

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СУЧКОВА Екатерина Игоревна

**КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНИ В
АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: АНАЛИЗ, ДИСТАНЦИОННЫЙ
МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, КОРРЕКЦИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Низов Алексей Александрович

Рязань – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Основные парадигмы гипертонической болезни.....	15
1.2. Современные аспекты сердечно-сосудистой коморбидности.....	16
1.3. Роль метаболического синдрома в развитии сердечно-сосудистой коморбидности.....	18
1.4. Эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром.....	20
1.5. Дистанционный мониторинг артериального давления: возможности и перспективы.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Дизайн исследования.....	35
2.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования.....	44
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	49
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КОМОРБИДНОСТИ И ПРОВОДИМОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ.....	51
3.1. Общая характеристика больных.....	51
3.2. Коморбидность больных гипертонической болезнью.....	51
3.3. Медикаментозная терапия кардиоваскулярных больных.....	58
ГЛАВА 4. ДИЕТИЧЕСКАЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА.....	62
4.1. Общая характеристика больных.....	62
4.2. Оценка эффективности и безопасности диетической и медикаментозной коррекции метаболических нарушений, эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма.....	73
ГЛАВА 5. ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	84
5.1. Общая характеристика больных.....	84

5.2. Оценка эффективности дистанционного мониторинга артериального давления.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В течение последних лет в нашей стране заболеваемость болезнями системы кровообращения не только сохраняется на достаточно высоком уровне, но и продолжает расти [23,29,35]. В значительной степени развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связано с неправильным образом жизни, широким распространением первичных и вторичных факторов риска, а также дефектами организации медицинской помощи и ведения больных [6,124,163,233].

Не вызывает сомнений ведущая роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии ряда кардиоваскулярных заболеваний, при этом, предлагается рассматривать ее и как отдельное заболевание – гипертоническую болезнь (ГБ) [6,24,27,58]. В условиях реальной клинической практики отличительной особенностью ГБ является высокая частота встречаемости коморбидности, представляющей собой сочетание двух и более заболеваний-состояний-синдромов-осложнений, связанных общими патогенетическими механизмами развития [9,39,47,74]. В связи с этим обстоятельством, современный подход к ГБ наиболее целесообразен именно с позиции коморбидности, так как по мере старения населения и роста социально-экономического благополучия все более нарастает количество сочетанных заболеваний, увеличивающих число неблагоприятных исходов [10,16,206].

Необходимо отметить, что в реальной клинической практике ГБ часто связана с такими значимыми предикторами атеросклероза, как дислипидемия, гипергликемия и абдоминальное ожирение общим патогенетическим механизмом – инсулинорезистентностью (ИР), которой предшествует дисбаланс автономной нервной системы [53,86,186,228]. В своей совокупности эти факторы риска усугубляют атерогенное действие друг друга и образуют частный вариант кардиальной коморбидности, обозначенный в литературе, как метаболический синдром (МС) [38,59,62,186]. Однако, важно понимать, что к развитию

кардиоваскулярных заболеваний предрасполагают не только широко известные факторы риска. Так, эндотелиальная дисфункция (ЭД) помимо того, что выступает в качестве инициатора атерогенеза, может играть роль одного из ключевых факторов риска развития атеросклеротических заболеваний, являясь при этом независимым предиктором ССЗ [88,133,160,179,215]. Важно отметить, и тесную связь ЭД с компонентами МС [61,110,111,128,222].

Следует подчеркнуть, что коррекция ЭД, ГБ и традиционных факторов риска развития атеросклероза, объединенных в кластер МС, должна составлять основу предупреждения развития и прогрессирования сочетанных сердечно-сосудистых поражений.

На современном этапе развития медицинской науки концепция коморбидности у амбулаторных больных ГБ изучена не в полной мере, а эффективность лечения ГБ и компонентов МС остается на достаточно низком уровне [6,35,39,85,137,163]. При этом, не разработаны базовые стратегии коррекции ЭД у больных ГБ, ассоциированной с МС [31,37,89,131,155].

Одной из наиболее успешных тактик по решению многих задач может стать изучение коморбидности у амбулаторных больных ГБ с оценкой эффективности проводимой кардиоваскулярным больным медикаментозной терапии в условиях реальной клинической практики, а также дальнейшая разработка способов коррекции ЭД, клинико-лабораторных показателей и адаптационных резервов организма у больных ГБ, ассоциированной с МС. По данным литературы, наиболее эффективным способом контроля ГБ может стать применение дистанционного мониторинга артериального давления [14,19,154,122,231]. Для восстановления целостности сосудистой выстилки у больных ГБ, ассоциированной с МС, может использоваться комплекс модификации образа жизни и терапии метформином, ввиду его эндотелиопротективных свойств и позитивных эффектов в отношении коррекции компонентов МС [54,64,156,167,182,195,198]. При осуществлении данной модели необходимо иметь ввиду, что в условиях реальной амбулаторной практики ведение больных ГБ и МС входит в непосредственные задачи врача участкового терапевта.

Поэтому, наиболее целесообразно применять данную стратегию в условиях первичного звена здравоохранения, делая акцент на повышение приверженности больных к лечению и установление доверительного психологического контакта врач-пациент.

Степень разработанности темы исследования

Работ, изучающих парадигмы коморбидности, достаточно много, однако, они не в полной мере раскрывают концепцию сочетанных заболеваний у амбулаторных больных ГБ. На настоящем этапе развития медицинской науки ЭД позиционируется не только, как один из ключевых факторов риска формирования атеросклероза, но и как независимый предиктор ССЗ. Однако, возможности коррекции ЭД у амбулаторных больных ГБ, ассоциированной с МС, не в полной мере изучены в амбулаторной практике. Также уровень контроля АД у больных ГБ остается недопустимо низким, а опыт использования дистанционного мониторинга за параметрами АД – недостаточным.

Цель исследования

У амбулаторных больных гипертонической болезнью проанализировать сердечно-сосудистую коморбидность и сопутствующие заболевания, оценить возможности диетической и медикаментозной коррекции метаболического синдрома, эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма, а также изучить эффективность дистанционного мониторинга АД.

Задачи исследования

1) У амбулаторных больных гипертонической болезнью изучить частоту сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующих заболеваний, а также выявить наиболее значимые факторы риска, способствующие формированию кардиоваскулярных форм коморбидности.

2) Оценить полноту и эффективность проводимой амбулаторным больным гипертонической болезнью медикаментозной антигипертензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии.

3) Исследовать у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, эффективность и безопасность контролируемой комплексной диетической и медикаментозной коррекции метформином с учетом клинико-лабораторных показателей и эндотелиальной дисфункции.

4) Изучить у больных гипертонической болезнью и метаболическим синдромом влияние комплексной диетической и медикаментозной коррекции метформином на адаптационные резервы организма на основании данных анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

5) Определить возможности и преимущества дистанционного мониторинга АД в лечении больных гипертонической болезнью.

Научная новизна

1) Впервые в условиях реальной амбулаторной практики у больных ГБ установлен ряд факторов риска, имеющих наибольшую значимость в развитии различных форм сердечно-сосудистой коморбидности.

2) Впервые у амбулаторных больных ГБ, ассоциированной с МС, изучено влияние контролируемой комплексной диетической и медикаментозной коррекции метформином на ЭД, диагностированную по уровню ЭТ-1 и показателям фотоплетизмографического исследования.

3) Впервые на территории г. Рязани в рамках организованной в стране Федеральным государственным бюджетным учреждением "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава Российской Федерации (ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ) программы оптимизации ведения больных АГ проведено дистанционное наблюдение за параметрами АД. В ходе исследования удалось скорректировать недочеты медикаментозной антигипертензивной терапии, выявленные при предварительном анализе эффективности и полноты лекарственной терапии.

Теоретическая значимость работы

Результаты настоящего исследования позволяют проанализировать распространенность сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующих заболеваний у амбулаторных больных ГБ, а также изучить влияние на формирование кардиоваскулярных форм коморбидности ряда факторов риска. Исследование дает возможность объективно оценить эффективность и выявить дефекты медикаментозной терапии больных ССЗ в амбулаторных условиях.

Работа углубляет знания о диетической и медикаментозной коррекции у больных ГБ компонентов МС и ЭД, играющих роль важных предикторов развития ССЗ. Результаты исследования дают возможность оценить вариабельность сердечного ритма в процессе комплексного диетического и медикаментозного лечения МС и ЭД у больных ГБ.

Полученные в ходе исследования данные открывают новые перспективы коррекции АД с использованием технологии дистанционного наблюдения. Работа демонстрирует возможности устранения выявленных дефектов антигипертензивной терапии ГБ с помощью телемедицинских технологий в условиях амбулаторной клинической практики.

Практическая значимость работы

Выявлена высокая частота распространенности сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующих заболеваний у больных ГБ. В качестве независимых факторов риска развития кардиоваскулярной коморбидности у амбулаторных больных ГБ по результатам исследования установлены: мужской пол, ассоциирующийся с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и мозговым инсультом/транзиторной ишемической атакой (МИ/ТИА); нарушения углеводного обмена, связанные с ишемической болезнью сердца (ИБС); хроническая болезнь почек (ХБП), ассоциирующаяся с ИБС, ПИКС и МИ/ТИА.

Определены недостатки ведения ССЗ больных: несоответствие назначаемой больным медикаментозной антигипертензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии «Национальным рекомендациям по артериальной

гипертензии у взрослых» (2016) [13] и «Диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» (2014) [71]. Выявленные дефекты показывают низкую медицинскую грамотность и недостаточную приверженность лечению пациентов, а также невысокую заинтересованность клиницистов лечебным процессом. Устранение всего перечисленного – это практические вопросы, решение которых повысит эффективность терапии больных и уменьшит риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая выявленную значимость гипергликемии в формировании кардиоваскулярной коморбидности, в ходе работы проанализированы возможности диетической и медикаментозной коррекции гипергликемии и других компонентов МС у больных ГБ с учетом ЭД и показателей ВСР. Установлена хорошая переносимость и эффективность диетических и медикаментозных (метформин) методов коррекции МС у больных ГБ, позволяющих снизить степень ЭД, улучшить клинико-лабораторные показатели и повысить адаптационные резервы организма.

На основе выявленных дефектов назначаемого в амбулаторных условиях медикаментозного лечения проводилась коррекция антигипертензивной терапии с использованием технологии дистанционного мониторинга АД. Работа показала высокую эффективность телемедицинских технологий, внедрение которых позволило увеличить долю пациентов с контролируемыми цифрами АД. Важно, что при телемедицинском мониторинге пациент не самостоятельно определял необходимость визита к лечащему доктору, а врач, учитывая полученные в ходе мониторинга данные объективных показателей АД, принимал решение о способе и срочности контакта с больным, что существенно меняло тактику ведения.

Продемонстрированный в ходе работы потенциал комплексного контролируемого диетического и медикаментозного лечения компонентов МС, ЭД и адаптационных резервов организма у больных ГБ и возможность эффективной коррекции АД с помощью дистанционного наблюдения в

перспективе с высокой вероятностью приведут к снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению прогноза кардиоваскулярных пациентов.

Степень достоверности результатов

Обоснованность и достоверность результатов исследования базируется на достаточном объеме исследуемой выборки, строгом соблюдении и адекватном применении методик, глубоком анализе подлинного материала и тщательной статистической обработке полученных результатов с использованием актуальных методик параметрической и непараметрической медицинской статистики. Сформулированные выводы и практические рекомендации основаны только на результатах, полученных при проведении исследования. Проанализирован достаточный по объему материал российских и зарубежных литературных источников.

Положения, выносимые на защиту

1) У амбулаторных больных ГБ широко распространены сердечно-сосудистая коморбидность, представленная разнообразными сочетаниями ССЗ (89,7 %), и сопутствующие заболевания (91 %).

2) В качестве факторов риска, способствующих формированию кардиоваскулярной коморбидности, у больных ГБ выступают: мужской пол, ассоциирующийся с ПИКС и МИ/ТИА; нарушения углеводного обмена, связанные с ИБС; ХБП, ассоциирующаяся с ИБС, ПИКС и МИ/ТИА.

3) Больные ГБ в условиях реальной амбулаторной практики не в полной мере получают антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромбоцитарную медикаментозную терапию, что не соответствует требованиям «Национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у взрослых» (2016) [13] и «Диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» [71].

4) В условиях амбулаторной практики возможна эффективная коррекция компонентов МС и ЭД у больных ГБ. Лечение проявлений МС и ЭД должно

включать комплекс контролируемых немедикаментозных и медикаментозных мероприятий. Рациональное сочетание диетотерапии, дозированных физических нагрузок и фармакологической коррекции достоверно улучшает клинико-лабораторные показатели, адаптационные резервы организма и снижает степень ЭД у больных ГБ, ассоциированной с МС.

4) Выбор лекарственных средств для коррекции ЭД и компонентов МС у больных ГБ должен быть патогенетически обоснованным. Целесообразно включать в терапевтический комплекс метформин, как препарат, улучшающий состояние эндотелия и позитивно влияющий на клинико-лабораторные показатели и адаптационные резервы организма.

5) Использование технологии дистанционного мониторинга АД у больных ГБ значительно повышает эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии, что позволяет достичь целевых цифр АД у 70 % пациентов.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в три этапа.

На первом этапе для оценки частоты встречаемости сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующих заболеваний, а также анализа полноты проводимого медикаментозного лечения осуществлялся одномоментный ретроспективный анализ 1000 амбулаторных карт больных в возрасте от 18 лет и старше, состоящих на диспансерном учете с диагнозом ГБ.

На втором этапе в течение 3 месяцев проводилась коррекция ЭД, клинико-лабораторных показателей и адаптационных резервов организма у больных ГБ, ассоциированной с МС. В исследование включались больные ГБ с верифицированным диагнозом МС в возрасте 25-65 лет. Методом простой рандомизации участники были разделены на две репрезентативные группы. Исследуемую группу составили 28 пациентов, получающих метформин в дозе 2000 мг/сутки наряду с диетотерапией и дозированными физическими нагрузками. Больные группы контроля (n=25) выполняли только мероприятия по модификации образа жизни. Пациентам при рандомизации и в конце курса

лечения проводился общий осмотр с обязательным измерением АД и оценкой антропометрических показателей. Двукратно исследовались общеклинические показатели, значения показателей липидного и углеводного обмена, проводилась оценка композитного состава тела на аппарате ABC-01 «Медасс» и ВСР с помощью комплекса «Варикард». До начала исследования и по его завершении оценивалось состояние сосудистого эндотелия по значениям ЭТ-1 в сыворотке крови и данным фотоплетизмографического обследования на аппаратно-программном комплексе «АнгиоСкан-01М».

На третьем этапе исследования изучались возможности дистанционного мониторинга АД у 100 больных ГБ в возрасте 25-75 лет. Исследование проводилось согласно алгоритму, разработанному ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ и медицинской организацией ООО «Дистанционная медицина».

Из статистических методов применялся критерий сопряженности χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез во всех случаях считались значения $p < 0,05$.

Внедрение результатов в практику

Итоги исследования внедрены в образовательный процесс кафедры внутренних болезней и кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РязГМУ), а также в лечебную практику терапевтических отделений Городского бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11» (ГБУ РО «ГКБ № 11»). Область применения: терапия, общая врачебная практика. Формы внедрения: научные статьи, методические рекомендации, включение в практику лечебно-профилактических учреждений.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены на: III Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск, 2017), XI Международной конференции «Профилактическая кардиология 2018» (Москва, 2018), IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2018), врачебной конференции ГБУ РО «ГКБ № 11» (Рязань, 2018), межкафедральном совещании кафедр внутренних болезней и поликлинической терапии и профилактической медицины РязГМУ (Рязань, 2019).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 11 рисунками. Состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, анализ коморбидности и проводимой медикаментозной терапии, диетическая и медикаментозная коррекция метаболических нарушений, эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма, дистанционный мониторинг артериального давления), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений, списка литературы, включающего 116 отечественных источников и 124 иностранных, и одного приложения.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, в том числе, 4 – в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 из них – в журналах, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проанализировал актуальные литературные источники в рамках изучаемой тематики. При непосредственном участии автора сформулирована тема исследования, определены его цели и задачи, а также разработана методика его проведения. Автором лично организован и осуществлен сбор первичной информации и анализ материала по тематике исследования. Автор самостоятельно провел отбор больных и выполнил коррекцию клинико-лабораторных показателей, ЭД и адаптационных резервов организма у больных ГБ, ассоциированной с МС. При непосредственном участии автора проведен дистанционный мониторинг АД у больных ГБ.

Автором выполнено комплексное обследование и лечение пациентов с ГБ, ассоциированной с МС, включающее в себя проведение объективного осмотра, оценку функций сосудистого эндотелия и анализ состояния системных механизмов адаптации. Автор лично провел медикаментозную терапию больных метформином, разработал индивидуализированную программу лечения больных, включающую гипокалорийную диету и физическую активность.

При проведении дистанционного наблюдения за параметрами АД у больных ГБ автор исполнял роль лечащего врача, в функции которого входило проведение объективного осмотра, постановка диагноза, оформление программы по заданным критериям в личном кабинете программно-аппаратного комплекса центра дистанционного мониторинга (ЦДМ) и принятие решений по тактике ведения пациента на основании полученных в режиме онлайн данных измерений АД.

Автор лично проанализировал полученные результаты исследования, используя методы современной статистической обработки и сформулировал выводы и практические рекомендации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные парадигмы гипертонической болезни

На территории Российской Федерации (РФ) сохраняется рост числа кардиоваскулярных больных [1,5,29,90,115]. Несмотря на сложившуюся в последнее десятилетие устойчивую тенденцию снижения летальности от ССЗ, по данным 2014 г. более половины смертей в нашей стране случилось по причине болезней системы кровообращения (50,1 %; 55,4 % – женщин и 44,9 % – мужчин) [23,35]. При этом, эксперты прогнозируют рост кардиоваскулярной патологии вследствие продолжающейся урбанизации, увеличения продолжительности жизни и старения населения. Все это приведет к еще большему увеличению использования средств здравоохранения и предопределяет значимые социально-экономические потери [9,10,16,39,233].

Развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения наиболее тесно связано с образом жизни больных и высокой распространенностью факторов риска [122,163]. На данный момент сердечно-сосудистый континуум рассматривается как последовательность событий, начинающихся с кардиальных факторов риска. Факторы риска инициируют прогрессирование атеросклероза, возникновение ИБС, инфаркта миокарда, гипертрофии и дилатации левого желудочка, что в конечном итоге приводит к диастолической и/или систолической дисфункции левого желудочка, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти [35,59,74,80,148,163,185].

Известно, что АГ – наиболее важный из модифицируемых факторов риска развития ССЗ, представляющий собой самостоятельное заболевание – ГБ [6,71]. Под термином «артериальная гипертензия» на территории РФ подразумевают синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., хотя согласно вышедшим в свет в 2018 г. зарубежным клиническим рекомендациям АГ диагностируется при повышении САД >120 мм рт. ст. и/или ДАД >80 мм рт. ст. [24,27,71,73]. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г. как типично

русское нейрогенное заболевание, соответствует термину «эссенциальная артериальная гипертензия», используемому за рубежом [27,48]. Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, при котором повышение АД не связано с явными выявленными причинами, приводящими к развитию вторичных форм АГ [58,73,99]. ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность составляет свыше 90 % [6,108].

По результатам работ другого отечественного терапевта А.Л. Мясникова еще в 50-х годах прошлого века стало очевидно, что АГ и атеросклероз неразрывно связаны между собой, то есть, с современных позиций представляют собой коморбидные заболевания [105,106]. В процессе дальнейшего изучения, стали находить факторы риска данных состояний, сначала первичные, а в последующем, и вторичные и пришли к пониманию сердечно-сосудистых осложнений [46,68,105,124]. Так, повышение АД служит фоном для развития ИБС, гипертрофии левого желудочка, фибрилляции предсердий (ФП), систолической и диастолической дисфункции миокарда, и в итоге приводит к развитию ХСН, цереброваскулярных заболеваний и патологии периферических артерий [58,71,73,81,148,163]. Однако, развивающаяся современная наука расширяет спектр состояний и заболеваний, ассоциируемых с ГБ, что требует динамичного усовершенствования рекомендаций по диагностике и ведению больных ГБ.

1.2. Современные аспекты сердечно-сосудистой коморбидности

В реальной клинической практике подавляющее большинство больных имеют сочетание двух и более заболеваний-состояний-синдромов-осложнений, связанных общими патогенетическими механизмами развития, то есть, обладают коморбидностью [9,39,40,136,144,206].

В современных клинических рекомендациях четко определены ключевые положения, отличающие коморбидность от мульти- или полиморбидности [39]. Так, при коморбидности хронические патологические состояния не объединены простой математической совокупностью как при мульти- и полиморбидности, а

находятся в определенном взаимодействии, углубляя тяжесть друг друга, и формируют патоморфологически отличную новую «наднозологию» с иными качественными и количественными проявлениями [10,16,39,94,166,239].

Коморбидность и полиморбидность свойственны большинству хронически больных. Основной фактор, приводящий к широкому распространению коморбидности – улучшение выживаемости отягощенных хроническими заболеваниями лиц среднего и пожилого возраста вследствие экономического прогресса и роста благосостояния [39,136,150].

По зарубежным и отечественным данным распространенность коморбидности варьирует от 21 до 98 %, а частота ее нарастает с возрастом [8,10,47,205].

Клинический патоморфоз, свойственный коморбидности, определяет прогноз заболевания и жизни, усугубляет тяжесть состояния, ухудшает качество жизни, увеличивает вероятность неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций, число диагностических ошибок, непрофильную госпитализацию больных, расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов [9,17,39,205]. Коморбидный пациент получает большее количество лекарственных препаратов, что снижает приверженность лечению [10,143,157], требует учета взаимодействия медикаментов, увеличивает вероятность нарушения правил рациональной фармакотерапии и существенно усугубляет число неблагоприятных эффектов препаратов, связанных с вынужденной полипрагмазией [138,181].

По данным литературы, у 65-90 % кардиоваскулярных больных имеется сердечно-сосудистая коморбидность [74]. Количество ее среди кардиологических больных нарастает, что повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф и социально-экономические потери [74,150]. Высокая распространенность, клиническая и экономическая значимость кардиальной коморбидности предопределяет поиск новых эффективных организационных и клинических моделей интегративной медицины, которые дадут возможность вести сочетанные заболевания у конкретного больного, соответствуя основополагающему принципу отечественной медицины – «лечить больного, а не болезнь» [16,39,139,187].

Известно, что, прерывая цепь последовательных событий на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, можно предотвратить или замедлить развитие кардиоваскулярных заболеваний и продлить жизнь пациента.

В то же время есть общие причины кардиоваскулярной коморбидности, воздействие на которые позволит повлиять на ситуацию в целом, например, общие вторичные мессенджеры [49,74]. Наиболее значимые факторы риска ССЗ – это наличие повышенного АД и дислипидемии [39], которые достаточно часто связаны с абдоминальным ожирением, гипергликемией и дисфункцией автономной нервной системы [15,20,228].

Профилактика и лечение традиционных факторов риска атеросклероза, как причин кардиальной коморбидности – основа предупреждения развития и прогрессирования сочетанных сосудистых поражений [74,91]. Одним из перспективных направлений считается поиск способов, усиливающих контроль АД и эффективность коррекции факторов риска развития атеросклероза, объединенных концепцией МС. При этом, наиболее успешно и целесообразно данные стратегии могут быть осуществлены в условиях амбулаторно-поликлинической практики, поскольку именно врач первичного звена здравоохранения в первую очередь взаимодействует с пациентами, обладающими широким спектром факторов риска, но не имеющими тяжелой сочетанной кардиоваскулярной патологии.

1.3. Роль метаболического синдрома в развитии сердечно-сосудистой коморбидности

МС объединяет кластер симптомов и состояний – традиционных и общих факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний, находящихся в непрерывном метаболическом и патофизиологическом взаимодействии [53,59,70,186,221]. Компоненты его объединены общим этиопатогенетическим механизмом развития, в основе которого лежит каскад метаболических и гормональных взаимосвязанных нарушений, запускаемых ИР на фоне абдоминального ожирения [32,38,42,59,86]. Важно отметить, что МС часто

сопровождается повышением тонуса симпатической автономной нервной системы, возникающим на фоне ожирения, АГ, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и гипергликемии [15,221,228,237].

В международной практике разработано около 30 систем оценки пороговых значений компонентов МС [62,210,224]. На территории РФ в настоящее время используются критерии МС, принадлежащие группе экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Третьему докладу Экспертной группы национального совета США по определению, оценке и лечению гиперхолестеринемий у взрослых (NCEP-АТР III) в модификации 2005 г. (ВНОК, 2013). Согласно этому положению основополагающим признаком МС считается наличие подтвержденного висцерального ожирения (у лиц европеоидной расы величина окружности талии от 94 см у мужчин и от 80 см у женщин) и двух дополнительных критериев [45,70]. Дополнительными критериями МС считаются: АГ (САД > 130 мм рт. ст. и/или ДАД >85 мм рт. ст.), уровень триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л) [53,70].

МС обозначен экспертами ВОЗ как пандемия XXI века [70,106]. В разных популяциях его распространенность может колебаться от 5 до 30 %. МС чаще встречается у мужчин, а у женщин его распространенность возрастает в период менопаузы [83,84,85,107,190,217,218].

Концепция МС подчеркивает первостепенное значение изменений образа жизни в профилактике ССЗ у лиц с высоким риском их развития [7,22,214,221].

Повышение АД при МС служит фоном для развития ИБС, гипертрофии левого желудочка, ФП, систолической и диастолической дисфункции миокарда, что в итоге приводит к развитию ХСН, цереброваскулярных заболеваний и патологии периферических артерий [129,189]. Дислипидемия при МС имеет высокий

атерогенный потенциал, что усугубляет течение кардиальной патологии. Таким образом, МС служит предиктором развития ССЗ, а абдоминальное ожирение не только запускает атеросклероз, но и способствует аритмогенезу, развитию внезапной сердечной смерти и прогрессированию ХСН [80,186,214]. МС рассматривается, как и преддиабетическое состояние [87,186]. Эпидемия ожирения и МС способствует увеличению числа больных сахарным диабетом (СД) [11,54,109,219,224].

Учитывая высокую значимость МС в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой коморбидности, а также продолжающийся рост кардиоваскулярной заболеваемости на территории РФ, в настоящее время остро стоит необходимость поиска новых стратегий коррекции компонентов МС [60,65].

1.4. Эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром

Развитие ССЗ не в полной мере предопределяется только традиционными факторами риска, но и зависит от малоизученных патогенетических агентов [124,222].

Известно, что основная мишень атеросклеротического процесса – главные слои сосудистой стенки (интима, медиа, адвентиция, а также внутренняя и наружная эластические мембраны). Интима сформирована монослоем выстилающих внутреннюю поверхность сосуда эндотелиальных клеток [66,75,97,113,118,238]. Точно установлено, что нарушение функции эндотелия – это одно из основных патологических звеньев развития атеросклероза [4,88,117,141,142,215]. Вместе с тем, исследования показали, что нарушение функции эндотелия выступает не только в роли инициатора атерогенеза, но и как один из ключевых факторов риска его развития [31,131,160]. Кроме того, ЭД, являясь независимым предиктором ССЗ, сопутствует начальной стадии развития большинства кардиоваскулярных заболеваний, в том числе, и компонентов МС [4,30,134,189,216].

Понятие МС постоянно расширяется и на основании современных данных нельзя рассматривать МС без учета ЭД [37,61]. В широком смысле слова под ЭД

понимают нарушение эндокринной, паракринной и аутокринной функции сосудистого эндотелия, которая проявляется неадекватным (уменьшенным или усиленным) образованием клетками эндотелиальной выстилки ряда вазодилататоров и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов [112].

Ввиду того, что эндотелий выстилает внутреннюю поверхность всех кровеносных и лимфатических сосудов, а также полостей сердца, он наиболее уязвим для ряда различных патогенных факторов, циркулирующих в системном кровотоке. Эндотелиоциты первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, цитокинами, гипергомоцистеинемией, дислипотеинемией, гипергликемией и высоким гидростатическим давлением внутри сосудов [31,112,153,225]. Под воздействием повреждающих факторов нарушается морфологическая структура эндотелия и развивается ЭД [111].

Среди ряда биологически активных веществ, секретируемых эндотелиоцитами, наиболее значимым и мощным фактором вазодилатации признан оксид азота (NO), регулирующий активность прочих медиаторов и выступающий в качестве сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы [112]. Синтез NO осуществляется с участием ряда кофакторов из L-аргинина и кислорода тремя изоформами NO-синтазы (NOS): индуцибельной (iNOS), эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS).

Среди всех антагонистов NO наиболее мощной вазоконстриктурирующей субстанцией эндотелиального происхождения считается ЭТ-1. [26]. Он представляет собой полипептид, вырабатываемый клетками эндотелия в виде предшественника – препроэндотелина, который превращается с помощью отщепления олигопептидных фрагментов в большой эндотелин (Big-эндотелин), а далее при участии эндотелин-превращающего фермента – в ЭТ-1 [26,219,223,227]. В физиологических условиях при ингибировании синтеза ЭТ-1 простаглицлином PGI₂ и NO его концентрация в плазме крови крайне мала. При таких условиях ЭТ-1 аутокринно-паракринным механизмом воздействует на эндотелиальные клетки и приводит к высвобождению релаксирующих факторов. Но в высоких

концентрациях ЭТ-1 выполняет роль вазоконстриктора, паракринным способом связываясь с рецепторами на гладкомышечных клетках [161,237].

В последнее время возрастает интерес к ЭТ-1. Так, повышение его экспрессии считается установленным патогенетическим фактором риска развития ССЗ [25,128,133,179]. ЭТ-1 выступает в качестве предиктора и маркера тяжести и исхода ИБС и острого инфаркта миокарда [26], участвует в развитии и прогрессировании легочной гипертензии, СД и ишемического повреждения головного мозга [21,173]. По данным ряда исследований, ЭТ-1 находится в прямой корреляционной связи со степенью атеросклеротического поражения коронарного русла и тяжестью ИБС [21,185]. В настоящее время уровень ЭТ-1 рассматривается в качестве диагностического маркера ЭД [21,26].

Многие исследования показали тесную связь между снижением реактивности сосудистой стенки и ИР, возникающей в ответ на вазодилатационное действие. Изменения сосудистой стенки опосредованы уменьшением активности NO, снижением уровня вырабатываемого простациклина и увеличением продукции ряда мощных вазоконстрикторов [33,149,215].

Однако, на настоящем этапе развития медицинской науки не в полной мере ясна причинно-следственная связь между эндотелиопатией и ИР [61].

С одной стороны, ЭД может быть вторичной по отношению к ИР и развиваться под воздействием на эндотелиоциты АГ, гипергликемии и дислипидемии. Влияние АГ усиливает механическое давление на стенки сосудов и приводит к повреждению архитектоники эндотелиоцитов протекающей кровью. Морфологическая эндотелиопатия приводит к вазоконстрикции на фоне усиления секреции ЭТ-1 и увеличения выделения NO в просвет сосудов. Избыточная концентрация глюкозы провоцирует усиление образования разнообразных вазоконстрикторных субстанций и активирует в эндотелиоцитах протеинкиназу-С, которая увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Под воздействием гипергликемии происходит активация процессов пероксидного окисления, продукты которого приводят к угнетению сосудорасширяющих способностей эндотелия [57,61,149].

Дислипидемия усиливает экспрессию адгезивных молекул, тем самым снижая эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов и способствует прогрессированию атерогенеза. Кроме того, при нарушениях липидного обмена уменьшается синтез NO в сосудистой стенке за счет накопления ингибиторов NO-синтезы (L-глутамина, асимметричного диметиларгинина) и снижается концентрация кофактора NO-синтетазы – тетрагидробиоптерина [57]. Отложение на эндотелиальной выстилке ХС ЛПНП, последующее их окисление и выделение кислородных радикалов также способствует развитию ЭД [61,149].

Правомерна и иная точка зрения. ИР может быть вторичной по отношению к ЭД. Так, для связи со своими рецепторами инсулин должен через эндотелиоциты попасть в межклеточное пространство. Первичный дефект эндотелиальных клеток приводит к нарушению трансэндотелиального транспорта инсулина, что может приводить к развитию ИР [110]. Эндотелиопатия, лежащая в основе МС, провоцирует ремоделирование сердца и сосудов, развитие АГ, нарушений углеводного и липидного обменов, что, в свою очередь, негативно влияет на целостность сосудистой стенки, тем самым замыкая порочный круг [61].

В настоящее время известно, что к развитию и прогрессированию МС причастен ЭТ-1 [114]. Гиперинсулинемия способна стимулировать продукцию ЭТ-1 в клетках эндотелия, тем самым модулируя уровень его циркуляции [177,178,209], но провоцирует развитие ЭТ-1 опосредованной вазоконстрикции только в условиях ингибирования NO-синтетазы [159].

В ходе клинических наблюдений стало известно, что к стимуляции выделения ЭТ-1 ведет активация рецепторов инсулина 1-го типа [237]. Повышение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови усиливает процессы оксидативного стресса, снижает биодоступность NO и провоцирует атерогенез. ЭТ-1 прямо коррелирует с классическими компонентами МС: повышенным САД, уровнем абдоминального жира, гипергликемией натощак и недостаточной концентрацией ХС ЛПВП. Также имеются сообщения о повышении концентрации ЭТ-1 у лиц с СД 2 типа [33,114].

«Золотого стандарта» для исследования функции эндотелия на сегодняшний день не существует. Все методы исследования разделяются на две большие группы [89,92,164].

Первую представляют инвазивные методики, к которым относятся клинико-лабораторные тесты и инструментальные способы [164]. Наиболее важными лабораторными маркерами ЭД считаются цитокины, высокочувствительный С-реактивный белок, ЭТ-1 и молекула NO. Среди инвазивных методик наиболее распространены методы диагностики ЭД, основанные на регистрации изменений диаметра эпикардальных коронарных артерий с использованием количественной коронарной ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования в ответ на действие химических агентов или механического растяжения [92].

Вторую группу составляют неинвазивные методики, основанные на методах функциональной диагностики. К ним относится способ измерения эндотелиальной функции, получивший название «кровоток-опосредованное расширение» (Flow Mediated Dilatation (FMD) – метод оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий с применением ультразвукового исследования) [77,92]. Однако, наиболее универсальным и простым способом для проведения экспресс-диагностики оценки функции эндотелия считается метод анализа формы объемной пульсовой волны. В частности, ее регистрируют с помощью фотоплетизмографического датчика, расположенного на ногтевой фаланге пальца руки обследуемого [170].

Таким образом, у больных МС разработка качественных методов комплексной оценки ранних признаков ЭД и терапевтических стратегий по предотвращению прогрессирования патологического процесса на возможно более ранних этапах представляется чрезвычайно важной и перспективной задачей.

Лечебные мероприятия по коррекции МС должны воздействовать на основные патогенетические звенья и, в конечном итоге, приводить к предупреждению острых и отдаленных сердечно-сосудистых событий и СД [55,59].

Первичное вмешательство при МС – это бескомпромиссно агрессивное стремление сформировать здоровый образ жизни. Мероприятия по модификации

образа жизни признаются наиболее физиологичными и экономически целесообразными [55,116,126,144,172,209,234]. Они проводятся пожизненно и включают в себя умеренное увеличение физических нагрузок и гипокалорийную диету, нацеленную на снижение массы тела (МТ) на 5-10 % в течение года [69]. Однако, изменение образа жизни требует высокой степени приверженности как со стороны больного, так и со стороны лечащего врача и не всегда оказывает должный терапевтический эффект в отношении коррекции МС [55,210]. При недостаточной эффективности немедикаментозных мероприятий необходимо включение в схему терапии лекарственных препаратов. В настоящее время специфических фармакологических агентов для коррекции МС не существует, а терапевтические стратегии нацелены на использование лекарственных средств, улучшающих углеводный и липидный обмен и способствующих достижению контроля АГ и снижению МТ [57]. В свете концепции современных представлений о значимости ЭД в развитии атеросклероза необходим поиск новых терапевтических инструментов, нацеленных не только на коррекцию традиционных компонентов кластера МС, но и на восстановление сосудистой выстилки.

Немедикаментозные мероприятия по снижению веса включают в себя обучение больных принципам рационального питания, диетотерапию, ведение дневника питания и физические упражнения [42,53,208]. Наиболее физиологичны диетические рекомендации с ограничением суточной калорийности с учетом энергозатрат больного. Оправдано долговременное снижение веса по средствам ограничения суточной калорийности рациона на 500 – 1000 ккал [69]. Такие рекомендации пациент, с большей вероятностью, сможет соблюдать пожизненно и не испытывать постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия [11]. Рацион должен включать не менее 50 % углеводов, 15-20 % белков и не более 30 % жиров. При этом рекомендуется исключение углеводов с высокой гликемической нагрузкой и увеличение квоты растительных жиров в рационе [35,69]. Повышению эффективности диетотерапии способствует

продуктивный и доверительный контакт врача с пациентом и ведение дневника питания [69].

Снижение веса сопровождается значительным уменьшением уровня цитокинов и улучшением ЭД, связанной с ожирением [121,235].

Соблюдение средиземноморской диеты, богатой оливковым маслом и характеризующейся низким содержанием животных жиров, приводит к снижению ХС ЛПНП в сыворотке крови и уменьшению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда. Такой эффект вероятно связан с коррекцией ЭД [121,140]. Средиземноморская диета, назначенная на срок 1,5 года, улучшает показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с СД и НТГ [188].

Эффективность диетической коррекции усиливает регулярная физическая активность. По стандартной схеме физические нагрузки назначаются постоянно минимум на 30 минут в день, причем, при увеличении интенсивности и длительности усиливается их благоприятный эффект [109,165]. Физические упражнения улучшают функцию эндотелия у больных с заболеваниями периферических сосудов [158] и сердечной недостаточностью, а также у здоровых мужчин с гиподинамией [229].

При неэффективности методики модификации образа жизни на втором этапе коррекции МС в программу лечения вводят фармакологические средства, оказывающие влияние на избыточную МТ, АГ, липидный и углеводный обмен [28,51,56,67,96].

Коррекцию АД из-за высокой рефрактерности АГ к используемой антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов-мишеней при МС необходимо начинать с комбинации двух и более лекарственных средств [44,52,70,87]. Наиболее целесообразно использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), селективных бета-адреноблокаторов (ББ) и недигидропиридиновых и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) с пролонгированным действием. Агонисты имидазолиновых рецепторов с учетом их позитивного

влияния на ИР, гиперинсулинемию и гипергликемию постпрандиального уровня могут быть полезны для больных МС [50]. Необходимо отметить, что некоторые лекарственные средства, используемые традиционно для коррекции АГ, оказывают положительное влияние на эндотелиальную выстилку [103,184]. В частности, нифедипин способствует улучшению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных принесших чрескожное коронарное вмешательство благодаря антиоксидантным свойствам и позитивному влиянию на экспрессию и активность eNOS [118]. Небиволол, увеличивая биодоступность NO, оказывает некоторое позитивное влияние на ЭД [151]. Наиболее широко исследованы эндотелиопрролиферативные свойства иАПФ. Предположительно, этот эффект достигается опосредованно – по средствам снижения уровня ангиотензина II, повышения концентрации брадикинина и усиления активности антиоксидантной системы организма [81,102,119].

У пациентов с дислипидемией при МС необходимо проводить оценку риска сердечно-сосудистых осложнений согласно шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). При значениях риска более 5 % рекомендовано назначение гиполипидемических лекарственных средств с целью достижения целевых показателей жирового обмена [13,35]. Применение статинов обосновано у больных с ЭД благодаря их способности снижать концентрацию ХС ЛПНП, приводя, тем самым, к улучшению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации. Кроме того, препараты данной группы обладают рядом плеiotропных эффектов, способствующих стабилизации стенок сосудов [176]. Доказано, что комбинированная терапия иАПФ и статинами улучшает эндотелий-зависимое расслабление коронарной сосудистой системы с помощью NO-зависимых механизмов [119]. Прием фибратов или омега-3 жирных кислот улучшают функцию эндотелия у больных СД, вероятно, этот эффект связан с нарастанием концентрации ХС ЛПВП и ослаблением оксидативного стресса [135,147].

При превалировании в клинической картине НТГ и нарушения гликемии натощак (НГН), отсутствия удовлетворительного эффекта от проводимых

мероприятий по модификации образа жизни и при высокой степени риска развития СД и ССЗ показано присоединение к лечению препаратов, позитивно влияющих на углеводный обмен [165].

Одним из перспективных средств коррекции нарушений углеводного обмена и ЭД у больных МС считается метформин – наиболее востребованный для лечения СД бигуанид [34,54,130,183,204]. Известно, что этот препарат помимо гипогликемического эффекта обладает достаточно высоким терапевтическим потенциалом в отношении профилактики и лечения ряда ССЗ [95,167,169,182,193,198]. Высокий кардиоваскулярный потенциал метформина основан не только на гипогликемическом действии [95,199]. С большой вероятностью разнообразные кардиопротективные возможности препарата связаны с рядом плеiotропных эффектов – гиполипидемическим, антиатерогенным и эндотелиопротективным [76,155,192,193,203]. Проведен ряд исследований, доказывающих благоприятный эффект метформина в отношении эндотелиальной выстилки сосудистого русла, особенно у лиц с гипергликемией. Терапия метформином в дозе 1000 мг/сутки на протяжении 3 месяцев у больных МС доказательно приводит к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии. При этом среди больных, получавших препарат, зарегистрировано улучшение индекса ИР, значения которого коррелировали с показателями ЭД [195]. У пациентов с ИР этот бигуанид способствует улучшению эндотелиального резерва – критерия эффективности эндотелиотропной терапии [156]. У больных эссенциальной АГ с переходящей ЭД, спровоцированной разовой глюкозной нагрузкой, под влиянием однократного приема метформина в течение часа зарегистрировано улучшение показателей ЭД и снижение воспалительной активности [202].

У больных СД без макро- и микрососудистых осложнений через 12 недель после добавления метформина в дозе 1381 ± 85 мг/сутки к программе физических упражнений и диетотерапии установлено статистически достоверное снижение показателей ЭД: ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора роста эндотелия сосудов [232].

У молодых женщин с синдромом поликистозных яичников после 6 месячного курса приема метформина в дозе 1700 мг/сутки статистически значимо снижаются значения ЭТ-1 и показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии [191]. А краткосрочная терапия метформином у таких пациенток приводит к улучшению показателей ригидности артериальной стенки, центрального АД и скорости распространения пульсовой волны [201].

Монотерапия метформином дозе 850 мг/сутки в течение 6 недель у больных с впервые выявленным СД 2 типа частично приводит к восстановлению показателей ЭД, диагностированной методом оценки эндотелий-зависимого индекса вазодилатации плечевой артерии [175]. В более раннем исследовании у больных с впервые диагностированным СД 2 типа метформин в сочетании с глимепиридином продемонстрировал улучшение нарушенной функции эндотелия коронарных артерий [123]. У пациентов с СД 2 типа метформин наряду с инсулином, пиоглитазоном и кандесартаном оказывает позитивное влияние на жизнеспособность, пролиферацию и апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий [162].

У больных СД 1 типа через 6 месяцев после добавления метформина к инсулинотерапии улучшаются показатели эндотелий-зависимый вазодилатации. [196] У пациентов, страдающих СД 1 типа, метформин независимо от гипогликемического эффекта способствует увеличению числа циркулирующих эндотелиальных клеток и клеток-предшественников [194].

Несмотря на то, что в качестве гипогликемического агента метформин успешно используется с 1957 г., детальный механизм его действия остается не до конца изученным [130]. Антигипергликемический эффект частично основан на повышении чувствительности печени, жировой и мышечной тканей к эндогенному инсулину [7] и усилении периферического захвата глюкозы [64]. Однако, в настоящее время известно, что метформин снижает продукцию глюкозы печенью, воздействуя на несколько молекулярных мишеней. Такой эффект достигается за счет ингибирования глюконеогенеза и в меньшей степени гликолиза и процессов синтеза свободных жирных кислот [120]. Под действием

метформина восстанавливается чувствительность гепатоцитов к инсулину, что вызывает снижение продукции печенью ХС ЛПНП и ТГ [70,174]. Этот бигуанид ускоряет катаболизм ХС ЛПНП и способствует их конверсии в ХС ЛПВП, уменьшает аккумуляцию эфиров холестерина в аорте и увеличивает содержание фосфолипидов. Одним из важных эффектов метформина – его анорексигенное действие. На фоне приема данного препарата отмечается уменьшение или стабилизация МТ и снижение отложения висцеральной жировой ткани [43].

Ключевым механизмом фармакологического действия метформина в настоящий момент считается воздействие метформина на основной регулятор гемостаза клеточной энергии – аденозинфосфаткиназу (АМРК) [197,200]. Обладая чрезвычайно гидрофильной природой, метформин проникает в гепатоцит опосредованно с помощью членов семейства транспортеров органических катионов [152]. Основная точка приложения препарата – комплекс I митохондриальной дыхательной цепи [145,213], следствием ингибирования которого является снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ), сопровождающееся увеличением продукции аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ), что в свою очередь приводит к активации АМРК [171].

При этом, АМРК – ключевая клеточная мишень не только для осуществления контроля над гликемией, но и для коррекции ЭД.

Активация АМРК метформином приводит к фосфорилированию eNOS и стимулирует, тем самым, высвобождение NO, имеющего первостепенное значение для сосудистой функции [180,200,240].

Следует отметить, что по данным ряда исследований индуцированная гипергликемией ЭД может быть связана с индукцией экспрессии тиоредоксин-взаимодействующего белка (TXNIP) – ключевого регулятора окислительно-восстановительных процессов в клетках [168,236]. Этот белок инактивируется в антиоксидантный белок тиоредоксин, необходимый для снижения клеточного окислительного стресса и ингибирования периферического поглощения глюкозы, которое не зависит от связывания тиоредоксина [207,236].

Метформин подавляет индуцированную гипергликемией транскрипцию TXNIP посредством зависимой от активации АМПК инактивации комплекса связывающих углеводный компонент белков (ChREBP), контролирующей транскрипцию TXNIP и белка O1. При этом, белок O1 – это транскрипционный фактор, усиливающий экспрессию TXNIP в клетках эндотелия. [125,168,207].

Кроме того, ряд исследований показал способность метформина позитивно влиять на процессы регулирования и дифференциации преэндотелиоцитов. При этом, вероятно, этот эффект связан с экспрессией eNOS по средствам АМПК-зависимых механизмов [197,207].

Тем не менее, несмотря на наличие широкого спектра препаратов с эндотелиопротективным эффектом, на сегодняшний день не разработана базовая терапевтическая стратегия коррекции ЭД у пациентов с МС.

Одним из перспективных способов восстановления сосудистой выстилки может выступать применение программ по модификации образа жизни, основанных на диетотерапии и физических нагрузках, в сочетании с терапией метформином.

Метформин – один из перспективных препаратов по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, позитивно влияющий на ЭД и ряд классических факторов риска развития ССЗ, объединенных в кластер МС. При этом, безопасность, основанная на многолетнем успешном применении и клинических исследованиях, делает метформин препаратом выбора для лечения МС.

1.5. Дистанционный мониторинг артериального давления: возможности и перспективы

АГ – один из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития ССЗ, представляющий собой самостоятельное заболевание – ГБ [6,35,58].

Достижение целевого уровня АД у больных АГ признано одной из наиболее эффективных стратегий профилактики ИБС, ХСН, ХБП, ФП, заболеваний периферических артерий и цереброваскулярных патологий, формирующих в

различных вариантах своей совокупности сердечно-сосудистый континуум [13,35,132,211]. Однако, эффективность контроля за цифрами АД остается недостаточной в большинстве стран, в том числе, в РФ [1,6,35,101].

Наиболее важной причиной низкого контроля АД являются низкая приверженность больных лечению, нерегулярность или отсутствие контакта пациента с врачом, нерациональная система организации медицинской помощи, а также недостаточная приверженность врачей клиническим рекомендациям [6,14].

С целью повышения эффективности антигипертензивной терапии на территории РФ и ряда других стран изучаются возможности дистанционного (телемедицинского) мониторинга АД. Одним из механизмов удаленного контроля за физиологическими показателями служит передача результатов измерений в ЦДМ с помощью GSM-механизма в режиме онлайн с последующей их автоматической обработкой и отправкой в медицинскую организацию и непосредственно лечащему врачу [3,14,63].

Анализируя опыт зарубежных коллег по применению дистанционного мониторинга, необходимо отметить преимущества его использования и возможные недостатки. Среди основных позитивных эффектов удаленного наблюдения стоит отметить повышение доступности и качества оказания медицинской помощи больным ГБ. Телемедицинский мониторинг характеризуется высокой простотой и удобством для пациента и увеличивает приверженность к лечению [14,18,230,231]. Эффект дистанционного вмешательства устойчив и в долгосрочном применении экономически более эффективен, чем традиционные способы ведения больных [14,127,146,230,231]. Среди предполагаемых недостатков телемедицинского наблюдения зарубежными исследователями отмечен риск пассивного участия пациента в данном процессе, что, особенно при несвоевременной и неадекватной реакции лечащего врача, способствует неудовлетворительному уровню контроля АД [231]. В процессе изучения дистанционного мониторинга отмечены случаи некорректного использования приборов пациентами и нарушение методики измерения АД

[122,226]. Также имеет место быть мнение о трудоемкости телемедицинских технологий для лечащих врачей [122].

Но по результатам последнего мета-анализа, опубликованного в 2017 г. Y. Duan et al., использование дистанционного мониторинга показало более высокую эффективность в отношении достижения целевых значений АД в сравнении с классическими методами ведения. Авторами проанализировано 46 рандомизированных контролируемых исследований, включающих в совокупности 13 875 пациентов. По результатам мета-анализа офисное САД и ДАД снизились на 3,99 мм рт. ст. и 1,99 мм рт. ст. соответственно, что достоверно выше, чем в группах контроля. С помощью телемедицинского наблюдения большая часть больных достигла целевых значений АД [154].

На территории РФ ранее проводилось изучение возможностей дистанционного мониторинга за параметрами АД у больных ГБ. Осуществлялось телемедицинское наблюдение за параметрами АД при помощи компьютерной системы, обрабатывающей информацию, отправленную пациентами в виде текстовых сообщений по средствам мобильной связи. В течение года мониторинга из 97 больных АГ, включенных в исследование, 77 % достигли целевых значений АД [78,82].

В 2018 г. проведен дистанционный контроль за параметрами АД посредством передаваемых пациентом показаний лечащему врачу по телефону или по электронной почте. Через год среди больных, получающих телемедицинское сопровождение, диагностировались статистически значимые различия по сравнению с группой контроля по количеству вызовов скорой и неотложной помощи, количеству госпитализаций и времени нетрудоспособности. Пациенты основной когорты при завершении исследования в 92,2 % случаев имели целевые значения АД, пациенты контрольной группы – в 43,3 % [19].

На основании отечественного и зарубежного опыта при методической поддержке ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ и с использованием организационно-технической базы ООО «Дистанционная медицина» в 2015–2016 гг. на территории ряда регионов стартовал пилотный проект по дистанционному

наблюдению за параметрами АД. В ходе исследования осуществлялось ведение пациентов с ГБ при помощи приборов для измерения АД с функцией автоматической передачи данных по GSM-каналу в ЦДМ и лечащему врачу в режиме онлайн. Всего в пилотном проекте приняли участие на 2018 г. 1855 больных АГ [14].

С 1 января 2018 г. вступили в силу поправки к Федеральному закону №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», закрепившие понятие «телемедицина». Учитывая принятые поправки, на консультациях, проводимых по телефону с помощью дистанционного наблюдения, медицинский работник вправе осуществлять профилактические мероприятия и проводить коррекцию терапии при условии ранее установленного им диагноза и назначенного лечения на очном приеме [100].

Принимая во внимание накопленный международный и отечественный опыт, наличие нормативно-методической базы и доступного оборудования, повсеместно расширится практика дистанционного наблюдения за больными АГ. Особенно целесообразно внедрение телемедицинского наблюдения за параметрами АД у больных АГ в регионах РФ с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в число которых входит и Рязанская область [1,90,115]. Дистанционный мониторинг позволит улучшить эффективность контроля за показателями АД, что в долгосрочной перспективе будет способствовать уменьшению числа инсультов и инфарктов миокарда, и в конечном итоге приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Открытое исследование проводилось с 2013 по 2019 гг. на базах РязГМУ, Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ, ГБУ РО «ГКБ № 11» и муниципальной поликлиники ГБУ РО «ГКБ № 11». Работа осуществлялась согласно стандартам Хельсинской декларации всемирной медицинской организации и принципам «Надлежащей клинической практики» [98]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РязГМУ (№ 3 от 9.10.2016 г.).

На первом этапе исследования проводился анализ встречаемости кардиоваскулярной коморбидности и сопутствующих заболеваний у амбулаторных больных ГБ и оценка факторов риска, способствующих формированию кардиоваскулярных форм коморбидности, а также исследовалась полнота и эффективность проводимой сердечно-сосудистым больным медикаментозной терапии.

В исследование включено 1000 больных ГБ, находящихся на диспансерном наблюдении у врача терапевта муниципальной поликлиники ГБУ РО «ГКБ № 11». Информация о поле, возрасте, основном и сопутствующих заболеваниях, результатах проведенных обследований и назначенной медикаментозной терапии извлекалась из амбулаторных карт (форма №025/у-04) и медицинских документов (выписки из стационара, результаты обследований, консультации специалистов и другие). Данные вносились в специально разработанную «Карту больного».

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие следующим критериям отбора:

- 1) Наличие верифицированного диагноза ГБ.
- 2) Возраст от 18 лет.
- 3) Прикрепление к муниципальной поликлинике ГБУ РО «ГКБ № 11» согласно полису обязательного медицинского страхования (ОМС).

4) Наличие в амбулаторной карте данных осмотра терапевта в 2016 г. с подробным описанием статуса и лечения.

5) Данные о проведенных в течение последнего года обследованиях на уровень ОХС сыворотки крови и глюкозы плазмы крови.

На данном этапе работы не предусматривались критерии исключения, при этом, больные не подписывали информированное согласие, так как не подвергались каким-либо манипуляциям.

На втором этапе работы у больных ГБ, ассоциированной с МС, проводилась контролируемая комплексная диетическая и медикаментозная коррекция метформином клиничко-лабораторных показателей, ЭД и адаптационных резервов организма.

В исследование было включено 53 больных ГБ, ассоциированной с МС, отобранных из числа больных ГБ, принявших участие в первом этапе работы. Все больные соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Верифицированный диагноз МС согласно критериям NCEP-АТР III в модификации 2005 г.
3. Стабильные показатели АД, липидного и гликемического профиля в течение 6 месяцев, предшествовавших исследованию.

Критерии исключения:

1. ИБС, ПИКС, тяжелые нарушения ритма, ХСН ФК 2-4 по NYHA.
2. СД.
3. МИ/ТИА в анамнезе.
4. Дыхательная, почечная или печеночная недостаточность.
5. Сопутствующие хронические заболевания в остром периоде.
6. Получение медикаментозной терапии с целью коррекции дислипидемии и гипергликемии в течение 6 месяцев, предшествовавших исследованию.
7. Необходимость применения рентгеноконтрастных веществ.

8. Алкоголизм, наркомания, психические расстройства.
9. Беременность и период лактации.
10. Известная непереносимость метформина.
11. Любые заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могли бы препятствовать проведению терапии.

На этом этапе работы все участники подписывали информированное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом РязГМУ (№ 3 от 9.10.2016 г.). Перед началом работы больные в понятной и доступной форме были информированы о показаниях, целях, задачах и характере проводимого исследования, а также ожидаемых результатах.

Методом простой рандомизации пациенты разделены на две группы, репрезентативные по возрасту, полу, клинико-лабораторным показателям и получаемой антигипертензивной терапии. Исследуемую группу составили 28 пациентов, получающих диетотерапию, дозированную физическую активность и метформин в дозе 2000 мг/сутки. В группу контроля было включено 25 больных, которые соблюдали рекомендации по модификации образа жизни. Все пациенты получали антигипертензивную лекарственную терапию согласно актуальным клиническим рекомендациям.

Длительность наблюдения составила 3 месяца. Программа лечения предполагала плановые визиты и внеплановые при появлении жалоб и при необходимости. Для пациентов, получающих метформин, осуществлялся подбор дозы до терапевтической каждые 5-7 дней в первый месяц. Далее пациенты, получающие метформин, приглашались на контрольные визиты раз в две недели. Для больных группы сравнения плановые визиты проводились раз в две недели на протяжении всего исследования.

Всем пациентам рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, направленные на снижение МТ. Программа коррекции веса предусматривала комплекс физических нагрузок и диетотерапию.

Больным рекомендовалась ежедневная физическая активность, которая включала дозированную ходьбу со скоростью 6-8 км/ч продолжительностью не менее 40 минут в день.

Все участники исследования получали умеренно гипокалорийную диету с ограничением квоты углеводов с высокой гликемической нагрузкой в рационе. Калорийность диеты рассчитывалась в зависимости от уровня удельного основного обмена, полученного при биоимпедансном анализе на аппарате ABC-01 «Медасс» [12,79]. Суммарный суточный расход энергии определялся с поправкой на физическую активность: величина удельного основного обмена умножалась на коэффициент умеренной физической нагрузки – 1,3, затем из полученной величины вычиталось 600 ккал [69].

В зависимости от суточных затрат энергии пациент получал унифицированную диету, в которую входили продукты, скомпонованные по группам с учетом калорийности. Все больные соблюдали режим шестиразового питания и рацион с рассчитанной энергетической ценностью каждого приема пищи. При этом, на каждый прием пищи пациенту предлагались на выбор блюда, вписывающиеся в суточную калорийность рациона. Каждому больному делались поправки диеты в зависимости от сопутствующей патологии.

Диета отвечала актуальным требованиям здорового питания, отраженным в «Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике» (2017) [35]. Рацион формировался с учетом дефицита калорий и был сбалансирован по белкам (10-15 %), жирам (20-30 %) и углеводам (55-75 %). В схему диеты в минимальном количестве включались продукты питания с высокой гликемической нагрузкой, в максимальном – цельнозерновые продукты, овощи и фрукты. Рацион предполагала употребление пищи преимущественно в отварном, запеченном или тушеном виде и ограничение количества поваренной соли до 5-7 грамм в сутки.

Пациенты проводили один раз в две недели разгрузочные дни: кефирный (1500 мл нежирного кефира в течение дня) или овощной (1,5 кг овощей в течение дня).

Схему диеты выдавали больным в готовой скомпонованной форме с рассчитанной энергетической ценностью каждого приема пищи и предложенными на выбор блюдами, что, облегчало выполнение требуемого от пациента режима [69,95]. Схема разработанной диеты с учетом калорийности каждой порции представлена в приложении.

Пациенты исследуемой группы дополнительно к программе модификации образа жизни получали метформин согласно установленной инструкции. Начальная доза составила 500 мг/сутки и в дальнейшем под контролем глюкозы плазмы крови увеличивалась один раз в 5-7 дней на 500 мг с поэтапным нарастанием до 2000 мг/сутки. Для коррекции МС использовалась терапевтическая доза метформина 2000 мг/сутки, так как по нашим представлениям, а также по данным предшествующих исследований, метформин, назначаемый в такой дозе в течение 3 месяцев, был безопасен и эффективен в отношении коррекции компонентов МС и ЭД [34,175,191].

Безопасность лекарственного средства оценивалась на основании неблагоприятных явлений, возникающих в процессе лечения. К неблагоприятным эффектам относились любые негативные симптомы или состояния, связанные по времени с использованием метформина. Нежелательные явления регистрировались на каждом визите.

На стартовом визите всем пациентам проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр и устанавливался окончательный диагноз. АД измерялось в области плеча по установленным правилам с точностью до 2 мм рт. ст. Антигипертензивные лекарственные средства назначались больным до включения в исследование. Схемы лечения во всех случаях не претерпели значимых изменений за весь период лечения, за исключением редких случаев кратковременной коррекции доз. На каждом последующем визите и по завершению работы больным проводился анализ жалоб и объективный осмотр.

При включении в исследование и после трех месяцев терапии у больных оценивались антропометрические показатели (МТ, ОТ и индекс массы тела (ИМТ)). Измерение МТ проводилось на стандартизированных весах в легкой

одежде в одно и то же время суток. Измерение ОТ осуществлялось в положении «стоя» по средней точке расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = МТ (кг)/рост (м)^2$.

Всем больным двукратно проводились общеклинические лабораторные и инструментальные обследования (общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови, оценка параметров липидного и углеводного обмена, электрокардиография). При рандомизации и на момент завершения работы оценивалась ЭД. Нарушение функции эндотелия диагностировалось по уровню значений ЭТ-1 в сыворотке крови и параметрам фотоплетизмографического исследования. Двукратно оценивался композитный состав тела методом биоимпедансного исследования и адаптационные резервы организма с помощью анализа ВСР.

На третьем этапе исследования проводилась оценка возможностей и преимуществ дистанционного мониторинга АД в лечении больных ГБ.

Из больных ГБ, участвовавших в первом этапе работы, отобраны 100 человек с неудовлетворительным уровнем контроля АД.

Дистанционное наблюдение за параметрами АД у больных ГБ проводилось при участии двух медицинских организаций – ГБУ РО «ГКБ № 11» и ООО «Дистанционная медицина» в соответствии с «Методикой проведения дистанционного диспансерного наблюдения» Приложения к методическим рекомендациям «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» [63].

ООО «Дистанционная медицина» на условиях безвозмездной аренды предоставила ГБУ РО «ГКБ № 11» 100 электронных приборов для измерения АД (тонометров) с функцией автоматической передачи данных по GSM-каналу по средствам встроенной SIM-карты.

На платформе ООО «Дистанционная медицина» располагался ЦДМ, на базе которого была сформирована автоматизированная система дистанционного

медицинского обслуживания, которая представляла собой программно-аппаратный комплекс. Программно-аппаратный комплекс обеспечивал технологические и информационные процессы оказания услуг телемедицинского наблюдения и обслуживания. ЦДМ проводил контроль назначенной программы, сбор, хранение и обработку результатов измерений, круглосуточную информационную поддержку больных и сотрудников медицинской организации, а также свободный доступ по средствам Web-интерфейса медицинских работников к информационной системе дистанционного обслуживания.

Со стороны ГБУ РО «ГКБ № 11» координация дистанционного мониторинга проводилась лечащим доктором, а со стороны ЦДМ – оператором, который осуществлял круглосуточную информационную поддержку больных и врачей по средствам телефонной связи, а также по Web-интерфейсу. В функции лечащего врача входило прикрепление больного не телемедицинское наблюдение с помощью оформления программы согласно заданным критериям и принятие решений относительно стратегии ведения пациента, учитывая полученные данные измерений АД. При регистрации по средствам Web-интерфейса в программно-аппаратном комплексе ЦДМ лечащий врач получал доступ к планировщику личного кабинета пользователя – инструменту, который позволял своевременно получать и обрабатывать события, сформированные при телемедицинском наблюдении. Событие – это значимый эпизод, требующий выполнения определенных действий. Различались медицинские и немедицинские события. Медицинскими считались события, которые имели клиническую значимость для лечащего доктора и формировались по средствам обработки данных измерений АД, поступающих от больного.

Медицинские события разделялись в зависимости от срочности реагирования по принципу «светофора».

К зеленой зоне относились события, находящиеся в пределах целевых показателей (АД <135/85 мм рт. ст. и >110/70 мм рт. ст.).

Красной зоне соответствовали события, определяемые коридором нахождения полученных значений в пределах критических значений АД больного (АД

$\geq 180/110$ мм рт. ст. и $\leq 80/50$ мм рт. ст.). События красной зоны в режиме онлайн передавались в планировщик оператора, и он экстренно связывался с больным по средствам телефонной связи и рекомендовал принять лекарственные антигипертензивные средства, ранее назначенные врачом, или сделать вызов скорой неотложной медицинской помощи. Лечащий доктор при получении в планировщик данных о цифрах АД, выходящих за пределы критических, в течение 1-2 дней принимал решение по дальнейшей тактике ведения пациента.

Желтую зону формировали события, которые характеризовались выходом значений АД за пределы целевых цифр (АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и $< 180/110$ мм рт. ст. или АД $\leq 110/70$ мм рт. ст. и $> 80/50$ мм рт. ст.). Такие события требовали планового контакта лечащего доктора с больным в течение недели с целью коррекции терапии. Немедицинским событиям считалось отсутствие фактического проведения измерений АД пациентом. Эти события направлялись в планировщик оператора ЦДМ, которые он прорабатывал по средствам телефонного контакта с больным.

Все больные, учувствовавшие в программе дистанционного наблюдения, отвечали критериям включения и не имели критериев исключения.

Критерии включения:

1. Возраст 25-75 лет.
2. Верифицированная ГБ и необходимость коррекции антигипертензивной медикаментозной терапии (амбулаторное АД $\geq 135/85$ мм рт. ст.).
3. Прикрепление к муниципальной поликлинике ГБУ РО «ГКБ № 11» по территориальному принципу согласно полису ОМС.
4. Способность больного самостоятельно проводить измерения АД с использованием приборов с функцией автоматической передачей данных измерений.
5. Наличие технической возможности для передачи результатов измерений (проживание в зоне устойчивого покрытия сотовой сети и т.д.).

Критерии исключения:

1. Наличие у больного форм и/или особенностей течения основного или сопутствующих заболеваний, которые не позволяли получать информацию о состоянии здоровья пациента во время дистанционного наблюдения (алкоголизм, наркомания, психические заболевания, социально-бытовая дезадаптация).
2. Отсутствие фактического проведения измерений АД больным.
3. Отсутствие возможности дистанционного контакта врача с больным.
4. Невыполнение пациентом рекомендаций, полученных при телемедицинском мониторинге.

На стартовом визите больным на основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективного обследования, данных предшествующих инструментальных и лабораторных исследований устанавливался окончательный диагноз и корректировалась антигипертензивная терапия.

Пациенты в понятной и доступной форме информировались о показаниях к дистанционному мониторингу, целях, задачах и характере исследования, а также ожидаемых результатах. На первом визите все больные подписывали информированное согласие на участие в программе телемедицинского наблюдения и договор безвозмездной аренды оборудования.

Программа телемедицинского наблюдения за параметрами АД у больных ГБ продолжалась в течение 6 месяцев. Все участники ежедневно в вечернее и утреннее время трехкратно измеряли АД, используя приборы с механизмом автоматической дистанционной передачи данных. Данные измерений передавались по GSM-каналу в планировщик личного кабинета лечащего доктора и оператора ЦДМ.

В процессе наблюдения больные в плановом порядке обращались один раз в два месяца, а также могли приходить на прием активно. Коррекция антигипертензивной лекарственной терапии осуществлялась на очных приемах или дистанционно с использованием телефонной связи, при условии, что изменение схемы лечения предусматривало только изменение доз лекарственных средств, которые ранее рекомендовались на очной консультации. Очная консультация проводилась после телефонного контакта с больным, в случае

необходимости коррекции лечения, заключающейся в добавлении или замене антигипертензивных лекарственных препаратов, а также при отсутствии положительной динамики значений АД по данным дистанционного наблюдения в течение последующих 5-7 дней после телефонного контакта, и при повышении АД выше критических цифр.

2.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования

Лабораторные методы

1. Общий анализ крови проводился на высокопроизводительном 15-канальном полуавтоматическом анализаторе «Clima MC-15» (Испания).

2. Общий анализ мочи выполнялся на анализаторе мочи «Uriscan Pro» (Южная Корея) методом референтной фотометрии.

3. Биохимический анализ крови (уровень креатинина, трансаминаз, мочевой кислоты, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ) осуществлялся после периода 12-часового голодания колориметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Clima MC-15».

4. Нарушения углеводного обмена диагностировались с помощью анализа показателей перорального теста толерантности к глюкозе (ПГТТ), анализа уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и ИР. При проведении ПГТТ оценивалась концентрация глюкозы в капиллярной крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 грамм глюкозы. НГН диагностировалась при значениях глюкозы плазмы крови $>6,1$ ммоль/л, НТГ – при значениях глюкозы плазмы крови в диапазоне 7,8-11,1 ммоль/л через 2 часа после перорального приема 75 грамм глюкозы. Всем пациентам проводилось определение уровня HbA1c. Значения ИР рассчитывались путем получения отношения ТГ к ХС ЛПВП [метод предложен в качестве косвенного определения ИР Американской национальной образовательной программой по холестерину (NCEP-АТРИИ, 2001)]. Нормальными показателями ИР считались значения $<1,32$. Анализ

показателей проводился после периода 12-часового голодания на анализаторе фирмы «Stat fax 4500» (США).

5. Уровень ЭТ-1 определялся количественным иммуноферментным методом в сыворотке крови с помощью наборов фирмы «Biomedica», кат. № BI-20052 на аппарате «Labsystems Мультискан MS № 35200 7588» после периода 12-часового голодания. Референсное значение медианы по данным, представленным в инструкции к реактиву, составляло 0,26 фмоль/мл.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и определение показателей углеводного обмена проводились на базе лаборатории ГБУ РО «ГКБ № 11», определение ЭТ-1 – базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ¹.

Инструментальные методы

Электрокардиографическое исследование

Электрокардиографическое обследование проводилось с использованием аппарата фирмы «Schiller» (Швейцария) на базе ГБУ РО «ГКБ № 11».

Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия

Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивалось неинвазивным фотоплетизмографическим методом с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01М», регистрирующего по средствам оптического датчика пульсовую волну объема [92,160].

Контурный анализ пульсовой волны объема проводился в теплой тихой затемненной комнате строго натощак в утренние часы. За сутки пациент прекращал интенсивные физические нагрузки, курение табака, прием вазоактивных препаратов, кофе и продуктов, содержащих кофеин, алкоголя и других стимуляторов. Во время проведения теста исследуемый находился в положении «сидя», предварительно проведя в состоянии покоя 10-15 минут.

¹Автор выражает благодарность научно-производственному коллективу Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России под руководством к.м.н. доцента Никифорова А.А. за проведение исследования по определению уровня ЭТ-1 в сыворотке крови.

Оптический датчик устанавливался на концевую фалангу указательного пальца правой руки, располагавшейся на уровне сердца.

Оценка автоматизированного контурного анализа пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01» в рамках данного исследования включала в себя определение:

1. Индекса жесткости (SI) – показателя, отражающего вязко-эластичные свойства крупных резистивных сосудов. Величина его определяется жесткостью аорты исходя из скорости прохождения пульсовой волны от ее проксимального отдела до участка отражения. Скорость распространения пульсовых волн возрастает с увеличением жесткости аорты и ее ветвей, что ведет к росту SI. В условиях сохранения эластичности аорты его значения колеблется в диапазоне от 5 до 8 м/с.

2. Индекса аугментации (AIp) – показателя жесткости аортальной стенки. Так как на величину AIp существенно влияет частота пульса, для вычисления унифицированных сравнимых показателей применяют расчетный индекс аугментации AIp75 – значение AIp, приведенное к пульсу 75 ударов в минуту. Этот индекс находится в зависимости от жесткости аорты и заметно меняется с возрастом. Показатели AIp прямо коррелирует с ростом риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ассоциируется с повышением риска общей смертности от ССЗ.

3. Индекса отражения (RI) – показателя, оценивающего состояние тонуса мелких резистивных артерий. RI характеризует вклад отраженного комплекса в пульсовую волну и определяет степень спазма мелких периферических мышечных артерий, как одного из компонентов патогенеза АГ. Данный показатель не зависит от возраста и нарастает с увеличением активности симпатической системы. В норме величина его не превышает 30 %.

Оценка ВСР

Оценка системных неспецифических механизмов адаптации проводилась при помощи методики математического анализа сердечного ритма [2]. Способ

представляет собой анализ ВСР, основанный на оценке временных интервалов R-R электрокардиограммы и построении динамических рядов кардиоинтервалов. С использованием комплекса «Варикард» в течение 5-10 минут осуществлялась регистрация электрокардиограммы во II стандартном отведении (100 комплексов и более) с дальнейшим измерением интервалов между зубцами R. Оценка ВСР проводилась в тихой комнате при температуре 20-22 С⁰ после 5-10 минутного отдыха больного не ранее, чем через 1,5-2 часа после еды. Пациент во время проведения анализа находился в положении «сидя».

В настоящей работе в динамике оценивались следующие показатели ВСР:

1. SDNN – среднее квадратичное отклонение. Уменьшение значений SDNN ассоциируется с усилением симпатической регуляции. Допустимые значения находятся в пределах 40-80 мс.

2. RMSSD – показатель активности парасимпатического звена автономной регуляции, который свидетельствует об активности автономного контура регуляции. Чем больше показатель RMSSD, тем выше активность парасимпатического звена регуляции. Нормальные значения находятся в пределах 20-50 мс.

3. IS (Index Stress) – индекс напряжения регуляторных систем, характеризующий активность механизмов симпатической регуляции и состояние центрального контура регуляции. Нормальные значения IS составляют 80-150 у.е.

4. (Index of Centralization) – индекс централизации, показывающий степень преобладания активности центрального контура регуляции над автономным. Допустимые значения IC – 1,3-2,5 у.е.

5. ПАРС – показатель активности регуляторных систем, позволяющий разграничить уровни напряжения регуляторных систем и провести оценку адаптационных возможностей организма. Значения ПАРС дифференцируются в баллах от 1 до 10. *Оптимальному напряжению* регуляторных систем соответствует состояние, обеспечивающее необходимое поддержание активного равновесия организма со средой (1-2 балла). *Умеренное напряжение* регуляторных систем – это состояние, при котором адаптация к условиям среды

требует подключения дополнительных функциональных резервов организма (3-4 балла). *Выраженным напряжением* регуляторных систем считают состояние значительного напряжения регуляторных систем, связанное с активацией защитно-приспособительных механизмов (4-6 баллов). Под *перенапряжением* регуляторных систем понимают состояние перенапряжения регуляторных систем, характеризующееся недостаточностью механизмов защиты (6-7 баллов). *Истощением* регуляторных систем называют состояние, при котором появляются признаки патологии и снижается активность управляющих механизмов (7-8 баллов). *Срыву адаптации* соответствует состояние, при котором доминируют патологические нарушения и способность адаптационных систем полностью нарушается (8-10 баллов).

Оценка композитного состава тела

Композитный состав тела и величина удельного основного обмена определялись методом биоимпедансного анализа. Этот диагностический способ позволяет на основе различий электропроводности тканей организма ввиду разного содержания в них жидкости и электролитов оценить абсолютные и относительные значения параметров состава тела [12,79].

Данное исследование проводилось на базе ГБУ РО «ГКБ № 11» с использованием аппарата АВС-01 «Медасс»². Обследование осуществлялось по общепринятой схеме при частоте зондирующего тока 50 кГц. Перед исследованием в компьютерной программе заводилась учетная запись на каждого обследуемого, где указывались его фамилия, имя, отчество, пол, возраст, значения МТ, роста и ОТ. На время исследования пациент находился на кушетке в горизонтальном положении на спине, на область голеностопных и лучезапястных суставов накладывались адгезивные измерительные одноразовые электроды. По результатам формировался протокол обследования, включающий в себя, помимо введенных данных, величину удельного основного обмена и результаты анализа

² Автор выражает благодарность врачу отделения профилактики ГБУ РО «ГКБ № 11» Селиверстовой С.Н. за проведение биоимпедансного исследования

параметров тканевого состава тела. Полученные величины отображались на горизонтальных шкалах, которые отражали индивидуальный для каждого пациента диапазон нормальных значений и значений выхода за пределы верхних и нижних границ нормы.

В настоящем исследовании для определения суточной калорийности рациона использовались значения удельного (нормированного на площадь поверхности тела) основного обмена. Для оценки тканевого состава тела пациентов определялся ряд показателей композитного состава тела [72,79]:

1. Жировая масса (ЖМТ) – общая масса всех липидов.
2. Тощая масса тела (ТМТ) – обезжиренная масса тела, состоящая из воды, белка, минералов и золы.
3. Скелетно-мышечная масса (СММ) – масса скелетно-мышечной мускулатуры.
4. Масса общей жидкости (МОЖ) – масса внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием персонального компьютера под управлением операционной системы Microsoft Windows 7, программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и StatSoft Statistica 6.0. Нормальность распределения признаков оценивалась согласно критерию Шапиро-Уилка. Распределение признавали нормальным при выявленном значении $p > 0,05$.

Номинальные и категориальные переменные представлялись в виде абсолютных и относительных значений [n (%)]. Для сравнения относительных показателей по качественному признаку в двух независимых группах использовался критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера в случае наименьшего значения ожидаемого признака менее 5.

При описании количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее значение (M) и стандартная ошибка

среднего (m) с учетом 95 % доверительного интервала ($M \pm m$). Описание признаков, распределение которых определялось как ненормальное, представлялось в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, а $Q25$ и $Q75$ – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно.

Сравнение двух групп больных по количественным признакам при нормальном распределении проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей признаков. С использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона осуществлялось сравнение двух групп пациентов по количественным признакам при распределении, отличающемся от нормального.

При проверке статистических гипотез достоверными считались различия, выявленные при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КОМОРБИДНОСТИ И ПРОВОДИМОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Общая характеристика больных

Среди включенных в исследование больных ГБ (n=1000) имелись отчетливые гендерные различия – в 1,6 раза преобладало число женщин (61,6 % (n=616) женщин и 34,4 % (n=348) мужчин). Женщины были достоверно старше мужчин: средний возраст женщин составлял 65,8±12 лет, мужчин – 61,9±12,6 лет; p < 0,001.

Согласно классификации ВОЗ (2016) больные распределялись на 5 возрастных групп: молодые – 18-44 года, среднего возраста – 45-59 лет, пожилые – 60-74 года, старческого возраста – 75-90 лет, долгожители – старше 90 лет. Возрастная и гендерная характеристика больных представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Возрастная и гендерная характеристика больных ГБ

Возраст, лет	Все больные		Женщины, n	Мужчины, n	Женщины/ мужчины
	n	%			
18-44	53	5,3	19	34	1/1,8
45-59	271	27,1	154	117	1,3/1
60-74	448	44,8	283	165	1,7/1
75-90	221	22,1	153	68	2,25/1
>90	7	0,7	7	0	-

Основываясь на результатах, описанных в таблице 3.1.1, необходимо отметить, что в исследование преимущественно включались больные среднего и пожилого возраста. Это показывает большую распространенность ГБ в старших возрастных категориях.

Таким образом, в работе приняли участие 1000 больных ГБ – преимущественно женщины среднего и пожилого возраста.

3.2. Коморбидность больных гипертонической болезнью

У 91 % (n=910) участников исследования помимо ГБ встречалось, как минимум, еще одно заболевание. У мужчин сочетание двух и более заболеваний

диагностировано в 90 % (n=345) случаев, у женщин – в 91,7 % (n=565); p=0,3. Среди молодых больных частота интеркуррентных заболеваний составляла 47,2 % (n=25), больных среднего возраста – 80,4 % (n=218), больных старше 60 лет – 98,4-100 %; p> 0,001 (рисунок 3.2.1).

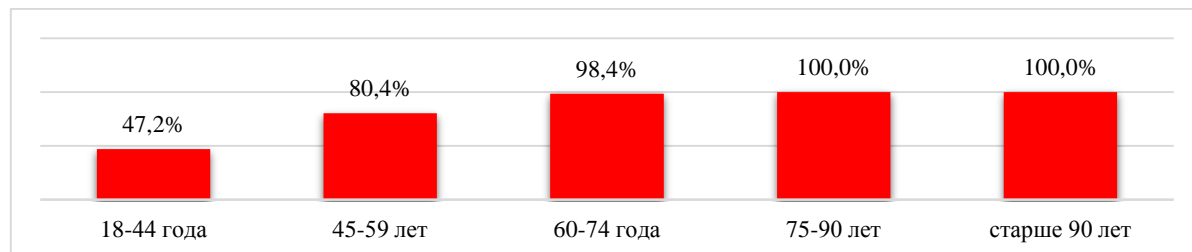


Рисунок 3.2.1 – Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных ГБ в разных возрастных категориях

Таким образом, анализируя представленные данные, можно утверждать, что частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных ГБ не зависит от пола, но достоверно нарастает с возрастом.

Частота встречаемости различных заболеваний у больных ГБ представлена в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Нозологическая структура сопутствующих заболеваний у больных ГБ

Нозологическая форма	Все больные, n=1000		Мужчины, n=384		Женщины, n=616	
	n	%	n	%	n	%
ГБ	1000	100	384	100	616	100
ХСН	897	89,7	346	90,1	551	89,5
ИБС	470	47	187	48,7	283	45,9
ПИКС	94	9,4	60	15,6	34	5,5
ФП	84	8,4	37	9,6	47	7,6
Гиперхолестеринемия (ОХС > 5,0 ммоль/л)	359	35,9	131	34,1	225	36,5
СД	209	20,9	74	19,3	135	21,9
Ожирение	186	18,6	56	14,6	130	21,1

НТГ/НГН	127	12,7	43	11,2	84	13,6
Гастроэнтерологические заболевания	471	47,1	157	40,9	314	51
Заболевания бронхолегочной системы	216	21,6	93	24,2	123	20
ХБП	130	13	59	15,4	71	11,5
Анемия	101	10,1	35	9,1	66	10,7
МИ/ТИА	84	8,4	50	13	34	5,5
Онкологические заболевания	57	5,7	18	4,7	39	6,3
Подагра	16	1,6	13	3,4	3	0,5

Анализируя данные исследования, представленные в таблице 3.2.1, стоит отметить, что наиболее часто больные ГБ страдали различными вариантами сочетаний ССЗ, то есть, обладали кардиоваскулярной коморбидностью. Изолированная ГБ встречалась только у 10,3 % (n=103) обследованных, а у 89,7 % (n=897) пациентов помимо ГБ имелось, как минимум, еще одно сопутствующее заболевание сердечно-сосудистой системы. По данным исследования, сочетание ХСН и ГБ встречалось в 42,7 % (n=427) случаев; ГБ, ИБС и ХСН – в 37,6 % (n=376); ГБ, ИБС, ПИКС и ХСН – в 7,6 % (n=76); ГБ, ИБС, ФП и ХСН – в 6,6 % (n=66); ГБ, ИБС, ПИКС, ФП и ХСН – в 1,8 % (n=18) (рисунок 3.2.2).

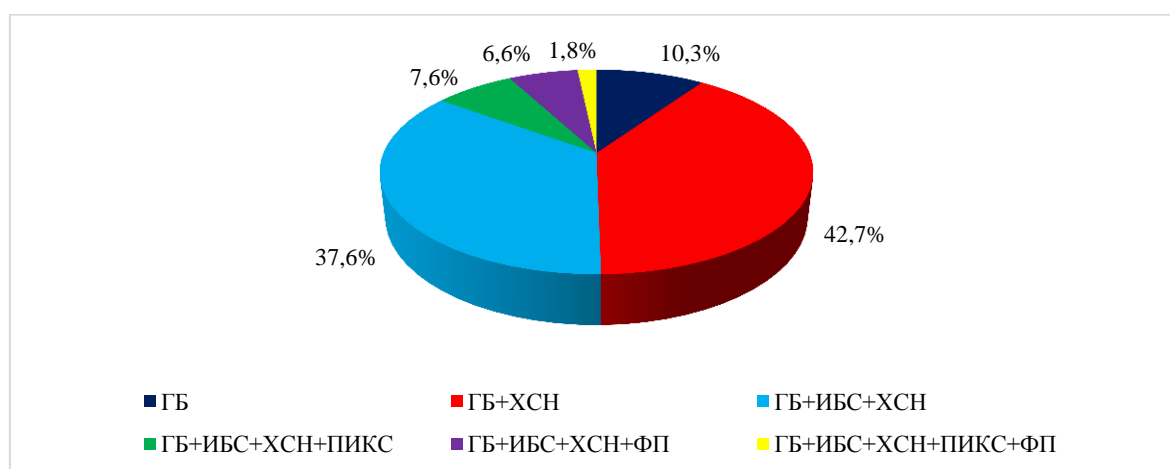


Рисунок 3.2.2 – Частота встречаемости различных вариантов кардиоваскулярной коморбидности у больных ГБ

Таким образом, при анализе данных, отображенных на рисунке 3.2.2, важно отметить, что наиболее часто ГБ у амбулаторных больных протекала в совокупности с ИБС и ХСН.

При изучении гендерной структуры заболеваний установлены различия в структуре встречаемости ряда патологий у мужчин и женщин. Так, ПИКС и МИ/ТИА достоверно чаще страдали мужчины. Острый инфаркт миокарда перенесли в прошлом 15,6 % (n=60) мужчин и 5,5 % (n=34) женщин; $p > 0,001$. Нарушение мозгового кровообращения – 13 % (n=50) мужчин и 5,5 % (n=34) женщин; $p > 0,001$. Для женщин было более характерно наличие ожирения, чем для мужчин. Так, ожирением страдали 21,1 % (n=130) женщин и 14,6 % (n=56) мужчин; $p=0,01$ (рисунок 3.2.3).

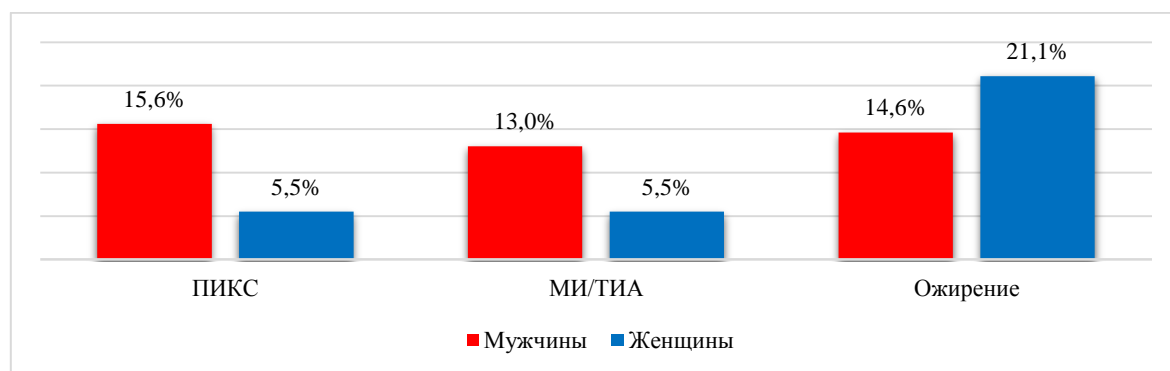


Рисунок 3.2.3 – Частота встречаемости ПИКС, МИ/ТИА и ожирения у мужчин и у женщин

Анализируя данные, представленные на рисунке 3.2.3, следует отметить, что мужской пол выступает в качестве значимого фактора риска, предрасполагающего к развитию ПИКС и МИ/ТИА у больных ГБ, а женский пол ассоциируется с развитием ожирения.

Для оценки значимости сопутствующих заболеваний в формировании кардиоваскулярной коморбидности у больных ГБ проводился анализ их связи с развитием ССЗ. В процессе исследования установлено, что ХБП у обследуемых пациентов достоверно ассоциировалась с развитием ИБС, МИ/ТИА и ПИКС, а нарушения углеводного обмена – с ИБС. У больных с нарушением функции почек ИБС встречалась в 83 % (n=108) случаев, а у пациентов с сохраненной функцией почек – в 33 % (n=287); $p > 0,001$. Обследованные с ХБП доказательно чаще

страдали ПИКС (15,4 %, n=20), чем участники исследования без ХБП (8,5 %, n=74); $p=0,02$. МИ/ТИА перенесли в прошлом 16,2 % (n=21) больных ГБ с нарушением функции почек и 6,8 % (n=63) больных ГБ с сохраненной функцией почек; $p=0,002$ (рисунок 3.2.4).

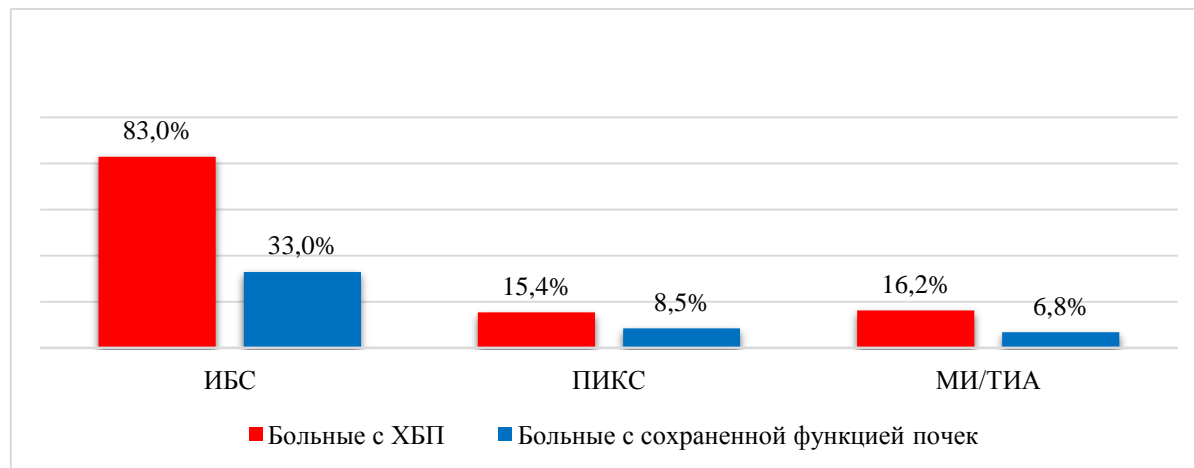


Рисунок 3.2.4 – Частота встречаемости ИБС, ПИКС, МИ/ТИА у больных с ХБП и у больных с сохраненной функцией почек

По результатам настоящего исследования гипергликемия являлась фактором, предрасполагающим к развитию кардиальных заболеваний у больных ГБ.

Диагноз ИБС был установлен у 53,9 % (n=181) пациентов с гипергликемией [у 58,4 % (n=122) больных СД и 46,5 % (n=59) больных НГН/НТГ] и у 43,4 % (n=288) лиц с нормогликемией; $p=0,04$ (рисунок 3.2.5).

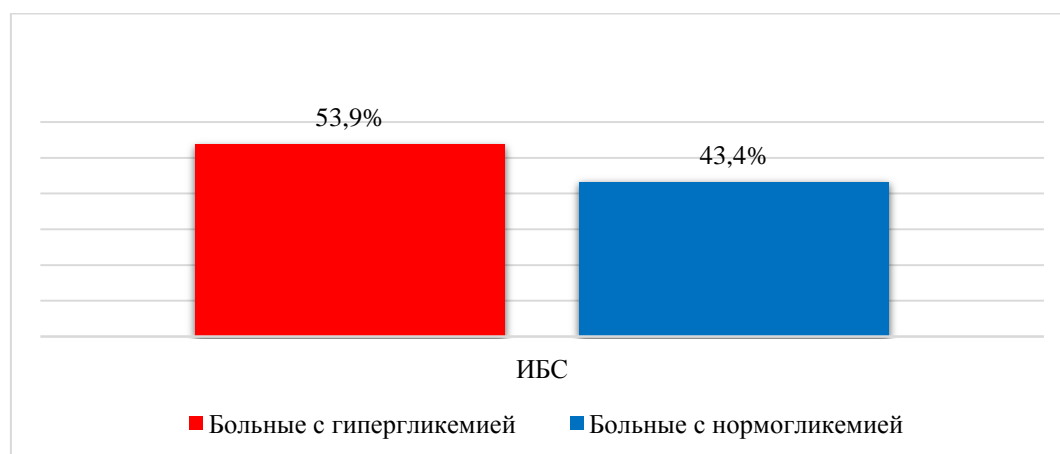


Рисунок 3.2.5 – Частота встречаемости ИБС у больных с гипергликемией и с нормогликемией

Принимая во внимание представленные на рисунке 3.2.5 данные, важно отметить, что у больных ГБ нарушения углеводного обмена и ХБП предрасполагали к формированию сердечно-сосудистой коморбидности.

Так, гипергликемия достоверно ассоциировалась с развитием ИБС, а ХБП – с ИБС, ПИКС и МИ/ТИА.

Анализируя данные таблицы 3.2.1, важно отметить, что у больных ГБ были широко распространены гиперхолестеринемия (35,9 %, n=359), ожирение (18,6 %, n=186) и НГН/НТГ (12,7 %, n=127). При этом, ожирение больше, чем у половины обследованных пациентов сочеталось с гиперхолестеринемией (55,4 %, n=103) и достоверно ассоциировалось с нарушениями углеводного обмена. У больных с ожирением в 52,7 % (n=98) случаев диагностировался СД, в 16,7 % (n=31) случаев – НГН/НТГ. Избыточным весом страдали 38,4 % (n=129) больных с гипергликемией и 8,6 % (n=57) больных с нормальным гликемическим профилем; $p > 0,001$ (рисунок 3.2.6).

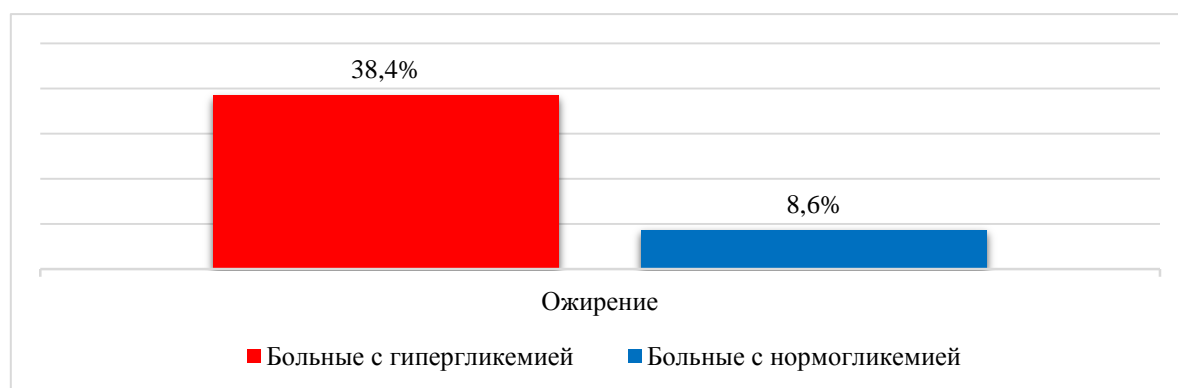


Рисунок 3.2.6 – Частота встречаемости ожирения у больных с гипергликемией и нормогликемией

Таким образом, учитывая широкую распространенность ожирения, часто сочетающегося с гиперхолестеринемией и достоверно ассоциирующегося с гипергликемией, можно утверждать о высокой распространенности компонентов МС у амбулаторных больных ГБ.

При дальнейшем анализе сопутствующих заболеваний (таблица 3.2.1) выявлена высокая встречаемость у больных ГБ гастроэнтерологических заболеваний (47,1 %, n=471) и заболеваний бронхолегочной системы (21,6 %, n=216).

Гастроэнтерологические заболевания были представлены хроническим холециститом (25 %, n=250), хроническим панкреатитом (19 %, n=19), язвенной болезнью (7,8 %, n=78), хроническим гастритом (16,2 %; n=162), хроническим гепатитом (16,2 %, n=162), циррозом печени (0,3 %, n=3) и прочими гастроэнтерологическими нозологиями (6,6 %, n=66).

Среди заболеваний бронхолегочной системы наиболее часто выявлялись хронический бронхит (13,4 %, n=134), хроническая обструктивная болезнь легких (4,3 %, n=43) и бронхиальная астма (3,9 %, n=39).

Таким образом, у амбулаторных больных в условиях реальной клинической практики ГБ в подавляющем большинстве случаев сочетается с другими нозологиями. Частота встречаемости интеркуррентных заболеваний доказательно нарастает с возрастом больных и не зависит от пола. Наиболее часто у больных ГБ диагностируются разнообразные сочетания ССЗ, образующие в своей совокупности различные варианты кардиальной коморбидности. Стоит отметить, что ввиду высокой встречаемости у больных ГБ гиперхолестеринемии, гипергликемии и ожирения, представляется возможным косвенно утверждать о широкой распространенности у таких пациентов МС. В роли фактора риска, предрасполагающего к формированию кардиоваскулярных форм коморбидности у больных ГБ, выступает мужской пол. Так, у больных ГБ мужской пол достоверно ассоциируется с развитием МИ/ТИА и ПИКС. И, учитывая значимую связь ХБП с ИБС, ПИКС и МИ/ТИА, а гипергликемии с ИБС, возможно утверждать, что данные патологии способствуют развитию различных вариантов сердечно-сосудистой коморбидности у амбулаторных больных ГБ.

Принимая во внимание выявленную высокую распространенность у больных ГБ гиперхолестеринемии, а также ожирения, ассоциируемого с гипергликемией, в качестве одного из перспективных способов борьбы с сердечно-сосудистыми коморбидными заболеваниями выступает коррекция компонентов МС у больных ГБ, как совокупности факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистого континуума.

3.3. Медикаментозная терапия кардиоваскулярных больных

В ходе исследования проводилась оценка эффективности и соответствия «Национальным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии у взрослых» (2016) [71] и «Диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» [13] назначаемой в амбулаторной практике кардиоваскулярным больным антигипертензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной лекарственной терапии.

По результатам исследования количество пациентов, достигших целевых цифр офисного АД <140/90 мм рт. ст., составило 39,3 % (n=393).

Частота достижения пациентами адекватного контроля АД в различных возрастных категориях представлена на рисунке 3.3.1.

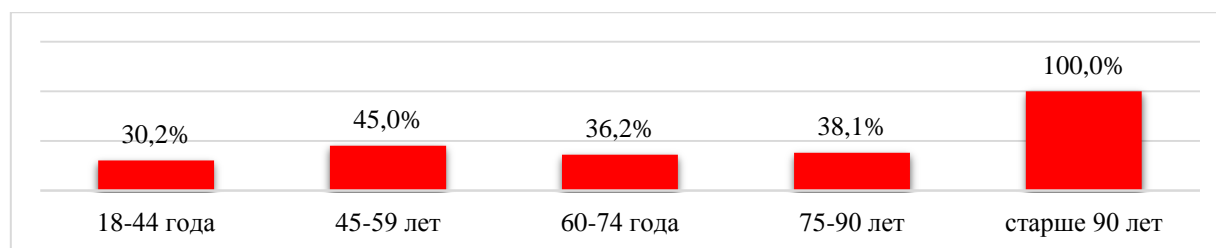


Рисунок 3.3.1 – Частота достижения целевых цифр АД в различных возрастных категориях

Как следует из данных, представленных на рисунке 3.3.1, наиболее часто контролируемая ГБ диагностировалась у пациентов старших возрастных групп, в то время, как больные молодого возраста только в 30,2 % (n=16) случаев достигали офисного цифр АД <140/90 мм рт. ст. Данные показатели могут показывать неосознанное отношение к заболеванию и низкую приверженность к лечению молодых пациентов. По данным настоящего исследования у пациентов с неконтролируемой ГБ (n=607) в 10,5 % (n=64) случаев не назначались антигипертензивные лекарственные препараты. У 12 % (n=73) больных применялась монотерапия ГБ, у 32,7 % (n=198) использовались два препарата, у 32 % (n=194) – три, у 12,8 % (n=75) – четыре и более. Наиболее часто в схемы лечения больных ГБ включались следующие лекарственные средства: иАПФ (53,4 %; n=534), БРА (39,9 %; n=399), диуретики (ДУ) (37,7 %; n=377), ББ (32,4 %;

n=324) и БКК (26,1 %; n=261). Количество пациентов, получающих антигипертензивные препараты в фиксированных комбинациях, было крайне мало и составило всего 11,4 % (n=114).

По данным исследования, средний уровень значений ОХС у обследованных пациентов составил $5,7 \pm 3,3$ ммоль/л; показатели у женщин были значительно выше ($5,8 \pm 4,2$ ммоль/л), чем у мужчин ($5,3 \pm 1,1$ ммоль/л); $p > 0,001$. Значения ОХС $< 5,0$ ммоль/л диагностировались только у 35,9 % (n=359) больных. Гиполипидемическая лекарственная терапия назначалась половине обследованных – 50,6 % (n=506). Большинство пациентов получали статины в монотерапии (50,3 %; n=503). Комбинацию статина и фибрата получали 0,3 % (n=3) больных. Наиболее часто назначались аторвастатин в дозе 10 мг/сутки (30,7 %; n=305) и 20 мг/сутки (8,1 %; n=76), а также розувастатин в дозе 5 мг/сутки (2,7 %; n=27) и 10 мг/сутки (7,5 %; n=70). В меньшей мере в схемы лечения включались симвастатин в дозе 10 мг/сутки (1 %; n=6), розувастатин в дозе 15 мг/сутки (1,2 %; n=10) и аторвастатин в дозе 30 мг/сутки (0,6 %; n=6) или 40 мг/сутки (0,3 %; n=3). Частота назначения статинов и эффективность гиполипидемической терапии в зависимости от целевых значений ОХС у больных различными нозологиями представлена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 – Частота назначения статинов и уровень достижения целевых значений ОХС у больных некоторыми нозологиями

Нозологическая форма	Все больные, n	Больные, получающие статины		Целевые значения ОХС, ммоль/л	Больные, достигшие целевых значений ОХС	
		n	%		n	%
ИБС+ПИКС	94	62	66	<4,0	17	16
ИБС	376	184	39		31	6,6
МИ/ТИА	84	38	45,7		15	17,9
СД	209	95	45,5	<4,5	38	18,2
ХБП	130	71	54,6		32	24,6

Исходя из данных таблицы 3.3.1, можно утверждать, что у пациентов, которым, согласно актуальным клиническим рекомендациям, была показана терапия статинами, уровень ОХС оставался неудовлетворительным, а гиполипидемические препараты назначались не в полной мере.

Возможно, одной из причин недостаточной эффективности, назначенной гиполипидемической терапии, наряду с низкой приверженностью пациентов лечению и рядом социально-экономических причин, могла служить и неудовлетворительная доза статина, назначаемого практическими врачами.

При анализе антитромбоцитарной терапии, проводимой кардиоваскулярным больным (n=897), удалось установить несоответствие схем лечения актуальным клиническим рекомендациям. По результатам исследования, общее количество коморбидных сердечно-сосудистых больных, получающих антитромбоцитарную терапию, составило 45,3 % (n=406). Наиболее часто использовалась монотерапия ацетилсалициловой кислотой – 41,2 % (n=370) случаев. Комбинацию аспирина и клопидогрела получали 0,5 % (n=4) больных, монотерапию клопидогрелом – 2,8 % (n=25), антикоагулянты – 0,8 % (n=7). Частота назначения антитромбоцитарных лекарственных препаратов у пациентов с различными нозологиями по данным настоящего исследования представлена в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2 – Частота назначения антитромбоцитарных лекарственных средств у больных некоторыми нозологиями

Нозологическая форма	Все больные, n	Больные, получающие антитромбоцитарные лекарственные средства	
		n	%
ИБС	376	215	45,7
ИБС+ПИКС	94	71	75,5
ХСН	897	417	46,5
МИ/ТИА	84	45	53,6
ФП	84	55	64

Анализируя данные таблицы 3.3.2, можно утверждать, что антитромбоцитарная терапия у пациентов, которым она должна быть показана по данным клинических рекомендаций, не в полной мере согласовывалась с актуальными клиническими рекомендациями. Стоит отметить, что больные, перенесшие острый инфаркт миокарда в анамнезе, доказательно чаще получали антиагреганты или антикоагулянты, чем обследованные с другими формами ИБС [75,5 % (n=71) и 45,7 % (n=215) случаев соответственно]; $p > 0,001$. Возможно, это связано с большей заинтересованностью практических врачей в назначении адекватной медикаментозной терапии пациентам с ПИКС.

Таким образом, у амбулаторных больных ГБ уровень контроля АД остается недостаточным, при этом, пациенты не всегда получают адекватное количество антигипертензивных препаратов и в минимальном количестве принимают лекарственные средства в виде фиксированных комбинаций. Среди кардиоваскулярных больных широко распространена гиперхолестеринемия, однако, не всем больным назначаются гиполипидемические лекарственные средства согласно актуальным клиническим рекомендациям. Получаемая кардиоваскулярными больными антитромбоцитарная терапия также не в полной мере соответствует актуальным клиническим рекомендациям.

В настоящее время необходим более жесткий контроль за лекарственной терапией, проводимой кардиоваскулярным больным. Кроме того, актуален поиск новых стратегий, способствующих выполнению клинических рекомендаций практическими врачами и повышению приверженности к лечению амбулаторных больных. Так, одним из перспективных способов улучшения эффективности терапии сердечно-сосудистых больных может стать внедрение дистанционного мониторинга АД в условиях клинической амбулаторной практики, что с большей вероятностью приведет к улучшению эффективности антигипертензивной терапии.

ГЛАВА 4. ДИЕТИЧЕСКАЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА

4.1. Общая характеристика больных

В исследование включены 53 больных ГБ, ассоциированной с МС. Все обследованные соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Диагноз верифицирован на основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, а также данных клинико-лабораторных обследований. Все пациенты получали базисную антигипертензивную медикаментозную терапию. Методом простой рандомизации участников исследования разделили на две репрезентативные группы. Больные исследуемой группы (n=28) получали диетотерапию, дозированные физические нагрузки и метформин в дозе 2000 мг/сутки; больные группы контроля (n=25) – мероприятия по модификации образа жизни.

Возраст пациентов обеих групп не имел достоверных различий и составил $51,4 \pm 4$ лет в исследуемой группе и $49,1 \pm 6$ лет в группе контроля; $p=0,96$. Гендерно-возрастной состав участников исследования представлен в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Гендерно-возрастная структура больных ГБ и МС

Возраст, лет	Все больные, n=58		Исследуемая группа, n=28				Группа контроля, n=25			
			Мужчины, n=6		Женщины, n=22		Мужчины, n=4		Женщины, n=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
31-40	5	9,5	-	-	3	13,6	-	-	2	9,5
41-50	20	37,7	3	50	7	31,8	-	-	10	47,6
51-60	25	47,2	2	33,3	11	50	4	100	8	38,1
60-65	3	5,6	1	16,7	1	4,6	-	-	1	4,8

По результатам таблицы 4.1.1 среди наблюдавшихся большую долю составили лица трудоспособного возраста – 79,2 % (n=42).

Результаты оценки клинико-лабораторных показателей

Больные обеих групп на момент рандомизации сопоставлялись по исходным антропометрическим показателям. Данные представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2 – Антропометрическая характеристика больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]		Исследуемая группа, n=28	Группа контроля, n=25	p
МТ, кг		91 [77;100]	84 [77;102]	0,73
ИМТ, кг/м ²		32,2 [29,1;34,7]	34 [29,7;38,3]	0,34
ОТ, см	женщины	99 [89;104]	103 [95;110,5]	0,17
	мужчины	113 [110;116]	102,5 [96;110]	0,11

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Манна-Уитни

Согласно данным, приведенным в таблице 4.1.2, у обследованных величина ОТ существенно превышала допустимые значения, что позволило констатировать абдоминальное ожирение. У всех участников значения ИМТ превышали пороговые показатели (ИМТ >25 кг/м²). Согласно классификации ВОЗ, в исследовании приняли участие больные с избыточной МТ (ИМТ=25-29,9 кг/м²), первой степенью ожирения (ИМТ=30-34,4 кг/м²), второй степенью ожирения (ИМТ=35-39,9 кг/м²) и третьей степенью ожирения (ИМТ≥ 40 кг/м²). Данные о степени ожирения исследуемых пациентов представлены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 – Распределение больных ГБ и МС в зависимости от степени ожирения

Степень ожирения	Все больные, n=58		Исследуемая группа, n=28		Группа контроля, n=25	
	n	%	n	%	n	%
Избыточный вес	14	26,4	8	28,6	6	24
1 степень	21	39,7	12	42,9	9	36
2 степень	13	24,5	6	21,4	7	28
3 степень	5	9,4	2	7,1	3	12

Основываясь на данных таблицы 4.1.3, можно утверждать, что подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, страдали избыточным весом и 1 степенью ожирения – 66,1 % (n=35), меньшее число больных – 2 и 3

степенью ожирения (33,9 %; n=18). Включение в исследование больных с избыточным весом и 1 степенью ожирения основывалось на большей приверженности этих пациентов обучению, изменению пищевого поведения и выполнению физических нагрузок.

Пациенты на момент включения в работу получали антигипертензивную лекарственную терапию и имели стабильные значения АД в течение всего периода наблюдения.

На протяжении 3 месяцев исследования изменений в схемах назначения препаратов для коррекции АД не зафиксировано, за исключением случаев, обуславливающих ситуационную кратковременную коррекцию доз.

Все больные получали антигипертензивную терапию согласно актуальным клиническим рекомендациям.

В подавляющем большинстве случаев назначались два и более антигипертензивных лекарственных средства. Два препарата получали 45,3 % (n=24) больных, три – 39,6 %, (n=21), четыре и более – 9,5 % (n=5). Монотерапия назначалась 5,6 % (n=3) пациентов.

Больные были разделены на группы, репрезентативные по числу назначаемых антигипертензивных препаратов, так как антигипертензивные лекарственные средства способны оказывать влияние на ЭД [103,151,184].

Необходимо отметить, что не у всех пациентов фармакологическая коррекция АД обеспечивала удовлетворительный контроль АД. Одной из причин недостаточной эффективности могла быть высокая рефрактерность больных к проводимой медикаментозной терапии.

Важно, что в коррекции АД у больных МС немало важную роль играет диетотерапия и поддержание достаточного уровня физической активности [69,109,165].

Данные об антигипертензивных лекарственных средствах, которые назначались участникам исследования представлены в таблице 4.1.4.

Таблица 4.1.4 – Антигипертензивные препараты, назначенные больными ГБ и МС

Антигипертензивный препарат	Исследуемая группа, n=28		Группа контроля, n=25		p
	n	%	n	%	
иАПФ					
Эналаприл	4	14,3	7	20	0,31
Лизиноприл	3	10,7	3	12,5	0,88
Периндоприл	5	17,9	6	24	0,58
БРА					
Лозартан	2	7,1	1	4	0,62
Валсартан	8	28,6	7	28	0,96
Телмисартан	2	7,1	1	4	0,62
ДУ					
Индапамид	8	28,6	7	28	0,96
Гипотиазид	2	21,4	6	24	0,12
ББ					
Метопролол	7	25	9	20	0,54
Небивалол	2	7,1	4	4	0,41
БКК					
Амлодипин	6	21,4	7	28	0,58
Агонисты имидазолиновых рецепторов					
Моксонидин	3	10,7	4	16	0,57

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию хи-квадрат/критерию Фишера

У всех участников исследования диагностировалась вторая стадия ГБ. Больные третьей стадией ГБ в исследование не включались из-за наличия критериев исключения. На момент начала работы 20,8 % (n=11) пациентов обладали нормальными значениями АД (<135/85 мм рт. ст.), а у 22,6 % (n=12) больных диагностировался повышенный уровень нормального АД (135-139/85-89

мм рт. ст.). У 52,8 % (n=28) обследованных выявлялась первая степень АГ (АД 140-159/90-99 мм рт. ст.), у 3,8 % (n=2) – вторая степень АГ (АД 160-179/100-109 мм рт. ст.). Больные с цифрами АД >179/109 мм рт. ст. не принимали участия в исследовании. Значения САД и ДАД при рандомизации представлены в таблице 4.1.5.

Таблица 4.1.5 – Значения АД у больных ГБ и МС

АД (мм рт. ст.), Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28	Группа контроля, n=25	p
САД	144 [132;145]	140 [130;145]	0,51
ДАД	85 [80;90]	81 [78;90]	0,98

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Манна-Уитни

Основываясь на данных таблицы 4.1.5, можно утверждать, что на момент включения в работу пациенты обеих групп не имели значимых статистических различий цифр САД и ДАД.

Таблица 4.1.6 – Частота встречаемости критериев МС у больных ГБ и МС

Критерии МС	Все больные, n=58		Исследуемая группа, n=28		Группа контроля, n=25	
	n	%	n	%	n	%
ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин	58	100	28	100	25	100
АД > 130/85 мм рт.ст	58	100	28	100	25	100
ТГ > 1,7 ммоль/л	30	56,6	17	60,7	13	52
ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин	9	17	6	21,4	3	12
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л	39	73,6	22	78,6	17	68
НГН (глюкоза натощак > 6,1 ммоль/л)	17	32,1	10	35,7	7	28
НТГ (ПГТТ > 7,8 и < 11,1 ммоль/л)	40	75,5	21	75	19	76

Из данных таблицы 4.1.6 видно, что в исследование включались пациенты с большим числом компонентов МС. Так, все больные, принявшие участие в работе, страдали НГН/НТГ и различными вариантами дислипидемии. Большинство больных имели 5 признаков МС (94,3 %; n=50). Менее пяти критериев МС было диагностировано у 5,7 % (n=3) обследованных.

Числовые значения показателей липидного и углеводного обмена представлены в таблице 4.1.7.

Таблица 4.1.7 – Значения показателей липидного и углеводного обмена у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28	Группа контроля, n=25	p
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2 [3,4;4,9]	3,9 [2,9;4,2]	0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1;1,5]	1,3 [1,2;1,5]	0,61
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,4;2,4]	1,7 [1,1;2,2]	0,23
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 [5,4;6,9]	5,7 [5,2;5,9]	0,08
ПГТТ, ммоль/л	8 [7,7;9,8]	8,2 [7,1;8,8]	0,42
НbA1c, %	6,5 [5,9;6,8]	6,4 [6,2;6,8]	0,89
ИР	1,36 [0,95;1,91]	1,27 [0,79;1,62]	0,37

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Манна-Уитни

По результатам, отраженным в таблице 4.1.7, представляется возможным отметить, что больные обеих групп на момент включения в работу были репрезентативны по числовым параметрам показателей липидного и углеводного обмена.

Важно отметить, что большинство участников исследования помимо ГБ и МС страдали сопутствующими заболеваниями (77,4 %; n=41). На момент включения в работу обе группы больных сопоставлялись по числу интеркуррентных заболеваний. Структура сопутствующих заболеваний у больных ГБ, ассоциированной с МС, представлена в таблице 4.1.8.

Таблица 4.1.8 – Структура сопутствующих заболеваний у больных ГБ и МС

Нозология	Исследуемая группа, n=28		Группа контроля, n=25		p
	n	%	n	%	
Гастроэзофагеальная болезнь	7	25	8	32	0,76
Хр. гастрит	20	71,4	15	60	0,4
Язвенная болезнь	2	7,1	1	4	0,9
Хр. холецистит	14	50	7	28	0,16
Неалкогольная жировая болезнь печени	14	50	9	36	0,41
Хр. панкреатит	7	25	6	24	0,9
Бронхиальная астма	1	3,6	2	8	0,6
Остеоартроз	18	64,3	10	40	0,1
Хр. пиелонефрит	12	42,9	9	36	0,78
Заболевания щитовидной железы	1	3,6	5	20	0,1

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию хи квадрат/критерию Фишера

При анализе данных таблицы 4.1.8, обращает внимания широкая распространенность патологий гастроэнтерологического профиля. Так, у 83 % (n=44) больных встречалось хотя бы одно гастроэнтерологическое заболевание. Помимо страданий желудочно-кишечного тракта часто регистрировались остеоартроз и хронический пиелонефрит.

В большинстве случаев пациенты предъявляли жалобы на головную боль (35,8 %; n=19), сердцебиение (24,5 %; n=13), утомляемость (42,3 %; n=24), снижение работоспособности (24,5 %; n=40), боль в коленных и тазобедренных суставах (37,7 %; n=20). Периодические диспепсические расстройства (изжога, тошнота, горечь во рту, отрыжка) беспокоили 11,4 % (n=5) больных, страдающих расстройствами желудочно-кишечного тракта.

На стартовом визите объективный статус всех пациентов оценивался, как удовлетворительный. В 100 % (n=53) случаев была избыточно развита подкожно-

жировая клетчатка. При аускультации у всех пациентов по всем легочным полям выслушивалось везикулярное дыхание, единичные свистящие хрипы диагностированы у 5,7 % (n=3) больных. Частота дыхательных движений варьировала от 16 до 18 в минуту. Границы сердца перкуторно были смещены влево на 1-1,5 см у 26,4 % (n=14) пациентов. У всех участников при аускультации выслушивались ритмичные тоны сердца, ЧСС колебалась от 64 до 100 ударов в минуту.

При проведении электрокардиографического исследования у 28,3 % (n=15) больных зарегистрирована синусовая тахикардия, у 3,8 % (n=2) – синусовая аритмия. Гипертрофия левых отделов сердца имела место у 56,6 % (n=30) больных, метаболические изменения миокарда по типу изменений конечной части желудочкового комплекса – у 28,3 % (n=15).

На момент рандомизации в общем анализе крови и общем анализе мочи патологических изменений не зарегистрировано. У 13,2 % (n=7) участников зафиксировано незначительное повышение уровня трансаминаз, все они страдали стеатогепатитом. У 5,7 % (n=3) – повышение уровня мочевой кислоты.

Результаты оценки функции сосудистого эндотелия

В настоящее время имеются убедительные доказательства независимой связи ЭД с компонентами МС, а также данные исследований, показывающие роль ЭД, как одного из инициаторов атерогенеза и ключевого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из вышеизложенного, диетическая и медикаментозная коррекция метаболических нарушений у больных ГБ проводилась с учетом динамики ЭД.

В ходе исследования степень ЭД оценивалась на основании уровня значений ЭТ-1 и результатов автоматизированного контурного анализа пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01М».

Числовые значения ЭТ-1 представлены в таблице 4.1.9.

Таблица 4.1.9 – Значения ЭТ-1 у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28	Группа контроля, n=25	p
ЭТ-1, фмоль/мл	0,36 [0,2;0,61]	0,52 [0,28;1,12]	0,4

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Манна-Уитни

Основываясь на данных таблицы 4.1.9, необходимо отметить, что на старте исследования значения ЭТ-1 не имели значимых статистических различий между выборками. Показатели ЭТ-1 превышали нормальные в обеих группах, что свидетельствует о наличии ЭД у обследованных пациентов.

Результаты анализа функционального состояния сосудистого эндотелия на аппарате «Ангиоскан-01М» представлены в таблице 4.1.10.

Таблица 4.1.10 – Показатели функционального состояния эндотелия у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28	Группа контроля, n=25	p
SI, м/с; (норма 5-8 м/с)	7,8 [7,2;8,2]	7,6 [7,3;7,9]	0,57
Alp75, %	14,2 [10,8;21,5]	16,5 [7,4;24,6]	0,77
RI, %; (норма до 30 %)	31,8 [28,6;45,4]	33,6 [27,5;44,3]	0,74

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Манна-Уитни

Основываясь на данных таблицы 4.1.10, стоит заметить, что на старте терапии показатели фотоплетизмографического исследования не имели достоверных различий между группами. В обеих группах больных обращают на себя внимание значения Alp75, коррелирующие с жесткостью аорты, и повышение значений RI, свидетельствующие об усилении тонуса мелких резистивных артерий.

Результаты оценки ВСР

Учитывая усиление тонуса симпатической автономной нервной системы на фоне ожирения, дислипидемии, АД, ИР, гипергликемии и ЭД, коррекция МС у больных ГБ проводилась с учетом оценки системных адаптационных резервов организма [220,228].

В ходе исследования анализ показателей автономной нервной системы осуществлялся с использованием методики математического анализа сердечного ритма, которая представляет собой анализ ВСР. Значения исходных показателей ВСР отражен в таблице 4.1.11.

Таблица 4.1.11 – Показатели оценки ВСР у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28	Группа контроля, n=25	p
ЧСС, уд. в минуту	67 [62;75]	70 [63;78]	0,21
SDNN, мс; (норма 55-65)	71 [30;163]	36 [24;121]	0,25
RMSSD, мс; (норма 20-50мс)	39 [16,5;127]	34 [18,5;111]	0,85
IS, усл. ед.; (норма 80-150)	388 [146;668]	502 [178;804]	0,20
IC, усл. ед.; (норма 1,3-2,5)	5,5[2,;8,1]	3,1 [1,03;5,1]	0,16
ПАРС, усл. ед.; (норма 1-3)	5 [5;6]	5 [4;6]	0,44

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Манна-Уитни

Описывая данные таблицы 4.1.11, представляется возможным утверждать, что на старте терапии статистических различий между показателями ВСР обеих групп не выявлено. Анализ представленных данных показал повышение активности индексов симпатoadреналовой системы (IS и IC) в группе лечения и в группе контроля. Значения IS и IC значительно превышали норму, что свидетельствует о преобладании активности центрального контура над автономным и о перманентном напряжении систем регуляции. Значения SDNN и RMSSD у пациентов обеих групп находились в пределах нормы.

Согласно показателям ПАРС, в большинстве случаев состояние активности регуляторных систем находилось в диапазоне значений, соответствовавших выраженному напряжению регуляторных систем.

Результаты биоимпедансного обследования

Композитный состав тела и величина удельного основного обмена определялись методом биоимпедансного анализа. В ходе проведения обследования удалось установить превышение величины ЖМТ у всех больных,

включенных в исследование. При этом, значения ТМТ, СММ и МОЖ на момент рандомизации находились в пределах индивидуальной нормы у всех больных. Результаты анализа композитного состава тела представлены в таблице 4.1.12.

Таблица 4.1.12 – Результаты оценки композитного состава тела у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28	Группа контроля, n=25	p
ЖМТ, кг	34,2 [28,4;43,6]	40,9 [27,7;51]	0,28
ТМТ, кг	54,4 [47,4;58,4]	50,4 [46,9;58,2]	0,49
СММ, кг	23,7 [19,9;26,3]	20,8 [19,4;24,9]	0,31
МОЖ, кг	40,5 [34,9;42,8]	36,9 [34,4;41,5]	0,29

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Манна-Уитни

Основываясь на данных таблицы 4.1.12, необходимо отметить, что статистической разницы между значениями показателей композитного состава тела в исследуемой группе и группе контроля не зарегистрировано.

Таким образом, в исследование было включено 53 больных ГБ, ассоциированной с МС, преимущественно женского пола и работоспособного возраста. Все участники страдали абдоминальным ожирением, НГН/НТГ и дислипидемией.

На момент включения в исследование у пациентов диагностировано превышение значений ЭТ-1 и RI, свидетельствующих о ЭД, и повышение показателей ВСР (IS и IC), свидетельствующих об усилении тонуса симпатической нервной системы.

Пациенты исследуемой и контрольной группы, включенные в исследование, были репрезентативны по возрасту, полу, антропометрическим показателям, значениям лабораторных маркеров углеводного и липидного обмена и получали сходную антигипертензивную медикаментозную терапию. На момент включения в работу статистически значимых различий в значениях ЭТ-1 и показателях фотоплетизмографического исследования, а также в показателях, выявленных при анализе ВСР и биоимпедансном исследовании, не зарегистрировано.

4.2. Оценка эффективности и безопасности диетической и медикаментозной коррекции метаболических нарушений, эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма

В главе освещены результаты изучения эффективности диетической и медикаментозной коррекции метформином в составе комплексного лечения амбулаторных больных ГБ, ассоциированной с МС. Лечение проводилось с учетом влияния на ЭД и адаптационные резервы организма. На протяжении 3 месяцев под наблюдением находились 28 пациентов исследуемой группы, получавших метформин в дозе 2000 мг/сутки и рекомендации по модификации образа жизни. Группу контроля составили 25 больных, которым назначались диетотерапия и дозированные физические нагрузки трехмесячным курсом.

Для уверенности в неукоснительном выполнении программ терапии в исследование включались только больные с достаточным уровнем комплаентности. Учитывался позитивный психологический настрой пациентов в отношении улучшения своего состояния и высокий уровень самодисциплины.

Использование метформина у больных МС базировалось на данных многочисленных экспериментальных и клинических исследований, доказывающих его позитивное влияние на ИР, ожирение, липидный и углеводный обмен, а также ЭД.

Всем наблюдаемым назначалась унифицированная гипокалорийная диета с ограничением в рационе количества углеводов с высокой гликемической нагрузкой.

Калорийность диеты рассчитывалась исходя из уровня удельного основного обмена, полученного в ходе биоимпедансного обследования. Величина удельного основного обмена составила 1492 [1415;1648] ккал у больных, получающих метформин, и 1485 [1388;1548] ккал у больных группы сравнения. Значения данного показателя не имели значимых статистических различий между группами; $p=0,53$.

Суточная калорийность рациона вычислялась с учетом дефицита в 600 ккал относительно величины удельного основного обмена, умноженного на коэффициент умеренной физической нагрузки – 1,3 [69,95].

Схема назначения метформина и рекомендации по диетической коррекции и физическим нагрузкам более подробно освещены в разделе «Материалы и методы исследования».

Принимая во внимание неблагоприятные эффекты, свойственные метформину, коррекция дозы препарата осуществлялась под контролем уровня глюкозы плазмы крови, а также проводился анализ возможных нежелательных явлений.

За все время проведения исследования хорошую переносимость метформина отметили 79,2 % (n=42) обследованных, удовлетворительную – 20,8 % (n=11).

Удовлетворительной переносимостью считались побочные реакции по типу кратковременной диареи и/или тошноты (до 2-4 раз/сутки), которые прекращали беспокоить пациента в течение первых 4-5 дней на фоне приема метформина.

За весь период исследования не зарегистрировано побочных эффектов, которые могли бы привести к отмене препарата.

Все участники завершили программу лечения.

Коррекция дозы метформина осуществлялась на плановых визитах, но ход исследования предполагал и внеочередные визиты пациента по собственной инициативе или при наличии жалоб.

Результаты коррекции клинико-лабораторных показателей

В процессе лечения у больных ГБ, ассоциированной с МС, зарегистрирована положительная динамика антропометрических показателей МТ, ИМТ и ОТ.

Избыточная МТ снизилась у 100 % (n=28) больных, получающих метформин и у 92 % (n=23) больных группы контроля.

Динамика антропометрических показателей представлена в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Динамика МТ, ОТ и ИМТ у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
МТ, кг	91 [77;100]	85 [74;93]	<0,001	85 [77;102]	84 [76;99]	<0,001
	Доля снижения МТ; (p=0,004)					
	6,6 [4;7,8] %			3,8 [2,4;5,5] %		
ИМТ, кг/м ²	32,2 [29,1;34,7]	30,5 [27,6;33]	<0,001	34 [29,7;38,3]	33,7 [28,1;37,3]	0,01
	Доля снижения ИМТ; (p=0,03)					
	4,8 [3,7;8,3] %			3,6 [1,9; 4,5] %		
ОТ у мужчин, см	113 [110;116]	109 [102;109]	0,04	102,5 [96;110]	100,5 [93,5;102]	0,07
ОТ у женщин, см	99 [89;104]	96 [84;99]	<0,001	103 [95;110,5]	100,5 [93,5;109,5]	0,01*

*Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона; * – достоверное различие (p < 0,05) между показателями исследуемой группы и группы контроля согласно критерию Манна-Уитни*

Как следует из данных таблицы 4.2.1, в обеих группах произошло достоверное снижение МТ и ИМТ.

Однако, статистических значимых различий числовых значений данных показателей между группами после завершения программы лечения не отмечено. Но у пациентов, получающих метформин, доля сниженного веса была достоверно больше (6,6 [4;7,8] %), чем у пациентов группы контроля (3,8 [2,4;5,5] %); p=0,004.

Схожая картина наблюдалась и в отношении изменений ИМТ. Доля уменьшения ИМТ у пациентов исследуемой группы достоверно превышала долю снижения ИТМ у больных группы сравнения (4,8 [3,7;8,3] % и 3,6 [1,9;4,5] % соответственно); p=0,03.

Таким образом, снижение МТ и ИМТ у пациентов, получающих метформин, было значимо больше, чем у больных группы контроля.

По данным таблицы 4.2.1, под влиянием лечения в исследуемой группе у женщин и мужчин достоверно снизились значения ОТ, а в группе контроля положительная динамика значений ОТ зарегистрирована только у женщин.

При этом, достоверно более значимо величина ОТ уменьшилась у женщин, получающих метформин, чем у женщин группы сравнения; $p=0,02$.

Изменения САД и ДАД на фоне проводимой диетической и медикаментозной коррекции представлены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 – Динамика АД у больных ГБ и МС

АД (мм рт. ст.), Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
САД	144 [132;145]	140 [130;143]	0,002	140 [130;145]	138 [130;145]	0,32
ДАД	85 [80;90]	82 [80;87]	0,03	81 [78;90]	82 [80;87]	0,87

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона

Таким образом, основываясь на данных таблицы 4.2.2, представляется возможным отметить, что при схожей антигипертензивной медикаментозной терапии статистически значимое снижение САД и ДАД наблюдалось только у пациентов, получающих метформин, а у больных группы сравнения отмечалась малозначимая позитивная тенденция.

В процессе исследования у обследованных с ГБ при МС, зарегистрированы положительные изменения биохимических показателей жирового и углеводного обмена. Позитивные изменения прослеживались как среди пациентов, получающих комплексную диетическую коррекцию, так и у больных, которым в дополнение к программе модификации образа жизни добавлялся метформин.

Динамика показателей обмена липидов и углеводов на фоне назначаемой терапии в исследуемой группе и в группе сравнения представлена в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 – Динамика показателей липидного и углеводного обмена у больных ГБ и МС

Показатель, Ме [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2 [3,4;4,9]	3,5 [3,2;4,2]	<0,001	3,9 [2,9;4,2]	3,3 [2,7;3,8]	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1;1,5]	1,5 [1,2;1,7]	0,19	1,3 [1,2;1,5]	1,4 [1,2;1,7]	0,22
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,4;2,4]	1,6 [1,1;1,8]	0,03	1,7 [1,1;2,2]	1,5 [1;2,1]	0,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 [5,4;6,9]	5,5 [5;5,9]	0,01	5,7 [5,2;5,9]	5,5 [5,1;5,8]	0,69
ПГТТ, ммоль/л	8 [7,7;9,8]	6,9 [6,7;7,4]	<0,001	8,2 [7,1;8,8]	7,8 [6,9;8,9]	0,47
НbA1c, %	6,5 [5,9;6,8]	5,2 [5,1;5,6]	<0,001	6,4 [6,2;6,8]	5,9 [5,5;6,1]	0,004*
ИР	1,36 [0,95;1,91]	1,17 [0,63;1,54]	0,02	1,27 [0,79;1,62]	1,09 [0,65;1,82]	0,66

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона; * – достоверное различие ($p < 0,05$) между показателями исследуемой группы и группы контроля согласно критерию Манна-Уитни

Как следует из данных таблицы 4.2.3, в обеих группах больных достоверно снизился уровень ХС ЛПНП. Однако, не зафиксировано статистической разницы между изменением этого показателя в исследуемой группе и в группе контроля; $p=0,07$. Концентрация ХС ЛПВП в обеих группах имела только тенденцию к повышению. У пациентов, получающих метформин, статистически значимо снизились показатели ТГ, в контрольной выборке значения ТГ имели только тенденцию к уменьшению. У больных обеих групп диагностировано уменьшение показателей углеводного профиля на фоне терапии: значений глюкозы плазмы

крови натощак, ПГТТ, HbA1c и ИР. Но достоверное снижение базальной гликемии и ПГТТ зафиксировано только у пациентов, получающих курс лечения метформином. Значения HbA1c имели значимую положительную динамику у больных исследуемой группы и группы контроля, однако, статистически более достоверно уровень HbA1c уменьшился у пациентов, получающих метформин; $p=0,01$. Значения ИР претерпели значимые позитивные изменения в процессе терапии только у больных исследуемой группы.

Результаты коррекции ЭД

Степень повреждения сосудистого эндотелия оценивалась по уровню ЭТ-1 и показателям фотоплетизмографического исследования.

Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови определялся количественным иммуноферментным методом. Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивалось неинвазивным фотоплетизмографическим методом с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01М».

Динамика значений ЭТ-1 на фоне проводимой медикаментозной и диетической коррекции отражена в таблице 4.2.4.

Таблица 4.2.4 – Динамика ЭТ-1 у больных ГБ и МС

Показатель, Ме [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ЭТ-1, фмоль/мл	0,36 [0,22;0,58]	0,21 [0,14;0,39]	0,01	0,52 [0,28;1,12]	0,42 [0,3;0,74]	0,54

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона

Согласно результатам таблицы 4.2.4, на фоне терапии метформином отмечено достоверное снижение значений ЭТ-1, а на фоне соблюдения программы модификации образа жизни зафиксирована только незначительная положительная тенденция.

Динамика показателей, отражающих функциональное состояние сосудов по данным исследования на аппарате «АнгиоСкан-01М», представлена в таблице 4.2.5.

Таблица 4.2.5 – Динамика показателей функционального состояния сосудов больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
SI, м/с	7,8 [7,2;8,2]	7,5 [7,1;7,8]	0,03	7,6 [7,3;7,9]	7,1 [7;7,6]	0,02
Alp75, %	14,2 [10,8;21,5]	12 [6,9;17,5]	0,03	16,5 [7,4;24,6]	13,7 [4,6;21,8]	0,33
RI, %	31,8 [28,6;45,4]	31,9 [27,8;43,5]	0,53	33,6 [27,5;44,3]	34,7 [26,4;38,1]	0,62

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона

На основании данных таблицы 4.2.5 установлено, что после проведения курса лечения в обеих группах доказательно снизились значения SI, но достоверных различий между группами по завершению терапии не зафиксировано.

Значения Alp75 уменьшилась достоверно у больных, принимающих метформин, и имели тенденцию к снижению у пациентов группы контроля.

Показатели RI после курса терапии не претерпели значимых изменений у большинства обследованных.

Результаты коррекции показателей ВСР

В ходе работы проводили оценку активности симпатического и парасимпатического звена автономной нервной системы.

Изменения на фоне терапии показателей системных неспецифических механизмов адаптации, оцененных с помощью методики математического анализа сердечного ритма с использованием комплекса «Варикард», представлены в таблице 4.2.6.

Таблица 4.2.6 – Динамика показателей ВСР у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ЧСС, уд. в минуту	67 [62;75]	65 [60;74]	0,96	70 [63;78]	65 [60;79]	0,63
SDNN, мс	71 [30;163]	170 [119;271]	0,01	36 [24;121]	116 [46;178]	0,01*
RMSSD, мс	39 [16,5;127]	156 [111;281]	0,003	34 [18,5;111]	125 [67,5;315]	0,01
SI, у.е.	388 [146;668]	297 [182;673]	0,05	502 [178;804]	428 [275;802]	0,65
IC, усл. ед.	5,5 [2,1;8,1]	2,4 [1,5;5,1]	0,03	3,1 [1,03;5,1]	2,1 [0,9;9,4]	0,29
ПАРС, усл. ед.	5 [5;6]	4,5 [4;5]	0,03	5 [4;6]	5 [4;7]	0,69

*Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона; * – достоверное различие ($p < 0,05$) между показателями исследуемой группы и группы контроля согласно критерию Манна-Уитни*

Согласно данным таблицы 4.2.6, важно отметить статистически значимые изменения значений SDNN и RMSSD. Эти показатели ВСР на фоне терапии увеличились, что свидетельствует об усилении активности парасимпатического звена автономной регуляции на фоне проводимой терапии. При этом, величина SDNN более значимо возросла у пациентов исследуемой группы, чем у больных группы контроля; $p=0,03$. У участников, получающих метформин, зарегистрировано достоверное снижение значений IC, а в группе сравнения показатели IC имели только тенденцию к уменьшению. Значения IS в обеих группах снизились статистически незначимо. Данные результаты свидетельствуют о снижении активности симпатической автономной нервной системы на фоне лечения метформином. У больных, прошедших курс терапии метформином, в отличие от пациентов группы контроля, отмечено достоверное уменьшение значений ПАРС. Но показатели ПАРС по итогам лечения по-

прежнему находилась в диапазоне выраженного напряжения регуляторных систем в обеих группах.

Результаты биоимпедансного исследования на фоне диетической и медикаментозной коррекции

Динамика показателей биоимпедансного исследования на фоне диетического и медикаментозного лечения представлена в таблице 4.2.7.

Таблица 4.2.7 – Динамика показателей композитного состава тела у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ЖМТ, кг	34,2 [28,4;43,6]	30,5 [22,8;38,1]	0,002	40,9 [27,7;51]	39 [30,1;48,4]	0,01*
ТМТ, кг	54,4 [47,4;58,4]	54,2 [47,6;57,5]	0,53	50,4 [46,9;58,2]	50,6 [47,2;57,1]	0,08
СММ, кг	23,7 [19,9;26,3]	23 [20,3;27,1]	0,4	20,8 [19,4;24,9]	21,2 [19;25,3]	0,5
МОЖ, кг	40,5 [34,9;42,8]	40 [34,9;42,4]	0,08	36,9 [34,4;41,5]	37,1 [34,5;41,8]	0,66

*Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона; * – достоверное различие ($p < 0,05$) между показателями исследуемой группы и группы контроля согласно критерию Манна-Уитни*

Исходя из результатов биоимпедансного исследования, описанных в таблице 4.2.7, можно утверждать, что в процессе терапии у пациентов обеих групп снижение МТ произошло преимущественно за счет уменьшения значений ЖМТ (показатели ТМТ, СММ и МОЖ в процессе коррекции изменились незначительно). При этом, значения ЖМТ достоверно более значимо снизились у больных, получающих метформин, чем у пациентов группы контроля; $p=0,04$.

Метформин, согласно инструкции, рекомендован только для лечения СД. Однако, он оказывает позитивный эффект не только на ИР, антропометрические показатели, липидный и углеводный обмен, но и на ЭД.

В настоящей работе метформин назначался off label с целью попытки воздействия на ИР, как ключевое звено развития МС, а также дисфункцию автономной нервной системы и ЭД, которые достаточно часто сопровождают МС. Важно отметить, что во время проведения исследования не зарегистрировано значимых побочных эффектов метформина. Имевшие место нежелательные реакции носили преходящий характер, были достаточно слабо выражены и констатированы только на начальных этапах приема препарата.

Исходя из результатов работы, представленных выше, можно отметить у больных ГБ, ассоциированной с МС, эффективность контролируемой модификации образа жизни, заключающейся в назначении дозированных физических нагрузок и унифицированной гипокалорийной диеты с ограничением квоты углеводов с высокой гликемической нагрузкой в рационе. Данная тактика в течение 3 месяцев привела к значимому снижению значений ИМТ, ОТ у женщин и МТ с преимущественной потерей МЖТ (по данным биоимпедансного обследования), а также улучшению лабораторных показателей липидного и углеводного обмена – ХС ЛПНП и HbA_{1c}. Дополнительное назначение к программе модификации образа жизни метформина способствовало более достоверным позитивным изменениям антропометрических и клинико-лабораторных показателей. Данные изменения характеризовались статистически более выраженным, чем в группе контроля, снижением показателей МТ, ИМТ, ОТ у женщин, МЖТ и HbA_{1c}, а также достоверным снижением ОТ у мужчин, САД и ДАД, и уменьшением значений ХС ЛПНП и ТГ, ПГТТ, глюкозы натощак плазмы крови и ИР.

В ходе исследования удалось установить, что трехмесячный курс лечения метформином совместно с мероприятиями по коррекции образа жизни приводит к значимому уменьшению ЭД, диагностированной по уровню ЭТ-1 и показателям фотоплетизмографического исследования: SI (показателя, отражающего вязко-

эластичные свойств крупных резистивных артерий) и $Ap175$ (показателя жесткости аортальной стенки). Диетотерапия в сочетании с физическими нагрузками способствовала только уменьшению значений SI .

Работа показала позитивный эффект диетической и медикаментозной коррекции адаптационных резервов организма по данным анализа ВСП. В ходе оценки ВСП на фоне диетического комплексного лечения отмечено усиление активности показателей парасимпатического контура регуляции автономной нервной системы (индексов $SDNN$, $RMSSD$). Присоединение к лечению метформина привело к статистически более значимому снижению значений $SDNN$, чем у больных группы сравнения, а также достоверному уменьшению показателей IC и $ПАРС$ и увеличению значений $RMSSD$.

Таким образом, проведенная в течение 3 месяцев терапия, показала эффективность, безопасность и хорошую переносимость метформина, назначаемого *off label*, в составе комплексного лечения больных ГБ, ассоциированной с МС. Данные результаты свидетельствуют о положительном эффекте проводимых терапевтических мероприятий, нацеленных в первую очередь на снижение кардиоваскулярного риска.

ГЛАВА 5. ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

5.1. Общая характеристика больных

В исследовании приняли участие 100 пациентов (27 мужчин и 73 женщины) с верифицированным диагнозом ГБ. На момент включения у всех больных не были достигнуты целевые значения амбулаторного АД (<135/85 мм рт. ст.). Средний возраст мужчин (59,2±9,6 лет) статистически значимо не отличался от среднего возраста женщин (60,1±8,2 лет); $p=0,7$.

Гендерная и возрастная структура больных представлена в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1 – Гендерно-возрастная структура больных ГБ

Возраст, лет	Все больные, n=100		Мужчины, n=27		Женщины, n=73	
	n	%	n	%	n	%
18-44	6	6	3	3	3	3
45-59	18	18	5	5	13	13
60-75	76	76	19	19	57	57

Анализируя данные таблицы 5.1.1, стоит отметить, что большинство больных, включенных в исследование, составляли лица нетрудоспособного возраста. Такой состав выборки может объясняться большей распространенностью ГБ у лиц старших возрастных категорий. Все пациенты, включенные в работу, имели хотя бы одно сопутствующее ГБ заболевание, а 84 % (n=84) обладали сердечно-сосудистой коморбидностью.

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у исследуемых больных представлена в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2 – Частота встречаемости сопутствующих нозологий у больных
ГБ

Нозологическая форма	Все больные, n=100	
	n	%
ХСН	82	82
ИБС	52	52
ПИКС	4	4

ФП	3	3
СД	18	18
Гастроэнтерологическое заболевания	39	39
Заболевания бронхолегочной системы	15	15
ХБП	13	13
Анемия	5	5
МИ/ТИА	5	5
Онкологические заболевания	2	2
Подагра	1	1

Как видно из таблицы 5.1.2, наиболее часто у исследуемых больных ГБ сочеталась с ХСН и ИБС, а также гастроэнтерологическими страданиями и СД. На стартовом визите больным устанавливалась степень и стадия ГБ, а также проводилась стратификация общего сердечно-сосудистого риска. Для определения степени ГБ использовались показатели амбулаторного АД.

Распределение пациентов согласно степени ГБ представлено в таблице 5.1.3.

Таблица 5.1.3 – Распределение больных в зависимости от степени ГБ

Категории ГБ	Амбулаторное САД, мм рт. ст.	Амбулаторное ДАД, мм рт. ст.	Все больные, n=100	
			n	%
Высокое нормальное АД	135-139	85-89	10	10
ГБ 1 степени	140-159	90-99	33	33
ГБ 2 степени	160-179	100-109	54	54
ГБ 3 степени	≥ 180	≥ 110	3	3

Согласно данным таблицы 5.1.3, у подавляющего большинства больных на момент включения в исследование диагностировалась 1 и 2 степень ГБ.

Исходя из значений амбулаторного АД, наличия факторов риска, субклинического поражения органов-мишеней и специфической кардиоваскулярной, почечной или эндокринной патологии, больным проводилась стратификация общего сердечно-сосудистого риска.

Информация о факторах риска была получена на основании данных объективного осмотра и собранного анамнеза, анализа амбулаторных карт и результатов предшествующих обследований. Структура факторов риска и патологий, влияющих на прогноз, представлена в таблице 5.1.4.

Таблица 5.1.4 – Частота встречаемости у больных ГБ факторов риска и нозологий, влияющих на общий сердечно-сосудистый прогноз

Факторы риска и их характеристика	Все больные, n=100	
	n	%
Мужской пол	27	27
Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин	43	43
Курение	17	17
ОХС $>4,9$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л	84	84
ХС ЛПВП у мужчин $<1,0$ ммоль/л, у женщин $<1,2$ ммоль/л	34	34
ТГ $>1,7$ ммоль/л	42	42
НГН (тощаковая глюкоза – 5,6-6,9 ммоль/л)	5	5
НТГ (ЛПТТ – 7,8 -11,0 ммоль/л)	9	9
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	28	28
Абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см)	39	39
Семейный анамнез ранних ССЗ у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет	12	12
Субклиническое поражение органов-мишеней		
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт. ст.	16	16
Электрокардиографические признаки ГЛЖ	75	75
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа $\geq 0,9$ мм или бляшка в брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артериях)	2	2

Скорость пульсовой волны >10 м/сек	-	-
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления <0,9	-	-
ХБП 3 и более стадии	10	10
Микроальбуминурия (30–300 мг/л)	17	17
Заболевания, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск		
СД	18	18
ИМ/ТИА	5	5
ИБС	52	52
ХСН	82	82
Клинически значимое поражение периферических артерий	1	1
Тяжелая ретинопатия (кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва)	-	-

На основании данных таблицы 5.1.4, стоит отметить, что почти все участники исследования имели три и более фактора риска, оказывающих влияние на прогноз. Подавляющее большинство больных относилось к группе высокого (12 %; n=12) или очень высокого (85 %; n=85) общего сердечно-сосудистого риска. Только у 3 % (n=3) больных общий кардиоваскулярный риск определялся, как средний. Исходя из наличия факторов риска, патологии со стороны органов-мишеней, ССЗ, ТИА/ИМ или СД, у 17 % (n=17) пациентов диагностировалась II стадия ГБ, у 85 % (n=85) – III стадия ГБ. Необходимо отметить, что никому из больных, включенных в исследование, в анамнезе не проводились обследования с целью оценки комплекса интима-медиа, скорости пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса систолического давления.

На момент стартового визита больные предъявляли жалобы на головную боль (40 %; n=40), головокружение (35 %; n=35), «мелькание мушек перед глазами» (17 %; n=17), периодическую тошноту (18 %; n=18), утомляемость (67 %; n=67), снижение работоспособности (59 %; n=59), одышку при физической нагрузке (26 %; n=26), сердцебиение (16 %; n=16). 8 % (n=8) пациентов не отмечали никаких жалоб и субъективно не ощущали повышения АД. Общее состояние у 42 % (n=42)

участников оценивалось как удовлетворительное, у 58 % (n=52) – как относительно удовлетворительное.

В легких при аускультации в большинстве случаев выслушивалось везикулярное дыхание, только 5 % (n=5) обследованных – жесткое. У 15 % (n=15) больных выслушивались сухие единичные хрипы в нижних отделах легких. ЧДД варьировала в диапазоне 16-20 в минуту.

Тоны сердца при аускультации были приглушены у 56 % (n=56) обследованных, аритмия выслушивалась у 8 % (n=8). В остальных случаях тоны сердца были ритмичные, звучные. ЧСС варьировала в пределах 56-109 ударов в минуту. Живот у всех участников при пальпации был мягкий безболезненный. Отеки голеней выявлялись у 19 % (n=19) больных.

На момент включения в исследование 7 % (n=7) участников не получали антигипертензивной медикаментозной лекарственной терапии, 23 % (n=23) – получали одно антигипертензивное лекарственное средство, 45 % (n=45) – два антигипертензивных лекарственных средства, 17 % (n=17) – три, 8 % (n=8) – четыре и более (рисунок 5.1.1).

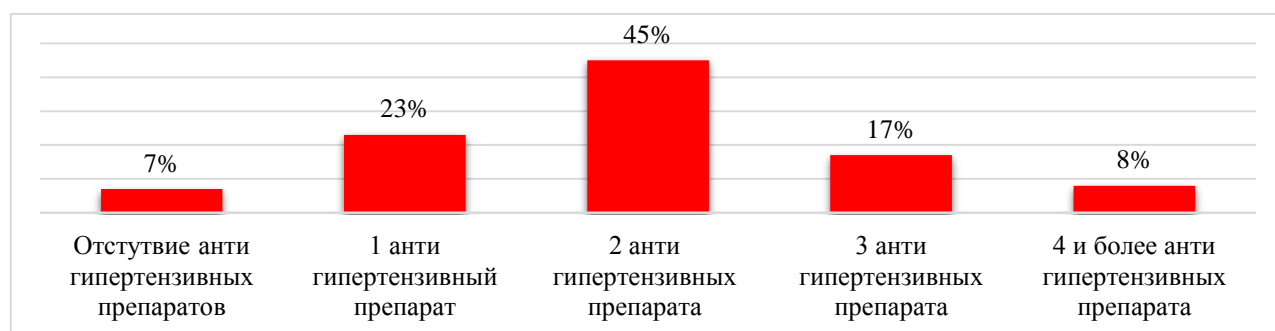


Рисунок 5.1.1 – Частота назначений антигипертензивных препаратов у больных ГБ до начала дистанционного мониторинга

На момент включения в исследование среди антигипертензивных лекарственных препаратов наиболее часто в схемах лечения встречались иАПФ (53 %; n=53), БРА (35 %; n=35), ДУ (38 %; n=38), БКК (36 %; n=36) и ББ (28 %; n=28). Антигипертензивные лекарственные средства других групп получали 10 % (n=10) больных (рисунок 5.1.2).

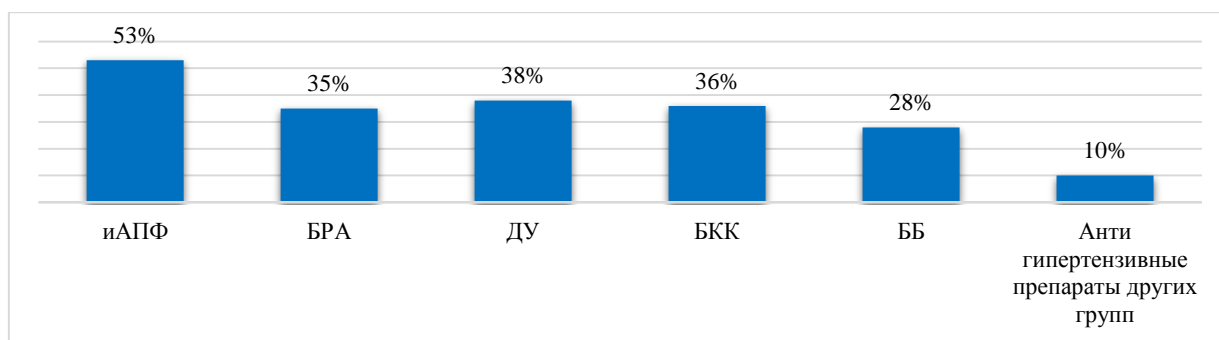


Рисунок 5.1.2 – Частота назначений групп антигипертензивных препаратов у больных ГБ до начала дистанционного мониторинга

Антигипертензивные препараты в форме фиксированных комбинаций назначались до начала телемедицинского наблюдения только 19 % (n=19) больных.

Таким образом, в программу дистанционного наблюдения включено 100 больных ГБ с неудовлетворительным уровнем контроля АД. У большинства участников исследования диагностировалась III стадия, 1 или 2 степень ГБ и высокий или очень высокий общий сердечно-сосудистый риск.

Вышеизложенные данные свидетельствуют об имеющихся терапевтических резервах, использование которых будет способствовать более эффективной коррекции АД у больных ГБ в условиях реальной клинической амбулаторной практики.

Так, представляется возможным увеличение числа назначаемых больным антигипертензивных лекарственных средств и препаратов в форме фиксированных комбинаций в схемах лечения.

В настоящее время одной из перспективных стратегий по улучшению эффективности антигипертензивной лекарственной терапии считается использование телемедицинских технологий, которые с большей вероятностью приведут к повышению приверженности больных лечению и будут способствовать вовлеченности практических врачей в лечебный процесс, что приведет к снижению цифр АД.

5.2. Оценка эффективности дистанционного мониторинга артериального давления

В главе изложены результаты внедрения дистанционного мониторинга АД у больных ГБ с недостигнутым уровнем целевого амбулаторного АД на территории г. Рязани.

Все пациенты находились под телемедицинским наблюдением в течение 6 месяцев и в полном объеме завершили программу исследования. Неполадок в работе программно-аппаратного комплекса, технических сбоев в работе средств связи во время проведения мониторинга не зарегистрировано. Технология проведения дистанционного мониторинга АД у больных ГБ представлена в главе «Материалы и методы». По средствам применения дистанционного наблюдения в течение 6 месяцев удалось достичь целевых значений амбулаторного АД у 70 % (n=70) наблюдаемых больных.

Распределение пациентов в зависимости от степени ГБ на момент включения в работу и через 6 месяцев наблюдения представлено в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1 – Распределение больных в зависимости от степени ГБ на момент включения в исследование и через 6 месяцев наблюдения

Категории ГБ	Все больные, n=100				p
	Стартовый визит		+6 месяцев		
	n	%	n	%	
Целевые значения АД	-	-	70	70	-
Высокое нормальное АД	10	10	19	19	0,7
ГБ 1 степени	33	33	9	9	<0,001
ГБ 2 степени	54	54	3	3	<0,001
ГБ 3 степени	3	3	1	1	0,7

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию, хи-квадрат/критерию Фишера между количеством больных на стартовом визите и через 6 месяцев наблюдения

Исходя из данных, приведенных в таблице 5.2.1, можно отметить, что доля пациентов с 1 степенью ГБ доказательно снизилась через 6 месяцев наблюдения. Достоверно уменьшилась доля пациентов со 2 степенью ГБ и на момент

завершения исследования была крайне незначительной в выборке. По окончании телемедицинского наблюдения среди больных всей когорты показатели АД выше критических регистрировались только у одного пациента.

В ходе проведения дистанционного мониторинга у всех больных ГБ прослеживалось снижение цифр амбулаторного АД. Пациенты, обладающие на старте терапии высоким нормальным АД (10 %; n=10), в 100 % (n=10) случаев через 6 месяцев наблюдения достигли целевых цифр АД.

Больные с 1 степенью ГБ (33 %; n=33) на момент завершения работы в 69,7 % (n=23) случаев достигли целевых значений АД, в 27,3 % (n=9) – высокого нормального АД. У 3 % (n=1) пациентов с 1 степенью ГБ цифры амбулаторного АД несколько снизились, но остались в пределах 1 степени ГБ.

Пациенты со 2 степенью ГБ (54 %; n=54) в 68,5 % (n=37) случаев достигли целевых значений АД, в 18,5 % (n=10) – высокого нормального АД, в 11,1 % (n=6) – 1 степени ГБ. У 1,9 % (n=1) больных со 2 степенью ГБ показатели АД уменьшились, но остались в пределах значений, соответствующих 2 степени ГБ. У больных 3 степенью ГБ (3 %; n=3) по завершению наблюдения в 66,7 % (n=2) случаев регистрировалась 2 степень ГБ, а в 33,3 % (n=1) по-прежнему диагностировалась 3 степень ГБ.

Необходимо подчеркнуть, что при проведении исследования учитывались сопутствующие заболевания и анализировались побочные эффекты антигипертензивной лекарственной терапии.

Не исключалась и вероятность наличия у больных резистентной АГ, а также возможность несоблюдения пациентами всех предписанных рекомендаций. Так, при проведении дистанционного мониторинга у 13 % (n=13) больных фиксировались побочные эффекты антигипертензивной медикаментозной терапии – головокружение или гипотензия. Вследствие этого, при проведении исследования было принято решение о достижении этими больными АД в диапазоне высокого нормального с перспективой снижения показателей до нормальных в дальнейшем. 17 % (n=17) участников исследования не достигли целевых цифр АД, хотя им и назначалось три и более антигипертензивных

лекарственных средства, включая ДУ, что дает основания верифицировать у таких больных рефрактерную ГБ или свидетельствует о несоблюдении этим пациентами в полной мере назначений лечащего врача.

В ходе исследования усиление антигипертензивной лекарственной терапии проводилось в большей степени за счет увеличения количества назначаемых лекарственных средств, а также числа рекомендованных препаратов в виде фиксированных комбинаций. Что было клинически обосновано.

Так, дополнительное снижение АД вследствие назначения сочетания препаратов разных классов, примерно в 5 раз выше, чем при увеличении дозы одного лекарственного средства [137]. Также, комбинация антигипертензивных лекарственных препаратов приводит к уменьшению побочных эффектов каждого из фармакологических агентов. А использование фиксированных комбинаций доказательно увеличивает степень приверженности пациентов лечению [35,41].

При завершении программы мониторинга АД всем участникам рекомендовались антигипертензивные лекарственные средства: 8 % (n=8) – один препарат, 34 % (n=34) – два препарата, 38 % (n=38) – три препарата, 24 % (n=24) – четыре и более. Сравнение числа рекомендованных препаратов до и после проведения дистанционного мониторинга отражено на рисунке 5.2.1.

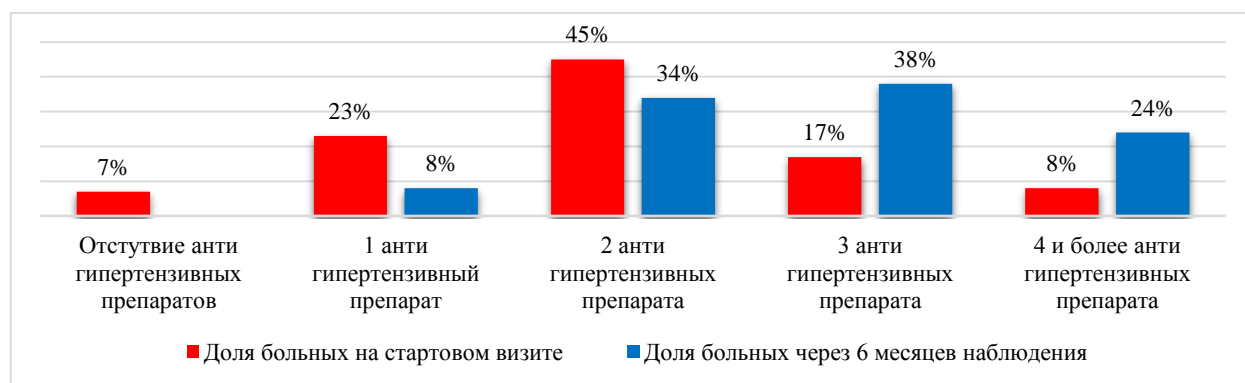


Рисунок 5.2.1 – Частота назначений антигипертензивных препаратов у больных ГБ до начала дистанционного мониторинга и после его завершения

Оценивая данные, отраженные на рисунке 5.2.1, можно отметить, что на момент завершения мониторинга всем пациентам рекомендовались антигипертензивные лекарственные средства. Доказательно увеличилось

количество пациентов, получающих 3 антигипертензивных препарата ($p=0,001$), а также 4 и более ($p=0,003$).

Сравнение частоты назначений групп антигипертензивных лекарственных средств у пациентов при включении в работу и на момент завершения исследования представлено на рисунке 5.2.2.

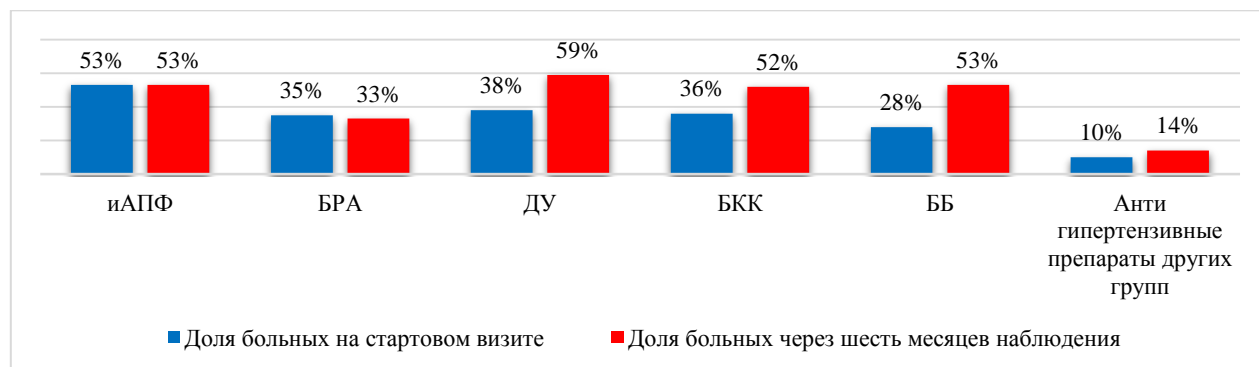


Рисунок 5.2.2 – Частота назначений групп антигипертензивных препаратов у больных ГБ до начала дистанционного мониторинга и после его завершения

На основании данных рисунка 5.2.2 следует отметить, что на момент завершения программы дистанционного наблюдения в схемах лекарственной терапии доля рекомендованных к приему иАПФ и БРА изменилась незначительно, но, доказательно увеличилась доля назначенных ДУ [с 38 % ($n=38$) до 59 % ($n=59$); $p=0,001$], БКК [с 36 % ($n=36$) до 52 % ($n=52$); $p=0,001$] и ББ [с 28 % ($n=28$) до 53 % ($n=53$); $p=0,001$].

Доля больных, которым рекомендовались лекарственные средства других групп, мало изменилась и составила 14 % ($n=14$) через 6 месяцев наблюдения; $p=0,98$. За период проведения мониторинга достоверно увеличилось количество пациентов, которым назначались фиксированные комбинации лекарственных препаратов [с 19 % ($n=19$) до 33 % ($n=33$); $p=0,02$].

Таким образом, в процессе проведения программы дистанционного мониторинга АД у больных ГБ удалось увеличить количество больных, которым было рекомендовано адекватное антигипертензивное медикаментозное лечение. За период внедрения телемедицинского мониторинга из 100 пациентов, включенных в исследование, удовлетворительного контроля АД (амбулаторное АД $<135/85$ мм рт. ст.) достигли 70 % ($n=70$). Данные результаты

свидетельствуют о более высокой эффективности телемедицинских технологий в сравнении с классической тактикой ведения больных ГБ.

Так, на первом этапе исследования при анализе эффективности традиционной тактики ведения амбулаторных больных ГБ, целевые цифры офисного АД <140/90 мм рт. ст. диагностировались только у 39,3 % (n=393) больных; $p < 0,001$.

В ходе проведения дистанционного наблюдения больных ГБ удалось оптимизировать назначаемую антигипертензивную терапию преимущественно за счет увеличения числа назначаемых фармакологических препаратов (в основном, за счет добавления в схемы лечения ДУ, БКК и ББ) и более широкого использования препаратов в форме фиксированных комбинаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезни системы кровообращения занимают ведущую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения РФ, несмотря на проводимые активные первичные и вторичные профилактические мероприятия [5]. Высокая частота встречаемости ССЗ связана, в первую очередь, с недопустимо высоким уровнем распространения кардиоваскулярных факторов риска [35,163]. При этом, в современной клинической медицине отмечается рост коморбидности вследствие увеличения продолжительности жизни и социально-экономического благополучия [10,16]. Коморбидность утяжеляет состояние больных, увеличивает число неблагоприятных исходов и, как следствие, рост социально-экономических потерь [39].

Борьба с ССЗ в первую очередь должна нацеливаться на коррекцию и профилактику кардиоваскулярных факторов риска, среди которых ведущая роль принадлежит АГ, представляющей собой самостоятельное заболевание – ГБ [6,106].

Наряду с повышенным АД в развитии болезней системы кровообращения большое значение играют гиперхолестеринемия, гипергликемия и абдоминальное ожирение, часто сопряженные между собой общим патогенетическим механизмом – ИР [42,70,186]. Эти состояния в совокупности усугубляют патологическое действие друг друга и образуют частный вариант кардиальной коморбидности, обозначенный в литературе, как МС [38,62,186].

Основываясь на современных исследованиях, стоит отметить, что развитие ССЗ обусловлено и ЭД, выступающей не только, как инициатор атеросклероза, но и как один из ключевых факторов риска развития атеросклеротического поражения сосудистого русла [57,61]. ЭД тесно взаимосвязана с компонентами МС и считается независимым предиктором развития ССЗ [88,215]. Кроме того, в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний значительную роль играет повышение тонуса симпатической автономной нервной системы, сопутствующее ИР, АГ, дислипидемии и ЭД [15,228].

В современной клинической практике ГБ не в полной мере изучена с позиции концепции коморбидности, не разработаны стратегии диагностики и коррекции у больных ГБ компонентов МС, ЭД и дисфункции автономной нервной системы.

В настоящей работе ГБ рассматривается как один из элементов кардиальной коморбидности, а также предлагаются терапевтические стратегии диагностики и коррекции ЭД, МС и адаптационных резервов организма у больных ГБ.

В работе представлен анализ назначаемой кардиоваскулярным больным медикаментозной антигипертензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии в условиях клинической амбулаторной практики. И, учитывая выявленные дефекты назначаемой медикаментозной антигипертензивной терапии, в ходе исследования апробирован и внедрен дистанционный мониторинг АД у больных ГБ с целью улучшения контроля АД.

Настоящая работа проводилась в три этапа в условиях самого крупного амбулаторно-поликлинического учреждения г. Рязани – муниципальной поликлиники ГБУ РО «ГКБ № 11» на базе РязГМУ. В ходе исследования продемонстрированы рабочие в повседневной клинической амбулаторной практике стратегии по изучению коморбидности у больных ГБ, а также по борьбе с факторами риска развития ССЗ (АД, МС, ЭД и дисбаланс автономной нервной системы).

На первом этапе работы проведен анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и кардиоваскулярной коморбидности у больных ГБ, а также определены состояния и факторы риска, способствующие распространению кардиоваскулярных форм коморбидности. В ходе первого этапа проанализирована полнота, эффективность и соответствие «Национальным рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых» (2016) и «Диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» медикаментозной терапии [13,71]. Для решения поставленных задач на первом этапе изучено 1000 амбулаторных карт больных ГБ, прикрепленных по территориальному признаку согласно полису ОМС к муниципальной поликлинике ГБУ РО «ГКБ № 11». Все

обследованные больные были в возрасте старше 18 лет, посетили в 2016 г. врача терапевта и имели в медицинской документации данные обследований на уровень ОХС сыворотки крови и глюкозы плазмы крови.

В ходе исследования у больных ГБ выявлена высокая распространенность сердечно-сосудистой коморбидности (89,7 %) и сопутствующих заболеваний (91 %). Из числа интеркуррентных патологий наиболее часто встречались гастроэнтерологические и бронхолегочные страдания, а также состояния симптомокомплекса МС – гиперхолестеринемия и ожирение, ассоциируемое с нарушениями углеводного обмена.

В ходе исследования установлена более частая встречаемость ПИКС и МИ/ТИА у мужчин, чем у женщин. На основании полученных результатов, можно утверждать, что мужской пол – один из ведущих факторов риска развития острых коронарных и мозговых событий у больных ГБ.

При анализе значимости патологий в развитии сопутствующих ГБ заболеваний сердечно-сосудистого континуума у амбулаторных больных выявлена ассоциативная связь ХБП с ИБС, ПИКС, МИ/ТИА, а также нарушений углеводного с ИБС. Данные проведенного исследования подтверждают взаимосвязь ХБП с атеросклерозом и повышенным риском развития инфаркта миокарда ввиду нефротической дислипидемии, а также сопряженность нарушений углеводного обмена с формированием и прогрессированием атеросклеротических заболеваний [7,10].

Полученные результаты позволяют обратить внимание практических врачей на ХБП и гипергликемию с позиции риска развития сердечно-сосудистой коморбидности у амбулаторных больных ГБ.

По итогам исследования выявлено несоответствие назначаемой в условиях реальной клинической практики медикаментозной антигипертензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии актуальным клиническим рекомендациям.

В ходе анализа удалось установить, что только у 39,3 % обследованных больных достигается контроль АД (офисное АД <140/90 мм рт. ст.), а значения

ОХС $<0,5$ ммоль/л имеют только 35,9 % кардиоваскулярных больных. При этом, по результатам работы больные ГБ получают гиполипидемические препараты в 50,6 % случаев, а больные сердечно-сосудистой коморбидностью антитромбоцитарные – в 45,3 %. Такие показатели опосредованно показывают низкую заинтересованность практических врачей лечебным процессом и несоблюдение ими в полной мере клинических рекомендаций, но и не исключают низкую приверженность пациентов лечению и ряд неблагоприятных социально-экономических факторов [6,163].

Главным итогом первого этапа исследования стало понимание неотложной необходимости разработки новых лечебно-профилактических стратегий по борьбе с факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистого континуума и, как следствие, кардиоваскулярной коморбидности. Для реализации данных задач на последующих этапах работы проводился дистанционный мониторинг АД у больных ГБ и коррекция метаболических нарушений, ЭД и адаптационных резервов организма у больных ГБ, ассоциированной с МС.

Для проведения коррекции клиничко-лабораторных показателей, ЭД и дисфункции автономной нервной системы отобрано 53 больных ГБ из числа участников первого этапа исследования. На момент включения в работу все пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет, имели верифицированный диагноз МС и стабильные показатели АД, липидного и гликемического профиля в течение 6 месяцев до момента рандомизации.

Наблюдаемые больные не страдали заболеваниями или состояниями, которые могли бы препятствовать проведению работы и не получали в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, гиполипидемической и гипогликемической медикаментозной терапии. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы, репрезентативные по возрасту, полу, клиничко-лабораторным показателям и назначаемой антигипертензивной лекарственной терапии. Исследуемую группу составили 28 пациентов, получающих программу модификации образа жизни и метформин в дозе 2000 мг/сутки. Группу контроля – 25 больных, соблюдающих диетотерапию и режим физической активности.

Длительность программы лечения составила 3 месяца. В ходе работы установлена безопасность и хорошая переносимость метформина, назначаемого в течение 3 месяцев off label в составе комплексной коррекции компонентов МС, ЭД и адаптационных резервов организма у больных ГБ.

Всем пациентам рекомендовалась гипокалорийная диета с ограничением квоты углеводов с высокой гликемической нагрузкой в рационе. Калорийность диеты рассчитывалась в зависимости от уровня удельного основного обмена, полученного при биоимпедансном обследовании на аппарате ABC-01 «Медасс», с поправкой на физическую активность и с учетом энергодефицита в 600 ккал [69,72,79,95]. Рацион отвечал актуальным требованиям здорового питания, отраженным в «Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике» (2017) [35].

Стоит отметить, что снижение количества в рационе углеводов с высокой гликемической нагрузкой патогенетически обосновано и способствует не только уменьшению гипергликемии, но и снижению ЭД.

Так, по данным более ранних исследований, коррекция МТ приводит к уменьшению степени поражения эндотелиальной выстилки сосудов [121,235]. При этом, снижение в рационе квоты продуктов с высокой гликемической нагрузкой уменьшает число эпизодов резкого повышения уровня инсулина в крови на фоне приема углеводной пищи, что в меньшей степени провоцирует повышение уровня ЭТ-1 на фоне транзиторной гиперинсулинемии [69,177,202,209].

Отличительной особенностью разработанной в ходе работы диеты являлась ее унифицированность. В ходе соблюдения диетических рекомендаций пациент самостоятельно, в зависимости от желаний и вкусовых предпочтений, выбирал на каждый прием пищи продукт с рассчитанной калорийностью и размером порции из возможных предложенных.

Больные, строго соблюдая предписанную унифицированную диету, не затрачивали усилия на расчет калорийности порций и не задумывались о сбалансированности рациона. Данный способ при использовании в условиях

практического здравоохранения в перспективе сможет способствовать повышению самодисциплины больных и сократит затраты времени лечащих врачей на составление индивидуальных диет.

Использование метформина off label у больных ГБ, ассоциированной с МС, базировалось на данных многочисленных экспериментальных и клинических исследований, показавших его безопасность и позитивное влияние в отношении коррекции традиционных компонентов МС и ЭД [34,175,191].

По завершению программы лечения у пациентов обеих групп отмечалась значимая позитивная динамика антропометрических показателей: снизились величина МТ, ИМТ у всех больных и ОТ у женщин. При этом, у больных, получающих метформин, уменьшились показатели ОТ у мужчин и более значимо, чем у больных группы контроля, снизились значения МТ, ИМТ и ОТ у женщин.

По данным биоимпедансного обследования у всех пациентов снижение МТ произошло преимущественно за счет потери ЖМТ, однако, у больных исследуемой группы показатели ЖМТ снизились статистически более значимо. Данные результаты свидетельствуют об эффективности активного внедрения контролируемых программ модификации образа жизни в схемы лечения МС, а также о более выраженной, чем в группе сравнения, эффективности применения метформина в составе комплексной терапии.

Результаты исследования согласуются с более ранними работами, показывающими достаточное анорексигенное действие метформина, направленное на уменьшение и стабилизацию МТ и снижение отложения висцеральной жировой ткани [43]. Важно отметить, что использование метформина, в отличие от контролируемой модификации образа жизни, привело к статистически достоверному снижению значений САД и ДАД у больных ГБ, ассоциированной с МС. Возможно, эти результаты могут быть связаны с более выраженным снижением МТ больных на фоне приема метформина, а также с ограничением количества поваренной соли в рационе.

В ходе анализа эффективности проводимой терапии в отношении коррекции маркеров липидного и углеводного обмена отмечено более значимое снижение

показателей у больных, получающих метформин. Так, у пациентов группы сравнения на фоне коррекции статистически достоверно уменьшились значения ХС ЛПНП и HbA_{1c}, а у больных исследуемой группы – значения ХС ЛПНП, ТГ, ПГТТ, глюкозы плазмы крови, HbA_{1c} и ИР. При этом, значения HbA_{1c} более значимо снизились у больных, получающих метформин. Данные результаты подтверждают выраженный гиполипидемический и гипогликемический эффект метформина в составе комплексного лечения больных МС [34,54,183].

В ходе исследования на фоне применения в составе комплексной терапии программ по модификации образа жизни отмечено достоверное снижение показателя фотоплетизмографического исследования, отражающего вязко-эластичные свойства крупных резистивных сосудов (SI).

Эти данные согласуются с более ранними работами, подтверждающими позитивное влияние физических нагрузок и диетотерапии на состояние эндотелиальной выстилки сосудов [121,156,188,229,235]. Трехмесячная коррекция метформином ЭД у больных ГБ, ассоциированной с МС, доказательно способствует снижению значений ЭТ-1, а также показателей фотоплетизмографического исследования: SI (показателя, отражающего вязко-эластичные свойств крупных резистивных артерий) и A_{pl}75 (показателя жесткости аортальной стенки). Данные результаты показывают выраженный эффект метформина в отношении коррекции ЭД. В более ранних исследованиях эндотелиопротективный потенциал метформина установлен у пациентов с СД и с МС. Но в данных исследованиях степень ЭД оценивалась согласно показателям фактора роста эндотелия сосудов, плазминогена-1, эндотелиального резерва и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии [156,175,195,196,232].

При анализе адаптационных резервов организма методом ВСР на фоне лечения диагностировано усиление активности показателей парасимпатического контура регуляции автономной нервной системы (SDNN, RMSSD), которое свидетельствует о положительном эффекте проводимых терапевтических мероприятий. На фоне приема метформина отмечено статистически более достоверное увеличение значений SDNN, чем у больных, получающих только

мероприятия по модификации образа жизни, а также статистически значимое уменьшение значений показателя симпатического контура регуляции – IC и значений ПАРС. Учитывая связь гипергликемии, дислипидемии, ЭД и ожирения с ростом активности показателей симпатического контура регуляции, можно предположить, что улучшение адаптационных резервов организма может быть связано с позитивным влиянием метформина и контролируемой модификации образа жизни на компоненты МС и ЭД, которые выступают в роли факторов, провоцирующие развитие дисфункции автономной нервной системы [15,228].

Таким образом, в ходе работы показана эффективность у больных ГБ при МС трехмесячной контролируемой модификации образа жизни, которая сочетала в себе дозированные физические нагрузки и назначение унифицированной гипокалорийной диеты с ограничением квоты углеводов с высокой гликемической нагрузкой в рационе. Добавление к программе модификации образа жизни метформина, доказавшего в ходе исследования свою безопасность и хорошую переносимость, привело к более значимому улучшению клинико-лабораторных показателей, ЭД и адаптационных резервов организма. Данные результаты демонстрируют целесообразность использования в реальной клинической практике диетической и медикаментозной коррекции метформином ЭД, МС и расстройств автономной нервной системы у больных ГБ.

На третьем этапе исследования проводилась оценка эффективности дистанционного мониторинга АД у больных ГБ. В г. Рязани работа осуществлялась впервые и проводилась в рамках организованной ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ программы оптимизации амбулаторного ведения больных АГ. По данным литературы, по сравнению с традиционной тактикой ведения, телемедицинское наблюдение повышает степень контроля за показателями АД преимущественно за счет увеличения приверженности пациентов к терапии и наиболее активного участия врачей в лечебном процессе [14,19,154,231].

Методом простой рандомизации из больных ГБ, принявших участие в первом этапе работы, отобрали 100 пациентов в возрасте 25-75 лет с неудовлетворительным уровнем контроля АД. Все больные, включенные в

работу, имели хотя бы одно сопутствующее ГБ заболевание, а 84 % (n=84) – обладали сердечно-сосудистой коморбидностью. Программа дистанционного мониторинга за параметрами АД у больных ГБ продолжалась в течение 6 месяцев. Пациенты двукратно в течение дня измеряли АД. Отправка результатов измерений происходила автоматически в ЦДМ в режиме онлайн.

Далее на базе программно-аппаратного комплекса ЦДМ поступившие данные обрабатывались в соответствии с существующими алгоритмами и передавались в планировщик личного кабинета врача, который на основании измерений принимал решение относительно тактики ведения больного. В ходе проведения исследования допускались телефонные контакты врача с пациентом, а оператор ЦДМ обеспечивал круглосуточную поддержку медицинских работников и больных по телефону. При повышении АД свыше критических цифр оператор осуществлял телефонный звонок пациенту с рекомендациями принять ранее назначенные врачом препараты или вызвать скорую неотложную медицинскую помощь. Кроме того, оператор связывался с исследуемым по телефону при отсутствии данных о проводимых пациентом измерениях АД.

В ходе проведения дистанционного мониторинга АД у больных ГБ удалось увеличить количество пациентов, получающих адекватную антигипертензивную медикаментозную терапию. За период внедрения метода из 100 больных, включенных в исследование, контроля АД (амбулаторное АД <135/85 и >110/70 мм рт. ст.) достигли 70 % (n=70).

Телемедицинское наблюдение показало большую эффективность, в сравнении с традиционными методами ведения больных ГБ. Так, по данным первого этапа исследования, при традиционном ведении целевых значений офисного АД <140/90 мм рт. ст. достигли только 39,3 % (n=393) больных, что значительно ниже, чем при дистанционном мониторинге; $p < 0,001$.

Также, по результатам исследования ЭССЕ в РФ только одна треть женщин и всего 14,4 % мужчин достигают контроля АГ [6], а по материалам исследования РЕКВАЗА (Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных

заболеваний в Рязанской области) 25,6 % сердечно-сосудистых пациентов имеют цифры офисного АД <140/90 мм рт. ст. [1].

В ходе настоящего исследования усиление антигипертензивной лекарственной терапии проводилось преимущественно за счет увеличения количества назначаемых лекарственных средств разных групп, а также благодаря увеличению в схемах терапии числа препаратов в форме фиксированных комбинаций. Такая стратегия клинически обоснована. Известно, что более эффективному снижению АД способствует сочетание препаратов разных классов и использование фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств [35,41,136].

При дистанционном мониторинге участие оператора ЦДМ в работе и проводимые телефонные контакты врача с пациентом способствовали снижению нагрузки лечащего доктора. Задача проработки отсутствия фактической измерений АД пациентом возлагалась на оператора ЦДМ, а проведение коррекции лечения по средствам изменения доз антигипертензивных препаратов преимущественно осуществлялось лечащим врачом по телефону. Доктор имел круглосуточный доступ в режиме онлайн к результатам измерений АД пациентов, что способствовало повышению вовлеченности его в лечебный процесс, о чем свидетельствует увеличение количества лекарственных средств, назначенных больному, в том числе, в форме фиксированных комбинаций, а также нормализация показателей АД у 70 % (n=70) обследованных.

Целесообразно отметить, что необходимость контакта больного с лечащим доктором определял не сам больной, а врач, учитывая объективные данные телемедицинского наблюдения, что способствовало достижению целевых значений АД и снижению риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Доверительный контакт врача и пациента, выработанный в ходе работы, контроль соблюдения схем лечения и удобство использования методики, безусловно, усиливали приверженность пациентов к лечению. Очевидно, что расширение практики применения телемедицинского мониторинга АД в

долгосрочной перспективе может привести к снижению сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, результаты работы демонстрируют высокую частоту сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистой коморбидности у амбулаторных больных ГБ, а также существующие проблемы, связанные с лечением кардиоваскулярных пациентов в условиях реальной амбулаторной клинической практики. В ходе работы выявлены состояния и факторы риска, способствующие развитию сердечно-сосудистой коморбидности у больных ГБ, показана эффективность контролируемой диетической и медикаментозной коррекции метформином ГБ, ассоциированной с МС, с учетом ЭД и адаптационных резервов организма, а также продемонстрированы возможности использования дистанционного мониторинга АД у больных ГБ.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в расширении показаний для использования метформина в составе комплексной терапии клинико-лабораторных показателей, ЭД и адаптационных резервов организма у больных ГБ при МС. Достигнутые результаты демонстрируют возможности и перспективы внедрения телемедицинского дистанционного наблюдения за цифрами АД у больных ГБ в реальную амбулаторную практику.

На основании полученных в ходе исследования данных сделаны выводы и разработаны практические рекомендации по оптимизации диагностики и лечения данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1) У амбулаторных больных гипертонической болезнью широко распространены сердечно-сосудистая коморбидность (89,7 %) и сопутствующие заболевания (91 %). В качестве наиболее значимых факторов риска, способствующих формированию кардиоваскулярных форм коморбидности, у амбулаторных больных гипертонической болезнью выступают мужской пол, ассоциирующийся с развитием инфаркта миокарда и мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки, нарушения углеводного обмена, ассоциирующиеся с развитием ИБС, а также ХБП, ассоциирующаяся с развитием ИБС, инфаркта миокарда и мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки.

2) Медикаментозная антигипертензивная, гиполипидемическая и антитромбоцитарная терапия на амбулаторном этапе почти у 2/3 пациентов не соответствуют актуальным клиническим рекомендациям. Так 39,3 % больных гипертонической болезнью достигают целевых цифр АД (офисное АД <140/90 мм рт. ст.). Гиполипидемическую лекарственную терапию получают 50,6 % кардиоваскулярных больных, однако уровнем общего холестерина <5,0 ммоль/л обладают только 35,9 %. Антитромбоцитарная медикаментозная терапия назначается 45,3 % коморбидных больных.

3) А. Исследование показывает безопасность и эффективность трехмесячной контролируемой диетической терапии эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома у больных гипертонической болезнью: статистически значимо уменьшаются окружность талии у женщин, индекс массы тела, масса тела, масса общего жира, значения холестерина липопротеидов низкой плотности, гликозилированного гемоглобина, и SI – индекс, отражающий вязко-эластичные свойства крупных резистивных сосудов.

Б. Установлена безопасность и эффективность метформина в составе трехмесячной комплексной коррекции метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: статистически более значимо, чем в контрольной группе, снижаются окружность

талии у женщин, индекс массы тела, масса тела, масса общего жира и значения гликозилированного гемоглобина, а также статистически достоверно уменьшаются окружность талии у мужчин, систолическое и диастолическое АД, значения холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, постпрандиальной гликемии, глюкозы плазмы крови, инсулинорезистентности и эндотелина-1, а также показатели вязко-эластичных свойств крупных резистивных артерий (SI) и жесткости аортальной стенки (Apl75).

4) Исследование variability сердечного ритма при контролируемой диетотерапии и дозированных физических нагрузках у больных гипертонической болезнью при метаболическом синдроме показывает статистически достоверное усиление активности показателей парасимпатического контура регуляции автономной нервной системы (SDNN, RMSSD). Включение метформина приводит к статистически более значимому, нежели у больных группы контроля, увеличению значений SDNN, к статистически достоверному снижению индекса симпатического контура регуляции автономной нервной системы (IC) и показателя активности регуляторных систем (ПАРС), а также увеличению RMSSD.

5) Активный телемедицинский мониторинг, проводимый в течение 6 месяцев, способствует достижению целевых цифр АД (амбулаторное АД <135/85 и >110/70 мм рт. ст.) у 70 % больных гипертонической болезнью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) При ведении амбулаторных больных гипертонической болезнью необходимо учитывать высокую распространенность сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистой коморбидности, а также факторы риска, способствующие развитию кардиоваскулярных форм коморбидности: мужской пол, нарушения углеводного обмена и ХБП.

2) Метформин рекомендуется использовать при лечении гипертонической болезни, сопряженной с метаболическим синдромом, в дозе 2000 мг/сутки в течение 3 месяцев, не только как лекарственное средство, благоприятно влияющее на антропометрические показатели, липидный и углеводный обмен, но и в качестве препарата, оказывающего позитивное влияние на эндотелиальную дисфункцию и адаптационные резервы организма.

3) С целью улучшения контроля за показателями АД у амбулаторных больных гипертонической болезнью рекомендуется использовать дистанционный мониторинг АД, как один из перспективных и эффективных способов ведения пациентов.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ББ – бета-адреноблокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДУ – диуретики

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

МИ – мозговой инсульт

МС – метаболический синдром

МТ – масса тела

НГН – нарушение гликемии натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОХС – общий холестерин

ПАРС – показатель активности регуляторных систем

ПГТТ – пероральный тест толерантности к глюкозе

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦДМ – центр дистанционного мониторинга

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 – эндотелин-1

АМРК – аденозинфосфаткиназа

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин

NO – оксид азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 53-62.
2. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-87.
3. Анализ методов и технических решений для измерения артериального давления с применением телемедицинских технологий при кардиологических исследованиях в процессе медицинской реабилитации / С.А. Бойцов, Г.Е. Иванова, А.Н. Рогоза [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – № 6. – С. 91-95.
4. Анализ состояния сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка / Д.С. Тарасочкина, И.С. Белякова, Е.А. Полунина [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 61-61.
5. Анализ структуры и динамики показателей смертности от болезней системы кровообращения в России в 2006 и 2014 гг. / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, М.А. Старинская [и др.]. – Текст : непосредственный // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 2-3. – С. 11-12.
6. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.

7. Арутюнов, Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? / Г.П. Арутюнов. – Текст : непосредственный // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 13. – С. 36-40.
8. Асфандиярова, Н.С. Множественные хронические заболевания / Н.С. Асфандиярова. – Текст : непосредственный // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24, № 3-4. – С. 58-64.
9. Беялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И. Беялов. – Текст : непосредственный // Клинич. медицина. – 2009. – № 12. – С. 69–71.
10. Беялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф.И. Беялов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 544 с. – Текст : непосредственный.
11. Бессесен, Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессесен. – М.: Бином, 2006. – 239 с. – Текст : непосредственный.
12. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская [и др.]. – М.: Наука, 2009. – 392 с. – Текст : непосредственный.
13. Бойцов, С.А. Диспансерное наблюдение за больными хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации / С.А. Бойцов, А.Г. Чучалина. – Москва, 2014. – 112 с. – Текст : непосредственный.
14. Бойцов, С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией / С.А. Бойцов. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 4-8.
15. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома / А.В. Чацкая, О.С. Корепина, В.В. Гнездицкий [и др.]. – Текст : непосредственный // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 12-19.
16. Верткин, А.Л. Коморбидный пациент: руководство для практических врачей / А.Л. Верткин. – М.: Эксмо, 2015. – 84 с. – Текст : непосредственный.
17. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе / О.В. Руина, М.В.

Хазов, В.И. Борисов [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 31-31.

18. Винокурова, М.А. Телемедицины: баланс безопасности и эффективности? / М.А. Винокурова. – Текст : непосредственный // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2018. – № 4. – С. 89-96.

19. Влияние дистанционного диспансерного наблюдения на течение артериальной гипертензии / М.Г. Бубнова, Л.В. Трибунцева, Н.И. Остроушко [и др.]. – Текст : непосредственный // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 77-82.

20. Гиривенко, А.И. Вариабельность ритма сердца у больных острым коронарным синдромом в зависимости от проводимой терапии / А.И. Гиривенко, А.А. Низов. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 123, № 8. – С. 74-77.

21. Гомазков, О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндоваскулярных патологий / О.А. Гомазков. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 32-39.

22. Горбунова, Д.Ю. Клинические и лабораторные особенности сочетанного течения метаболического и суставного синдромов / Д.Ю. Горбунова, З.А. Моргунова, О.М. Урясьев. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 229-237.

23. Демографический ежегодник России. 2015: стат. сб. Росстат. –2015. – 263 с. – Текст : непосредственный.

24. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации / И.Е. Чазов, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 3-30.

25. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.В. Кочемасова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал Им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1073-1084.

26. Дремина, Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10-2. – С. 210-214.
27. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества / Д.В. Небиеридзе, О.П. Ротарь, А.С. Алиева [и др.]. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 602-622.
28. Жернакова, Ю.В. Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом / Ю.В. Жернакова, В.Б. Мычка, И.Е. Чазова. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 101-106.
29. Заболеваемость взрослого населения России: статистический сборник. – М.: МЗ РФ, 2014. – 186 с. – Текст : непосредственный.
30. Золотовская, И.А. Дисфункция эндотелия как значимый маркер развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 53-59.
31. Иванова, О.В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69. – С. 75-78.
32. Ивашкин, В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. – М.: МИА, 2011. – 220 с. – Текст : непосредственный.
33. Исследование функции эндотелия с помощью холодовой пробы у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран, С.Г. Шулькина, С.Ю. Подтаев. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1113.

34. Калашникова, М. Ф. Применение метформина в лечении различных эндокринных заболеваний / М.Ф. Калашникова. – Текст : непосредственный // Клиницист. – 2007. – № 3. – С. 38-46.
35. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, №. 6. – С. 7-122.
36. Кисляк, О.А. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме / О.А. Кисляк, О.Н. Царева, А.В. Стародубова. – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2007. – № 1. – С. 52-60.
37. Коволенко, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром / Л.В. Коволенко, Е.А. Белова, Л.Н. Верижникова. – Текст : непосредственный // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 3. – С. 8–13.
38. Комиссаренко, И.А. Метаболический синдром как проблема полиморбидности / И.А. Комиссаренко. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 13-17.
39. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5-66.
40. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) / Г.Т. Арьева, Н.В. Советкина, Н.А. Овсянникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 612-619.
41. Конради, А.О. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов – зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года / А.О. Конради. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 716-722.
42. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. – Текст :

непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т.6, № 12. – С. 41-81.

43. Корнеева, О.Н. Влияние метформина на показатели абдоминального ожирения и инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом / О.Н. Корнеева. – Текст : непосредственный // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 69-75.

44. Корнеева, О.Н. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / О.Н. Корнеева. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 6. – С.190-195.

45. Корнеева, О.Н. Характеристика нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме по критериям IDF 2005 / О.Н. Корнеева. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 189-191.

46. Кухарчук, В.В. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней / В.В. Кухарчук, Э.М. Тарарак. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 12-20.

47. Лазебник, Л.Б. Полиморбидность и старение / Л.Б. Лазебник. – Текст : непосредственный // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 1. – С. 205.

48. Ланг, Г.Ф. Гипертоническая болезнь / Г.Ф. Ланг. – Л.: Медгиз, 1950. – Текст : непосредственный.

49. Лебедева, О.Д. Немедикаментозная реабилитация при коморбидности / О.Д. Лебедева, Т.И. Никифорова, М.Ю. Яковлев. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 96-96.

50. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова [и др.]. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2016. – № 7. – С. 17.

51. Маль, Г.С. Особенности лечения гипертонической болезни у больных с метаболическим синдромом / Г.С. Маль, В.Ю. Цепелев, М.В. Арефина. – Текст :

непосредственный // Наука в XXI веке: современное состояние, проблемы и перспективы. – М., 2019. – С. 212.

52. Маль, Г.С. Оценка гипотензивного эффекта при использовании фиксированных комбинаций у больных с метаболическим синдромом / Г.С. Маль, М.В. Арефина, И.А. Дородных. – Текст : непосредственный // Достижения вузовской науки. – М., 2019. – С. 150-152.

53. Мамедов, М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях / М.Н. Мамедов. – М.: ФАС-медиа, 2005. – 35 с. – Текст : непосредственный.

54. Мамедов, М.Н. Метформин от А до Я: руководство для врачей / М.Н. Мамедов. – М.: Престо, 2008. – 47 с. – Текст : непосредственный.

55. Маркова, Т.Н. Оценка объема жировой ткани антропометрическими и лучевыми методами и его связь с компонентами метаболического синдрома / Т.Н. Маркова, В.А. Кичигин, В.Н. Диомидова. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 10, №2. – С. 23-27.

56. Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова, В.В. Горностаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 79-84.

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

58. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 131-142.

59. Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме / А.Л. Верткин, О.В. Зайратьянц, Е.И. Звягинцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 71-77.

60. Метаболический синдром – нерешённая проблема медицины и современного общества / О.М. Урясьев, Д.Ю. Горбунова, О.Н. Щербакова, А.А. Пыко. – Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 160-164.

61. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции / Л.Л. Кириченко, К.В. Овсянников, А.Н. Федосеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 85-89.

62. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 757-764.

63. Методика проведения дистанционного диспансерного наблюдения: приложение к методическим рекомендациям «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» / под ред. С.А. Бойцова, А.Г. Чучалина. – М., 2015. – 31 с. – Текст : непосредственный.

64. Метформин в лечении метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2 / В.Б. Мычка, К.П. Иванов, Т.А. Шишова [и др.]. – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 117-121.

65. Мкртумян, А.М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 4, № 10. – С. 54-58.

66. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Э.Б. Попыхова [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 37-37.

67. Мычка, В.Б. Основные принципы лечения метаболического синдрома: пособие для практикующих врачей / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова. – М., 2009. – 38 с. – Текст : непосредственный.

68. Мясников, А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А.Л. Мясников. – М.: Медицина, 1965. – 215 с. – Текст : непосредственный.
69. Назаренко, Л.И. Лечебное питание при метаболическом синдроме / Л.И. Назаренко, А.Ю. Барановский. – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 72 с. – Текст : непосредственный.
70. Национальные клинические рекомендации. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Третий пересмотр). – М., 2013. – Текст : непосредственный.
71. Национальным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии у взрослых. – 2016. – Текст : электронный. – Режим доступа: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Arterialnaja_gipertonija.pdf
72. Николаев, Д.В. Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов / Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – Текст : непосредственный // Спортивная медицина: наука и практика. – 2012. – № 2. – С. 29-36.
73. Новые рекомендации по артериальной гипертензии, а вопросы клиницистов старые / Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова [и др.]. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 1 (63). – С. 38-43.
74. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р.Г. Оганов. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 4-7.
75. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 28–46.
76. Оценка безопасности и эффективности метформина в комплексной амбулаторной терапии больных с метаболическим синдромом / О.В. Дашкевич, А.А. Низов, М.М. Лапкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 1. – С. 17-21.

77. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии / Т.Е. Петренко, А.А. Панина, Е.И. Волчанский, В.В. Самохвалова. – Текст : непосредственный // Волгоградский Научно-Медицинский Журнал. – 2009. – Т. 24, № 4. – С. 50-51.
78. Оценка эффективности технологии дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией на основе показателей выполнения клинических рекомендаций / О.М. Посненкова, А.С. Коротин, А.Р. Киселев, В.И. Гриднев. – Текст : непосредственный // Кардио-ИТ. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 203.
79. Панченков, Д.Н. Биоимпедансный анализ в медицине / Д.Н. Панченков, С.Д. Леонов, А.В. Родин. – Текст : непосредственный // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58, № 2. – С. 80-86.
80. Полозова, Э.И. Кардиоренальный континуум при метаболическом синдроме / Э.И. Полозова, Н.Н. Сорокина, Г.П. Гладилин. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 118.
81. Попов, В.В. Современные мишени антигипертензивной терапии / В.В. Попов, Н.А. Буланова, Г.Г. Иванов. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 88-89.
82. Профилактика и лечение артериальной гипертензии в амбулаторных условиях с использованием мобильной телефонной связи и интернет технологий / А.Р. Киселев, В.А. Шварц, О.М. Посненкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 4. – С. 46-52.
83. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н. Токарева, М.Н. Мамедов, А.Д. Деев [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 9, № 1. – С. 10-14.
84. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 55-62.

85. Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Т.Н. Эриванцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 4, № 6 (ч. 1). – С. 51-61.

86. Ройтберг, Г.Е. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего исследования) / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 132-138.

87. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 223 с. – Текст : непосредственный.

88. Романенко, Т.С. Прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии / Т.С. Романенко, М.Г. Омеляненко, А.В. Концевая. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 7, № 5. – С. 116-121.

89. Самолюк, М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3S. – С. 4-9.

90. Сборник статистических материалов по болезням кровообращения: статистический справочник. – М.: Минздрав России, 2017. – 295 с. – Текст : непосредственный.

91. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность / Н.А. Петунина, И.В. Трухин, Л.В. Трухина [и др.]. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 79-87.

92. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733-742.

93. Соловьева, А.В. К вопросу о гепатобилиарной патологии при метаболическом синдроме / А.В. Соловьева, И.С. Гуль. – Текст : непосредственный // Медицинский альманах. – 2015. – № 1(36). – С. 66-69.
94. Соловьева, А.В. Оценка коморбидности у лиц с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / А.В. Соловьева, Д.Р. Ракита. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № S1. – С. 170-171.
95. Тутельян, В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания / В.А. Тутельян. М.: ДеЛи плюс, 2012. – 283 с. – Текст : непосредственный.
96. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина [и др.]. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 10. – С. 692-697.
97. Участие биохимических систем в патогенезе эндотелиальной дисфункции / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 143-143.
98. Уильямс, Д.Р. Руководство по медицинской этике / Д.Р. Уильямс. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 128 с. – Текст : непосредственный.
99. Фармакотерапия артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе / А.В. Щулькин, А.А. Филимонова, Т.П. Трунина [и др.]. – Текст : непосредственный // Наука молодых - Eruditio Juvenium. – 2016. – № 3. – С. 26-34.
100. Федеральный закон от 29 июля 2017 г. № 242 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». – Текст : непосредственный // Российская газета. – 2017. – № 172 (04.08.2017).
101. Филатова, Т.Е. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натощак и дефицитом витамина D / Т.Е. Филатова, А.А. Низов, В.В. Давыдов. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 69-75.
102. Филиппов, Е.В. Возможности Престанса в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого

желудочка / Е.В. Филиппов. – Текст : непосредственный // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 4. – С.14-19.

103. Филиппов, Е.В. Возможности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией: исследование НИКОМАХ / Е.В. Филиппов, С.С. Якушин. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 11. – С. 45-49.

104. Филиппов, Е.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на артериальную гипертензию / Е.В. Филиппов. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 5(S1). – С. 121-122.

105. Чазова, И.Е. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 5-11.

106. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е.Чазова, Ю.В. Жернакова. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-30.

107. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М.: Media Medica, 2008. – 324 с. – Текст : непосредственный.

108. Чазова, И.Е. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии) / И.Е. Чазова, А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 4-12.

109. Чорбинская, С.А. Результаты профилактики лиц с высоким риском ССЗ и СД 2 типа по данным трехлетнего наблюдения / С.А. Чорбинская, Н.Н. Кравцова. – Текст : непосредственный // Сборник материалов 5 Международной конференции по реабилитологии. – М., 2004. – С. 73-75.

110. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 32-35.

111. Шишкин, А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 24-32.
112. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова [и др.]. – Текст : непосредственный // Рос. кардиол. журн. – 2005. – Т. 10, № 4. – С. 94–98.
113. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров [и др.]. – Текст : непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 79-85.
114. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы) / Т.П. Голивец, Д.Г. Дубоносова, О.А. Осипова [и др.]. – Текст : непосредственный // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – Т. 39, № 19. – С. 268.
115. Якушин, С.С. Анализ смертности от болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистой заболеваемости в Рязанской области за период 2012-2016 гг. / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов. – Текст : непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 448-461.
116. Якушин, С.С. Физическая активность и ее значение для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов. – Текст : непосредственный // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 10-14.
117. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association / H.C. Stary, D.H. Blankenhorn, A.B. Chandler [et al.]. – Text : visual // Special report. – 1992. – Vol. 85, №1. – P. 391-405.
118. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: The ENCORE II study / T. Lüscher, M. Pieper, M. Tendera [et al.]. – Text : visual // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30, №13. – P. 1590-1597.

119. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles / C. Tiefenbacher, S. Friedrich, T. Bleeke [et al.]. – Text : visual // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol. 286, №4. – P. 425-432.
120. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthases / B.J. Davis, Z. Xie, B. Viollet [et al.]. – Text : visual // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, №2. – P. 496-550.
121. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis / A. Prasad, T. Tupas-Habib, W.H. Schenke [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, №20. – P. 2349–2354.
122. Adopting telemedicine for the self-management of hypertension: systematic review / M. Mileski, C.S. Kruse, J. Catalani [et al.]. – Text : visual // *JMIR medical informatics*. – 2017. – Vol. 5, №4. – P. e41.
123. Alexanderson-Rosas, E. Effects of the combined treatment with metformin/glimepiride on endothelial function of patients with type 2 diabetes mellitus. A positron emission tomography (PET) evaluation study / E. Alexanderson-Rosas, J.M. Ochoa-López, R. Calleja-Torres. – Text : visual // *Archivos de cardiologia de Mexico*. – 2009. – Vol. 79, №4. – P. 249-256.
124. American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines / D.C. Goff, D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol* – 2014. – Vol. 63. – P. 2935-2959.
125. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1 / N. Wu, B. Zheng, A. Shaywitz [et al.]. – Text : visual // *Mol Cell*. – 2013. – Vol. 49, №14. – P. 1167-1175.
126. Ardern, C.I. Sleep, abdominal obesity, and metabolic syndrome / C.I. Ardern, T. Kanagasabai. – Text : visual // *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*. – New York: Academic Press, 2019. – P. 3-18.

127. Are telehealth technologies for hypertension care and self-management effective or simply risky and costly? / J. McKoy, K. Fitzner, M. Margetts [et al.]. – Text : visual // *Popul Health Manag.* – 2015. – Vol. 18, №3. – P. 192-202.
128. Association between presence of the metabolic syndrome and its components with carotid intima-media thickness and carotid and femoral plaque area: a population study / A.G. Panayiotou, M. Griffin, P. Kouis [et al.]. – Text : visual // *Diabetology & Metabolic Syndrome.* – 2013. – Vol. 44, №5. – P. 287-292.
129. Bahijri, S.M. Beneficial effects of chromium in people with type 2 diabetes, and urinary chromium response to glucose load as a possible indicator of status / S.M. Bahijri, A.M. Mufti. – Text : visual // *Biol Trace Elem Res.* – 2002. – Vol. 85, №2. – P. 97-109.
130. Bailey, C. Metformin: its botanical background / C. Bailey, C. Day. – Text : visual // *Pract. Diabetes Int.* – 2004. – Vol. 21, №3. – P. 115-117.
131. Barton, M. Endothelium and atherogenesis: endothelial therapy revisited / M. Barton, C.C. Haudenschild. – Text : visual // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 23-25.
132. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk / G. Corrao, A. Parodi, F. Nicotra [et al.]. – Text : visual // *Journal of hypertension.* – 2011. – Vol. 29, №3. – P. 610-618.
133. Bohm, F. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Bohm, J. Pernow. – Text : visual // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 76, №1. – P. 8-18.
134. Campia, U. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness / U. Campia, M. Tesauro, C. Cardillo. – Text : visual // *Br J Pharmacol.* – 2012. – Vol. 165, №3. – P. 561-573.
135. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus / M. Evans, R.A. Anderson, J. Graham [et al.]. – Text : visual // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, №15. – P. 1773-1779.
136. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance / C.M. Boyd, J. Darer, C. Boulton [et al.]. – Text : visual // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, №6. – P. 716-724.

137. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris [et al.]. – Text : visual // *The American journal of medicine*. – 2009. – Vol. 122, №3. – P. 290-300.
138. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study / M. Zhang, C.D. Holman, S.D. Price [et al.]. – Text : visual // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. 2752.
139. Comorbidity: implications for the importance of primary care in 'case' management / B. Starfield, K.W. Lemke, T. Bernhardt [et al.]. – Text : visual // *Ann Fam Med*. – 2003. – Vol. 1, №1. – P. 8-14.
140. Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: Role of superoxide dismutase / B. Hornig, U. Landmesser, C. Kohler [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, №6. – P. 799-805.
141. Coronary endothelial function testing may improve long-term quality of life in subjects with microvascular coronary endothelial dysfunction / M. Reriani, A.J. Flammer, J. Duhé [et al.]. – Text : visual // *Open heart*. – 2019. – Vol. 6, №1. – P. e000870.
142. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink. – Text : visual // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, №10. – P. 1285-1295.
143. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases / E.A. Bayliss, J.F. Steiner, D.H. Fernald [et al.]. – Text : visual // *Ann Fam Med*. – 2003. – Vol. 1, №1. – P. 15-21.
144. Desilets, A.R. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes / A.R. Desilets, S. Dhakal-Karki, K.C. Dunican. – Text : visual // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 42, №6. – P. 817-826.
145. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I / M.Y. El-Mir, V. Nogueira, E. Fontaine [et al.]. – Text : visual // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, №1. – P. 223-228.

146. Do the benefits of participation in a hypertension self-management trial persist after patients resume usual care? / M.L. Maciejewski, H.B. Bosworth, M.K. Olsen [et al.]. – Text : visual // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2014. – Vol. 7, №2. – P. 269-275.
147. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: A double-blind, placebo-controlled, 3-arm study / L.D. Moert, A. Hammer, S. Steiner [et al.]. – Text : visual // *Am Heart J*. – 2011. – Vol. 161, №5. – P. 1-9.
148. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald. – Text : visual // *Am Heart J*. – 1991. – Vol.121. – P. 1244–63.
149. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress / O. Galili, D. Versari, K.J. Sattler [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292, №2. – P. 904-911.
150. Edmondstone, W.M. Chest pain and non-respiratory symptoms in acute asthma / W.M. Edmondstone. – Text : visual // *Postgrad Med J*. – 2000. – Vol. 76, №897. – P. 413-414.
151. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension / R. Zepeda, R. Castillo, R. Rodrigo [et al.]. – Text : visual // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2012. – Vol. 111, №5. – P. 309-316.
152. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action / Y. Shu, S. Sheardown, C. Brown [et al.]. – Text : visual // *The Journal of clinical investigation*. – 2007. – Vol. 117, №5. – P. 1422-1431.
153. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries / A. Paloshi, G. Fragasso, P. Piatti [et al.]. – Text : visual // *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 93, №7. – P. 933-935.

154. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies / Y. Duan, Zhengqiang Xie, Jiang Tao Xu [et al.]. – Text : visual // *Journal of human hypertension*. – 2017. – Vol. 31, №7. – P. 427.
155. Effects of metformin therapy on coronary endothelial dysfunction in prediabetic patients with stable angina and non-obstructive coronary artery stenosis: the CODYCE multicenter prospective study / C. Sardu, P. Paolisso, C. Sacra [et al.]. – Text : visual // *Diabetes care*. – 2019. – Vol. 42, №10. – P. dc182356 .
156. Effects of metformin treatment on myocardial and endothelial function in insulin resistance patients: a metabolomic study / C. Cadeddu, M. Deidda, S. Nocco [et al.]. – Text : visual // *Diabetes Metab*. – 2013. – Vol. 158, №302. – P. 4.
157. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives / P.S. Wang, J. Avorn, M.A. Brookhart [et al.]. – Text : visual // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46, №2. – P. 273-279.
158. Effects of some anti-diabetic and cardioprotective agents on proliferation and apoptosis of human coronary artery endothelial cells / L. Eriksson, Ö. Erdogan, T. Nyström [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular diabetology*. – 2012. – Vol. 11, №1. – P. 27.
159. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease / C. Webb, J.G. McNeill, C.S. Hayward [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, №16. – P. 1690-1696.
160. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2012. – Vol. 23, №. 4. – P. 222.
161. Endothelin antagonism uncovers insulin-mediated vasorelaxation in vitro and in vivo / S. Verma, L. Yao, D.J. Stewart, A.S. Dumont [et al.]. – Text : visual // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, №2. – P. 328-333.
162. Eriksson, L. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipoapoptosis / L. Eriksson, T. Nyström. – Text : visual // *Cardiovascular diabetology*. – 2014. – Vol. 13, №1. – P. 152.

163. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, G. De Backer, H. Gohlke [et al.]. – Text : visual // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2007. – Vol.14, –№2. – P. 1-113.
164. Evaluation of endothelial dysfunction, endothelial plasma markers, and traditional metabolic parameters in children with adiposity / M.H. Lo, I.C. Lin, P.C. Lu [et al.]. – Text : visual // *Journal of the Formosan Medical Association.* – 2019. – Vol. 118, № 1. – P. 83-91.
165. Executive summary: standards of medical care in diabetes. – Text : visual // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36. №S1. – P. S4-S10.
166. Feinsein, A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease / A.R. Feinsein. – Text : visual // *J Chron Dis.* – 1970. – Vol. 23, №7. – P. 455-468.
167. Garber, A.J. Metformin and vascular protection: a diabetologist's view / A.J. Garber. – Text : visual // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29, №4. – P. 113-116.
168. Glucose controls nuclear accumulation, promoter binding, and transcriptional activity of the monodoa-mlx heterodimer / C.W. Peterson, C.A. Stoltzman, M.P. Sighinolfi [et al.]. – Text : visual // *Mol Cell Biol.* – 2010. – Vol. 30, №12. – P. 2887–2895.
169. Grand, P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man / P.J. Grand. – Text : visual // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29, №4. – P. 45-52.
170. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2002. – Vol. 39, №2. – P. 257-265.
171. Hardie, D.G. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism / D.G. Hardie. – Text : visual // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – Vol. 32, №4. – P. S 7- S 12.

172. Healthy lifestyle and incidence of metabolic syndrome in the sun cohort / M. Garralda-Del-Villar, S. Carlos-Chillerón, J. Diaz-Gutierrez [et al.]. – Text : visual // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, №1. – P. – 65.
173. Humbert, M. Treatment of pulmonary arterial hypertension / M. Humbert, O. Sitbon, G. Simonneau. – Text : visual // *The New England journal of medicine*. – 2004. – Vol. 351, №14. – P. 1425-1436.
174. Iacobellis, G. Echocardiography epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H.J. Willens. – Text : visual // *JASE*. – 2009. – Vol. 22, №12. – P. 1311-1319.
175. Impact of 6 weeks of treatment with low-dose metformin and atorvastatin on glucose-induced changes of endothelial function in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A single-blind study / D. Tousoulis, K. Koniari, C. Antoniades [et al.]. – Text : visual // *Clinical therapeutics*. – 2010. – Vol. 32, №10. – P. 1720-1728.
176. Impact of abdominal obesity and systemichypertensionon risk of coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk Population Study / C. Rheaume, B. Arsenault, J. Despres [et al.]. – Text : visual // *J. Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, №11. – P. 2224-2230.
177. Insulin modulates circulating endothelin-1 levels in humans / H.A. Wolpert, S.N. Steen, N.W. Istfan [et al.]. – Text : visual // *Metabolism*. – 1993. – Vol. 42, №8. – P. 1027-1030.
178. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm / C. Cardillo, S.S. Nambi, C.M. Kilcoyne [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, №8. – P. 820-825.
179. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study / M. Juonala, J.S. Viikari, T. Laitinen [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, №18. – P. 2918-2923.
180. Katakam, P.V. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats / P.V. Katakam, M.R. Ujhelyi, M. Hoenig. – Text : visual // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35, №1. – P. 108-112.

181. Kongkaew, C. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies / C. Kongkaew, P.R. Noyce, D.M. Ashcroft. – Text : visual // *Ann Pharmacother.* – 2008. – Vol. 42, №7. – P. 1017-1025.
182. Libby, P. Metformin and vascular protection: a cardiologist's view / P. Libby. – Text : visual // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29, № 4 Pt 2. – P. 117-120.
183. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study / Diabetes Prevention Program Research Group [et al.]. – Text : visual // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, №4. – P. 601-608.
184. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes / C. Cheetham, J. Collis, G. O'Driscoll [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, №8. – P. 1461-1466.
185. Lutaj, M.I. Atherosclerosis: a modern view on pathogenesis / M.I. Lutaj. – Text : visual // *Ukr cardiol. Mag.* – 2004. – Vol.1. – P. 22-34.
186. McGarrah, R.W. Metabolic syndrome / R. McGarrah, W.E. Kraus. – Text : visual // *Nutrition and Diabetes: Pathophysiology and Management.* – New York: Academic Press, 2019. – P. 57.
187. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide / A.L. Huntley, R. Johnson, S. Purdy [et al.]. – Text : visual // *Annals of Family Medicine.* – 2012. – Vol. 10, №2. – P. 134-141.
188. Mediterranean diet improves endothelial function in patients with diabetes and prediabetes: A report from the CORDIOPREV study / J.D. Torres-Peña, A. Garcia-Rios, N. Delgado-Casado [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 269. – P. 50-56.
189. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study / K.G. Parveen, M.L. Biggs, M. Carnethon [et al.]. – Text : visual // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62, №7. – P. 1161-1169.
190. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / S.S. Lim, N.S. Kakoly, J.W. Tan [et al.]. – Text : visual // *Obesity Reviews.* – 2019. – Vol. 20, №2. – P. 339-352.

191. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome / E. Diamanti-Kandarakis, K. Alexandraki, A. Protogerou [et al.] . – Text : visual // *European Journal of Endocrinology* – 2005. – Vol. 152, №5. – P. 749-756.
192. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the hedgehog pathway / C. Niu, Z. Chen, K.T. Kim [et al.]. – Text : visual // *Autophagy*. – 2019. – P. 1-28.
193. Metformin attenuates the postprandial fall in blood pressure in type 2 diabetes / M.J. Borg, K.L. Jones, Z. Sune [et al.]. – Text : visual // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2019. – Vol. 21, №5. – P. 1251-1254.
194. Metformin improves circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in type 1 diabetes: MERIT study / F.W. Ahmed, R. Rider, M. Glanville [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular diabetology*. – 2016. – Vol. 15, №1. – P. 116.
195. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome / C. Vitale, G. Mercurio, A. Cornoldi [et al.] . – Text : visual // *Journal of internal medicine*. – 2005. – Vol. 258, №3. – P. 250-256.
196. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study / D. Pitocco, F. Zaccardi, P. Tarzia [et al.]. – Text : visual // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2013. – Vol. 15, №5. – P. 427-431.
197. Metformin improves the angiogenic functions of endothelial progenitor cells via activating AMPK/eNOS pathway in diabetic mice / J.W. Yu, Y.P. Deng, X. Han [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular diabetology*. – 2016. – Vol. 15, №1. – P. 88.
198. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management / F. Luo, A. Das, J. Chen [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular diabetology*. – 2019. – Vol. 18, №1. – P. – 54.
199. Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo / A.K. Madiraju, Y. Qiu, R.J. Perry [et al.]. – Text : visual // *Nature medicine*. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 526.

200. Metformin prevents vascular damage in hypertension through the AMPK/ER stress pathway / C. Chen, A. Kassan, D. Castañeda [et al.]. – Text : visual // *Hypertension Research*. – 2019. – Vol. 42, №7. – P. 960.
201. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial / N. Agarwal, S.P. Rice, H. Bolusani [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, №2. – P. 722-730.
202. Metformin reduces vascular endothelial dysfunction caused by an acute glucose load in patients with hypertension / T.X. Zhang, J.X. Xu, F. Peng [et al.]. – Text : visual // *Blood pressure*. – 2013. – Vol. 22, №2. – P. 106-113.
203. Metformin regulates differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells via multiple mechanisms / W.D. Li, X.L. Du, A.M. Qian [et al.]. – Text : visual // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2015. – Vol. 465, №4. – P. 803-809.
204. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease / D.M. Charytan, S.D. Solomon, P. Ivanovich [et al.]. – Text : visual // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2019. – Vol. 21, №5. – P. 1199-1208.
205. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review / M. Fortin, L. Lapointe, C. Hudon [et al.]. – Text : visual // *Health and Quality of life Outcomes*. – 2004. – Vol. 2, №1. – P. 51.
206. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis / E.H. DuGoff, V. Canudas-Romo, C. Buttorff [et al.]. – Text : visual // *Med Care*. – 2014. – Vol. 52, №8. – P. 688-694.
207. New insight into metformin action: regulation of ChREBP and FOXO1 activities in endothelial cells / X. Li, K.L. Kover, D.P. Heruth [et al.]. – Text : visual // *Molecular Endocrinology*. – 2015. – Vol. 29, №8. – P. 1184-1194.
208. Nylen, E.S. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and metabolic syndrome / E.S. Nylen, S.M. Gandhi, R. Lakshman. – Text : visual // *Cardiorespiratory Fitness in Cardiometabolic Diseases*. – Washington: Springer, 2019. – P. 207-215.

209. Oliver, F.J. Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells / F.J. Oliver, G. De la Rubia, E.P. Feener. – Text : visual // *Journal of Biological Chemistry*. – 1991. – Vol. 266, №34. – P. 23251–23256.
210. Onat, A. Metabolic syndrome: nature, therapeutic solutions and options / A. Onat. – Text : visual // *Expert Opin Pharmacother*. – 2011. – Vol. 12, №12. – P. 1887-1900.
211. Organizational factors associated with readiness to implement and translate a primary care based telemedicine behavioral program to improve blood pressure control: the HTN-IMPROVE study / R.J. Shaw, M.A. Kaufman, H.B. Bosworth [et al.]. – Text : visual // *Implement Sci*. – 2013. – Vol. 8, №1. – P. 106.
212. Ouslimani, N. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1 / N. Ouslimani, M. Mahrouf. – Text : visual // *Metabolism*. – 2007. – Vol. 56, №3. – P. 308-313.
213. Owen, M.R. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain / M.R. Owen, E. Doran, A.P. Halestrap. – Text : visual // *Biochemical journal*. – 2000. – Vol. 348, №3. – P. 607-614.
214. Park, J.H. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extra cranial atherosclerosis / J.H. Park, H.M. Kwon, J.K. Roh. – Text : visual // *Eur. J. Neurol*. – 2007. – Vol. 14, №4. – P. 379-386.
215. Park, K.H. Endothelial dysfunction clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches / K.H. Park, W.J. Park. – Text : visual // *Journal of Korean medical science*. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213-1225.
216. Poredos, P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease / P. Poredos. – Text : visual // *Pathophysiol Haemost Thromb*. – 2002. – Vol. 32, №5-6. – P. 274–277.
217. Prevalence of metabolic syndrome in veterans with spinal cord injury / D.R. Gater Jr, G.J. Farkas, A.S. Berg [et al.]. – Text : visual // *The journal of spinal cord medicine*. – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 86-93.
218. Prevalence of the metabolic syndrome in US youth / S.E. Messiah, C.N. Lebron, K.L. Arheart [et al.]. – Text : visual // *Global Perspectives on Childhood Obesity*. – New Jersey, 2019. – P. 49-58.

219. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, rm-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric / A. Shin, M. Camilleri, I. Busciglio [et al.]. – Text : visual // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, №20. – P. 41–48.
220. Reaven, G.M. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system / G.M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg. – Text : visual // *Journal of Hypertension New England Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 334, №6. – P. 374-382.
221. Reaven, G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? / G. Reaven. – Text : visual // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2006. – Vol. 83, №6. – P. 1237-1247.
222. Reriani, M.K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M.K. Reriani, L.O. Lerman, A. Lerman. – Text : visual // *Biomark Med*. – 2010. – Vol. 4, №3. – P. 351-360.
223. Rivera, M. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients / M. Rivera. – Text : visual // *Rev. Esp. Cardiology*. – 2005. – Vol. 158. – P. 241-243.
224. Samson, S.L. Metabolic syndrome / S.L. Samson, A.J. Garber. – Text : visual // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2014. – Vol. 43, №1. – P. 1–23.
225. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis / M.R. Adams, J. Robinson, R. McCredie [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 32, №1. – P. 123-127.
226. Spanish-speaking patients' engagement in interactive voice response (IVR) support calls for chronic disease self-management: data from three countries / J.D. Piette, N. Marinec, E.C. Gallegos-Cabriaes [et al.]. – Text : visual // *J Telemed Telecare*. – 2013. – Vol. 19, №2. – P. 89–94.
227. Spinar, J. Big endothelin and chronic heart failure / J. Spinar. – Text : visual // *Vnitr. Lek*. – 2002. – Vol. 48, №1. – P. 3-7.

228. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes / M. Esler, M. Rumantir, G. Wiesner [et al.]. – Text : visual // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 381-387.
229. Tamoxifen effects on endothelial function and cardiovascular risk factors in men with advanced atherosclerosis / S. Clarke, P.M. Schofield, A.A. Grace [et al.]. – Text : visual // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, №11. – P. 1497-1502.
230. Telemedicine for screening diabetic retinopathy: The NO BLIND Italian multicenter study / F.C. Sasso, P.C. Pafundi, A. Gelso [et al.]. – Text : visual // *Diabetes/metabolism research and reviews.* – 2019. – Vol. 35, №3. – P. e3113.
231. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a cost-effectiveness analysis / B. Kaambwa, S. Bryan, S. Jowett [et al.] . – Text : visual // *Eur J Prev Cardiol.* – 2014. – Vol. 21, №12. – P. 1517-1530.
232. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients / C. Ersoy, S. Kiyici, F. Budak [et al.]. – Text : visual // *Diabetes research and clinical practice.* – 2008. – Vol. 81, №1. – P. 56-60
233. The global economic burden of non-communicable diseases / D.E. Bloom, E. Cafiero, E. Jané-Llopis [et al.]. – Geneva: World Economic Forum, 2011. – Text : visual.
234. The role of diet in patients with metabolic syndrome / P. Almeda-Valdes, R.J. Herrera-Mercadillo, C.A. Aguilar-Salinas [et al.]. – Text : visual // *Current medicinal chemistry.* – 2019. – Vol. 26, №19. – P. 3613-3619.
235. Thompson, L. Chronic 17beta-estradiol replacement increases nitric oxide-mediated vasodilation of guinea pig coronary microcirculation / L. Thompson, G. Pinkas, C.P. Weiner. – Text : visual // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, №4. – P. 445-451.
236. TXNIP regulates peripheral glucose metabolism in humans / H. Parikh, E. Carlsson, W.A. Chutkow [et al.]. – Text : visual // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, №5 – P. 158.
237. Vascular effects of insulin and their relation to endothelial dysfunction, insulin resistance and hypertension / M. Tesauro, M. Iantorno, F. Schinzari, C. Cardillo. – Text : visual // *Current Hypertension Reviews.* – 2009. – Vol. 5, №4. – P. 251-261.

238. Vatter, H. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm / H. Vatter. – Text : visual // J. Neurosurg. – 2005. – Vol. 102, №6. – P. 1101-1107.

239. Weel, C. Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. Weel, F.G. Schellevis. – Text : visual // Lancet. – 2006. – Vol. 367, №9510. – P. 550-551.

240. Xu, J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.H. Zou. – Text : visual // Circulation. – 2009. – Vol. 120, №13. – P. 1266-1286.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Схема диеты

Завтрак		
400 ккал	На выбор один из продуктов	Каша манная с молоком нежирным 150/100 г Каша овсяная с молоком нежирным 150/100 г Каша из хлопьев геркулес с молоком нежирным 150/100 г Запеканка рисовая 100 г Запеканка рисовая с творогом 100 г Каша рисовая с молоком нежирным 150/100 г Каша перловая с молоком нежирным 150/100 г Каша ячневая с молоком нежирным 150/100 г Каша пшеничная с молоком нежирным 150/100 г Каша гречневая из крупы ядрица с молоком нежирным 150/100 г
	На выбор один из набора продуктов	Творог нежирный 100 г Творог мягкий диетический нежирный плодово-ягодный 70 г Омлет из двух белков с нежирным молоком и хлеб бородинский или ржаной 30 г
	На выбор один из продуктов	Компот ягодно-фруктовый без сахара 200 мл Кисель ягодно-фруктовый без сахара 150 мл Чай с лимоном 200 мл Чай с молоком 200 мл Кофе на молоке 200 мл
500 ккал	На выбор один из продуктов	Каша манная с молоком нежирным 150/100 г Каша овсяная с молоком нежирным 150/100 г Каша из хлопьев геркулес с молоком нежирным 150/100 г Запеканка рисовая 100 г Запеканка рисовая с творогом 100 г Каша рисовая с молоком нежирным 150/100 г Каша перловая с молоком нежирным 150/100 г Каша ячневая с молоком нежирным 150/100 г Каша пшеничная с молоком нежирным 150/100 г Каша гречневая из крупы ядрица с молоком нежирным 150/100 г
	На выбор один из продуктов	Творог мягкий диетический нежирный плодово-ягодный 125 г Запеканка из нежирного творога 100 г Сырники из нежирного творога – 100 г Сырники из творога и картофеля 100 г

		Творог нежирный 150 г Омлет из двух белков с нежирным молоком и хлеб бородинский/ржаной с тунцом (консервы) 25/30 г Сыр твердый с хлебом бородинским/ржаным 30/25 г Сыр твердый полутвердый с хлебом бородинским/ржаным 50/25 г
	На выбор один из продуктов	Компот ягодно-фруктовый без сахара 200 мл Кисель ягодно-фруктовый без сахара 150 мл Чай с лимоном 200 мл Чай с молоком 200 мл Кофе на молоке 200 мл
Первый перекус		
100 ккал	На выбор один из продуктов Рекомендуется употреблять в пищу орехи не менее трех раз в неделю	Вишня/алыча/персик/абрикосы/слива садовая/черешня/груша/айва/яблоки/киви/хурма/гранат/ананас/киви/ апельсин/грейпфрут/мандарин/ананас/лимон/земляника/ крыжовник/малина/смородина/брусника/голубика/ежевика/ клюква/морошка/черника/арбуз/дыня 200 г Банан 100 г Виноград 100 г Облепиха 100 г Сок фруктово-ягодный свежий 200 мл Орехи не соленые 30 г
200 ккал	На выбор один из продуктов	Вишня/алыча/персик/абрикосы/слива садовая/черешня/груша/айва/яблоки/киви/хурма/гранат/ апельсин/грейпфрут/мандарин/ананас/лимон/земляника/ крыжовник/малина/смородина/брусника/голубика/ежевика/ клюква/морошка/черника/арбуз/дыня 200 г Банан 100 г Облепиха 100 г Сок фруктово-ягодный свежий 200 мл
	На выбор один из продуктов На выбор один из продуктов Рекомендуется употреблять в пищу	Курага 20 г Чернослив 20 г Орехи несоленые 30 г Инжир 30 г

	орехи не менее трех раз в неделю	
Обед		
300 ккал	На выбор один из продуктов, рыба употребляется в пищу не менее двух раз в неделю	Биточки паровые из говядины 50 г Бифштекс жаренный на гриле 50 г Говядина тушеная 100 г Зразы рубленые из говядины 50 г Котлеты рубленые из говядины 50 г Говядина духовая 100 г Тефтели из говядины 75 г Печень говяжья тушеная 60 г Сердце тушеное в соусе 75 г Кролик отварной 50 г Рагу из кролика 75 г Цыплята бройлеров отварные 50 г Ругу из цыплят бройлеров 75 г Курица тушеная с овощами 75 г Ругу из кур 75 г Рагу из индейки 75 г Минтай отварной/тушеный/запеченная 100 г Фрикадельки из минтая 100 г Навага отварная/тушеная/запеченная 100 г Пикша отварная/тушеная/запеченная 100 г Треска отварная/тушеная/запеченная 100 г Котлеты из трески 75 г Камбала дальневосточная отварная/тушеная/запеченная 100 г Палтус белокрылый 100 г Горбуша отварная/тушеная/запеченная 75 г Кета отварная/тушеная/запеченная 75 г Семга отварная/тушеная/запеченная 75 г Карп отварной/тушеный/запеченный 100 г Лещ отварной/тушеный/запеченный 100 г Сазан отварной/тушеный/запеченный 100 г Окунь морской отварной/тушеный/запеченный 75 г Судак отварная/тушеная/запеченная 100 г Зубатка пестрая отварная/тушеная/запеченная 100 г Сом отварной/тушеный/запеченный 75 г Щука отварная/тушеная/запеченная 100 г Краб камчатский 100 г Креветка мясо 100 г Раки речные 100 г Кальмар мясо 100 г

		Мидии 100 г
		Сок фруктовый натуральный 200 мл
		Хлеб ржаной или бородинский 25 г
	На выбор один из продуктов	<p>Все блюда данного раздела готовятся без использования мяса или рыбы</p> <p>Суп с бобовыми 200 г</p> <p>Суп пюре из шпината 200 г</p> <p>Суп из щавеля 200 г</p> <p>Щи из квашенной капусты 200 г</p> <p>Щи суточные 200 г</p> <p>Борщ с картофелем 200 г</p> <p>Окрошка овощная 200 г</p> <p>Рассольник домашний 200г</p> <p>Суп картофельный 200 г</p> <p>Суп картофельный с перловой крупой 200 г</p> <p>Суп-пюре из картофеля 200 г</p> <p>Суп- пюре из моркови 200 г</p> <p>Борщ вегетарианский 200 г</p> <p>Борщ украинский 200 г</p> <p>Свекольник холодный 200 г</p>
400 ккал	На выбор один из продуктов, употребленные в пищу рыбы не менее двух раз в неделю	<p>Биточки паровые из говядины 100 г</p> <p>Бифштекс жаренный на гриле 100 г</p> <p>Говядина отварная 70 г</p> <p>Говядина тушеная 200 г</p> <p>Зразы рубленые из говядины 100 г</p> <p>Котлеты рубленые из говядины 100 г</p> <p>Мясо духовое 200 г</p> <p>Тефтели из говядины 150 г</p> <p>Печень говяжья тушеная 120 г</p> <p>Сердце тушеное в соусе 150 г</p> <p>Язык отварной говяжий 70 г</p> <p>Кролик отварной 100 г</p> <p>Рагу из кролика 150 г</p> <p>Цыплята бройлеров отварные 100 г</p> <p>Ругу из цыплят бройлеров 150 г</p> <p>Котлеты куриные на пару 75 г</p> <p>Курица отварная 75 г</p> <p>Курица тушеная с овощами 175 г</p> <p>Ругу из кур 150 г</p> <p>Котлеты из индейки 75 г</p> <p>Индейка отварная 75 г</p> <p>Рагу из индейки 150 г</p> <p>Минтай отварной/тушеный/запеченная 200 г</p> <p>Фрикадельки из минтая 200 г</p>

		Навага отварная/тушеная/запечённая 200 г Пикша отварная/тушеная/запечённая 200 г Треска отварная/тушеная/запечённая 200 г Котлеты из трески 150 г Камбала дальневосточная 200 г Палтус белокрылый 200 г Горбуша отварная/тушеная/запечённая 150 г Кета отварная/тушеная/запечённая 150 г Семга отварная/тушеная/запечённая 150 г Карп отварной/тушеный/запечённая 200 г Лещ отварной/тушеный/запечённая 200 г Сазан отварной/тушеный/запечённая 200 г Окунь морской отварной/тушеный/запечённая 175 г Судак отварной/тушеный/запечённая 200 г Зубатка пестрая отварная/тушеная/запечённая 100 г Сом отварной/тушеный/запечённый 170 г Щука отварная/тушеная/запечённая 200 г Краб камчатский 200 г Креветка мясо 200 г Раки речные 200 г Кальмар мясо 200 г Мидии 200 г
	На выбор один из продуктов	Суп с бобовыми 200 г Суп пюре из шпината 200 г Суп из щавеля 200 г Щи из квашенной капусты 200 г Щи суточные 200 г Борщ с картофелем 200 г Окрошка овощная 200 г Рассольник домашний 200г Суп картофельный 200 г Суп картофельный с перловой крупой 200 г Суп-пюре из картофеля 200 г Суп- пюре из моркови 200 г Борщ вегетарианский 200 г Борщ украинский 200 г Свекольник холодный 200 г
		Сок фруктовый натуральный 200 мл
		Хлеб ржаной или бородинский 25 г
Второй перекус		
100 ккал	На выбор один из продуктов	Салат из овощей и зелени с маслом 100/5 г Салат из квашенной капусты с маслом 100/5 г Салат из цветной капусты, помидоров и зелени без масла 200 г

		<p>Салат из моркови с маслом 100/5 Салат из свеклы с сыром и чесноком 50 г Редька черная с маслом 100/5 Салат из свежих огурцов с маслом 100/5 Салат из свежих помидоров с маслом 100/5 Салат из свежих помидоров и огурцов 100/5</p>
200 ккал	На выбор один из продуктов	<p>Салат из овощей и зелени с маслом 200/10 г Салат из квашенной капусты с маслом 200/5 г Салат из цветной капусты, помидоров и зелени без масла 300 г Салат из моркови с маслом 200/10 г Редька черная с маслом 200/10 г Салат из свежих огурцов с маслом 200/10 г Салат из свежих помидоров с маслом 200/10 г Салат из свежих помидоров и огурцов 200/10 г</p>
Ужин		
200 ккал	На выбор один из продуктов	<p>Горох отварной 150 г Фасоль отварная 125 г Чечевица отварная 125 г Капуста тушеная 200 г Капуста, запечённая 175 г Голубцы овощные 200 г Запеканка капустная 175 г Котлеты капустные 150 г Картофель отварной 200 г Картофель тушеный с грибами 175 г Картофель запеченный в сметанном соусе с луком 175 г Рагу овощное 200 г Пюре картофельное 200 г Котлеты картофельные запеченные 150 г Зразы картофельные 150 г Драники картофельные 150 г Морковь тушеная с рисом 175 г Котлеты морковные 150 г Запеканка морковная без творога 150 г Свекла тушеная с яблоками 300 г Котлеты свекольные 100 г Помидоры, фаршированные рисом и морковью 200 г Баклажаны, фаршированные овощами 200 г Кабачки, запеченные 150 г Кабачки, запеченные овощами 150 г Кабачки, тушеные 300 г Перец фаршированный овощами 200 г</p>

		Пюре из тыквы 225 г Каша из тыквы 225 г Оладьи из тыквы 150 г Запеканка из тыквы 200 г Грибы, тушеные с картофелем 175 г
		Чай с лимоном 100 мл
300 ккал	На выбор один из продуктов	Горох отварной 150 г Фасоль отварная 125 г Чечевица отварная 125 г Капуста тушеная 200 г Капуста, запеченная 175 г Голубцы овощные 200 г Запеканка капустная 175 г Котлеты капустные 150 г Картофель отварной 200 г Картофель тушеный с грибами 175 г Картофель запеченный в сметанном соусе с луком 175 г Рагу овощное 200 г Пюре картофельное 200 г Котлеты картофельные запеченные 150 г Зразы картофельные 150 г Драники картофельные 150 г Морковь тушеная с рисом 175 г Котлеты морковные 150 г Запеканка морковная без творога 150 г Свекла тушеная с яблоками 300 г Котлеты свекольные 100 г Помидоры, фаршированные рисом и морковью 200 г Баклажаны, фаршированные овощами 200 г Кабачки, запеченные 150 г Кабачки, запеченные овощами 150 г Кабачки, тушеные 300 г Перец фаршированный овощами 200 г Пюре из тыквы 225 г Каша из тыквы 225 г Оладьи из тыквы 150 г Запеканка из тыквы 200 г Грибы, тешенные с картофелем 175 г
		Хлеб бородинский или ржаной 50 г
		Чай с лимоном 100 мл
400 ккал	На выбор один из продуктов.	Горох отварной 150 г Фасоль отварная 125 г Чечевица отварная 125 г

		<p>Капуста тушеная 200 г Капуста, запечённая 175 г Голубцы овощные 200 г Запеканка капустная 175 г Котлеты капустные 150 г Картофель отварной 200 г Картофель тушёный с грибами 175 г Картофель запеченный в сметанном соусе с луком 175 г Рагу овощное 200 г Пюре картофельное 200 г Котлеты картофельные запеченные 150 г Зразы картофельные 150 г Драники картофельные 150 г Морковь тушеная с рисом 175 г Котлеты морковные 150 г Запеканка морковная без творога 150 г Свекла тушеная с яблоками 300 г Котлеты свекольные 100 г Помидоры, фаршированные рисом и морковью 200 г Баклажаны, фаршированные овощами 200 г Кабачки, запеченные 150 г Кабачки, запеченные овощами 150 г Кабачки, тушеные 300 г Перец фаршированный овощами 200 г Пюре из тыквы 225 г Каша из тыквы 225 г Оладьи из тыквы 150 г Запеканка из тыквы 200 г Грибы, тешенные с картофелем 175 г</p>
	<p>На выбор один из продуктов</p>	<p>Компот фруктово-ягодный без сахара 200 мл Чай с молоком 200 мл Кисель ягодно-фруктовый 150 мл Вишня/алыча/персик/абрикосы/слива садовая/черешня/груша/айва/яблоки/киви/хурма/гранат/ апельсин/грейпфрут/мандарин/ананас/лимон/земляника/ крыжовник/малина/смородина/брусника/голубика/ежевика/ клюква/морозика/черника/арбуз/дыня 200 г Банан 100 г Виноград 100 г Облепиха 100 г Сок фруктово-ягодный свежий 200 мл</p>

		Хлеб бородинский или ржаной 50 г
Третий перекус		
100 ккал	На выбор один из продуктов	Молоко нежирное – 200 г Молоко топленое нежирное – 200 г Ацидофилин нежирный – 200 г Кефир нежирный – 200 г Напиток Снежок плодово-ягодный 1,0% жирности 100 г Простокваша нежирная 200 г Йогурт 1,5% жирности 150 г Йогурт плодово-ягодный 1,5% жирности 100 г
200 ккал	На выбор один из продуктов	Молоко нежирное – 200 г Молоко топленое нежирное – 200 г Ацидофилин нежирный – 200 г Кефир нежирный – 200 г Напиток Снежок плодово-ягодный 1,0% жирности 100 г Простокваша нежирная 200 г Йогурт 1,5% жирности 150 г Йогурт плодово-ягодный 1,5% жирности 100 г
	На выбор один из продуктов	Вишня/алыча/персик/абрикосы/слива садовая/черешня/груша/айва/яблоки/киви/хурма/гранат/ананас/киви/ апельсин/грейпфрут/мандарин/ананас/лимон/земляника/ крыжовник/малина/смородина/брусника/голубика/ежевика/ клюква/морошка/черника/арбуз/дыня 200 г