

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ростислав Сергеевич КАРПОВ, Ольга Анатольевна КОШЕЛЬСКАЯ,
Ирина Владимировна ВИННИЦКАЯ

ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111-а

Цель исследования: сравнительная оценка состояния структуры стенки сонных артерий (СА) у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 (СД), и пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ); определение значимых детерминант утолщения интимо-медиального слоя стенки СА; анализ изменений морфофункциональных показателей СА у находящихся на регулярной антигипертензивной и сахароснижающей терапии больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. **Материал и методы.** Исследование составили 277 больных СД, ассоциированной с АГ (группа АГ + СД) и 69 пациентов ЭГ без нарушений углеводного обмена (группа ЭГ). В проспективную часть исследования включены данные 76 пациентов группы АГ + СД, получавших регулярное антигипертензивное и сахароснижающее лечение в отсутствие терапии статинами в течение 12 месяцев. Оценивали толщину интимо-медиального слоя общей сонной артерии (ТИМ ОСА) с помощью ультразвукового сканирования, рассчитывали индексы податливости и жесткости стенки ОСА. Изучали показатели суточного мониторирования АД (АД-24 ч), состояние метаболического контроля и гуморально-клеточной регуляции. **Результаты и выводы.** В сравнении с группой ЭГ, у пациентов группы АГ + СД имело место возрастание жесткости артериальной стенки, что обуславливало сравнительно меньшую степень пассивного растяжения сосуда в ходе его ремоделирования. У пациентов группы АГ + СД при прочих равных условиях значения ТИМ ОСА у мужчин были существенно выше, чем у женщин, тогда как среди больных с ЭГ без нарушений углеводного обмена гендерных различий величины комплекса «интима-медиа» сонных артерий (КИМ СА) не определялось. Показано, что при сочетании АГ и СД формирование утолщения КИМ ОСА у мужчин на 5–7 лет опережает таковое у женщин. В ходе регрессионного анализа установлено, что значимыми детерминантами утолщения КИМ СА у мужчин и женщин группы АГ + СД являлись различные факторы: у мужчин – дислипидемия и высокая степень инсулинорезистентности, у женщин – увеличение активности ренина крови, продолжительности СД, уровня САД-24 ч и возраста больных. В ходе проспективной части исследования выделены две группы пациентов: группа 1 – больные с увеличением ТИМ ОСА, где доля женщин оказалась в 3 раза выше, чем в группе пациентов без такового (группа 2). Средний прирост ТИМ ОСА, составивший 0,08 мм за 1 год, имел место при отсутствии снижения систолического АД-24 ч менее чем на 7 мм рт. ст. и/или снижении АД-24 ч менее 134/80 мм рт. ст. У женщин группы 1 отмечена тенденция к ухудшению упругоэластических свойств сосудов. В группе 2 установлено не только уменьшение величины ТИМ ОСА (от $0,94 \pm 0,03$ до $0,83 \pm 0,03$ мм, $p < 0,01$), но и уменьшение диаметра ОСА, тогда как какая-либо динамика просвета ОСА в группе 1 отсутствовала. В обеих группах имел место сопоставимый контроль гликемии и показателей липидтранспортной системы крови. Результаты исследования документируют существование гендерных особенностей сосудистого ремоделирования у больных АГ, ассоциированной с СД, обозначают степень снижения АД-24 ч, при котором в условиях стабильного метаболического контроля прогрессия субклинического атеросклероза отсутствует, предполагают взаимообусловленность недостаточного снижения АД и ухудшения упругоэластических свойств артерий крупного калибра у больных СД, преимущественно женского пола, и подчеркивают важность достижения целевого АД у этого контингента больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, толщина комплекса «интима-медиа», среднесуточные значения АД, упругоэластические свойства стенки артерий.

Карпов Р.С. – д.м.н., проф., академик РАМН, директор, e-mail: tvk@cardio.tsu.ru
Кошельская О.А. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник, e-mail: koshel@cardio.tsu.ru
Винницкая И.В. – научный сотрудник, e-mail: Irina_khor@list.ru

Атеросклероз у больных сахарным диабетом характеризуется ранним и прогрессирующим развитием, что позволяет рассматривать сахарный диабет как естественную модель атеросклероза [1]. Механизмы, обуславливающие высокую скорость атерогенеза у диабетических пациентов, сложны, многокомпонентны и продолжают интенсивно исследоваться. До настоящего времени причинно-следственные взаимоотношения между сахарным диабетом и атеросклерозом дискуссионны. Наряду с представлениями о том, что эти два заболевания являются параллельными процессами, существует гипотеза «общей почвы», согласно которой нарушения углеводного обмена первичны по отношению к атеросклерозу [2]. Существует также мнение о том, что изменения артерий крупного калибра при сахарном диабете являются скорее характерной патофизиологической особенностью этого заболевания, чем поздним осложнением [3].

Одним из общепринятых подходов к изучению ранних стадий атеросклероза и механизмов прогрессирования структурных макрососудистых изменений в клинических условиях является измерение толщины интимо-медиального слоя общей сонной артерии (ТИМ ОСА) [4, 5]. Продemonстрировано, что сахарный диабет типа 2 ассоциируется с утолщением комплекса «интима-медиа» сонных артерий (КИМ СА) [6, 7], причем независимо от других установленных факторов риска атеросклероза [8], и обуславливает раннее нарушение упругоэластических свойств стенки крупных артерий [9]. Имеются данные о независимой ассоциации субклинического атеросклероза с артериальной гипертонией (АГ) [10–12], абдоминальным ожирением [13], а для больных сахарным диабетом установлена также связь утолщения КИМ СА с повышенным уровнем артериального давления (АД) [14]. В ряде исследований получены данные о существовании гендерных особенностей чувствительности сосудов к атерогенному воздействию факторов риска, течении коронарного атеросклероза, характере сосудистого ремоделирования и нарушений упругоэластических свойств артериальной стенки у больных диабетом [15–18]. Вместе с тем особенности морфофункциональных показателей магистральных артерий у больных сахарным диабетом, характер их изменений в зависимости от пола, а также факторы, детерминирующие утолщение КИМ СА и прогрессирование атеросклероза, все еще изучены недостаточно, тогда как эти сведения могут быть полезными для разработки эффективных

схем профилактики ускоренного атерогенеза у этого контингента больных.

Целью настоящей работы явилось: в ходе поперечного исследования оценить состояние морфофункциональных показателей каротидных артерий у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2, в сравнении с пациентами эссенциальной гипертонией без нарушений углеводного обмена; определить значимые детерминанты утолщения интимо-медиального слоя сосудистой стенки в зависимости от пола; изучить характер изменений морфофункциональных показателей каротидных артерий у находящихся на регулярной антигипертензивной и сахароснижающей терапии не менее 1 года диабетических пациентов в ходе проспективного наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование составили 277 больных сахарным диабетом, ассоциированным с АГ (группа АГ + СД), в качестве группы сравнения привлекали данные 69 пациентов с эссенциальной гипертонией без нарушений углеводного обмена (группа ЭГ). Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1.

Для проспективного наблюдения были отобраны данные 76 пациентов с АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2, получавших регулярное антигипертензивное и сахароснижающее лечение в отсутствие терапии статинами в течение 12 месяцев. В процессе наблюдения допускалась коррекция доз антигипертензивных и сахароснижающих препаратов, но не смена схем терапии. Данные пациентов с неконтролируемой АГ (при офисных значениях более 160/100 мм рт. ст.) и женщин, находящихся на приеме гормонзаместительной терапией, в исследование не включались.

Ультразвуковое сканирование в В-режиме в сочетании с доплерографией и цветным картированием потока крови в правой и левой общих сонных артериях (ОСА) проводилось на ультразвуковых диагностических системах «ACUSON» 128 XP/10 (США), «Aloka SSD 22 Vario View» (Япония) и «HDI 5 0 SonoCT» (США) с использованием линейного датчика 10 МГц. Изучение морфоструктуры комплекса «интима-медиа» проводили согласно рекомендациям Международного консенсуса по толщине комплекса «интима-медиа» 24–26 г.г. [4]. Количественную оценку толщины интимо-медиального слоя (ТИМ) выполняли на дистальном участке общей сонной артерии (ОСА) в 1–1,5 см от бифуркации, вне зоны атеросклеротической

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Группа АГ + СД (n = 277)	Группа ЭГ (n = 69)
Пол (мужской/женский)	94/183 (33,9%/66,1%)	30/39 (43,5%/56,5%)
Возраст, лет	51,7 ± 5,9	50,3 ± 7,8
Продолжительность АГ, лет	10,6 ± 8,3	8,0 ± 5,6
Продолжительность СД, лет	7,4 ± 6,2	—
САД-24 ч, мм рт. ст.	136,8 ± 16,7	136,2 ± 13,5
ДАД-24 ч, мм рт. ст.	82,0 ± 9,6	84,7 ± 8,2
Индекс массы тела, кг/м ²	31,7 ± 4,9	29,2 ± 4,3
Базальная гликемия, ммоль/л	8,34 ± 3,40	5,03 ± 1,03*
HbA _{1c} , %	8,99 ± 2,1	6,39 ± 1,08*
Содержание общего холестерина, ммоль/л	6,30 ± 1,27	6,14 ± 1,02
Вид сахароснижающей терапии (число больных):		
— диета	34 (12,3%)	—
— пероральные сахароснижающие препараты	243 (87,7%)	—

Примечание. * — отличие от величины соответствующего показателя в группе АГ + СД статистически значимо ($p < 0,01$).

бляшки по ее задней стенке, усредняя три максимальных измерения. Курсор устанавливался на границе «просвет артерия–интима сосуда» и на границе «медия–адвентиция». Изображение синхронизировали с диастолой. Наличие структурных изменений сонных артерий (СА) документировали на основании выявления начальных атеросклеротических изменений КИМ ОСА в виде его утолщения более 0,09 см и/или атеросклеротических бляшек/стенозов. Рассчитывали индекс растяжимости ОСА и коэффициент жесткости β [19].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на портативном аппарате «SpaceLabs Medical 90207» (США). Анализировали следующие показатели: средние значения систолического, диастолического АД (за 24 часа, день и ночь), индекс времени (ИВ АД за 24 часа, день и ночь), уровень суточного индекса АД (СИ АД).

Лабораторное обследование включало определение содержания гликозилированного гемоглобина, общего холестерина (ОХС), триглице-

ридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови с использованием наборов «Bioscon» (Germany). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Концентрацию инсулина в сыворотке венозной крови измеряли радиоиммунным методом наборами INSULIN RIA DSL-16 (США) и ХОП Института биохимии АН Беларуси. Использовался сцинтиляционный гамма-счетчик «Гамма-1». В качестве контрольных значений концентрации инсулина крови использовали данные 24 практически здоровых лиц. За нормальные уровни базальной и постпрандиальной инсулинемии принимали содержание инсулина в крови $12,2 \pm 1,2$ и $25,1 \pm 3,2$ мкЕд/мл соответственно. Оценка чувствительности тканей к инсулину проводилась на основании расчета количественного контрольного индекса чувствительности к инсулину – QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [20]. Активность ренина исследовали в плазме крови, взятой натощак в состоянии покоя, радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия).

Методы описательной статистики включали вычисление средних значений (M), стандартной ошибки среднего (m), стандартного отклонения (SD) для нормального распределения; медиану (Me) и 25-й/75-й процентиля для распределения, отличного от нормального. При изучении зависимости количественных признаков использовали метод множественного регрессионного анализа с пошаговым включением независимых вариантов. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции R^2 . Кроме размерных коэффициентов для каждого уравнения регрессии вычислялись безразмерные бета-коэффициенты регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления структурных изменений стенки СА у обследованных больных не имела достоверных межгрупповых различий и составила в группах ЭГ и АГ + СД 42 и 48,4 % соответственно. Для оценки характера ремоделирования артерий крупного калибра и состояния механических свойств сосудистой стенки мы изучили у больных группы АГ + СД значения ТИМ ($n = 277$) и индекса растяжимости ОСА ($n = 198$) в сравнении с таковыми у сопоставимых по клиническим данным больных группы ЭГ. Как представлено в табл. 2, межгрупповых различий средних значений ТИМ СА отмечено не было, тогда как средние значения диаметра

Таблица 2

Морфофункциональные показатели ОСА у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в сравнении с больными ЭГ без нарушений углеводного обмена ($M \pm SD$)

Показатель	Группа ЭГ	Группа АГ + СД	<i>p</i>
ТИМ СА справа, мм	0,84 ± 0,19	0,86 ± 0,19	
ТИМ СА слева, мм	0,85 ± 0,21	0,88 ± 0,21	
Индекс растяжимости СА справа, × 10 ⁻³ кПа	40,7 ± 12,82	32,4 ± 16,53	0,0002
Индекс растяжимости СА слева, × 10 ⁻³ кПа	39,5 ± 9,06	33,8 ± 16,49	0,0071

ОСА и медианные значения индекса растяжимости стенки ОСА у больных группы АГ + СД были существенно ниже, чем у больных группы ЭГ. Это является следствием того, что у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в более ранние сроки, чем у больных ЭГ без нарушений углеводного обмена, нарушаются упругоэластичные свойства сосудистой стенки, что обуславливает сравнительно меньшую степень пассивного растяжения сосуда в ходе его ремоделирования у диабетических пациентов.

Далее, в основной группе пациентов мы выделили тех из них, у кого на предыдущем этапе не проводилось терапии статинами и сколько-нибудь регулярной антигипертензивной терапии, что могло бы повлиять на толщину сосудистой стенки, и проанализировали частоту регистрации утолщения КИМ ОСА менее и более 0,09 см, а также долю пациентов с атеросклеротическими бляшками в сравнении с группой ЭГ в зависимости от пола (табл. 3). Как видно из табл. 3, атеросклеротические бляшки имели

место при ЭГ и при ассоциации АГ с сахарным диабетом приблизительно в равном числе случаев как среди мужчин, так и среди женщин. Вместе с тем среди больных группы АГ + СД утолщение КИМ более 0,09 см выявлялось в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин ($p < 0,10$) и в 1,6 раза превышало частоту такового у мужчин группы ЭГ ($p = 0,0130$). Частота выявления начальных атеросклеротических изменений у женщин межгрупповых различий не имела.

В табл. 4 представлены средние значения ТИМ СА у пациентов групп ЭГ, СД и АГ + СД в зависимости от пола. В обеих группах диабетических пациентов при прочих равных условиях значения ТИМ СА у мужчин были существенно выше, чем у женщин, тогда как среди больных с ЭГ без нарушений углеводного обмена гендерных различий величины КИМ СА не определялось.

Мы проанализировали также длительность АГ и сахарного диабета у мужчин и женщин группы АГ + СД, не получающих инсулинотерапию, в зависимости от ТИМ ОСА менее и более 0,09 см (табл. 5). Как видно из табл. 5, среди больных с наличием утолщения КИМ ОСА у мужчин при равной продолжительности АГ длительность сахарного диабета была существенно меньше, чем у женщин (у мужчин: среднее – 5,8 года, медиана – 4 года, 25 % – 2 года, 75 % – 7 лет; у женщин – в среднем 10,6 года, медиана – 11 лет, 25 % – 7 лет, 75 % – 15 лет). Это означает, что при сочетании патологии формирование утолщения КИМ ОСА у мужчин на 5–7 лет опережает таковое у женщин.

Для определения значимых детерминант утолщения КИМ ОСА мы использовали пошаговый линейный регрессионный анализ,

Таблица 3

Частота встречаемости структурных изменений общих сонных артерий у больных ЭГ и АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в зависимости от пола

Группа	Пол	Атеросклеротические бляшки		Утолщение КИМ ОСА	
		Есть	Нет	Есть	Нет
ЭГ ($n = 69$)	Мужской ($n = 28$)	8 (28,6 %)	20 (71,4 %)	11 (39,3 %)	17 (60,7 %)
	Женский ($n = 41$)	5 (12,2 %)	36 (87,8 %)	16 (39 %)	25 (61 %)
АГ + СД ($n = 175$)	Мужской ($n = 61$)	13 (21,3 %)	48 (78,7 %)	39 (63,9 %)*	22 (36,1 %)*
	Женский ($n = 114$)	17 (14,9 %)	97 (85,1 %)	35 (30,7 %)	79 (69,3 %)**

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя мужчин группы ЭГ статистически значимо ($p < 0,02$), ** – отличие от величины соответствующего показателя женщин группы АГ + СД статистически значимо ($p < 0,001$).

Таблица 4

Сравнение средних значений толщины комплекса «интима-медия» ОСА у больных эссенциальной гипертензией и у пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета ($M \pm SD$)

Группа	Пол	Толщина комплекса «интима-медия», мм	p
ЭГ	Мужчины	$0,85 \pm 0,19$	0,536
	Женщины	$0,82 \pm 0,20$	
АГ + СД	Мужчины	$0,94 \pm 0,21$	< 0,0001
	Женщины	$0,81 \pm 0,17$	

результаты которого представлены в табл. 6. Как оказалось, у мужчин независимые связи с ТИМ ОСА имели индекс атерогенности, индекс QUICKI (обратная связь) и постпрандиальная инсулинемия (обратная связь) ($R^2 = 0,4605$). У женщин независимыми детерминантами утолщения КИМ ОСА были (в порядке убывания значимости): активность ренина крови, дли-

тельность сахарного диабета, САД-24 ч и возраст ($R^2 = 0,5049$).

Для оценки результатов проспективной части исследования включенные пациенты АГ, ассоциированной с сахарным диабетом ($n = 76$), были распределены на две группы в зависимости от характера динамики ТИМ ОСА: группу 1 составили 28 больных с возрастанием величины ТИМ ОСА, группу 2 – 48 больных, среди которых у 31 пациента имело место уменьшение величины ТИМ ОСА, а у 17 пациентов ее изменения отсутствовали. У пациентов группы 1 увеличение величины ТИМ ОСА за 12 месяцев составило $0,08 \pm 0,01$ мм.

В сравнительном аспекте были проанализированы исходные клинические данные и морфофункциональные показатели ОСА пациентов групп 1 и 2 (табл. 7 и 8).

Как видно, в группе с возрастанием ТИМ (группа 1) доля женщин была выше, чем в группе больных без такового (группа 2). Межгрупповых различий по продолжительности заболевания, уровню АД, качеству метаболического контроля, величине индекса массы тела (ИМТ),

Таблица 5

Длительность заболевания (лет) у мужчин и женщин группы АГ + СД в зависимости от наличия и отсутствия утолщения КИМ ОСА

Заболевание	Мужчины		Женщины	
	ТИМ ОСА < 0,09 см ($n = 46$)	ТИМ ОСА > 0,09 см ($n = 39$)	ТИМ ОСА < 0,09 см ($n = 126$)	ТИМ ОСА > 0,09 см ($n = 35$)
АГ	$9,8 \pm 10,1$; 4 (3–15)	$13,2 \pm 9,8$; 10 (5–18)	$10,8 \pm 8,3$; 8 (5–15)	$11,7 \pm 7,2$; 9 (6–19)
Сахарный диабет	$6,1 \pm 5,2$; 4 (2–8)	$5,8 \pm 5,6$; 4 (3–7)	$6,9 \pm 6,0$; 5 (2–9)	$10,6 \pm 5,9$; 11 (7–15)

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$; медиана (25–75 %).

Таблица 6

Результаты линейного регрессионного анализа взаимосвязей толщины комплекса «интима-медия» ОСА у пациентов группы АГ + СД

Показатель	Параметр	Ошибка параметра	p	Стандартизованная оценка
Мужчины				
Индекс атерогенности	0,00539	0,00203	0,0155	0,45577
Индекс QUICKI	–0,16854	0,07094	0,0282	–0,42854
Постпрандиальная инсулинемия	–0,000187	–0,000105	0,0904	–0,31692
Женщины				
Активность ренина крови	0,00940	0,00236	0,0283	0,27587
Длительность СД	0,00154	0,00042028	0,0008	0,43920
САД-24 ч	0,00026243	0,00011470	0,0283	0,27587
Возраст	0,00081744	0,00043116	0,0663	0,23299

Примечание. У мужчин $R^2 = 0,4605$, у женщин $R^2 = 0,5049$.

Таблица 7

Клиническая характеристика пациентов с АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, включенных в проспективное наблюдение (n = 76)

Показатель	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 48)
Пол (мужской/женский)	7/21	22/26
Возраст, лет	49,9 ± 1,5	52,6 ± 0,8
Длительность сахарного диабета, лет	6,96 ± 1,15	7,09 ± 0,99
Длительность артериальной гипертонии, лет	10,84 ± 1,9	10,96 ± 1,3
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	134,2 ± 3,04	133,4 ± 2,02
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	82,1 ± 1,70	81,7 ± 1,11
Содержание гликозилированного гемоглобина HbA _{1c} , %	8,99 ± 0,56	8,37 ± 0,33
Содержание общего холестерина, ммоль/л #	6,56 (5,4–7,27)	6,2 (5,51–7,15)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,4 ± 0,71	31,3 ± 0,68
Доля пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м ²), %	64,3	52,1
Доля пациентов с избыточным весом (ИМТ 25–29,9 кг/м ²), %	28,6	41,65
Доля пациентов с нормальным весом (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²), %	7,1	6,25
Число больных, находящихся на медикаментозном лечении, n (%):		
Ингибиторы АПФ / сартаны	15 (53,6)	18 (37,5)
β-Адреноблокаторы	8 (28,6)	15 (31,2)
Антагонисты кальция	5 (17,9)	9 (18,75)
Тиазидные диуретики	5 (17,9)	8 (16,7)
Нерегулярная терапия	5 (17,9)	10 (20,8)
Сахароснижающая терапия:		
Диета	2 (7,1)	2 (4,2)
Инсулинотерапия	3 (10,7)	9 (18,8)
Метформин	8 (28,5)	8 (16,7)
Препараты сульфонилмочевины	20 (71,4)	35 (72,9)

Примечание: # – значения представлены в виде Me (25–75 %); ИМТ – индекс массы тела.

доле пациентов с ожирением и избыточным весом не было, тогда как у пациентов группы 2 исходные значения ТИМ ОСА были достоверно больше и отмечена тенденция к более частому выявлению атеросклеротических бляшек. Характер антигипертензивного лечения между группами не различался, тогда как схемы сахароснижающей терапии имели отличия: хотя доля больных, принимающих препараты сульфонилмочевины, между группами не различалась, 18,8 % больных группы 2 находились на регулярной терапии гликлазидом, тогда как в группе 1 таких пациентов не было. Кроме того, в группе 2 недостоверно чаще использовалась инсулинотерапия, а в группе 1 – метформин. В обеих группах на протяжении всего исследования имел место сопоставимый контроль гликемии и показателей липидтранспортной системы крови (табл. 9).

Изменения морфофункциональных показателей ОСА в ходе наблюдения представлены в табл. 10. Как видно из табл. 10, у пациентов группы 2 имело место не только уменьшение величины ТИМ ОСА, но и достоверное уменьшение внутреннего диаметра левой ОСА, тогда как изменения просвета ОСА у пациентов группы 1 отсутствовали. Кроме того, исходная величина ТИМ ОСА у пациентов группы 2 ($0,90 \pm 0,03$ и $0,93 \pm 0,03$ мм соответственно) была больше, чем у пациентов группы 1 ($0,78 \pm 0,04$ и $0,80 \pm 0,04$ мм соответственно; $p = 0,004$ и $p = 0,003$ соответственно), что, вероятно, в значительной мере связано с преобладанием в группе 1 лиц женского пола. Величины индексов растяжимости и жесткости в обеих группах достоверно не изменялись. У женщин группы 1 ($n = 21$) установлены тенденции к снижению медианных значений индекса подат-

Таблица 8

Морфофункциональные показатели каротидных артерий в группах 1 и 2 в исходном состоянии

Показатель	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 48)
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА справа, мм	0,78 ± 0,04	0,91 ± 0,03*
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА слева, мм	0,79 ± 0,04	0,94 ± 0,03*
Диаметр ОСА справа, мм ^	6,05 ± 0,20; 5,8 (5,3–6,9)	6,2 ± 0,2; 6,0 (5,5–6,9)
Диаметр ОСА слева, мм ^	6,1 ± 0,22; 5,9 (5,2–6,9)	5,96 ± 0,16; 6,2 (5,3–6,5)
Индекс растяжимости ОСА справа, × 10 ⁻³ кПа #	35,7 (27,1–45,0)	31,3 (23,8–39,5)
Индекс растяжимости ОСА слева, × 10 ⁻³ кПа #	43,0 (26,8–52,93)	32,5 (25,0–44,4)
Доля больных с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях, %	32,1	50,0

Примечание: * – отличие от величины соответствующего показателя в группе 1 статистически значимо ($p < 0,05$); ^ – данные представлены в виде $M \pm m$; Ме (25–75 %); # – данные представлены в виде Ме (25–75 %).

Таблица 9

Динамика показателей углеводного обмена и липидтранспортной функции крови в группах 1 и 2 ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n = 28)		Группа 2 (n = 48)	
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
Содержание HbA _{1c} , %	8,99 ± 0,56	8,51 ± 0,38	8,37 ± 0,33	8,82 ± 0,42
Содержание общего холестерина, ммоль/л	6,33 ± 0,24	6,26 ± 0,22	6,63 ± 0,23	6,60 ± 0,22
Содержание триглицеридов, ммоль/л	2,50 ± 0,25	2,38 ± 0,18	3,16 ± 0,36	3,10 ± 0,36
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16 ± 0,07	1,22 ± 0,07	1,10 ± 0,04	1,15 ± 0,07
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	4,11 ± 0,21	3,99 ± 0,21	4,16 ± 0,21	4,18 ± 0,20

ливости (на 35 %) и возрастанию медианных значений коэффициента жесткости β (на 28 %).

У пациентов группы 1 отсутствовало достоверное снижение уровня систолического АД в течение суток, диастолического АД в ночное время ($74,04 \pm 2,02$ мм рт. ст. исходно и $70,85 \pm 1,83$ мм рт. ст. через год) и продолжительности АГ в течение всех суток (табл. 11). Пациенты группы 2 демонстрировали существенное снижение средних значений всех показателей суточного мониторинга АД за исключением продолжительности диастолической АГ в ночное время ($30,2 \pm 3,9$ % исходно и $27,6 \pm 4,5$ % через год), а средние значения систолического и диастолического АД-24 ч через 12 месяцев наблюдения составили $126,3 \pm 1,42$ и $76,9 \pm 1,09$ мм рт. ст. соответственно.

При индивидуальном анализе данных пациентов группы 1 было установлено, что прогрессирование утолщения КИМ ОСА имело место у двух категорий пациентов: при отсутствии снижения АД-24 ч менее чем на 7 и 4 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД соответственно либо в случае, если при адекватном контроле АД качество компенсации гликемии было неудовлетворительным и уровень HbA_{1c} превышал 9 % (у 5 пациентов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ультразвуковые признаки субклинического атеросклероза в виде утолщения интимо-медиа-льного слоя артерий признаются важной характеристикой поражения органов-мишеней и повышенного кардиоваскулярного риска [21, 22]. По данным популяционных исследований, ассоциация утолщения КИМ каротидных артерий имеет место как с отдельными компонентами метаболического синдрома, включая повышенный уровень АД и абдоминальное ожирение [11–13], так и с их комбинацией, обуславливающей состояние высокой степени инсулинорезистентности [23], а также с сахарным диабетом типа 2 [6, 7]. В немногочисленных наблюдательных исследованиях получены данные о высокой скорости прогрессирования утолщения КИМ каротидных артерий у больных сахарным диабетом [24]. Динамика субклинического атеросклероза оценивалась также в ряде интервенционных исследований больных диабетом на фоне сахароснижающей [25, 26], липидснижающей [27] и антиагрегантной терапии [28]. Сосудистое ремоделирование при сахарном диабете рассматривается как несовершенная адаптация [17], ассоциируется с утолщением интимо-ме-

Таблица 10

Динамика морфофункциональных показателей каротидных артерий в группах 1 и 2 ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 ($n = 28$)		Группа 2 ($n = 48$)	
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА справа, мм	$0,78 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,04^*$	$0,91 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,03^{**}$
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА слева, мм	$0,79 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,04^*$	$0,94 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,03^{**}$
Диаметр ОСА справа, мм	$6,05 \pm 0,20$	$5,8 \pm 0,17$	$6,2 \pm 0,2$	$5,94 \pm 0,2$
Диаметр ОСА слева, мм	$6,10 \pm 0,22$	$5,80 \pm 0,19$	$5,96 \pm 0,16$	$5,70 \pm 0,16^*$
Индекс растяжимости ОСА справа, $\times 10^{-3}$ кПа #	35,7 (27,14–44,98)	39,1 (31,9–49,4)	31,3 (23,8–39,5)	35 (28,3–45,1)
Индекс растяжимости ОСА слева, $\times 10^{-3}$ кПа #	43,0 (26,8–52,93)	44,2 (31,9–52,2)	32,5 (25,0–44,4)	36,8 (25–47,2)

Примечание. Здесь и в табл. 11 отличие от величины соответствующего показателя исходно статистически значимо: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$; # – значения представлены в виде Ме (25–75 %).

Таблица 11

Динамика показателей суточного мониторингирования артериального давления в группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 ($n = 28$)		Группа 2 ($n = 48$)	
	Исходно	Через 12 мес	Исходно	Через 12 мес
Систолическое АД-24 ч, мм рт. ст.	$134,2 \pm 3,04$; 135 (123–145)	$132,8 \pm 2,75$; 132 (124–144)	$133,4 \pm 2,02$; 131 (127–138)	$126,31 \pm 1,42^{**}$; 125 (120–134)
Диастолическое АД-24 ч, мм рт. ст.	$82,1 \pm 1,70$; 82 (76–88)	$79,3 \pm 1,72^*$; 79 (73–87);	$81,7 \pm 1,11$; 82 (77–85)	$76,9 \pm 0,89^{**}$; 76 (73–80);
Пульсовое АД-24 ч, мм рт. ст.	$52,1 \pm 2,23$; 52 (44–58)	$53,52 \pm 1,70$; 54 (47–58)	$51,7 \pm 1,50$; 48 (46–58)	$49,4 \pm 1,18$; 48 (43–54)
Индекс времени ; систолического АД-24 ч, %	$46,9 \pm 6,75$; 49,7 (13,8–76,5)	$44,6 \pm 6,45$; 38,2 (17,4–79,2)	$41,3 \pm 4,27$; 36,4 (20,0–61,7)	$26,9 \pm 3,37^*$; 19,8 (9,2–48,1)
Индекс времени ; диастолического АД-24 ч, %	$34,0 \pm 5,62$; 33,35 (6,9–57,35)	$30,1 \pm 5,31$; 22,9 (6,6–51,9)	$30,4 \pm 3,54$; 26,3 (13,0–39,3)	$17,99 \pm 2,72^{**}$; 13,4 (5,5–24,1)

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$; Ме (25–75 %)

диального слоя и сохраненным диаметром артерий, что не способно, тем не менее, компенсировать повышенный уровень циркулярного напряжения стенок сосудов [29]. До настоящего времени конкретные механизмы, ответственные за прогрессию или обратное развитие морфофункциональных изменений сосудистой стенки у больных сахарным диабетом, не определены и продолжают изучаться.

Мы сделали попытку оценить характер изменений морфофункциональных показателей каротидных артерий у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в сравнении с пациентами эссенциальной гипертензией без нарушений углеводного обмена в ходе поперечного исследования, а также проследить динамику этих параметров при проспективном наблюдении больных с сочетанием патологии.

Согласно нашим данным, хотя частота структурных нарушений артерий крупного калибра не имела существенных межгрупповых различий, для сочетания патологии было характерно более выраженное снижение эластичности сосудистой стенки, что означает более раннее в течение заболевания нарушение упруговязкостных свойств артерий крупного калибра. Обнаружение ригидности артериальной стенки у диабетических пациентов является закономерным: это продемонстрировано для обоих типов диабета во многих исследованиях [9, 30] и является отражением так называемой «сосудистой эластической недостаточности». Формирующееся в ранние сроки заболевания ограничение артериального импеданса у больных диабетом в свою очередь способно вызвать важные клинические последствия: повысить постнагрузку

левого желудочка даже в отсутствие изменений системного АД [31]; индуцировать увеличение систолического и пульсового АД, тем самым негативным образом модулируя два важных и независимых кардиоваскулярных фактора риска [32]; в случае значительной ригидности артериальной стенки способствовать понижению диастолического АД и ухудшению внутриорганной перфузии [31], а также повреждению артериальной стенки вследствие повышения внутрисосудистого давления, что способствует акселерации атерогенеза [33].

С учетом наличия физиологических половых различий чувствительности сосудов к атерогенному воздействию факторов риска, а также результатов когортных [15, 16] и аутопсийных исследований [18] о нивелировании этих различий в присутствии сахарного диабета представляется важным изучить особенности сосудистого ремоделирования в зависимости от пола, тем более что результаты ряда исследований не исключают их существования [17, 34]. Интересной находкой в этом смысле явилось обнаружение нами различий характера сосудистого ремоделирования у больных эссенциальной гипертонией и пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета в зависимости от пола. Так, при сочетании патологий средние значения КИМ ОСА у мужчин были существенно выше, чем у женщин, а также у мужчин с изолированной ЭГ, тогда как у пациентов с ЭГ без нарушений углеводного обмена половые различия в частоте утолщения КИМ ОСА и ее средних значений отсутствовали. Поскольку сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по уровню АД и продолжительности АГ, это означает, что особенностью сосудистого ремоделирования у мужчин с сочетанием АГ и сахарного диабета является более раннее в течение заболевания, чем у диабетических женщин и у мужчин с ЭГ без нарушений углеводного обмена, утолщение КИМ ОСА. Для объективизации этого предположения мы сравнили продолжительность заболевания у больных с сочетанием патологии при наличии утолщения КИМ ОСА и выяснили, что у мужчин длительность сахарного диабета была существенно меньше, чем у женщин. Таким образом, согласно полученным данным, при сочетании патологии у мужчин утолщение КИМ ОСА формируется на 5–7 лет раньше, чем у женщин, тогда как для пациентов эссенциальной гипертонией без нарушений углеводного обмена эти гендерные особенности сосудистого ремоделирования характерны не были. Это согласуется с результатами исследования Kong C. et al. [34], в котором при обследо-

вании 70 больных сахарным диабетом типа 2 было выявлено, что независимая ассоциация увеличения ТИМ ОСА имела место именно с мужским полом. Мы обнаружили также, что женщины с сочетанием АГ и сахарного диабета хотя и демонстрировали существенно меньшую ТИМ ОСА, но имели одинаковую с мужчинами частоту встречаемости атеросклеротических бляшек. С одной стороны, это соответствует существующим представлениям о «сглаживании» половых различий в чувствительности сосудов к атерогенному воздействию факторов риска при наличии сахарного диабета [15, 16, 18], с другой – объективизирует факт того, что диабетическое состояние у мужчин с большим постоянством и в более ранние сроки, чем у женщин, ассоциируется с утолщением интимо-медialного слоя артериальной стенки.

В ходе регрессионного анализа было установлено, что значимыми детерминантами утолщения КИМ СА у мужчин и женщин с сочетанием АГ и сахарного диабета являлись различные факторы: у мужчин – дислипидемия и высокая степень инсулинорезистентности, у женщин – увеличение активности ренина крови, продолжительности диабета, уровня САД-24 ч и возраста больных. Мы полагаем, что одной из причин этих различий может быть наличие у биологических мужчин вследствие влияния стероидных гормонов более высокой активности печеночной липазы гормонов [35, 36] – одного из ключевых ферментов, ответственного за развитие проатерогенного липопротеинового профиля и прогрессирование инсулинорезистентности при метаболическом синдроме, сахарном диабете типа 2 и семейной гиперлипидемии.

Далее мы оценили динамику морфофункциональных показателей каротидных артерий у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, находящихся в течение 1 года на регулярном антигипертензивном и сахароснижающем лечении, но не принимающих терапии статинами. В нашем исследовании установлены конкретная степень снижения АД и его среднесуточные значения, соответствующие отсутствию прогрессии субклинического атеросклероза. Так, прогрессирование утолщения КИМ ОСА в подавляющем большинстве случаев имело место тогда, когда не удавалось достичь существенного снижения среднесуточных значений АД (не менее 7 и 4 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД, соответственно), которые оставались выше 134/80 мм рт. ст. (в среднем $132,8 \pm 2,75/79,3 \pm 1,72$ мм рт. ст.). Наблюдающийся при этом средний прирост ТИМ ОСА составил 0,08 мм за 1 год, что со-

ответствует данным других авторов [24]. Этот результат соответствует существующим представлениям об АГ как о мощном индукторе сердечно-сосудистого риска, способном ускорить развитие атеросклероза, в том числе путем усиления атерогенных эффектов других факторов инсулинорезистентности [37, 38]. Повышенный уровень АД связан с ослаблением эндотелий-зависимой вазорелаксации, увеличением адгезии моноцитов и лимфоцитов и миграцией их в интиму, увеличением скопления в последней макрофагов, экспрессией факторов роста и цитокинов, пролиферацией гладкомышечных клеток, что в итоге ведет к утолщению КИМ [37]. Показано, что повреждение сосудистой стенки вследствие повышенного систолического АД повышает ее чувствительность к развитию атеросклероза по механизму, обусловленному патологическим воздействием ХС ЛПНП [38]. Вместе с тем строгий контроль АД у больных сахарным диабетом позволяет добиться клинически значимого снижения риска смерти, кардиоваскулярных событий, прогрессирования диабетических осложнений. Результаты нашего исследования объективизируют, что адекватный контроль систолического АД способен оказать благоприятное влияние на процессы сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом даже в отсутствие положительной динамики показателей углеводного обмена и липидтранспортной функции крови. Действительно, прежде для общей популяции мужчин среднего возраста показано, что взаимосвязь АГ с субклиническим атеросклерозом находится под преимущественным влиянием систолического и пульсового АД [10–12], причем более быстрые темпы утолщения КИМ ОСА имеют место уже начиная с уровня систолического АД выше 120 мм рт. ст., тогда как их максимальная скорость определяется при уровне систолического АД более 140 мм рт. ст. и диастолического АД менее 85 мм рт. ст. [10, 12, 39]. Мы показали, что у подавляющего большинства больных в случае стабильных показателей ХС ЛПНП и углеводного метаболизма утолщения КИМ ОСА в течение 1 года не происходило, если имело место существенное снижение систолического АД (по крайней мере на 7 мм рт. ст.), среднесуточные значения АД не превышали 134/80 мм рт. ст. (в среднем $126,3 \pm 1,42/76,9 \pm 0,89$ мм рт. ст.), а средние значения «нагрузки» АД в течение суток составляли $26,9 \pm 3,37$ и $18,0 \pm 2,72$ % для систолического и диастолического АД соответственно.

Согласно нашим данным, снижению величины КИМ ОСА на фоне адекватного контроля

АД сопутствовало также уменьшение ее межинтимального (внутреннего) диаметра, что отражает, по-видимому, уменьшение интерадвентициального (внешнего) диаметра. Это находится в соответствии с существующими представлениями о влиянии АГ на процессы ремоделирования сосудистой стенки. Так, в популяционных исследованиях больных сахарным диабетом установлено, что если состояние нарушенной толерантности к углеводам имеет строгую ассоциацию с утолщением КИМ ОСА, то наличие АГ у этой категории пациентов взаимосвязано с увеличением интерадвентициального диаметра сосуда [39]. Следовательно, достижение строгого контроля АД у больных диабетом может сопровождаться уменьшением не только величины КИМ ОСА, но и общей толщины его стенки, что и подтверждают полученные нами данные. Одной из причин этого является ограничение истощающего влияния высокого уровня АД, особенно его пульсационного компонента, на такие элементы сосудистой стенки, как коллаген и эластин, что способно приостановить развитие дегенеративных изменений сосудистой стенки и предупредить расширение ее интерадвентициального диаметра [39]. Тем не менее, несмотря на достижение хорошего контроля АД и благоприятную динамику сосудистого ремоделирования, улучшения эластических свойств артериальной стенки у обследованных пациентов не происходило. Одной из причин этого могло быть отсутствие в течение наблюдения улучшения метаболического контроля. Так, в популяционных исследованиях установлено, что гипергликемия и гиперинсулинемия более чем на треть объясняют возрастание жесткости артерий, ассоциированных с сахарным диабетом типа 2 [40], в основе чего лежит активация процессов карбонильного и окислительного стресса, хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции [39].

Полученные нами результаты свидетельствуют также о том, что группы пациентов с разнонаправленной динамикой сосудистого ремоделирования помимо различий в достигающемся контроле АД демонстрируют гендерные различия ТИМ ОСА и, вероятно, разную исходную степень атеросклеротического поражения сосудов. Так, среди больных с прогрессирующим утолщением КИМ ОСА преобладали лица женского пола, для которых были характерны не только более низкие средние значения ТИМ ОСА (что мы установили в первой части нашего исследования), но и тенденция к менее частой регистрации атеросклеротических бляшек по

сравнению с группой пациентов с благоприятной динамикой сосудистого ремоделирования, среди которых преобладали мужчины.

О наличии гендерных различий формирования ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом свидетельствуют немногочисленные литературные данные: при прочих равных условиях скорость распространения пульсовой волны у женщин с диабетом превышала таковую в сравнении не только с женщинами без нарушений углеводного обмена, но и с диабетическими пациентами мужского пола [17]. Для женщин с диабетом показана линейная связь между уровнем гликогеоглобина и степенью нарушения функции гладкомышечных клеток сосудистой стенки [41]. Не исключено, что эти, связанные с женским полом, особенности структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки могут в определенной степени объяснять более высокую, чем у мужчин, степень сердечно-сосудистого риска у женщин при наличии сахарного диабета [42].

Данные, полученные нами в ходе проспективного наблюдения, подтверждают правильность сформулированной по результатам поперечного исследования гипотезы о том, что характер сосудистого ремоделирования и нарушений эластичности артериальной стенки у больных диабетом различается в зависимости от пола и в определенной степени может модулироваться влиянием системного АД, главным образом систолического. Действительно, мы показали, что утолщение КИМ ОСА прогрессирует у большинства диабетических пациентов в случае отсутствия существенного снижения уровня АД, и среди таких пациентов доля женщин была в 3 раза выше. Поскольку схемы проводимой антигипертензивной терапии между пациентами с различной динамикой КИМ ОСА не имели различий, следует обсуждать иные причины акселерации субклинического атеросклероза, которым сопутствует недостаточный контроль систолического АД. Мы обнаружили также тенденцию к возрастанию жесткости сосудистой стенки у женщин с прогрессированием утолщения интимо-медиа́льного слоя ОСА. Если принять во внимание существующие литературные данные о более значительных, чем у мужчин, нарушениях эластичности аорты и магистральных артерий у женщин при наличии диабета и допустить, что утолщению КИМ ОСА сопутствует также и ухудшение эластических свойств артериальной стенки, то недостаточное снижение систолического АД у больных сахарным диабетом может рассматриваться и как причина, и как следствие этих морфофункциональных сосудистых изме-

нений. Так, прогрессирующее повышение жесткости аорты способно ограничить демпфирующую функцию магистральных артерий, стать причиной преждевременного возвращения отраженной волны, возрастания систолического и пульсового АД, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию. Нельзя исключить, что именно эти механизмы, по крайней мере частично, обуславливают недостижение строгого контроля систолического АД у наблюдаемых нами диабетических пациентов с прогрессирующим субклинического атеросклероза, особенно у лиц женского пола. Кроме того, поскольку большинство диабетических женщин с неблагоприятной динамикой ТИМ ОСА находились в перименопаузальном и раннем менопаузальном периоде в отсутствие гормонзаместительной терапии и в исходном состоянии не имели утолщения КИМ ОСА, это обстоятельство при прочих равных условиях можно рассматривать как одну из важных причин акселерации субклинического атеросклероза в силу возможной более высокой активации атерогенных факторов на начальной стадии атерогенеза.

Полученные нами данные о различиях сосудистого ремоделирования при сочетании АГ и сахарного диабета в зависимости от пола, дополненные литературными сведениями о ранних и более выраженных нарушениях артериального комплайенса у женщин с диабетом, позволяют сформулировать гипотезу о существовании гендерных особенностей в механизмах формирования субклинического атеросклероза и, вероятно, различного диагностического значения утолщения интимо-медиа́льного слоя артериальной стенки у этих больных: если у диабетических мужчин утолщение КИМ СА следует рассматривать как надежный маркер этого процесса, то у женщин с диабетом более информативным в этом смысле может являться прогрессирующее возрастание артериальной жесткости.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, мы оценивали значения межинтимального, а не интерадвентициального диаметра ОСА, и не измеряли циркулярный стресс стенки, что могло бы уточнить конкретные механизмы сосудистого ремоделирования. Во-вторых, в силу того, что применяемая нами ультразвуковая технология не позволяет измерять толщину интимального и медиа́льного слоя сосудистой стенки отдельно, возможности дифференцировать конкретные механизмы утолщения КИМ ОСА за счет прогрессирования атероматозных процессов или артериосклероза у нас не было. В-третьих, поскольку между группами пациентов с наблюдаемым в динами-

ке утолщением интимо-медиального слоя ОСА и его отсутствием имелись гендерные различия, а также различия достигающегося контроля систолического АД и характера сахароснижающей терапии, уточнить вклад этих факторов в прогрессию субклинического атеросклероза не представлялось возможным, хотя, по всей видимости, их атерогенное действие является взаимообусловленным.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют существование гендерных особенностей сосудистого ремоделирования у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, и предполагают раннее в течение диабета формирование у лиц мужского пола утолщения интимо-медиального слоя стенки артерий крупного калибра, в основе чего, по крайней мере частично, лежит более высокая степень инсулинорезистентности. Полученные нами данные подтверждают, что достижение строгого контроля АД является важным условием замедления прогрессирования субклинического атеросклероза у больных сахарным диабетом. Утолщение интимо-медиального слоя каротидных артерий отсутствует либо подвергается регрессу при условии снижения среднесуточных значений систолического АД не менее чем на 7 мм рт. ст., и достижении по крайней мере среднесуточного уровня АД ниже 134/80 мм рт. ст. на фоне стабильно удовлетворительного метаболического контроля. Полученные данные предполагают взаимообусловленность недостаточного снижения АД и ухудшения упругоэластических свойств стенок артерий крупного калибра у больных сахарным диабетом, преимущественно женского пола, и подчеркивают важность достижения целевого АД у этого контингента больных. Необходимо проведение дальнейших исследований, ставящих своей целью изучение гендерных различий в механизмах формирования субклинического атеросклероза, а также причинно-следственных отношений между прогрессирующим возрастанием артериальной жесткости и акселерацией атеросклеротических поражений у больных диабетом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. М.: Наука, 1996. 404 с.
2. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease: the «common soil» hypothesis // *Diabetes*. 1995. 44. 369–374.
3. Fontbonne A., Eschwege E.M. Diabetes, hyperglycemia, hyperinsulinemia and atherosclerosis: epidemiological data // *Diabetes Metab.* 1987. 13. 350–353.
4. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 // *Cerebrovasc. Dis.* 2007. 23. 75–80.
5. Grobee D.E., Bots M.L. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis // *J. Intern. Med.* 1995. 236. 567–573.
6. Kawamori R., Yamasaki Y., Matsushima H. et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients // *Diabetes Care*. 1992. 15. 1290–1294.
7. Wagenknecht L.E., D'agostino R.J., Savage P.J. et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Stroke*. 1997. 28. 999–1005.
8. Bonora E., Tasseri R., Micciolo R. et al. Intima-media thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients: relationship with insulin resistance // *Diabetes Care*. 1997. 20. 627–631.
9. Lehmann E.D., Gosling R.G., Sönksen P.H. Arterial wall compliance in diabetes // *Diabetic Med.* 1992. 9. 114–119.
10. Salonen R., Salonen J.T. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure. Kuopio ischaemic heart disease risk factor study // *Ann. Med.* 1991. 23. 23–27.
11. Arnett D.K., Tyroler H.A., Burke G. et al. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Arch. Intern. Med.* 1996. 156. (17). 1983–1989.
12. Lakka T.A., Salonen R., Kaplan G.A., Salonen J.T. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men // *Hypertension*. 1999. 34. 51–56.
13. Kawamoto R., Nobuyuki O., Ninomiya D., Nakamura S. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons // *Intern. Med.* 2008. 3. 143–149.
14. Rajala U., Päivänsalo M., Laakso M. et al. Associations of blood pressure with carotid intima-media thickness in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance // *J. Hum. Hypertens.* 2003. 17. 705–711.
15. Hu F.B., Stampfer M.J., Solomon C.G. et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up // *Arch. Intern. Med.* 2001. 161. 1717–1723.

16. Mak K.-H., Haffner S.M. Diabetes abolishes the gender gap in coronary heart disease // *Eur. Heart J.* 2003. 24. 1385–1386.
17. Henry R.M.A., Kostense P.J., Dekker J.M. *et al.* Carotid arterial remodeling. A maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: the Hoorn Study // *Stroke*. 2004. 35. 671–676.
18. Goraya T.Y., Leibson C.L., Palumbo P.J. *et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 40. 946–953.
19. Hayashi K., Handa H., Nagasaka S. *et al.* Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries // *J. Biomech.* 1980. 13. 175–184.
20. Katz A., Nambi S.S., Mather K. *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. 85. 2402–2410.
21. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R. *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 // *Am. J. Epidemiol.* 1997. 146. 483–494.
22. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. *et al.* The role of carotid artery intima-media thickness in predicting clinical coronary events // *Ann. Intern. Med.* 1998. 128. 262–269.
23. Golden S.H., Folsom A.R., Coresh J. *et al.* Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Diabetes*. 2002. 51. 3069–3076.
24. Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A. *et al.* Diabetes and progression of carotid atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. 23. 1035–1041.
25. Hanefeld M., Chiasson J.L., Koehler C. *et al.* Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance // *Stroke*. 2004. 35. 1073–1078.
26. Pfuetzner A., Marx N., Lubben G. *et al.* Improvement of cardiovascular markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 45. 1925–1931.
27. Beishizen E.D., van den Ree M., Jukema J.W. *et al.* Two-year statin therapy does not alter the progression of the intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease // *Diabetes Care*. 2004. 27. 2887–2892.
28. Kodama M., Yamasaki Y., Sakamoto K. *et al.* Antiplatelet drugs attenuate progression of intima-media thickness of the common carotid artery in patients with diabetes mellitus type 2 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. 25. 1299–1303.
29. Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M. *et al.* Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study // *Circulation*. 2003. 107. 2089–2095.
30. Emoto M., Nishizawa Y., Kawagishi T. *et al.* Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM // *Diabetes Care*. 1998. 21. 1178–1182.
31. Giannattasio C., Mancina G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment // *J. Hypertens.* 2002. 20. 1889–1899.
32. Benetos A., Safar M., Rudnicki A. *et al.* Pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent event after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function // *Circulation*. 1997. 96. 4254–4260.
33. Booth R.F.G., Martin J.F., Honey A.C. *et al.* Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation // *Atherosclerosis*. 1989. 76. 257–268.
34. Kong C., Elatrozy T., Anyaoku V. *et al.* Insulin resistance, cardiovascular risk factors and ultrasonically measured early arterial disease in normotensive type 2 diabetic subjects // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000. 16. 448–453.
35. Carr M.C., Hokanson J.E., Zambon A. *et al.* The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86. 2831–2837.
36. Deeb S.S., Zambon A., Carr M.C. *et al.* Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet // *J. Lipid Res.* 2003. 44. 1279–1286.
37. Alexander R.W. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective // *Hypertension*. 1995. 25. 155–161.
38. Sun P., Dwyer K.M., Bairey C.N. *et al.* Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness. A test of the «response to injury» hypothesis of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. 20. 2005–2010.
39. Rajala U., Pöivönsalo M., Laakso M. *et al.* Associations of blood pressure with carotid intima-media thickness in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance // *J. Hum. Hypertens.* 2003. 17. 705–711.
40. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study // *JAMA* 1979. 241. 2035–2038.

41. Eckel R.H., Wassef M., Chait A. et al. Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes // Circulation. 2002. 105. e138–e143.

42. De Angelis L., Millasseau S.C., Smith A. et al. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes // Hypertension. 2004. 44. 67–71.

STRUCTURAL CHANGES OF MAGISTRAL ARTERIES IN ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS: GENDER PECULIARITIES AND INFLUENCE OF BLOOD PRESSURE CONTROL

Rostislav Sergeevich KARPOV, Ol'ga Anatol'evna KOSHEL'SKAYA,
Irina Vladimirovna VINNITSKAYA

*Institute of Cardiology SB RAMS
634012, Tomsk, Kievskaya str., 111-a*

Objective: comparative estimation of the carotid arteries (CA) wall structure changes in the hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and without it during regular 12 months-long antihypertensive and hypoglycemic therapy in the absence of statins as well as assessment of significant determinants of “intima-media” thickening of CA wall. **Material and methods:** 69 patients with arterial hypertension (AH) without carbohydrate metabolism disorders (AH group) and 227 hypertensive patients with DM (AH + DM group) took part in this study. The data on 76 patients of the AH + DM group have been included into the prospective part of the investigation. Carotid “intima-media” thickness (IMT) has been evaluated with the ultrasound scanning; the indices of arterial compliance and stiffness have been calculated. Blood pressure (BP) was estimated by a 24-h recording. Plasma levels of the lipids, HbA1 and OUICKI index were estimated. **Findings:** Compared to the control group, there were no significant differences in IMT in hypertensive diabetic pts, whereas in the latter the mean values of carotid artery diameter and of distensibility index were significantly smaller. Among the hypertensive diabetic pts with thickening of the carotid wall, median values of diabetes duration in men were significant shorter than in women: 4 (3-7) vs 11(7-15) yrs. The stepwise multiple regression analysis revealed that IMT were independently and negatively associated with QUICKI index as well as with LDL/HDL and postprandial insulinemia only in hypertensive diabetic males, whereas in hypertensive diabetic females IMT was associated with renin activity, duration of diabetes, systolic BP-24h and age. In the course of perspective part of the study two groups have been revealed: patients with thickening of the carotid wall (Gr.1) and patients without it (Gr.2). Among patients of Gr.1 females prevailed, compared with Gr.2. In Gr.1 average increase in “intima-media” thickness was 0,08 mm per 1 year. In patients of Gr.1 we found control of systolic BP-24h and diastolic BP-night to be not strict. The decrease in systolic BP-24h was less than 7mm Hg with its levels being more than 134/80mm Hg at the end of the study despite taking adequate antihypertensive treatment. In females of Gr.1 there was tendency to an increase in carotid arterial stiffness. Patients of Gr.2 showed not only decrease in carotid intima-media thickness from 0,94±0,03 to 0,83±0,03mm but also significant decrease in internal diameters of carotid artery whereas any dynamic of internal diameter of CA was absent in Gr.1. In both groups there was the same control of glycemia and plasma lipids during the study period. Thus, our results suggest the existence of gender peculiarities of vessel remodeling in hypertensive diabetic patients and interrelations between insufficient BP control and increase in arterial stiffness in these patients with progression of subclinical atherosclerosis. Among hypertensive diabetic patients with sufficient glycemic control, progression of subclinical atherosclerosis was absent in case of marked decrease in systolic BP-24h and diastolic BP-night.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, carotid “intima-media” thickness, BP-24h, arterial stiffness.

*Karpov R.S. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, director, e-mail: tvk@cardio.tsu.ru
Koshel'skaya O.A. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher, e-mail: koshel@cardio.tsu.ru
Vinnitskaya I.V. – researcher, e-mail: Irina_khor@list.ru*