

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (обзор литературы)*

Сергиенко В. А., Сергиенко А. А.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина
serhiienko@inbox.ru*

Сахарный диабет (СД), прежде всего 2 типа, является третьей после артериальной гипертензии (АГ) и хронической ишемической болезни сердца (ИБС) по значению причиной развития выраженной хронической сердечной недостаточности. Патогенез присоединения и/или прогрессирования нарушения функции миокарда при СД 2 типа, а также у лиц старших возрастных групп с СД 1 типа является достаточно сложным и связан с влиянием традиционных факторов риска ИБС [возраст, эссенциальная АГ, дислипотеинемия (ДЛП), гиперхолестеринемия, ожирение, инсулиновая резистентность (ИР), нарушения гемореологических свойств крови], развитием специфических изменений при СД (эндо и/или экзогенная ИР, нарушения липидного обмена, нефропатия с вторичной АГ, макро- и микроангиопатии, раннее развитие атеросклероза) [1, 2].

Известно, что существующие для оценки сердечно-сосудистого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) шкалы (Фремингемская, *SCORE*, *PROCAM* и т. д.) недо-

статочно полно его прогнозируют. В связи с этим ведется поиск новых, объективных маркеров риска, одним из которых является жесткость (ригидность) артерий [1]. Активно исследуемым направлением патогенеза сердечно-сосудистой патологии является изучение упруго-эластичных свойств сосудистого русла, повышение жесткости которого рассматривается в качестве независимого фактора риска ССЗ [2]. В настоящее время внимание исследователей направлено на неинвазивное измерение уровня давления в аорте и сопряженных с ним показателей, отражающих жесткость артерий. Заинтересованность обусловлена тем, что центральное аортальное давление (цСАД) и ригидность артерий часто являются лучшими предикторами ССЗ, чем периферическое артериальное давление (АД). Усиление жесткости артерий существенно влияет на показатели соотношения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), а вследствие повышения ригидности сосудистой стенки происходит снижение демпфи-

* Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности. Рукопись поступила в редакцию 21.11.2016.

рующей функции крупных артерий и преждевременное возвращение в кровоток отраженной волны. Сочетание этих патологических феноменов способствует повышению САД, одновременному снижению ДАД, и, соответственно, увеличению пульсового давления (ПАД) [3]. Жесткость артерий является независимым фактором прогноза фатальных и нефатальных событий со стороны сердечно-сосудистой системы, общей летальности как у пациентов с АГ, так и в общей популяции [4]. Результаты ряда исследований продемонстрировали тесную зависимость между частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и состоянием магистральных сосудов, в том числе с показателями ригидности артерий у больных с АГ [5]. В частности установлено, что жесткость артерий — более сильный прогностический фактор риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных с АГ, чем классические факторы [6]. С целью оценки ригидности артерий применяют ряд неинвазивных методик, которые распределяют на три основные группы: определение изменений участка артерии к давлению растяжения (местная жесткость артерий); определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (региональная жесткость артерий); анализ пульсовой волны (системная жесткость артерий) [7].

Проведение ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют определить показатели местной жесткости артерий, а также СРПВ, однако эти методы требуют дорогостоящего оборудования (особенно в случае МРТ) и высокого уровня технической экспертизы, что затрудняет их широкое практическое применение в целях массового скрининга ССЗ. СРПВ можно оценить, используя специальное оборудование, в том числе осциллометрическое, объемное плетизмографическое и фотоплетизмографическое. Эти устройства, с целью оценки региональной ригидности артерий, позволяют измерять показатели пульсовой волны в двух периферийных участках, или проводить одновременную запись АД и определение параметров пульсовой волны [7]. Итак, существующие методы оценки жесткости артерий

в большинстве своем трудоемкие, предполагают наличие сложной, стационарной аппаратуры, дорогостоящие, что препятствует внедрению этих методов в клиническую практику.

В связи с этим, особенно привлекательным новым методом оценки ригидности артерий является неинвазивная артериография, которая может использоваться для проведения скрининговых исследований. Метод позволяет уточнить степень структурно-функциональных изменений сосудов у больных с ССЗ; быстро и неинвазивно оценить «артериальный возраст» пациента, определить программу профилактики и лечения, проводить мониторинг гемодинамических эффектов лекарственных препаратов [3]. Таким образом, неинвазивная артериография может быть ценным методом стратификации факторов риска ССЗ и применяться в комплексном расчете суммарного риска ССЗ у бессимптомных пациентов.

В последние годы для контурного анализа пульсовых волн, приближенных к центральному пульсу, используется супрасистолический метод регистрации сфигмограммы, который реализован в приборе *Arteriograph (Tensiomed, Венгрия)*. Микропульсации регистрируются в окклюзионной манжете, которая накладывается на плечевую артерию, при этом запись микропульсаций АД проводится при кратковременной полной остановке кровотока в плечевой артерии, что достигается за счет повышения давления в манжете до величины, превышающей САД на 35 мм рт. ст. Пульсации, которые регистрируются в этих условиях, отражают аналогичные в дуге аорты. В основе определения СРПВ является поступление отраженной волны, которая соответствует времени прохождения пульсовой волны от устья аорты до основного места отражения и обратно. При этом, основным местом отражения является бифуркация аорты. Кроме того, метод позволяет определять также индекс усиления отраженной волны величины ПАД в аорте (ПАД_{ао}) и систолического давления в аорте (САД_{ао}) [8, 9].

В последнее время активно обсуждается обоснование возможности использования нового фактора риска ССЗ, который мог

бы стать более перспективным в плане прогноза, чем метаболический синдром (МС), а именно синдром сосудистого старения. Процессы повышения жесткости артерий, обусловленные снижением содержания эластина и увеличением концентрации коллагена в стенках сосудов, а также качественными изменениями артериальной стенки в связи с нарушением эндотелий-опосредованной вазодилатации, известны при физиологическом старении, однако ряд факторов способны ускорить этот процесс. СРПВ и параметры, характеризующие жесткость сосудов, могут быть одними из маркеров сосудистого старения [3].

Снижение эластичности сосудистого дерева признается маркером повышенного риска возникновения ССЗ и является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с уже верифицированными заболеваниями. Измерение жесткости артерий рассматривают как целесообразный тест для оценки сердечно-сосудистого риска, в первую очередь, для пациентов, у которых поражение органов-мишеней не обнаружено при стандартных исследованиях. Интерес к изучению жесткости артерий связан также с тем, что повышенная ригидность артерий у людей с физиологическим АД является фактором риска развития АГ в будущем. Анализ результатов определения ригидности артерий не только позволяет выявить начальные изменения сосудов, но и отражает процесс поражения органов-мишеней [6].

Ригидность артериальной стенки, один из признанных на сегодняшний день вариантов поражения органов-мишеней при АГ, считается неинвазивным маркером субклинического атеросклероза и может быть интегральным показателем сердечно-сосудистого риска. Оценка параметров жесткости артериальной стенки и СРПВ рекомендуется в качестве одного из методов выявления поражения органов-мишеней в современных рекомендациях [4]. Необходимо заметить, что снижение ригидности артерий вследствие адекватных лечебных мероприятий — самостоятельный процесс, который напрямую не связан с нормализацией АД и липидного спектра [10].

Таким образом, определение СРПВ широко используется в качестве неинвазивного метода оценки присоединения и/или прогрессирования атеросклероза. В частности сообщается, что увеличение показателей СРПВ является маркером атеросклероза, который дает возможность надежно предсказать наличие и степень атеросклеротического поражения сосудов [11]. Нарушение параметров СРПВ в аорте (СРПВ ао) может быть предиктором смертности вследствие ССЗ, ИБС и инсульта. Функционально-структурные изменения эндотелия модулируют жесткость артерий, которая предшествует развитию атеросклероза и является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Верификация дисфункции эндотелия может рассматриваться в качестве раннего и потенциально обратимого этапа в процессах атерогенеза [7]. Нарушение СРПВ ао является независимым предиктором развития ИБС и инсульта в бессимптомных пациентах, а повышенная ригидность стенки аорты сильно и независимо связана с атеросклерозом коронарных сосудов у пациентов пожилого возраста. Анализ показателей СРПВ предоставляет полезную информацию о механических свойствах артериального русла, а также может быть использован для оценки эндотелиальной функции [7]. Важность изучения упруго-эластичных свойств артерий в развитии и прогрессировании ССЗ определяется тем, что СРПВ может служить независимым маркером сердечно-сосудистого риска, предиктором коронарных событий, является одним из основных параметров, характеризующих растяжимость аорты, обязательных факторов для стратификации сердечно-сосудистого риска [4]. Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют, что увеличение жесткости артерий является независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ [12]. Известно, что стенка артерий является одним из главных органов-мишеней, которые поражаются при атеросклерозе, а СД усиливает его процессы и в более ранние сроки приводит к выраженной дисфункции эндотелия сосудов, ускоренного развития ангиопатий [13]. Сообщается, что повышение жесткости арте-

рий у больных СД развивается раньше, чем присоединение ангиопатий [14]. Однако исследования изменений ригидности артерий у больных СД с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений немногочисленные, имеют предварительный характер и требуют дальнейшего детального изучения.

Увеличение СРПВ всего на 1 м/с повышает риск смерти на 10 %, в связи с чем величина СРПВ выступает независимым предиктором развития ССЗ и общей сердечно-сосудистой смертности [8]. Связь между жесткостью аорты и частотой развития осложнений остается непрерывной при всех значениях, однако пороговая величина СРПВ > 12 м/с считается надежным критерием для выявления значимых изменений функции аорты у людей среднего возраста с АГ, а прогностическое значение СРПВ наиболее важно на начальной стадии АГ [4]. Повышение СРПВ (жесткости артерий) связано с эндотелиальной дисфункцией, воспалением, атеросклерозом и кальцинозом, а также является независимым фактором возникновения коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности [15]. Возраст и уровень АД являются двумя основными факторами, определяющими повышение жесткости артериальной стенки [5]. Увеличение ригидности коррелирует с возрастом, ДЛП, гиперурикемией, гипергликемией, абдоминальным ожирением, эндотелиальной дисфункцией [16]. На современном этапе научных исследований четко установлено, что развитие АГ сопровождается структурно-функциональной перестройкой сердечно-сосудистой системы, охватывающей миокард и различные сегменты сосудистого русла. Самым простым методом оценки упруго-эластичных свойств артерий при АГ является определение СРПВ. Наряду с этим, проводят анализ основных показателей, характеризующих кривую пульсовой волны [3, 15]. Ригидность артерий зависит от выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции эластина и фибулина; возрастного повышения жесткости коллагена; генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон; уровня АД, а также локализации сосудов [2]. Увеличение ригидности аорты и миокарда

расценивается как универсальный ответ на воздействие различных факторов [6].

В эпидемиологических исследованиях продемонстрировано негативную прогностическую роль повышения СРПВ у людей пожилого возраста. При этом СРПВ выступала как более сильный прогностический фактор, в отличие от АД, в том числе ПАД. Причины столь существенной связи между жесткостью сосудистой стенки и прогнозом также двоякие. С одной стороны, повышение ригидности артерий сопровождается увеличением цСАД и повышением нагрузки на жизненно важные органы. С другой стороны, повышение СРПВ может отражать присоединение и/или прогрессирование атеросклеротического процесса, поскольку известно, что замещение эластина коллагеном и пролиферация гладкомышечных клеток способствует прогрессированию атеросклероза. Эластин является стабильным белком, а его период полураспада составляет около 40 лет. Несмотря на такую стабильность, на шестом десятке человеческой жизни происходит постепенная фрагментация эластиновых волокон и пластинок, что сопровождается изменениями внеклеточного матрикса в виде гиперпродукции коллагена и откладывания Ca^{2+} . Этот диффузный дегенеративный процесс приводит к повышению жесткости сосудов эластичного типа и росту ПАД [12]. Взаимоотношения между воздействиями возрастных и «гипертонических» изменений на сосудистую стенку чрезвычайно сложны. Это связано с тем, что ряд патофизиологических изменений однонаправленные (увеличение содержания коллагена), а другие имеют разнонаправленные эффекты, что затрудняет интерпретацию результатов обследования больных. В частности, ригидность сосудистой стенки [12] может увеличиваться при АГ и снижаться с возрастом. Кроме АГ, множество традиционных факторов риска могут способствовать повышению жесткости сосудов, в частности ДЛП, курение, гипергликемия и т. д. [9, 12].

Наличие повышенной ригидности артерий у больных с достигнутым целевым уровнем АД является важным независимым фактором сердечно-сосудистого риска, а нормализация показателей жесткости ар-

терий — дополнительным критерием эффективности лечения [3]. Одним из перспективных направлений научных исследований на сегодняшний день является изучение возможности коррекции повышенной ригидности артерий у лиц без АГ, но с высоким риском ее развития [2, 8]. Это связано с тем, что изменение параметров жесткости сосудистой стенки нередко предшествует клинической манифестации АГ и имеет прогностическое значение для сердечно-сосудистых событий [9]. При этом, как правило, рекомендации о необходимости оценки состояния органов-мишеней касаются пациентов с АГ, а в ряде случаев — больных сахарным диабетом. Одновременно, нарушение СРПВ и других параметров, которые отражают состояние сосудистой стенки, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и микроальбуминурия достаточно распространены в общей популяции, особенно среди лиц с другими факторами риска, такими как курение, ДЛП, а также существенно зависит от возраста. При этом вклад отдельных факторов риска в структуру подобных нарушений у пациентов с физиологическим АД изучен недостаточно [2].

Метаболические и/или функциональные нарушения свойств стенки артерий рассматриваются в качестве патофизиологической связи между СД и риском ССЗ и/или повреждением органов-мишеней. Сообщается, что усиление жесткости артерий у пациентов с СД 2 типа, которая верифицирована согласно показателям СРПВ, является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и независимо связана с показателями соотношения альбумин/креатинин, почечной недостаточностью [17, 18].

Nemes A. [19] проведен анализ результатов эхокардиографического определения особенностей деформации, эластичности и показателей амбулаторного индекса жесткости аорты (АИЖА), артериографического определения параметров СРПВ и индекса аугментации (ИА) в 25 здоровых добровольцев. Оценка состояния автономной функции проводилась с помощью определения пяти стандартных кардиоваскулярных тестов. Установлено, что в обследованных добровольцев наблюдалась низкая и/или

умеренная корреляция между показателями изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время глубокого дыхания, как наиболее чувствительного кардиоваскулярного теста в оценке парасимпатической функции; с СРПВ ($r = -0,431$, $p = 0,032$), деформацией ($r = 0,594$, $p = 0,002$), эластичностью ($r = 0,407$, $p = 0,043$) и АИЖА ($r = -0,453$, $p = 0,023$). Показатели коэффициента Вальсальвы и шкалы оценки вегетативной нейропатии (ANS) коррелируют с СРПВ ($r = -0,557$, $p = 0,004$ и $r = -0,421$, $p = 0,036$ соответственно) и ИА ($r = -0,461$; $p = 0,020$ и $r = -0,385$; $p = 0,057$ соответственно), а ANS коррелирует с параметрами АИЖА ($r = -0,457$; $p = 0,022$). Вместе с тем не выявлено ни одной корреляционной связи между показателями кардиоваскулярных тестов, характеризующих, в основном, функции симпатической системы и параметрами жесткости аорты ($p > 0,05$ для всех корреляций). Результаты обследования 50 больных СД 2 типа и 21 пациента с нарушением глюкозотолерантного теста (ГТТ) установили, что при СД наблюдается более значительное повышение показателей СРПВ ($9,7 \pm 2,4$ и $8,2 \pm 1,4$ м/с; $p < 0,01$) и сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции (количество баллов сердечно-сосудистых автономных рефлексов, оценивалось по определению параметров variability ритма сердца — соответственно $2,3 \pm 1,3$ и $1,6 \pm 1,0$; $p < 0,01$). Установлено, что показатели концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в крови коррелируют с параметрами цСАД и САД на плечевой артерии (САД_{бр}) ($r = 0,74$; $p < 0,001$ и $r = 0,66$; $p < 0,001$ соответственно), СРПВ ао ($r = 0,43$; $p < 0,01$), ИА ($r = 0,55$; $p < 0,0001$) и функцией вегетативной нервной системы (ВНС, $r = 0,37$; $p < 0,01$). Множественный регрессионный анализ среди пациентов с СД обнаружил, что повышение цСАД является четким предиктором изменения концентрации NTproBNP у больных СД 2 типа без клинических признаков дисфункции ЛЖ. Авторы считают, что изменения гемодинамических свойств крупных артерий являются ведущими факторами в развитии дис-

функции ЛЖ [20–22]. В то же время, обследование больных СД 1 типа не выявило корреляционной взаимосвязи между концентрацией HbA_{1c} и показателями СРПВ ($r = 0,072$; $p = 0,59$). Мы согласны с мнением S. Liatis [23], что однократное определение содержания HbA_{1c} , проведенное через несколько лет после манифестации СД, может не отражать общее бремя «токсических» эффектов гипергликемии, которые наблюдались на протяжении заболевания.

Сообщается, что уменьшение эластичности крупных артерий и дисфункцию ВНС диагностируют уже на момент верификации СД. Возникают вопросы: 1) Что первично: вегетативная дисфункция и/или жесткость крупных артерий? 2) Какая причинно-следственная связь между дисфункцией ВНС и жесткостью крупных артерий? Предложены две гипотезы: ригидность артерий может привести к дисфункции ВНС миокарда, или, наоборот, кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии (КАН) способствует присоединению и/или прогрессированию жесткости стенки крупных артерий. Кроме того, процессы уменьшения эластичности крупных артерий у больных СД и КАН могут развиваться параллельно, с учетом последствий старения и «токсических» эффектов гипергликемии [23]. Одним из возможных механизмов, который может объяснить первую гипотезу, является нарушение функций барорецепторов, индуцированное повышенной жесткостью стенки артерий. С другой стороны, дисфункция сердечно-сосудистой вегетативной автономной системы может изменять эластичность стенки артерии, воздействуя на сосудистый тонус крупных артерий [24–26]. В частности, в исследованиях на животных показано, что целостность ВНС играет важную роль в сохранении упруго-эластичных свойств аорты [24]. Однако известно, что экспериментальные исследования сопровождаются острой модуляцией изменений состояния ВНС, тогда как у пациентов с СД наблюдается хронический, постепенный, кумулятивный эффект [27–29]. Другим механизмом, который, возможно, вовлечен в процессы индукции жесткости артерий и развитие вегетативной дисфункции,

является увеличение ЧСС. Действительно, увеличение ЧСС *per se*, независимо от изменений активности ВНС, способствует развитию жесткости артерий. Однако показано, что нормализация показателей ЧСС у больных СД 1 типа не влияет на параметры корреляции между диастолической функцией ЛЖ и СРПВ. Итак, ассоциация между парасимпатической дисфункцией и жесткостью артерий не опосредована увеличением ЧСС. Наконец, изменения вегетативного тонуса могут привести к увеличению ригидности артерий благодаря трофическим воздействиям, что способствует изменениям структуры сосудов [23, 30].

В исследовании Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study показано, что КАН проспективно связана с повышенной жесткостью артерий у 18-летних пациентов с СД 1 типа, страдающих СД с детства. Авторы считают, что КАН может играть значительную роль в патофизиологии развития ригидности артерий у таких пациентов. Основным ограничением данного исследования является его кросс-секционный дизайн и незначительное количество обследованных пациентов. Кстати, последнее из ограничений было частично преодолено однородной характеристикой больных, в частности, стабильной компенсацией заболевания и, самое главное, отсутствием верифицированных макро- и микрососудистых осложнений СД [31]. Согласно результатам исследования S. Liatis и соавт. [23], вегетативная функция миокарда у больных СД 1 типа, в частности парасимпатическая активность, выраженные изменения ЧСС при дыхании, сильно коррелируют с жесткостью крупных артерий. Самое интересное, что эти изменения выявлены у молодых пациентов без наличия АГ в анамнезе, с относительно короткой продолжительностью заболевания и отсутствием верифицированных макрососудистых и/или почечных осложнений.

Оценка жесткости сосудистой стенки как фактора риска ССЗ имеет определенные особенности. С одной стороны, связь между повышением СРПВ ао и риском сердечных и мозговых осложнений хорошо доказана [32, 18]. Более того, по данным Фре-

мингемского исследования, включение оценки результатов определения СРПВ к стандартным шкалам риска повышает их информативность [33]. С другой стороны, есть определенное несоответствие между ожидаемой связью показателей жесткости артерий, факторами риска ССЗ и результатами эпидемиологических исследований. В частности сообщается, что жесткость сосудистой стенки повышается с возрастом при наличии АГ и СД [33]. С другой стороны, установлено, что только возраст и уровень АД являются четкими предикторами нарушений СРПВ, а вклад других факторов риска ССЗ незначительный [34]. Даже СД сопровождается повышением показателей ригидности артерий только в 50 % исследований, при этом изменения этих параметров оказались незначительными [3].

Связь между жесткостью сосудов и показателями липидного обмена изучена значительно меньше. Сообщается, что гипертриацилглицеринемия (гиперТГ) достоверно повышает ригидность сосудов у мужчин, однако этот эффект не подтвержден у женщин [35]. Выявлена независимая связь СРПВ с уровнем холестерина, наблюдается отсутствие связи между уровнем ТГ и показателями ИА, что, также, возможно, объясняется половыми различиями среди обследованных пациентов [12]. В большинстве исследований не выявлено связи между СРПВ и уровнем холестерина, а также ожирением. Результаты ультразвукового исследования сосудов позволяют утверждать о наличии четкой связи между жесткостью артерий и другими поражениями органов-мишеней, в частности гипертрофией ЛЖ и утолщением комплекса интима-медиа [36]. Большинство исследователей объясняют такую связь самостоятельным вкладом увеличение ригидности артерий в ремоделирование миокарда и ускорение атерогенеза, что сопровождается повышением риска ССЗ. Более того, результаты ряда исследований убедительно свидетельствуют, что фиброз периферических сосудов сочетается с фиброзом миокарда [3]. Итак, вероятно, что фиброзно-эластичное утолщение интимы, увеличение внеклеточного матрикса, повышение плотности коллагена и кальцификация

сосудов способствуют усилению жесткости артерий [37].

У лиц молодого и среднего возраста с физиологическим АД выявлена достоверная зависимость между показателями жесткости артерий, мужским полом и такими факторами риска ССЗ, как курение, а также абдоминальное ожирение. Отягощенная наследственность и умеренная АГ достоверно не влияли на показатели ригидности сосудистой стенки [3]. Сообщается, что показатели СРПВ ао и СРПВ на плечевой артерии (СРПВ бр) положительно коррелируют с содержанием Ca^{2+} в коронарных артериях и растут с увеличением степени кальцификации последней [38]. Авторы этого исследования сделали вывод, что параметры каротидно-бедренной СРПВ являются лучшим предиктором атеросклероза, чем сонно-радиальной или бедренно-задней большеберцовой СРПВ, а результаты показателей каротидно-бедренной СРПВ должны использоваться для стратификации риска ССЗ в клинических условиях [38].

Сообщается, что утолщение комплекса интима-медиа коррелирует с изменениями показателей СРПВ и АИЖА в нелеченных пациентах с АГ [39]. Результаты исследования, проведенного у больных СД 2 типа, позволили предположить, что изменения СРПВ связаны с микроальбуминурией [40] и нарушением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [18]. Значение АИЖА, СРПВ и утолщение комплекса интима-медиа общей каротидной артерии выше у пациентов с СД 2 типа, однако это не касается показателей ИА ао. Существует положительная корреляция между утолщением комплекса интима-медиа общей каротидной артерии и параметрами, которые используются для оценки ригидности артерий. Считают, что изменения АИЖА могут объяснить вариабельность показателей утолщения комплекса интима-медиа общей каротидной артерии у больных СД 2 типа, а также у пациентов с физиологическим ГТТ; ИА ао — только у больных СД 2 типа, а СРПВ — у пациентов с физиологическим ГТТ [17]. Результаты исследования показателей жесткости артерий у нелеченных пациентов с АГ позволяют предположить, что

одновременная оценка трех неинвазивных показателей ригидности артерий (СРПВ, АИЖА и офисного АД) генерирует ценную информацию об их связи с субклиническим поражением органов у нелеченных больных АГ с учетом их суточного индекса АД [3, 39].

Следовательно, определение и анализ параметров СРПВ считается золотым стандартом оценки жесткости артерий [4, 41]. Кроме того, для оценки ригидности артерий предложено определение АИЖА [42]. Этот показатель является производным регрессии склона ДАД на САД, что определяется при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) и определяется по формуле: $1 - \text{наклон регрессии ДАД/САД}$, причем учитываются все значения АД, полученные при проведении СМАД. Изменения показателей АИЖА четко коррелируют с поражением органов-мишеней и СКФ при АГ [39, 17], сердечно-сосудистыми событиями и смертностью в результате ССЗ [16, 42]. Сообщается, что изменения параметров АИЖА коррелируют с показателями СРПВ, ИА ао и ИА бр и, следовательно, могут служить маркерами увеличения жесткости артерий [16]. Результаты скринингового обследования 11291 пациентов с факторами риска ССЗ позволили сделать вывод, что определение АИЖА дает ценную прогностическую информацию, поскольку являются предикторами инсульта и сердечной смерти [43], что было подтверждено рядом других исследований [16]. Кроме того, сообщается, что патофизиологические изменения АИЖА являются предиктором ССЗ и смертности в 547 пациентов с резистентной АГ [34]. Важно то, что методика определения АИЖА характеризуется хорошей воспроизводимостью, повторяемостью с коэффициентами около 60% [36]. Однако некоторые авторы считают, что показатель АИЖА зависит от параметров ПАД и суточного индекса АД, и, соответственно, не дает новой диагностической информации. В частности, обследование пациентов с некомпенсированной АГ выявило, что параметры АИЖА зависят в основном от степени ночного снижения АД и слабо связаны с СРПВ [39, 44]. Одновременно сообщается,

что АИЖА положительно связан с показателями протеинурии и отрицательно коррелирует с клиренсом креатинина у пациентов с недавно диагностированной, нелеченной АГ [44]. Обследование пациентов с АГ без проведенного медикаментозного лечения показало, что у больных с высокими показателями АИЖА наблюдается снижение СКФ. Авторы считают, что АИЖА является лучшим предиктором снижения СКФ, чем анализ результатов СМАД [44]. Результаты обследования 554 пациентов с АГ без проведенного медикаментозного лечения обнаружили, что показатели АИЖА коррелируют с СКФ, параметрами утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий и продолжительностью продукта напряжения Корнелла [17].

Сообщается, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью по сравнению с больными с сохраненной функцией почек (аналогичного возраста, показателями АД) сосуды, как правило, более ригидные [41]. Кроме традиционных факторов риска, таких как АГ и ДЛП, вероятно, также определенную роль в этих изменениях играет уремия [45]. Процессы биологического старения являются важными факторами развития жесткости артерий, в частности пожилые люди имеют склонность к потере упругих пластинок артерий и увеличению депозитов коллагена в сосудистой стенке. Итак, при использовании АИЖА в качестве маркера жесткости артерий, проведение корреляционной взаимосвязи между показателями АИЖА и возрастом нецелесообразно [45].

ПАД и степень ночного снижения АД (СНС АД) — параметры, определяемые при проведении СМАД, коррелируют с жесткостью артерий [45]. Сообщается, что у больных с АГ с недостаточным СНС АД наблюдается, согласно результатам определения СРПВ, увеличение жесткости сосудов, что может свидетельствовать о связи между замедлением ночного снижения АД и снижением эластичности артерий [43]. Эти выводы подтверждают результаты исследования у больных с хроническими заболеваниями почек и АГ, в котором установлено, что СНС АД и ПАД коррелируют с показателя-

ми АИЖА, что подчеркивает важность проведения и анализа результатов АИЖА [41].

Индекс аугментации — индекс прироста пульсовой волны, характеризующий соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны, является одним из наиболее часто используемых суррогатных показателей растяжимости аорты. Индекс прироста ИА (%) может иметь отрицательное значение преимущественно у молодых людей с эластичными сосудами; зависит от интенсивности отражения пульсовой волны, длительности периода изгнания крови из желудочков сердца; времени отражения пульсовой волны (время распространения пульсовой волны от миокарда на периферию и в обратном направлении). Чем больше скорость, тем раньше встречается отраженная пульсовая волна с прямой, тем раньше возникает первый систолический пик и тем больше разница между вторым и первым систолическим пиком. Интенсивность отражения зависит от диаметра и эластичности малых артерий и артериол. ИА увеличивается при повышении среднего АД, уменьшается при увеличении ЧСС, негативно коррелирует с ростом человека, что объясняет высокие значения этого показателя у женщин в популяции [5, 46]. В случае высокой ригидности и/или повышенной амплитуды отраженной волны величина ИА становится положительной [3, 8]. Увеличение показателей ИА свидетельствует о снижении растяжимости артериальной стенки [44]. Значение ИА как маркера сердечно-сосудистой и общей смертности у практически здоровых людей и пациентов с ССЗ, подтверждает наличие ассоциации между величиной ИА и повышением смертности у больных с диагностированными поражениями коронарных артерий [4].

Артериальная жесткость, которая оценивается с помощью определения показателей СРПВ [33, 47], ИА и АИЖА [48], считается независимым предиктором ССЗ и смертности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также у здоровых лиц. Поскольку жесткость аорты определяет ее демпфирующую функцию и СРПВ, а также влияет на уровень ПАД_{ао} и ИА_{ао}, эти показатели могут быть рекомендованы для

ее оценки. Более того, в связи с изменением цСАД под влиянием ригидности стенки сосуда, последнее отличается от показателей АД, измеренных на плечевой артерии. САД_{ао} в большей степени отражает кровоток в коронарных и мозговых сосудах по сравнению с САД_{бр} и является более значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Итак, измерение ПАД_{ао} и показателей ИА может иметь большее значение для характеристики состояния сердечно-сосудистой системы, чем только оценка жесткости стенки сосуда по показателям СРПВ. В связи с тем, что цСАД, ИА и СРПВ увеличиваются с возрастом, при АГ, СД и связаны с другими факторами, влияющими на жесткость сосудов, эти параметры часто используются в качестве взаимозаменяемых показателей жесткости сосудов [6]. Установлена связь между показателями цСАД и СМАД, а именно: повышение вариабельности суточного АД ассоциировано с более высоким ИА, давлением аугментации и цСАД, а среднесуточное АД, индекс времени и площади нагрузки АД — с более высоким давлением аугментации, цСАТ и ПАД_{ао} [6].

Вместе с тем, результаты исследований изменений параметров ИА_{ао} при ССЗ противоречивые [17, 32, 49], а его значение в клинической практике остается дискуссионным. С одной стороны, сообщается, что ИА_{ао}, независимо от уровня АД, повышается с возрастом; у пациентов с гиперхолестеринемией; СД 1 типа. Кроме того, считается, что верификация изменений ИА у больных с кардиомиопатией [41], атеросклерозом и ИБС может служить важным показателем и/или независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18]. Показано, что ожирение, особенно абдоминальное, вносит самостоятельный вклад в изменение показателей ИА, а именно, способствует его относительному снижению. Сообщается, что МС сопровождается повышением СРПВ, независимо от методов ее определения, однако это не сказывается на показателях ИА [50]. Аналогично, наличие МС не сопровождается изменениями ИА; не выявлено влияния гиперликемии и ДЛП на показатели ригидности

артерий, а основным параметром, определяющим изменения ИА, является уровень АД [50]. В то же время, сообщается, что МС связан со всеми показателями, характеризующими жесткость артерий, выявлена связь между ожирением и ригидностью сосудов, при этом уровень цСАД коррелирует не только с ИМТ, но и с показателями объема талии. Необходимо заметить, что в большинстве обследованных больных с МС диагностирована АГ, что не позволяет исключить влияние этого фактора, так же как и различий по возрасту [12]. Считается, что прирост ИА АД на 10% сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 1,28 раза независимо от других факторов [5, 15, 49].

Вместе с тем, результаты сравнительных исследований, проведенных у больных с наличием и/или отсутствием почечной недостаточности [17], практически здоровых людей и пациентов с АГ не выявили статистически достоверных различий в показателях ИА ао [43]. Значение ИА как маркера сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа также подвергается сомнению. В частности, у пациентов с СД 2 типа, при отсутствии традиционных факторов риска ССЗ, изменения показателей ИА не связаны с параметрами СРПВ [51]; не выявлено связи между показателями ИА и массой ЛЖ [52]. Кроме того, установлено, что параметры ИА не отличались в группах больных СД 2 типа и пациентов с физиологи-

ческим ГТТ [18]. У больных СД 2 типа, пациентов с физиологическим и/или нарушенным ГТТ наблюдаются статистически достоверные изменения показателей СРПВ, но не ИА. Авторы считают, что нарушения свойств артерий у больных СД 2 типа не могут быть стратифицированы исключительно по определению и анализу показателей ИА [51]. Сообщается, что у больных СД 2 типа с физиологическим АД, по сравнению с пациентами с мягкой АГ, не обнаружено статистически достоверного увеличения показателей ИА [18]. Результаты этих исследований показали, что ИА ао, вероятно, не является надежным маркером ригидности артерий у больных СД 2 типа.

Известно, что определение ИА основывается на отражении формы волны давления аорты, которая может зависеть от комбинированного эффекта аорты и жесткости периферических артерий [18]. У больных СД 2 типа в присоединении/или прогрессировании нарушений функций артерий участвуют как крупные, так и мелкие артерии. Инкапсуляция просвета мелких артерий жировой тканью способна содействовать «смягчающему эффекту», который может изменить характеристики отображения волн. Вероятно, что такие изменения просвета мелких артерий способствуют рассеиванию пульсовой волны, снижению отображения волн [7], что может частично объяснить наличие диссоциации между показателями СРПВ и ИА у пациентов с СД 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. Неинвазивная артериография может быть ценным методом стратификации риска присоединения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом и применяться, по нашему мнению, в комплексе мероприятий по расчету риска ССЗ у бессимптомных пациентов.
2. Целесообразно проводить дальнейшие

исследования с целью верификации особенностей взаимосвязей между метаболическими и структурно-функциональными изменениями миокарда у больных сахарным диабетом, что позволит улучшить раннюю диагностику и оптимизировать пути коррекции выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bojcov SA, Karpov JuA, Kuharchuk VV, et al. *Ateroskleroz i Dislipidemii* 2010; 1:8-14.
2. Luk'janov MM, Bojcov SA. *Serdce* 2010; 9(3):156-160.
3. Korneva VA, Otmahov VV, Druzhilov MA, Kuznecova TJu. *CardioSomatika* 2012; 3(1):34-37.
4. Dzjak GV, Kolesnik TV, Kolesnik EL. *Ukr Med Chasopys* 2011; 9-10(5):57-59.
5. Radchenko AD, Miheeva KV, Sirenko JuN, et al. Klinicheskoe issledovanie JeLIZA. Rezul'taty 6-mesjachnogo nabljudenija, Doneck, 2011: 64 p.
6. Celujko VI, Bregvadze TR, Mishhuk NE. *Ukr Kardiol Zhurn* 2012; 5:60-68.
7. Stoner L, Young JM, Fryer S. *Int J Vasc Med* 2012; 2012: 9 p, available at: <http://www.Hindawi.com/journals/ijvm/2012/>.
8. Miljagin VA, Komissarov VB. *Arterial'naja Gipertenzija* 2010; 16(2):35-40.
9. Rogoza AN, Oshhepkova EV, Cagareishvili EV, Gorieva ShB. Sovremennye neinvazivnye metody izmerenija arterial'nogo davlenija dlja diagnostiki arterial'noj gipertonii i ocenki jeffektivnosti antigipertenzivnoj terapii, Moskva, 2007: 72 p.
10. Olejnikov VJe, Matrosov IB, Borisova NV. *Kardiologija* 2009; 1:59-64.
11. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. *Circulation* 2010; 121(4):505-511.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
12. Ivanenko VV, Rotar' OP, Konradi AO. *Arterial'naja Gipertenzija* 2009; 15(3):290-295.
13. Zubkova ST, Tron'ko ND. *Serdce pri jendokrinnyh zabolevaniyah, Kiev*, 2006: 200 p.
14. Sergijenko VO, Sergijenko OO, Jefimov AS. *Zhurn AMN Ukrainy* 2010; 16(4):630-650.
15. Sirenko JuN, et al. *Arterial'naja Gipertenzija* 2013; 1(27):9-19.
16. Kikuya M, Staessen, JA, Ohkubo T, et al. *J Hypertens Res* 2011; 34(3):314-318.doi.org/10.1038/hr.2010.240
17. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10(3):1-8.
18. Wang MY, Chang NC, Liu JC, Tsai PS. *J Exp Clin Med* 2011; 3(2):70-73.doi.org/10.1016/j.jecm.2011.02.002
19. Nemes A, Takacs R, Gavalier H, et al. *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88(12):1166-1171.doi.org/10.1139/Y10-095
20. Bunce S, Townsend RP, Steedsand CJ, Ferro CJ. *Artery Research* 2008; 2(2):60-66.doi.org/10.1016/j.artres.2008.03.002
21. Hamano K, Abe M, Komi R, Kobayasi S. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26(3):534-539.doi.org/10.1002/dmrr.1113
22. Babes E, Babes V, Popescu M, Ardelean A. *Acta Endocrinol (Buc)* 2011; 7(2):209-218.doi.org/10.4183/aeb.2011.209
23. Liatis S, Alexiadou K, Tsiakou A, et al. *Exp Diabetes Res* 2011 ; 2011:7 p, available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/957901>.
24. Vinik AI, Ziegler D. *Circulation* 2007; 115(3):387-397.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
25. Ziegler D, Zental CP, Perz S, et al. *Diabetes Care* 2008; 31(3):556-561.doi.org/10.2337/dc07-1796
26. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. *Diabetes Care* 2010; 33(10):2285-2293.doi.org/10.2337/dc10-1303
27. Sergijenko VO, Sergijenko OO. Diabetychna kardiovaskuljarna avtonomna nejropatija, *L'viv*, 2016: 264 p.
28. Sergijenko VO. *Zhurn NAMN Ukrainy* 2015; 21(2): 142-157.
29. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *World J Diabetes* 2015; 6(2): 245-258.doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.245
30. Debono M, Cachia E. *Auton Neurosci* 2007; 132(1-2):1-7.doi.org/10.1016/j.autneu.2006.11.003
31. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, et al. *Diabetes Care* 2010; 33(3):652-657.doi.org/10.2337/dc09-1936
32. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(1):24-30.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.030
33. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. *Circulation* 2010; 121(4):505-511.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
34. Muxfeldt ES, Cardoso CRL, Dias VB, et al. *J Hypertens* 2010; 28(7):1547-1553.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328339f9e5
35. Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Dima I. *Heart* 2007; 93(5): 613-614.doi.org/10.1136/hrt.2006.095554
36. Stergiou GS, Kollias A, Rarra VC, Roussias LG. *Am J Hypertens* 2010; 23(2):129-134.doi.org/10.1038/ajh.2009.217
37. Chue JN, Townsend RP, Steedsand CJ, Ferro CJ. *Postgraduate Med J* 2010; 86(1019):560-566.doi.org/10.1136/pgmj.2009.184879rep
38. Tillin T, Chambers J, Malik I, Coady E. *J Hypertens* 2007; 25(2):383-387.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280115bea
39. Triantafyllidi H, Tzortzis S, Lekakis J, et al. *Am J Hypertens* 2010; 23(12):1265-1272.doi.org/10.1038/ajh.2010.156
40. Choi SW, Yun WJ, Kim HY, et al. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(2):111-118.doi.org/10.1159/000313594
41. Gismondi RA, Neves MF, Oigman W, Bregman R. *Int J Hypertens* 2012; 2012:6 p. doi: 10.1155/2012/178078.
42. Baumann M, Dan L, Nurnberger J, et al. *J Hypertens* 2008; 26(2):210-214.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f25b6e
43. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. *J Hypertens* 2008; 26(3):529-534.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f35265
44. Schillaci G, Parati G, Pirro M, et al. *Hypertension* 2007; 49(5):986-991.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.082248

45. Lee HY, Oh BH. *Circulation J* 2010; 74(11): 2257-2262.doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0910
46. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. *Hypertension* 2009; 54(2):409-413.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801
47. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13):1318-1327.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061
48. Palmas W, Pickering TG, Teresi J, et al. *Hypertension* 2009; 53(200):120-127.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.118398
49. McEniery CM, Spratt M, Munnerly M, et al. *Hypertension* 2010; 56(1):36-43.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150896
50. Kovaite M, Petrulioniene Z, Ryliskyte L. *Proc West Pharmacol Soc* 2007; 50(3):123-130.
51. Ogawa O, Hiraoka K, Watanabe T, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 25(1):7-11.
52. Ozasa N, Furukawa Y, Morimoto T, et al. *Hypertens Res* 2008; 31(1):425-432.doi.org/10.1291/hypres.31.425

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ЖОРСТКОСТІ СУДИННОЇ СТІНКИ У РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ (огляд літератури)

Сергієнко В. О., Сергієнко О. О.

*Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів, Україна
serhiyenko@inbox.ru*

В огляді представлені сучасні дані про методи визначення та діагностичну значимість змін жорсткості судинної стінки при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) та цукровому діабеті, діабетичній кардіоваскулярній автономній нейропатії, зокрема результатів артеріографічного визначення швидкості поширення пульсової хвилі, індексу аугментації в аорті та плечовій артерії, й амбулаторного індексу жорсткості аорти. Результати проведеного аналізу свідчать, що підвищена ригідність артеріальної стінки є неінвазивним маркером субклінічного атеросклерозу та може бути інтегральним показником серцево-судинного ризику, незалежним предиктором ССЗ і смертності, одночасно, нормалізація підвищеної жорсткості судинної стінки — важливий критерій ефективності терапії.

Ключові слова: цукровий діабет, кардіоваскулярна автономна нейропатія, ригідність артерій, серцево-судинні захворювання.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (обзор литературы)

Сергиенко В. А., Сергиенко А. А.

*Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина
serhiyenko@inbox.ru*

В обзоре представлены современные данные о методах определения, диагностической значимости изменений параметров жесткости артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и сахарном диабете, диабетической кардиоваскулярной автономной невропатии, в частности результатов артериографического определения скорости распространения пульсовой волны, амбулаторного индекса жесткости аорты, индекса аугментации в аорте и на плечевой артерии. Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что повышенная ригидность артериальной стенки считается неинвазивным маркером субклинического атеросклероза и может быть интегральным показателем сердечно-сосудистого риска, независимым предиктором ССЗ и смертности, одновременно, нормализация повышенной жесткости сосудистой стенки — важный критерий эффективности терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, кардиоваскулярная автономная невропатия, ригидность артерий, сердечно-сосудистые заболевания.

**PROGNOSTIC VALUE OF ARTERIAL STIFFNESS PARAMETERS CHANGES IN
CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT BY DIABETES MELLITUS
(literature review)**

V. A. Serhiyenko, A. A. Serhiyenko

*Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
serhiyenko@inbox.ru*

This review presents actual data about the diagnostic methods and value of the arterial stiffness parameters changes by cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus, diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, in particular, including results of non-invasive arteriographic determination of pulse wave velocity, ambulatory aortic stiffness index, aortic and brachial augmentation indices. Results of the analysis indicate that increased arterial stiffness is considered as a non-invasive marker of subclinical atherosclerosis and may be integral indicator of cardiovascular risk, independent predictor of CVD and mortality, while normalization of increased vascular wall rigidity — an important criterion for the effectiveness of therapy.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, arterial stiffness, cardiovascular diseases.