. - № 32(5). – P.680-686.
35. Bekaert S. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease / Bekaert S., De Meyer T, Rietzschel E., De Buyzere M., De Bacquer D., Langlois M, et al. // *Aging Cell*. - 2007. - №6. – P.639-47.
36. Benetos A. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men / Benetos A., Zureik M., Morcet J., Thomas F., Bean K., Safar M., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. - № 35. - P.73–80.
37. Ben-Shlomo Y. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. - № 63. – P.636–46.
38. Bonfeld K. Insulin resistance, hyperglycemia and atherosclerosis / Bonfeld K., Tabas I. // *Cell Metabolism*. – 2011. - № 14. – P.575-85.
39. Bonora E. Homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population. The Bruneck Study / Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Meigs J. et al. // *Diabetes Care*. – 2007. - № 30. - P.318-24.

40. Booth G. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study / Booth G., Kapral M., Fung K., Tu J. // *Lancet*. – 2006. - № 368. – P.29-36.
41. Botto F. Elevated prevalence of early vascular aging in young adults in latin america: a call for action? OPTIMO STUDY results / Botto F.; Obregon, S.; Di Leva, A.; Koretzky, M.; Forcada, P.; Brandani, L.; Scuteri, A.; Nilsson, P.M.; Kotliar, C. // *Journal of Human Hypertension*. – 2018. - № 32 (3). – P.219-227.
42. Boussageon R. Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials / R. Boussageon et al. // *PLoS Med*. – 2012. - № 9 (4). – e.1001204.
43. Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar, I. Gautier, A. Benetos, P. Lacolley // *Hypertension*. - 2002. - № 39. – P.10-15.
44. Boutouyrie P. Pharmacological modulation of arterial stiffness / Boutouyrie P., Lacolley P., Briet M., Regnault V., Stanton A., Laurent S., et al. // *Drugs*. – 2011. - № 71. – P.1689-701.
45. Bradshaw E. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete pro inflammatory cytokines inducing Th17 cells / Bradshaw E., Raddassi K., Elyaman W., Orban T., Gottlieb P., Kent S. et al. // *J Immunol*. – 2009. - № 183. – P.4432-9.
46. Briones A. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced vascular remodeling and oxidative stress / Briones A., Rodriguez-Criado N., Hernanz R., Garcia-Redondo A., Rodrigues-Diez R., Alonso M., et al. // *Hypertension*. – 2009. - № 54. – P.142-9.
47. Brown A. Cholesterol and oxysterol metabolism and subcellular distribution in macrophage foam cells. Accumulation of oxidized esters in lysosomes / Brown A., Mander E., Gelissen I., Kritharides L., Dean R., Jessup W // *J Lipid Res*. - 2000. - № 41. – P.226-37.

48. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective / Campisi J. // *Curr Opin Genet Dev.* – 2011. - № 21. – P.107-12.
49. Cardus A. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence / Cardus A., Uryga A., Walters G., Erusalimsky J. // *Cardiovasc Res.* – 2013. - № 97. - P.571-579.
50. Cecelja M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review / Cecelja M., Chowienczyk P. // *Hypertension.* – 2009. - № 54. – P.1328–36.
51. Celermajer D. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women / Celermajer D., Sorensen K., Spiegelhalter D., Georgakopoulos D., Robinson J., Deanfield J. // *J Am CollCardiol.* – 1994. - № 24. – P.471–476.
52. Cersosimo E. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases / Cersosimo E., DeFronzo R. // *Diabetes Metab ResRev.* - 2006. - № 22. – P.423-36.
53. Charles M. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity / Charles M., Morange P., Eschwège E., André P., Vague P., Juhan-Vague I // *Diabetes Care.* -1998. - № 21(11). - P.1967-72.
54. Chen Y. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / Y. Chen et al. // *Oncotarget.* – 2017. - № 8. – P.35425-35434.
55. Cherkas L. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length / Cherkas L., Hunkin J., Kato B., Richards J., Gardner J., Surdulescu G., et al. // *Arch Intern Med.* – 2008. - № 168. - P.154-8.
56. Chilton R. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes / Chilton R., Tikkanen I., Cannon C., et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2014. - № 17 (12). – P.1180-93.

57. Chirinos J. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary heart disease / Chirinos J., Zambrano J., Chakko S., Veerani A., Schob A., Wilens H., et al. // *Hypertension*. – 2005. - № 45. – P.980–985.
58. Chorepsima S. Pulse wave velocity and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus / Stamatina Chorepsima, Ioanna Eleftheriadou, Anastasios Tentolouris, et al. // *BMC Endocr Disord*. – 2017. - № 17. – P.27.
59. Christensen K. Vasodilatation, not hypotension, improves resistance vessel design during treatment of essential hypertension: a literature survey / Christensen K., Mulvany M. // *J Hypertens*. - 2001. - № 19. – P.1001-6.
60. Coletta D. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo / Coletta D., Balas B., Chavez A., Baig M., Abdul-Ghani M., Kashyap S. et al. // *Am J Physiol Endo Metab*. – 2008. - № 294. – P.910-17.
61. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / Conroy R., Pyorala K., Fitzgerald A., et al. // *Eur Heart J*. - 2003. - № 24. – P.987-1003.
62. Conti P. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells / Pio Conti, Yazdami Shaik-Dasthagirisaeb // *Cent Eur J Immunol*. – 2015. - № 40(3). – P.380–386.
63. Cooney M. SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. / Cooney M., Selmer R., Lindman A., Tverdal A., Menotti A., Thomsen T, DeBacker G., De Bacquer D., Tell GS., Njolstad I., Graham IM. // *Eur J Prev Cardiol*. – 2016. - № 23(10). – P.1093-103.
64. Cruickshank K. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / K. Cruickshank, L. Riste, S.G. Anderson, J.S. Wright, G. Dunn, R.G. Gosling // *Circulation*. – 2002. - № 106. – P.2085-2090.

65. Cuende J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation / Cuende J., Cuende N., Calaveras-Lagartos J. // *Eur Heart J.* – 2010. - № 31(19). – P.2351-8.
66. Cunha P. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability / Pedro G. Cunha, Pierre Boutouyrie, Peter M. Nilsson and Stéphane Laurent // *Current Hypertension Reviews.* – 2017. - № 13. – P.8-15.
67. D'Agostino R. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study / Ralph B. D'Agostino, Sr, Ramachandran S. Vasan, Michael J. Pencina, Philip A. Wolf, Mark Cobain, Joseph M. Massaro and William B. Kannel // *Circulation.* – 2008. - № 117. – P.743-753.
68. Dantas A. Vascular aging: facts and factors / Dantas A, Jiménez-Altayó F and Vila E. // *Front. Physio.* – 2012. - № 3. – P.325.
69. Darne´ B. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis of a prospective analysis of cardiovascular mortality / Darne´ B., Girerd X., Safar M., Cambien F., Guize L. // *Hypertension.* -1989. - № 13. – P.392–400.
70. Dasgupta K. Carotid femoral pulse wave velocity in type 2 diabetes and hypertension: capturing arterial health effects of step counts / K. Dasgupta; E. Rosenberg, J. Lawrence et al. // *Journal of Hypertension.* – 2017. - Volume 35. - Issue 5. – P.1061–1069.
71. Death A. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes / Death A., Fisher E., McGrath K., Yue D. // *Atherosclerosis.* – 2003. - № 168. – P.263-9.
72. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 / DeFronzo R. // *Diabetologia.* - 2010. - № 53. P.1270-87.
73. Denil S. On cross-sectional associations of leukocyte telomere length with cardiac systolic, diastolic and vascular function: The Asklepios study / Denil S., Rietzschel E., De Buyzere M. et al. // *PLoS One.* – 2014. - № 9(12). – P.1-14.
74. Dluhy R. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / Dluhy R., McHanon G. // *N Engl J Med.* – 2008. - № 358. – P.2630-3.

75. Domecq J. Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis / J. Domecq, G. Prutsky et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. - № 100. – P.363-370
76. Donato A. SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans / Donato A., Magerko K., Lawson B., Durrant J., Lesniewski L., Seals D. // *J. Physiol.* – 2011. - № 589 (Pt 18). – P.4545-4554.
77. Edward G Lakatta. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises (part I) / Edward G Lakatta, Daniel Levy // *Circulation.* – 2003. - № 107. – P.139–146.
78. Elias M. Norms and reference values for pulse wave velocity: one size does not fit all / Merrill F. Elias, Gregory A. Dore, Adam Davey, Walter P. Abhayaratna, Amanda L. Goodell, Michael A. Robbins. // *The Journal of Bioscience and Medicine.* – 2011. - № 1 (4). – P.1-10.
79. Ersoy C. Effect of amlodipine on insulin resistance & tumor necrosis factor-alpha levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients / Ersoy C., Imamoğlu S., Budak F., Tuncel E., Ertürk E., Oral B. // *Indian J Med Res.* – 2004. – 120 (5). P.481-8.
80. Fadini G. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes / Fadini G., Sartore S., Agostini C., Avogaro A. // *Diabetes Care.* – 2007. - № 30. - № 1305-13.
81. Ferrier K. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension / Ferrier K., Muhlmann M., Baguet J., Cameron J., Jennings G., Dart A., et al. / *J Am Coll Cardiol.* – 2002. - № 39. – P.1020-5.
82. Fleisch A. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity / Fleisch A., Agarwal N., Roberts M., Han J., Theim K., Vexler A, Troendle J, Yanovski S., Yanovski J. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. - № 92. – P.948–954.
83. Franklin S. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study / Franklin S., Larson M., Khan



- S., Wong N., Leip E., Kannel W., Levy D. // *Circulation*. – 2001. – № 103. – P.1245–1249.
84. Fruzzetti F. Adolescents with classical polycystic ovary syndrome have alterations in the surrogate markers of cardiovascular disease but not in the endothelial function. The possible benefits of metformin / Fruzzetti F., Ghiadoni L., Virdis A. // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 2016. - № 29(5). –P.489–495.
85. Fulton DJR. Mechanisms of vascular insulin resistance. A substitute Akt? Fulton DJR. // *Circ Res*. – 2009. - № 104. – P.1035-7.
86. Gamborg M. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex - and age-specific results from 20 Nordic studies / Gamborg M., Byberg L., Rasmussen F. et al. // *Am. J. Epidemiol*. – 2007. - № 166(6). –P.634–645.
87. Gerhard M. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans / Gerhard M., Roddy M., Creager S., Creager M. // *Hypertension*. – 1996. - № 27. –P.849–853.
88. Glass C. Atherosclerosis. The road ahead / Glass C., Witztum J. // *Cell*. – 2001. -№ 104. – P.503-16.
89. Gluckman P. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease / Gluckman P, Hanson M, Cooper C, et al. // *N Engl J Med*. – 2008. - № 359. – P.61–73.
90. Goldberg R. Lifestyle and Metformin Interventions Have a Durable Effect to Lower CRP and tPA Levels in the Diabetes Prevention Program Except in Those Who Develop Diabetes / R. Goldberg et al. // *Diabetes Care*. – 2014. - № 37. – P.2253-2260.
91. Gomez D. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis / Gomez D., Owens G. // *Cardiovasc Res*. – 2012. - № 95. – P.156-64.
92. Gómez-Marcos M. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study

- protocol / Gómez-Marcos M., Recio-Rodríguez J., Rodríguez-Sánchez E. et al. // BMC Public Health. – 2010. - № 10. - P.143.
93. Goncalves I. Short communication: dating components of human atherosclerotic plaques / Goncalves I., Stenstroöm K., Skog G., Mattsson S., Nitulescu M., Nilsson J. // Circ Res. – 2010. - № 106. – P.1174-1177.
94. Gottster M. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: The Malmo Diet and Cancer Study / Gottster M., Ostling G., Persson M. et al. // J Hypertens. – 2015. - № 33 (5). – P.957-965.
95. Greenwald S. Ageing of the conduit arteries / Greenwald S. // J. Pathol. - 2007. - № 211 (2), - P.157-72.
96. Griffin S. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes / S. Griffin et al. // Diabetologia. – 2017. - № 60 (9). – P.1620-1629.
97. Guarante L. Epstein lecture: sirtuins, aging, and medicine / Guarante L. The Franklin H. // N Engl J Med. – 2011. - №364. - P.2235-44.
98. Gurgenyanyan S. Peculiarity of blood pressure profile and pulse wave velocity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome / Gurgenyanyan S., Vatinanyan S., Aroyan S., Zelveian P. // Journal of Hypertension. - 2017. – Posters' session 08. – P.147.
99. Hägg S. Carotid plaque age is a feature of plaque stability inversely related to levels of plasma insulin / Hägg S., Salehpour M., Noori P., Lundstroöm J., Possnert G., Takolander R. et al. // PLoS One. – 2011. - № 6. – P.1-9.
100. Hanley A. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study / Hanley A., Williams K., Stern M., Haffner S. // Diabetes Care. – 2002. - № 25. – P.1177-84.
101. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / Hansson G. // N Engl J Med. – 2005. - № 352. – P.1685-95.
102. Harder T. Birth weight and subsequent risk of Type 2 diabetes: a meta-analysis / Harder T, Rodekamp E, Schellong K et al. // Am. J. Epidemiol. - 2007. - № 165. – P.849–857.

103. Hernández-Perera O. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells / Hernández-Perera O., Pérez-Sala D., Navarro-Antolín J., Sánchez-Pascuala R., Hernández G., Díaz C., Lamas S. // *J Clin Invest.* – 1998. - № 101(12). – P.2711-9.
104. Hongo M. Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: a 5-year follow-up study / Hongo M., Tsutsui H., Mawatari E., Hidaka H., Kumazaki S., Yazaki Y., et al. // *Circ J.* – 2008. - № 72. – P.722-8.
105. Huang C. The effects of aerobic endurance exercise on pulse wave velocity and intima media thickness in adults: A systematic review and meta-analysis / Huang C., Wang J., Deng S., She Q., Wu L. // *Scand J Med Sci Sports.* – 2016. - № 26(5). – P.478-87.
106. Inzucchi S. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Inzucchi S., Bergenstal R., Buse J., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., et al. // *Diabetologia.* – 2012. - № 55. – P.1577-96.
107. Ismail-Beigi F. Glycemia management and cardiovascular risk in type 2 diabetes: an evolving perspective / Ismail-Beigi F., Moghissi E. // *Endocr Pract.* – 2008. - № 14. – P.639-643.
108. Isoda K. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- $\kappa$ B in human vascular wall cells / Isoda K., Young J., Zirlik A., MacFarlane L., Tsuboi N., Gerdes N., et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. - № 26. – P.611-7.
109. Iurciuc S. Vascular aging and subclinical atherosclerosis: why such a “never ending” and challenging story in cardiology? / Iurciuc S., Cimpean A., Mitu F., Heredea R., Iurciuc M. // *J. Clinical Interventions in Aging.* – 2017. - № 12. – P. 1339—1345
110. Jani B. Ageing and vascular ageing / Jani B., Rajkumar C. // *Postgrad Med J.* – 2006. – Vol. 82, № 967. – P. 357-362.

111. Jiao Y. Effect of rosuvastatin dose-loading on serum sLox-1, hs-CRP, and postoperative prognosis in diabetic patients with acute coronary syndromes undergoing selected percutaneous coronary intervention (PCI) / Yungen Jiao, Feng Hu, Zhengang Zhang, Kaizheng Gong, Xiaoning Sun, Aihua Li, and Naifeng Liu // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. - № 8(11). P.21565–21571.
112. Jones P. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. // *AmJ Cardiol.* - 2003. - Vol. 92. - P.152–160.
113. Kaiser N. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells / Kaiser N., Sasson S., Feener E., Boukobza-Vardi N., Higashi S., Moller D. et al. // *Diabetes.* – 1993. - № 42. – P.80-9.
114. Kanaki A. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia / Kanaki A., Sarafidis P., Georgianos P., Kanavos K., Tziolas I., Zebekakis P., et al. // *Am J Hypertens.* – 2013. - № 26(5). – P.608-16.
115. Kang J. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and invasively measured aortic pulse pressure / J. Kang, H. Kim, W. Lim and el. // *J Clin Hypertens.* – 2018. - № 20 (3). – P.462–468.
116. Kannel W. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study / Kannel W., McGee D. // *Circulation.* – 1979. - № 59. – P.8-13.
117. Karalliedde J. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering / Karalliedde J., Smith A., De Angelis L., Miranda V., Kandra A., Botha J., et al. // *Hypertension.* – 2008. - № 51. –P.1617-23.
118. Kim M. Age-Specific Determinants of Pulse Wave Velocity among Metabolic Syndrome Components, Inflammatory Markers, and Oxidative Stress / M. Kim et al. // *J. Atheroscler Thromb.* – 2017. - № 25 (2). – P.178-185.

119. Kim Y. Impact of the Metabolic Syndrome and Its Components on Pulse Wave Velocity / Young-Kwon Kim // *Korean J Intern Med.* – 2006. - № 21(2). – P.109–115.
120. Kim Y. Metabolic syndrome and arterial pulse wave velocity / Kim Y., Kim Y., Cho B., Lee S. / *Acta Cardiol.* – 2010. - № 65(3). – P.315-21.
121. Knowler W. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / Knowler W. et al. // *Lancet.* – 2009. - № 374. – P.1677-86.
122. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective / Richard Kones // *Drug Des Devel Ther.* – 2010. - № 4. – P.383–413.
123. Kónyi A. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients / Kónyi A., Sárszegi Z., Hild G., Gaszner B. // *J Comp Eff Res.* – 2016. - № 5(4). – P.355-64
124. Koopmans S. Chronic physiologic hyperinsulinemia impairs suppression of plasma free fatty acids and increases de novo lipogenesis in conscious normal rats / Koopmans S., Kushwaha R., DeFronzo R. // *Metabolism.* – 1999. - № 48. – P.330-7.
125. Kotsis V. Early vascular aging and the role of central blood pressure / Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. // *J Hypertens.* – 2011. - № 29. – P.1847- 53.
126. Laufs U. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice / Laufs U., Gertz K., Dirnagl U., Böhm M., Nickenig G. // *Brain Res.* – 2002. - № 942(1-2). – P.23-30.
127. Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar, I. Gautier, B. Laloux, L. Guize // *Hypertension.* – 2001. - № 37. – P.1236-41.
128. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk / Laurent S. // *J Hypertens.* – 2012. - № 30. – P.3-8.

129. Laurent S. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome / Laurent S., Boutouyrie P. // *Hypertension*. – 2014. - № 64. – P.709-16.
130. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. // *Eur Heart J*. – 2006. - № 27. – P.2588–605.
131. Laurent S. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations / Laurent S, Boutouyrie P. // *Circ Res*. – 2015. - № 116 (6). – P.1007-21.
132. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot, A.I. Tropeano, B. Laloux, P. Boutouyrie // *Stroke*. – 2003. - № 34. – P.1203-1206
133. Lavrentyev E., Estes A., Malik K. Mechanism of high glucose induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells / Lavrentyev E., Estes A., Malik K. // *Circ Res*. – 2007. - № 101. – P.455-64.
134. Lee A. Metformin Decreases Food Consumption and Induces Weight Loss in Subjects with Obesity with Type II Non-Insulin-Dependent Diabetes / Lee, A et al. // *Obesity Res*. – 1998. - № 6 (1). – P.47-53.
135. Lee D. Effects of metabolic syndrome on aortic pulse wave velocity / Dong-Hyeon Lee, Ho-Joong Youn, Woo-Baek Chung, Yun-Seok Choi, Jong-Min Lee, Chul-Soo Park, Hae-Ok Jung, Hui-Kyung Jeon, and Man-Young Lee // *Clin Hypertens*. – 2017. - № 23. –P.1.
136. Leopold J. Cellular and Molecular Mechanisms of Arterial Stiffness Associated with Obesity / Jane A. Leopold // *Hypertension*. – 2013. - № 62. – P.1003-1004.
137. Levent E. The relation of arterial stiffness with intrauterine growth retardation / Levent E., Atik T., Darcan S. et al. // *Pediatr. Int*. – 2009. - № 51(6). – P.807–811.
138. Lewis C. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association / Lewis C., McTigue K., Burke L., Poirier P., Eckel R., Howard B., Allison D., Kumanyika S., Pi-Sunyer F. // *Circulation*. – 2009. - № 119. – P.3263–3271.

139. Li P. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies / Ping Li, Lei Wang & Chao Liu // *Postgraduate Medicine*. – 2017. - № 129. - Iss. 2. – P.224-230.
140. Lilitkarntakul P. Risk factors for metabolic syndrome independently predict arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal comorbidity / Lilitkarntakul P., Dhaun N., Melville V., et al. // *Diabetes Care*. – 2012. - № 35 (8). – P.1774–80.
141. London G. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure / London G., Blacher J., Pannier B., Gue´ rin A., Marchais S., Safar M. // *Hypertension*. – 2001. - № 38. – P.434–438.
142. Luft F. Molecular mechanisms of arterial stiffness: new insights / Luft F. // *J AmSocHypertens*. – 2012. - № 6. – P.436–438.
143. Lunder M. Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged males—a pilot study / Lunder M., Janic M., Habjan S., Sabovic M. // *Atherosclerosis*. – 2011. № 215. – P.446-51.
144. Mahmood K. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug / Mahmood K., Naeem M., Rahimnajjad N. A. // *Eur J Intern Med*. – 2013. – Vol. 24. – P.20–26.
145. Mahmud A. Adiponectin and arterial stiffness / Mahmud A., Feely J. // *Am J Hypertens*. – 2005. - № 18. – P.1543–1548.
146. Malin S. Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults / Malin S. et al. // *Obesity*. – 2013. - № 21(1). – P.93-100.
147. Mancia M. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redón et al. // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. - № 1 (105).
148. Manisty C. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) / Manisty C., Mayet J., Tapp R., Sever P., Poulter N., McG Thom S., et al. // *Hypertension*. – 2009. - № 54. – P.1009-13.

149. Marshall S. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future / S. Marshall // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60. – Iss. 9. – P.1561-1565.
150. Mathen K. Insulin resistance in the vasculature / Mathen K., Steinberg H., Baron A. // *J Clin Invest*. – 2013. - № 123. – P.1003-4.
151. Matsuo T. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia / Matsuo T., Iwade K., Hirata N., Yamashita M., Ikegami H., Tanaka N., et al. // *Heart Vessels*. – 2005. - № 20. – P.8-12.
152. Mattace-Raso F. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study / F.U. Mattace-Raso, T.J. Cammen, A. Hofman, N.M. Popele, M.L. Bos, M.A. Schalekamp // *Circulation*. – 2006. - № 113. – P.657-663.
153. McKeigue P. Glucose tolerance and resistance to insulin-stimulated glucose uptake in men aged 70 years in relation to size at birth / McKeigue P., Lithell H., Leon D. // *Diabetologia*. – 1998. - № 41. –P.1133–1138.
154. McVeigh G. Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutics aspects / McVeigh G.E., Hamilton P.K., Morgan D.R. // *Clin Sci*. – 2002. – Vol. 102. – P.51-67.
155. Meaume S. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age / S. Meaume, A. Benetos, O.F. Henry, A. Rudnichi, M.E. Safar // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2001. - № 2. – P.2046-2050.
156. Mitsiou E. Effect of Low (5 mg) vs. High (20-40 mg) Rosuvastatin Dose on 24h Arterial Stiffness, Central Haemodynamics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Optimally Controlled Arterial Hypertension / Mitsiou E., Boutari C., Kotsis V., Georgianou E., Doumas M., Karagiannis A., Athyros V. // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2018. - № 16(4). P.393-400.
157. Monzillo L. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance / Monzillo L., Hamdy O., Horton E., Ledbury S., Mullooly C., Jarema C., Porter S., Ovalle K., Moussa A., Mantzoros C. // *Obes Res*. – 2003. – № 11. – P.1048–1054.



158. Mortensen M. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30 824 Europeans: the Copenhagen General Population Study / Mortensen M., Afzal S., Nordestgaard B., and Falk E. // *Eur Heart J.* – 2015. - № 36. – P.2446-2453.
159. Mosikian A. Analysis of EMPA-REG OUTCOME, LEADER and SUSTAIN-6 trials: probable cardiovascular risk reduction mechanisms of novel antihyperglycemic drugs / A. Mosikian, W. Zhao, T. Galankin, A. Kolbin // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2017. - № 26 (2). –P.77-82.
160. Mourad J. Evaluation of vascular age and its contributors in the general population / Mourad, J; Michault, A; Le Jeune, S; Lopez-Sublet, M; Le Clesiau // *Journal of Hypertension.* – 2010. - № 28. – P.320.
161. Mozos I. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases / Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., Gug C., Stoian D., Luca C. and Atanasov A. // *Front. Immunol.* – 2017. - № 8. – P.1058.
162. N. Nordstrand. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients / N. Nordstrand, E. Gjevestad, K. Dinh, D. Hofsø, J. Røislien, E. Saltvedt, I. Os and J. Hjelmæsæth // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2011. - № 11. – P.7.
163. Najjar S. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging / Najjar S., Scuteri S., Shetty V., Wright J., Muller D., Fleg J. et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. - № 51(14). – P.1377-83.
164. Nakao J. Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-L-hydroxy-5,8, 10, 14-eicosatetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels / Nakao J., Ito H., Kanayasu T., Murota S. // *Diabetes.* – 1985. - № 34. – P.185-91.
165. Neeland I. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus / Ian J Neeland, Darren K McGuire, Robert Chilton, Susanne Crowe, Søren S Lund, Hans J Woerle, Uli C Broed, and Odd Erik Johansen // *Diab Vasc Dis Res.* – 2016. - № 13(2). – P.119–126.

166. Nigro J., Osman N., Dart A., Little P. Insulin resistance and atherosclerosis / Nigro J., Osman N., Dart A., Little P. // *Endocrine Rev.* – 2006. - № 27. – P.249-59.
167. Nilsson P. Early Vascular Ageing – A Concept in Development / Peter M Nilsson // *European Endocrinology.* – 2015. - № 11(1). – P.26–31.
168. Nilsson P. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / Nilsson P., Boutouyrie P., Cunha P., et al. // *J Hypertens.* – 2013. - № 8. – P.1517–26.
169. Nilsson P. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions / Peter Nilsson // *Clin. Invest.* – 2011. - № 1 (11). – P.1523-1531.
170. Nilsson P. Early vascular aging: consequences and prevention / Nilsson P. // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. - № 4(3). - P.547–552.
171. Nilsson P. Impact of vascular aging on cardiovascular disease: the role of telomere biology / Peter M. Nilsson // *Journal of Hypertension.* – 2012. - № 30 (Suppl 1). – P.9–12.
172. Nilsson P. Preventing early vascular aging (EVA) / P. M. Nilsson // *J. Medicographia.* – 2012. - № 34. – P.11-16.
173. Nilsson P. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome / Nilsson P., Lurbe E., Laurent S. // *J Hypertens.* – 2008. - № 26(6). – P.1049-57.
174. Nilsson P. Vascular age: how can it be determined? What are its clinical applications? / P. M. Nilsson // *Medicographia.* – 2015. – Vol. 37, No. 4. - P.454-460.
175. Nilsson P. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention / Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. // *Hypertension.* – 2009. - № 54. – P.3–10.
176. Nilsson P. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection / Peter M. Nilsson, Michael Hect Olsen and Stephane Laurent. – Amsterdam: ElsevierInc, 2015. – P. 363.

177. Nzietchueng R. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease / Nzietchueng R., Elfarra M., Nloga J., Labat C., Carteaux J., Maureira P. et al. // *J Nutr Health Aging*. – 2011. - №15. – P.153-156.
178. O'Rourke M. Arterial aging: pathophysiological principles / O'Rourke M.F. // *Vasc.Med.* – 2007 – Vol. 12, № 4. – P.329-341.
179. O'Rourke M. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy / O'Rourke M., Safar M. // *Hypertension*. – 2005. - № 46. – P.200-4.
180. O'Rourke M. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature / O'Rourke M., Safar M., Dzau V. // *Vasc Med*. - 2010. - № 15. – P.461–8.
181. Ong K. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by shortterm and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients / Ong K., Delorme S., Pannier B., Safar M., Benetos A., Laurent S., et al. // *J Hypertens*. – 2011. - № 29. – P.1034-42.
182. O'Rourke M. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective / O'Rourke M., Hashimoto J. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. - № 50 (1). – P.1-13.
183. Orr J. Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults / Orr J., Dengo A., Rivero J., Davy K. // *Hypertension*. - 2009. - № 54. – P.763-8.
184. Ozaki K. The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia / Ozaki K., Kubo T., Imaki R., Shinagawa H., Fukaya H., Ohtaki K., et al. // *J Atheroscler Thromb*. – 2006. - № 13. – P.216-19.
185. Papakatsika S. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment / Sofia Papakatsika, Stella Stabouli, Christina Antza and Vasilios Kotsis // *Current Pharmaceutical Design*. – 2016. - № 22. – P.122-126.
186. Pereira T. Aortic pulse wave velocity and HeartSCORE: Improving cardiovascular risk stratification. A sub-analysis of the EDIVA (Estudo de DIstensibilidade VAscular) project / T. Pereira, J. Maldonado, J. Polónia, J. A.

- Silva, J. Morais, T. Rodrigues, M. Marques & for the Participants in the Ediva Project // *Journal Blood Pressure*. – 2014. - Vol. 23. - Iss. 2. – P.109-115.
187. Pfeifle B. Effect of insulin on the growth of cultured arterial smooth muscle cells / Pfeifle B., Ditschuneit H. // *Diabetologia*. – 1981. - № 20. – P.155-9.
188. Pidkovka N. Oxidized phospholipids induce phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro / Pidkovka N., Cherepanova O., Yoshida T., Alexander M., Deaton R., Thomas J. et al. // *Circulation*. – 2007. - № 101. – P.792-801.
189. Pierra-Mardemootoo C. Efficacy of metformin on glycemic control and weight in drug-naive type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials / C. Pierra-Mardemootoo et al. // *Therapie*. – 2018. - № 18. – P.19-22.
190. Poon A. Association of the Metabolic Syndrome With Pulse Wave Velocity: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) / Anna K Poon, Michelle L Snyder, Elizabeth Selvin, James S Pankow, David Couper, Laura Loehr, Hirofumi Tanaka, Gerardo Heiss // *Circulation*. – 2015. - № 131. – P.142.
191. Prenner S. Arterial stiffness in diabetes mellitus / Prenner S., Chirinos J. // *Atherosclerosis*. – 2015. - № 238. – P.370–379.
192. Protogerou A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification / Protogerou A., Stergiou G., Vlachopoulos C., Blacher J., Achimastos A. // *CurrPharm Des*. – 2009. - № 15. – P.272-89.
193. Raison J. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study / Raison J., Rudnichi A., Safar M. // *J Hum Hypertens*. - 2002. - № 16. – P.705-10.
194. Redheuil A. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans / Redheuil A., Yu W., Wu C., et al. // *Hypertension*. – 2010. - № 55 (2). – P.319-26.

195. Riddle M. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients / Riddle M., Rosenstock J., Gerich J. // *Diabetes Care*. – 2003. - № 26(11). – P.3080–3086.
196. Roman M. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial: the Strong Heart Study / Roman M., Devereux R., Kizer J., Lee E., Galloway J., Ali Y., et al. // *Hypertension*. – 2007. - № 50. – P.197–203.
197. Ross M. Vascular Ageing and Exercise: Focus on Cellular Reparative Processes / Mark D. Ross, Eva Malone, and Geraint Florida-James // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. - Volume 2016. - 15 pages.
198. Sadat U. Effect of low-and high-dose atorvastatin on carotid artery distensibility using carotid magnetic resonance imaging—a post-hoc sub group analysis of ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study / Sadat U., Howarth S., Usman A., Taviani V., Tang T., Graves M., et al. // *J Atheroscler Thromb*. – 2013. - № 20(1). – P.46-56.
199. Safar M. Central PP and mortality in end-stage renal disease / Safar M., Blacher J., Pannier B., Gue' rin A., Marchais S., Guyonvarc'h P., London G. // *Hypertension*. – 2002. - № 39. – P.735–738.
200. Safar M. Disturbance of macro- and microcirculation: relationswith pulse pressure and cardiac organ damage / Safar M., Lacolley P. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2007. - № 293. – P.1–7.
201. Safar M. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome / Safar M., Balkau B., Lange C., Protogerou A., Czernichow S., Blacher J., Levy B., Smulyan H. // *J Am CollCardiol*. – 2013. - № 61. – P.12–19.
202. Schutte R. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study / Schutte R., Huisman H., Schutte A., Malan N. // *J HumHypertens*. – 2005. - № 19. – P.535–541.
203. Scuteri A. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study / Scuteri A., Cunha P., Rosei E., Badariere J., Bekaert S., Cockcroft J., et al. // *Atherosclerosis*. – 2014. - № 233(2). – P.654-60.

204. Scuteri A. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging / Scuteri A., Morrell C., Orru` M., Strait J., Tarasov K., Ferreli L. et al. // *Hypertension*. – 2014. - № 64(6). – P.1219-27.
205. Scuteri A. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications / Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, et al. // *J Hypertens*. – 2011. - № 29. – P.1469–77.
206. Sedyawan A. Aortic Stiffness in Native Hypertension – Amlodipine versus Lisinopril Administration (ASHALINA study) / Sedyawan A., Hersunarti, N., Sunu, I. // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33. – P.44.
207. Seifarth C. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity / Seifarth C., Schehler B., Schneider H. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2013. - № 121(1). – P.27-31.
208. Seki S. Effect of rosuvastatin on systemic blood pressure in patients with hypercholesterolemia / Shingo Seki, Koichi Hashimoto, Ikuo Taniguchi, Michihiro Yoshimura, and Nobuakira Takeda // *Exp Clin Cardiol*. – 2012. - № 17 (4). P.221–225.
209. Sell D. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation—a mini-review / Sell D., Monnier V. // *Gerontology*. – 2012. - № 58. – P.227-37.
210. Serrat V. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant in human fibroblasts and slows telomere shortening / Serrat V., von Zglnicki T., Lorenz M., Saretzki G. // *J Biol Chem*. – 2003. - № 278. – P.6824-30.
211. Sever P. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. // *Drugs*. - 2004. - Vol. 64. - Suppl 2. - P.43–60.
212. Sharman J. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? / Sharman J., Laurent S. // *J Hum Hypertens*. – 2013. - № 27. – P.405-11.

213. Shi L. Relationship of the Serum CRP Level with the Efficacy of Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis / L. Shi et al. // *J Clin Lab Anal.* – 2016. - № 30 (1). – P.13-22.
214. Shige H. Simvastatin improves arterial compliance in the lower limb but not in the aorta / Shige H., Dart A., Nestel P. // *Atherosclerosis.* – 2001. - № 155. – P.245-50.
215. Shinohara K. Effect of atorvastatin on regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus / Shinohara K., Shoji T., Kimoto E., Yokoyama H., Fujiwara S., Hatsuda S., et al. // *J Atheroscler Thromb.* – 2005. - № 12. – P.205-10.
216. Sindhu S. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and lipid profile in obese type 2 diabetes mellitus patients / Suyog Sindhu, Hemant Kumar Singh, Mohammad Tariq Salman, Jalees Fatima, and Vinod Kumar Verma // *J Pharmacol Pharmacother.* – 2011. - № 2(4). – P.261–265.
217. Singhal A. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? / Singhal A., Farooqi I., Cole T., O’Rahilly S., Fewtrell M., Kattenhorn M., Lucas A., Deanfield J. // *Circulation.* – 2002. - № 106. – P.1919–1924.
218. Smilde T. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia / Smilde T., van den Bergmortel F., Wollersheim H., van Langen H., Kastelein J., Stalenhoef A. // *Eur J Clin Invest.* – 2000. - № 30(6). – P.473-80.
219. Snorgaard O. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes / O. Snorgaard et al. // *BMJ Open Diabetes Research and Care.* – 2017. - № 5. – P.354.
220. Soare A. Multiple dietary supplements do not affect metabolic and cardiovascular health / Soare A., Weiss E., Holloszy J., et al // *Aging (Albany NY).* - 2014. - № 6. – P.149–57.

221. Staessen J. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials / Staessen J., Gasowski J., Wang J., Thijs L., Den Hond E., Boissel J., et al. // *Lancet*. – 2000. - № 355. – P.865–872.
222. Stakos D. Long term cardiovascular effects of oral antidiabetic agents in non-diabetic patients with insulin resistance: double blind, prospective, randomised study / Stakos D.A., Schuster D.P., Sparks E.A. // *Heart*. – 2005. - № 91. – P.589–594.
223. Steinberg H. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance / Steinberg H., Chaker H., Leaming R., Johnson A., Brechtel G., Baron A. // *J Clin Invest*. – 1996. - № 97. – P.2601-10.
224. Stepien J. Pilot study examining the effect of cholesterol lowering on platelet nitric oxide responsiveness and arterial stiffness in subjects with isolated mild hypercholesterolaemia / Stepien J., Prideaux R., Willoughby S., Chirkov Y., Horowitz J. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2003. - № 30. – P.507-12.
225. Steven S. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats / Steven S et al. // *Redox Biol*. – 2017. - № 13. – P.370-385.
226. Stewart A. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension / Stewart A., Jiang B., Millasseau S., Ritter J., Chowienczyk P. // *Hypertension*. – 2006. - № 48. – P.404-10.
227. Störk S. Low levels of adiponectin predict worsening of arterial morphology and function / Störk S., Bots M., Angerer P., von Schacky C., Grobbee D., Angermann C., Seufert J. // *Atherosclerosis*. – 2007. - № 194. – P.147–153.
228. Strasser B. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults / B. Strasser, M. Arvandi, E. Pasha, A. Haley, P. Stanforth, H. Tanaka // *NMCD journal*. - 2015. - № 25. - Issue 5. – P.495-502.
229. Stratton L. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study /



- Stratton L., Adler A., Neil H., Matthews D., Manley S., Cull C. et al. // *BMJ*. – 2000. - № 321. P.405-12.
230. Susic D. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models / Susic D., Varagic J., Ahn J., Slama M., Frohlich E. // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. - № 42 (6), - P.1091-7.
231. Sutton-Tyrrell K. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults / Sutton-K. Tyrrell, S.S. Najjar, R.M. Boudreau, L. Venkitachalam, V. Kupelian, E.M. Simonsick // *Circulation*. – 2005. – № 111. – P.3384-3390.
232. Tanaka K. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan / Tanaka K., Masuda J., Imamura T., Sueishi K., Nakashima T., Sakurai I. et al. // *Atherosclerosis*. – 1998. - № 72. – P.143-56.
233. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group // *N Eng J Med*. – 2008. - № 358. – P.2545-2559.
234. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / The ADVANCE Collaborative Group // *N Engl J Med*. – 2008. - № 358. – P.2560-2572.
235. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / The Diabetes Prevention Program Research Group // *Diabetes Care*. – 2012. - № 35(4). – P.731-737.
236. Thorin E. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat / Thorin E., Thorin-Trescases N. // *Cardiovasc Res*. – 2009. - № 84. – P.24-32.
237. Tropeano A. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives / Tropeano A., Boutouyrie P., Pannier B., Joannides R., Balkestein E., Katsahian S., et al. // *Hypertension*. – 2006. – № 48. – P.80-6.

238. Tropeano A. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives / Tropeano A., Boutouyrie P., Pannier B., Joannides R., Balkestein E., Katsahian S., et al. // *Hypertension*. – 2006. - № 48. – P.80-6.
239. Tsioufis C. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients / Tsioufis C., Dimitriadis K., Selima M., Thomopoulos C., Mihas C., Skiadas I., Tousoulis D., Stefanadis C., Kallikazaros I. // *Eur Heart J*. – 2007. - № 28. P.1162–1169.
240. Tuttolomondo A. Atherosclerosis as an inflammatory disease / Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A., Licata G. // *Curr Pharm Des*. – 2012. - № 18(28). – P.4266-88.
241. Tuzcu E. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound / Tuzcu E., Kapadia S., Tutar E., Ziada K., Hobbs R., McCarthy P. et al. // *Circulation*. – 2001. - № 103. – P.2705-10.
242. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. - № 352. –P.854-65.
243. Valdes A. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women / Valdes A., Andrew T., Gardner J., Kimura M., Oelsner E., Cherkas L. // *Lancet*. - 2005. - № 366. – P.662-664.
244. Van Bortel L. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries, Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / Van Bortel L., Laurent S., Boutouyrie P., et al. // *J Hypertens*. – 2012. - № 30. – P.445–8.
245. Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / Vlachopoulos C.,

- Aznaouridis K., Stefanadis C. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - № 55 (13). – P.1318-27.
246. Vlachopoulos C. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. // *Atherosclerosis.* – 2015. - № 241 (2). – P.507-532.
247. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres / von Zglinicki T. // *Trends Biochem Sci.* – 2002. – № 27. – P.339-44.
248. Wanda R. Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors / Wanda R. P. Lopes-Vicente, Sara Rodrigues, Felipe X. Ceped, Camila Paixão Jordão, Valéria Costa-Hong, Akothirene C. B. Dutra-Marques, Jeferson C. Carvalho, Maria Janieire N. N. Alves, Luiz A. Bortolotto and Ivani C. Trombetta // *Diabetol Metab Syndr.* – 2017. - № 9. – P.87.
249. Wang M. Central arterial aging. Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension / Wang M., Lakatta EG; In Safar M, editor. - Amsterdam: Elsevier, 2006. – P. 137–160.
250. Wassmann S. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species / Wassmann S., Laufs U., Bäumer A., Müller K., Ahlbory K., Linz W., Itter G., Rösen R., Böhm M., Nickenig G. // *Hypertension.* – 2001. - № 37(6). – P.1450-7
251. Watanabe M. Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta / Watanabe M, Sawai T, Nagura H, Suyama K. // *Tohoku J Exp Med.* – 1996. – 180 (2). – P.115-130.
252. Weber T. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions / Weber T., Auer J., O'Rourke MF., Kvas E., Lassnig E., Lamm G., et al. // *Eur Heart J.* – 2005. - № 26 (24). – P.2657–2663.

253. Weisbrod R. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity / Weisbrod R., Shiang T., Al Sayah L., Fry J., Bajpai S., Reinhart-King C., Lob H., Santhanam L., Mitchell G., Cohen R., Seta F. // *Hypertension*. – 2013. - № 62. – P.1105–1110.
254. Wildman R. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults / Wildman R., Farhat G., Patel A., Mackey R., Brockwell S., Thompson T., Sutton- Tyrrell K. // *Hypertension*. – 2005. - № 45. –P.187–192.
255. Wilkinson I. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacolog / Wilkinson I., Franklin S., Cockcroft J. // *Hypertension*. – 2004. - № 44. –P.112–116.
256. Wilkinson I. The reference values for arterial stiffness collaboration – determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values” / Wilkinson I., Cockcroft J., Laurent S., Vlachopoulos C. // *Eur Heart J*. – 2010. - № 31. – P.2338–2350.
257. Williams B. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study / Williams B., Lacy P., Cruickshank J., Collier D., Hughes A., Stanton A., et al. // *Circulation*. – 2009. - № 119. – P.53-61.
258. Williams K. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis / Williams K., Tabas I. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1995. - № 15. – P.551-561.
259. Willum-Hansen T. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen, J.A. Staessen, C. Torp-Pedersen, S. Rasmussen, L. Thijs, H. Ibsen // *Circulation*. – 2006. - № 5. – P.664-670.
260. Windham B. Influence of leptin, adiponectin, and resistin on the association between abdominal adiposity and arterial stiffness / Windham B., Griswold M., Farasat S., Ling S., Carlson O., Egan J., Ferrucci L., Najjar S. // *Am J Hypertens*. – 2010. - № 23. – P.501–507.

261. Wright J. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / Wright J., Williamson J., Whelton P., et al. // *N Engl J Med.* - 2015. - № 373(22). – P.2103-2116.
262. Wu C. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review / Wu C., Liu P., Wu T., Hung Y., Yang S., Lin G. // *World J Cardiol.* – 2015. - № 7(11). – P.742-753.
263. Wu J. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Aging / Junzhen Wu, Shijin Xia, Bill Kalionis, Wenbin Wan, and Tao Sun. // *BioMed Research International.* – 2014. – Volume 2014. –P.13.
264. Xu L. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization / Liang Xu, Tsuguhito Ota // *Adipocyte.* – 2017. - № 1. – P.2-28.
265. Xu L. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice / Liang Xu et al. // *EBriMedicine.* – 2017. - № 20. – P.137-149.
266. Yudkin J. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes / Yudkin J., Richter B. // *Lancet.* – 2009. - № 374. – P.522-6.
267. Yusuf S. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease / Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. // *NEJM.* - 2016. - № 374. – P.2032-2043.
268. Yusuf S. INTER-HEART: a study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27,000 subjects / Yusuf, S. // Paper presented at the European Society for Cardiology Congress. – 2004. - 29 August -1 September. - Munich, Germany.
269. Zethelius B. Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease. A population-based 10-yr, follow-up study in 70-year-old men using the euglycemic glucose clamp / Zethelius B., Lithell H., Hales C., Berne C. // *Diabetologia.* – 2005. - № 48. – P.862-7.

270. Zhang M. Type 2 diabetes is associated with increased pulse wave velocity measured at different sites of the arterial system but not augmentation index in a Chinese population / Zhang M., Bai Y., Ye P., Luo L., Xiao W., Wu H., Liu D. // Clin Cardiol. – 2011. - № 34(10). – P.622-7.
271. Zhang Y. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Zhang Y., Hu G., Yuan Z., Chen L. // PLoS One. - 2012. - № 7. – Iss. 8. – P.1-11.
272. Ziemann S. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness / Susan J. Ziemann, Vojtech Melenovsky, David A. Kass // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2005. - № 25. – P.932-943.
273. Zinman B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators // N Engl J Med. – 2015. - № 373. – P.2117-2128.