

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, И.В. Мухин<sup>1</sup>, В.Г. Гавриляк<sup>3</sup>, А.С. Дзюбан<sup>2</sup>, С.А. Коваль<sup>2</sup>, Е.Н. Чеботарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

<sup>3</sup>Санаторий «Ливадия», Крым, Российская Федерация

## ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ СИНТРОПИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Согласно современным научным взглядам, пациенты с сахарным диабетом (СД), а также сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или гипертонической болезнью (ГБ) относятся к категории очень высокого кардиоваскулярного риска [1]. Это обусловлено тем, что диабет ассоциируется с высокой вероятностью развития сердечнососудистых/цереброваскулярных осложнений [8].

Именно ИБС у 75% больных является причиной экстренных или плановых госпитализаций и у 80% пациентов - причиной фатальных исходов. По некоторым оценкам, частота сочетанного течения СД и ГБ превышает 70%, а частота СД, ИБС и ГБ у лиц с диабетическим анамнезом более 7 лет превосходит 90% [2].

Безболевая ишемия миокарда наблюдается у больных ИБС с СД значительно чаще, чем у недиабетических больных ИБС. Ее диагностируют у 20–35% пациентов с различными формами диабета [10–11].

Фактически каждый 2-ий - 3-ий пациент СД II типа с длительностью болезни более 5-7 лет относится или будет относиться в ближайшей перспективе к категории очень высокого риска, поскольку к этому моменту дебютирует/прогрессирует ИБС и артериальная гипертензия (ГБ, реноваскулярная, или нефрогенная гипертензия) [13].

Формирование общности патогенетических связей между, казалось бы, совершенно разнородными и несвязанными между собой заболеваниями (СД, ГБ, ИБС), приводит к развитию мультиморбидной кардио-диабетической патологии со своими, только ей присущими специфическими механизмами взаимного усугубления и прогрессирования [3]. Именно это и делает проблему кардиальной патологии при СД столь актуальной.

Современные кардио-, вазо-, нейро- и репротективные средства, широко применя-

емые в практике, зачастую недостаточно эффективны даже при их комбинированном приеме, поскольку их воздействие узконаправленно, или имеются существенные ограничения их использования в условиях коморбидности, поскольку далеко не всегда в спектр их действия попадают специфические механизмы кардио-диабетической синтропии.

Классические патогенетические механизмы развития сосудистого повреждения (глюкозотоксичность, перекисная активация и пр.) у диабетических пациентов принято рассматривать в рамках одной нозологии, вне связи, вне сцепки с сопутствующими или параллельно развивающимися заболеваниями, имеющими так же, как и диабет, целью – повреждение сосудов. До сих пор спорным моментом является соотношение/преобладание диабетических (микро- и макроангиопатических) и недиабетических (атеросклеротических и структурных изменений стенки самих артерий) механизмов поражения сосудов. Не ясно, за счет чего и как наличие гипертензивного синдрома привносит дополнительный негативный момент в процесс повреждения артерий.

В этой связи продолжают исследования, направленные на изучение патогенеза в условиях кардио-эндокринной синтропии и разработка возможности их коррекции/реверсии.

Расширение терапевтических возможностей по изучению механизмов, участвующих в коморбидных/мультиморбидных построениях, по-видимому, позволит более успешно проводить превентивно-лечебные мероприятия в контексте острых/хронических сосудистых осложнений такой патологии.

В последние годы в лечении пациентов с хро-

нической сосудистой кардио- и цереброваскулярной патологией активно используется методика интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ), обладающая комплексом кардио-, вазо-, нейро- и нефропротективных эффектов [4, 15].

Цель исследования заключалась в изучении общности патогенетических механизмов формирования синтропии в рамках мультиморбидной кардио-диабетической патологии и оценки возможностей комплексного воздействия на основные механизмы прогрессирования у больных СД II типа очень высокого кардиоваскулярного риска.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках плановой научно-исследовательской темы кафедры пропедевтической и внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького «Разработка, патогенетическое обоснование и внедрение методов липосомальной и адаптационной терапии в комплексном лечении монозологической и мультиморбидной патологической патологии» (№ УН 16.02.13).

Для достижения цели исследования в проект включено 126 больных очень высокого кардиоваскулярного риска, с наличием хронических форм ИБС, ГБ и СД II типа, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения и отделения кардиологии учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького с 2012 по 2018 годы. Группу контроля составили 30 практически условно здоровых лиц аналогичного пола и возраста без ИБС, ГБ и СД II типа.

После ознакомления с целями, задачами исследования, этапностью исследования, условиями проведения ИНБГТ, пациенты дали письменное добровольное согласие на участие в проекте. Пациентам была предоставлена полная информация о возможных и известных нежелательных эффектах медикаментозного лечения и гипокситерапии. Вся полученная информация заносилась в индивидуальную регистрационную форму. Оригиналы информированного согласия хранятся в историях болезни.

Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в две однотипные группы наблюдения. В 1-ю (основную) группу включено 60 (47,6%) пациентов, которым проводили общепринятое медикаментозное лечение ишемического, гипертензивного и диабетического синдромов в

сочетании с 20-ти дневными ежедневными 60-ти минутными сеансами ИНБГТ по стандартной методике (5+5+5) при помощи гипоксикаторов «ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия [5]. После окончания 20-ти дневного лечения ИНБГТ, на протяжении года проводили еще 4 амбулаторных курса гипокситерапии (ежеквартально) по 20 дней каждый в аналогичных режимах лечения. Медикаментозная терапия включала: ингибитор АПФ/сартан, антагонист кальция/нитрат, бета-адреноблокатор/ивабрадин, тиазидный/тиазидоподобный диуретик, статин/фибрат, дезагрегант, оральные противодиабетические препараты (назначение и коррекцию их проводил врач-эндокринолог). 66(52,4%) больных группы сравнения лечили аналогично, но без ИНБГТ.

Критериями включения в исследование были: хронические формы ИБС (стенокардия напряжения и/или безболевого ишемия миокарда), функциональный класс стенокардии напряжения (ФК) 1-2, ГБ 1-2 стадии и 1-2 степени, СД II типа средней тяжести в стадии суб- или компенсации без инсулина, ХСН 1-2 ФК по NYHA.

Критерии невключения: ФК стенокардии напряжения 3-4, большие СД II типа на инсулине, 1-ый тип СД, скрытая/явная диабетическая нефропатия, почечная недостаточность, вторичный характер гипертензии (на фоне диабетического поражения почек или ишемической болезни почек), непереносимость гипоксии, АГ 3 степени и 3 стадии, предшествующие хирургические вмешательства на коронарных артериях, перенесенный инфаркт миокарда и/или головного мозга.

Основная группа больных и группа сравнения были статистически однородными по возрасту ( $t=0,8$ ,  $p=0,64$ ), полу ( $\chi^2=2,1$ ,  $p=0,10$ ), длительности ишемического, гипертензивного и диабетического синдромов ( $t=0,3$ ,  $p=0,70$ ;  $t=1,3$ ,  $p=0,18$  и  $t=0,6$ ,  $p=0,52$  соответственно), стадии и степени ГБ ( $\chi^2=0,8$ ,  $p=0,11$  и  $\chi^2=1,3$ ,  $p=0,55$ ), стадии ХСН ( $\chi^2=0,3$ ,  $p=0,65$ ). Пациенты не различались от группы условно здоровых людей по возрасту ( $t=0,8$ ,  $p=0,56$ ) и полу ( $\chi^2=2,1$ ,  $p=0,11$ ).

Верификацию стенокардии, ее ФК и выявление безболевого ишемия миокарда осуществляли посредством ЭКГ покоя, холтеровского кардиомониторирования с лестничными пробами (кардиомониторы «Cardio Tens», «Meditech», Венгрия и «Кардиотехника»–04-АД-3(М), «Incant», Россия); велоэргометрии (велоэргометр «Ergometrics 900», «Jaeger», Германия), и/или (по показаниям) чреспищеводной электрокардиостимуляции (стимулятор «Servocard SC 100 T-Hellige», Германия). 19(15,1%) пациентам выполнена коронароангиоэнтерикулография

(ангиограф «Philips Integris 3000», Голландия), подтверждающая наличие гемодинамически значимых нарушений коронарного кровотока.

Для диагностики СД пользовались критериями Американской диабетической ассоциации (2013 г.) с учетом их обновлений (2017 г.) [12].

Стадию/степень ГБ определяли на основании дневника самоизмерения артериального давления (АД) и суточного мониторирования (кардиомонитор «Cardio Tens», «Meditech», Венгрия).

Содержание инсулина в сыворотке крови определяли при помощи набора Insulin Elisa KIT № 104-2935 производства компании DRG (США).

Для оценки инсулинорезистентности использовали метод гомеостатической модели (homeostasis model assessment - HOMA) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.

Исследование сывороточных концентраций интерлейкинов проводили с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) путем проведения твердофазового иммуноферментного анализа на анализаторе RT-2100С (Китай).

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe».

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови тромбксана А2 (ТхА2)

и оксида азота (NO). Сывороточную концентрацию ТхА2 определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ-56» (Россия).

Вязкость крови изучали при помощи универсального коагулографа/вискозиметра «Humaclot duo» (Германия), а агрегацию тромбоцитов – при помощи агрегометра «Biola» (Россия).

В исследовании выделяли 3 этапа: 1 – все лабораторные параметры определяли до лечения (исходные данные), 2 – через 20 дней (после окончания базового курса ИНБГТ), 3 – через год (на фоне поддерживающего лечения).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета лицензионной программы «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t). Сопоставление количественных показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показате-

Таблица 1.

Характеристика больных и здоровых, особенности течения ишемического, гипертензивного и диабетического синдромов

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)	
	1-я (n=60)	2-я (n=66)		
Средний возраст больных, (M±m, годы)	50,1±0,1	49,8±0,2	50,5±0,4	
Пол больных (мужчины/женщины), абс.	39/21	43/23	19/11	
ФК стенокардии напряжения:	- ФК 1	13(26,7%)	16(24,2%)	–
	- ФК 2	47(78,3%)	50(75,8%)	
Безболевая ишемия миокарда	24(40,0%)	27(40,9%)	–	
Стадия АГ:	- I	15(25,0%)	18(27,3%)	–
	- II	45(75,0%)	48(72,7%)	
Степень АГ:	- I	24(40,0%)	28(42,4%)	–
	- II	36(60,0%)	38(57,6%)	
Длительность стенокардии напряжения, (M±m, годы)	1,4±0,05	1,2±0,03	–	
Длительность безболевого ишемии миокарда, (M±m, годы)	0,8±0,01	0,9±0,02	–	
Длительность АГ, (M±m, годы)	10,2±0,08	9,8±0,02	–	
Длительность СД, (M±m, годы)	6,5±0,07	6,9±0,09	–	

телей определяли величину  $\chi^2$ . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из таблицы 1, группы больных были среднего возраста (в среднем 50 лет) с преобладанием мужчин в соотношении их с женщинами 7:1-8:1. Преобладали пациенты с ФК 2 стенокардии. До 40% больных имели безболевою ишемию миокарда, которая либо сочеталась с классической стенокардией напряжения, либо была обнаружена впервые при использовании инструментальных методов исследования.

Так же, среди пациентов преобладали лица со 2-ой стадией и 2-ой степенью ГБ. Следует отметить, что длительность гипертензивного синдрома существенно обгоняла во времени ишемический и диабетический синдромы. Исходя из представленных данных, гипертензивный синдром у больных в среднем дебютировал в 40-летнем возрасте, в то время как СД II типа - в 45 летнем, стенокардия напряжения в - 48-49 летнем, а безболевая ишемия миокарда - в 50 летнем. Мы допускаем, что безболевая ишемия миокарда могла существовать неопределенно долго, сочетаться или не сочетаться со стенокардией, в связи с чем, ее продолжительность оценить ретроспективно сложно.

Представленная «последовательность» возникновения «новых» заболеваний с течением времени указывает на своеобразный «временной патоморфоз» с присоединением вначале диабетического, а затем и ишемического синдромов на фоне продолжительного существования гипертензивного. Можно полагать, что гипертензивное ремоделирование артерий в сочетании с их атеросклеротическим поражением, явились иницилирующим этапом, лежащим в основе последующего «наслоения» стенокардитического синдрома и безболевой ишемии.

Как оказалось, у исследуемой категории больных имеет место умеренная гиперхолестеринемия и выраженная триглицеридемия. Анализ исходных параметров свидетельствует о наличии состояния инсулинорезистентности, что проявляется в статистически достоверном превышении уровня С-пептида (эндогенного инсулина) и индекса НОМА по отношению к здоровым лицам.

Полученные результаты свидетельствуют об активации системной воспалительной реакции, что проявляется в виде превышения сывороточных уровней цитокинов.

Так же у больных выявлены признаки гипер-

коагуляционного синдрома, который проявляется увеличением уровня фибриногена и вязкости крови на фоне достоверного повышения суммарного индекса агрегации тромбоцитов.

Анализ уровней тромбоксана А2 и оксида азота позволяет констатировать признаки дисфункции сосудистого эндотелия в виде гипертромбоксанемии и существенного снижения оксида азота.

Таким образом, у больных СД II типа очень высокого кардиоваскулярного риска установлена общность одновременно существующих нарушений (атеросклероз, высокий уровень тромбогенности, нарушения вазодилататорной функции эндотелия сосудов, системная воспалительная реакция, инсулинорезистентность), являющиеся совокупностью механизмов, обуславливающих очень высокий риск острых и хронических сосудистых осложнений.

На фоне 20-ти дневного лечения в обеих группах наблюдалось литическое понижение уровня общего холестерина крови. И только через год уровень холестерина уменьшился до концентрации, соответствующей уровню практически здоровых людей (табл. 2.).

Вместе с тем, целевой/должный уровень холестерина для больных ИБС (менее 4,5 ммоль/л) так достигнут и не был. Это важный момент, поскольку уровень холестерина для здоровых людей соответствует 5,0 ммоль/л, но вовсе не является нормальным для пациентов. При использовании средних терапевтических доз статинов темпы регрессии гиперхолестеринемии оказались недостаточными. С нашей точки зрения, это так же обусловлено более частым назначением фибратов по поводу изолированной гипертриглицеридемии, которые, как известно, оказывают весьма слабое воздействие на сывороточную концентрацию холестерина. Безусловно, статины являются приоритетными в назначении именно у такой категории больных, однако, при изолированной гипертриглицеридемии, приоритет отдают именно фибратам. Как известно степень снижения триглицеридемии при использовании статинов в средних терапевтических дозах (20-40 мг/сутки в расчете на аторвастатин) обычно не превышает 7-10%, в то время как фибраты позволяют понизить величину триглицеридов на 30-40%. Уровень триглицеридов в процессе годичного наблюдения во 2-ой группе имел лишь тенденцию к снижению, в то время как в 1-ой группе его уменьшение было более активным, а различия между группами по результатам годичного наблюдения составили 1,1 ммоль/л. При этом уровень триглицеридов через год был аналогичным уровню группы контроля. Из этого следует, что гипокситерапия,

Таблица 2.

Динамика лабораторных показателей у больных СД II типа очень высокого кардиоваскулярного риска до и после лечения

Показатели	Этапы обследования	Относительная разница между группами, %	Группы больных		Здоровые (n=30)
			1-я (n=60)	2-я (n=66)	
Общий холестерин (ммоль/л)	I	–	5,7±0,05*	5,8±0,01*	5,0±0,06
	II	0	5,8±0,04*	5,8±0,02*	
	III	0	5,2±0,03	5,2±0,04	
Триглицериды (ммоль/л)	I	–	3,8±0,05*	3,7±0,03*	1,1±0,04
	II	0	3,7±0,01*	3,7±0,02*	
	III	36,7	1,9±0,02* <sup>□</sup>	3,0±0,06*	
С-пептид, нг/мл	I	–	3,0±0,05*	3,1±0,08*	1,8±0,07
	II	3,3	2,9±0,02*	3,0±0,01*	
	III	21,4	2,2±0,06 <sup>◊</sup>	2,8±0,07*	
Индекс НОМА	I	–	3,0±0,05*	3,0±0,03*	2,1±0,04
	II	3,4	2,8±0,06	2,9±0,02*	
	III	11,1	2,4±0,02* <sup>□</sup>	2,7±0,04*	
Интерлейкин-6, пг/мл	I	–	4,6±0,06*	4,5±0,01*	2,8±0,03
	II	13,6	3,8±0,02* <sup>#</sup>	4,4±0,03*	
	III	16,7	3,5±0,03* <sup>◊</sup>	4,2±0,08*	
Интерлейкин-10, пг/мл	I	–	10,9±0,08*	10,7±0,09*	8,8±0,02
	II	9,0	9,1±0,04	10,0±0,06*	
	III	3,2	9,0±0,03	9,3±0,02*	
Фибриноген (M±m, г/л)	I	–	6,8±0,09*	6,9±0,08*	4,5±0,03
	II	4,2	7,1±0,05*	6,8±0,06*	
	III	6,8	5,5±0,03* <sup>◊</sup>	5,9±0,04*	
Вязкость крови, ед. вязкости	I	–	18,3±0,02*	18,0±0,04*	11,9±0,04
	II	1,1	19,1±0,03* <sup>#</sup>	18,1±0,01*	
	III	16,2	14,5±0,02* <sup>◊</sup>	17,3±0,03*	
Тромбоксан A2, нг/мл	I	–	20,1±0,08*	20,4±0,13*	10,3±0,06
	II	14,5	17,1±0,04* <sup>#</sup>	20,0±0,19*	
	III	8,6	14,8±0,10* <sup>◊□</sup>	16,2±0,07* <sup>◊□</sup>	
НО, мкмоль/л	I	–	2,5±0,05*	2,4±0,01*	6,4±0,03
	II	35,9	3,9±0,02* <sup>#</sup>	2,5±0,02*	
	III	45,2	4,2±0,04* <sup>◊□</sup>	2,3±0,03*	
Суммарный индекс агрегации тромбоцитов	I	–	4,9±0,02*	4,9±0,02*	3,0±0,04
	II	18,0	4,1±0,03*	5,0±0,03*	
	III	24,5	3,7±0,01 <sup>◊</sup>	4,9±0,06*	

Примечание. <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически значимы; <sup>#</sup> – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах лечения статистически значимы; <sup>◊</sup> – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах лечения статистически значимы; <sup>□</sup> – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах лечения статистически значимы.

как компонент комплексного лечения, потенцирует основные эффекты фибратов. Уменьшение С-пептида крови во 2-ой группе было более активным с разницей между группами через год 0,6 нг/мл. Аналогичная тенденция наблюдалась и с индексом НОМА. Оказалось, что гипокситерапия как компонент лечения, более интенсивно снижала уровни интерлейкина 6 (на 0,7 пг/мл) и 10 (на 0,3 пг/мл) в сравнении с группой сравнения (2-я группа). Вместе с тем, уровни цитокинов у больных через год так и не достигли целевых значений. Исходная гиперфибриногенемия уменьшалась не столь интенсивно, чем другие показатели. Так, в 1-ой группе через 20 дней она даже имела тенденцию к увеличению, однако через год, по итогам лечения, все же довольно интенсивно снизилась. Интенсивность этого снижения на 0,4 г/л была меньше, чем во 2-ой группе. Аналогичная закономерность имела место и для вязкости крови. Мы сочли важным дать здесь некоторые пояснения. Как известно, гипоксия вызывает дополнительный выброс эритроцитов и других форменных элементов крови из костного мозга на периферию, в связи с чем, такая реакция рассматривается как физиологическая и в классических учебниках физиологии рассматривается как «горная болезнь» [6]. Возникший транзиторный эритроцитоз как реакция на гипоксию обычно исчезает после прекращения воздействия гипоксии или после формирования адаптации к ней [7, 9]. Именно благодаря использованию гипокситерапии предполагается инициировать, вначале краткосрочную, а в последующем и долговременную адаптацию к гипоксии, что является важным с позиции кровообращения миокарда в условиях атеросклеротического ограничения кровотока по венечным артериям и с точки зрения периферического кровообращения при развитии диабетической микроангиопатии. Аналогичные изменения имели место и у наших больных, у которых в 20-му дню вначале происходило возрастание уровня фибриногена и вязкости крови, а в последующем, по мере проведения поддерживающих сеансов ИНБГТ и формирования постоянной адаптации, напротив, их снижение. Во 2-ой группе, напротив, не наблюдали реактивного увеличения вязкости и гиперфибриногенемии поскольку этим людям гипокситерапия не проводилась. Степень уменьшения у них концентрации фибриногена и вязкости оказалась меньше, чем в 1-ой.

Исходная гипертромбоксемия в процессе наблюдения в 1-ой группе сменилась статистически значимой регрессией величины показателя, причем активность снижения в этой группе опережала группу сравнения на 1,4 нг/мл. Сни-

жение данного показателя мы рассматриваем с позиции уменьшения риска тромботических событий [14]. Подтверждением сказанного является величина суммарного индекса агрегации тромбоцитов, которая в 1-ой группе довольно активно снизилась, а во 2-ой – осталась неизменно высокой. В отличие от 2-ой группы, в 1-ой на фоне ИНБГТ мы наблюдали устойчивый рост уровня оксида азота, а различия величины данного показателя к финалу исследования между группами составили 1,9 мкмоль/л.

Таблица 2 содержит так же и результаты, в которых помимо абсолютных изменений между группами наблюдения, представлена и относительная разница, выраженная в процентах, что дало возможность оценить, на сколько процентов одна величина отличалась от другой, (т.е. стала меньше или больше другой). Такой подход оказался более наглядным, чем анализ только абсолютных значений, поскольку более наглядно отражает динамику процесса. Как оказалось, различия концентрации общего холестерина между группами на 2-м и 3-ем этапах лечения отсутствовали. Напротив, если различия сывороточного уровня триглицеридов на 2-м этапе равнялись нулю, то на 3-ей составили 36,7%. Различия между группами при характеристике С пептида равнялись 3,3 и 21,4% соответственно на 2-м и 3-м этапах наблюдения. Индекс НОМА был на 3,4% меньше на 2-м этапе и на 11,1% - на 3-м в 1-ой группе по сравнению со 2-ой. Содержание интерлейкина 6 в ходе лечения в 1-ой группе стало на 13,6 и 16,7% соответственно меньше по сравнению со 2-ой группой, а концентрация интерлейкина 10 – на 4,2 и 6,8% соответственно. Уменьшился и уровень фибриногена в 1-ой группе на 4,2% (на 2-м) и 6,8% (на 3-м этапах) соответственно в сравнении со 2-ой группой. Содержание тромбоксана А2 в 1-ой группе на 2-м этапе снизилось по отношению ко 2-ой группе более активно – на 14,5%, тогда, как на 3-м этапе – лишь на 8,6%. Напротив, восстановление эндотелиальной функции сосудов по уровню оксида азота имело все возрастающий характер и по сравнению со 2-ой группой увеличилось вначале на 2-м этапе на 35,9%, а затем, на 3-м этапе - на 45,2% соответственно. Величина суммарного индекса агрегации, напротив, понизилась в 1-ой группе на 2-м и 3-м этапах – на 18,0 и 24,5% соответственно в сравнении со 2-ой группой наблюдения.

## Выводы

1. У больных СД II типа очень высокого кардиоваскулярного риска установлен комплекс взаимоусугубляющих и тесно взаимодействующих мультиморбидных патогенетических ме-

ханизмов, включающих умеренную гиперхолестеринемия, выраженную гипертриглицеридемию, инсулинорезистентность, активацию эндогенного воспаления, гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию, играющих главенствующую роль в возникновении/прогрессировании острых/хронических сосудистых осложнений.

2. Традиционное медикаментозное лечение было недостаточно эффективным по отношению к гиперхолестеринемии, толерантности тканей к инсулину, активности эндогенного воспаления, тромбогенности и утраченной эндотелиальной функции артерий.

3. Продолжительное комбинированное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение

расширило комплекс универсальных корригирующих возможностей по влиянию на синтропические патогенетические механизмы в условиях кардио-диабетической мультиморбидности, что позволило уменьшить абсолютный и относительный уровень триглицеридов, частично восстановить чувствительность тканей к эндогенному инсулину и эндотелиальную функцию сосудов, снизить активность системного воспаления и тромбогенность.

4. Гипокситерапия является патогенетическим направлением лечения больных СД II типа очень высокого риска, поскольку позволяет потенцировать эффекты медикаментозного лечения на базовые синтропические механизмы кардио-диабетической коморбидности.

---

*Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, И.В. Мухин<sup>1</sup>, В.Г. Гавриляк<sup>3</sup>, А.С. Дзюбан<sup>2</sup>, С.А. Коваль<sup>2</sup>, Е.Н. Чеботарева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

<sup>3</sup>Санаторий «Ливадия», Крым, Российская Федерация

#### **ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ СИНТРОПИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА**

В работе продемонстрирована общность новых механизмов патогенеза мультиморбидной кардио-эндокринной синтропии. Показано, что у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого кардиоваскулярного риска установлен комплекс механизмов, включающих умеренную гиперхолестеринемия, выраженную гипертриглицеридемию, инсулинорезистентность, активность эндогенного воспаления, гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию. Предложено включение в комплексную лечебную про-

грамму сеансов гипокситерапии, что расширило корригирующие возможности по влиянию на синтропические механизмы в условиях кардио-диабетической мультиморбидности, что позволило уменьшить уровень триглицеридов, инсулинорезистентность, активность системного воспаления, тромбогенность и частично восстановить эндотелиальную функцию артерий.

**Ключевые слова:** общность патогенетических механизмов, синтропия, сахарный диабет II типа, очень высокий кардиоваскулярный риск.

---

*G.A. Ignatenko<sup>1</sup>, I.V. Mukhin<sup>1</sup>, V.G. Gavrilyak<sup>3</sup>, A.S. Dzuban<sup>2</sup>, S.A. Koval<sup>2</sup>, E.N. Chebotareva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk national medical university, Donetsk

<sup>2</sup>Donetsk region clinical territorial medical association, Donetsk

<sup>3</sup>Health resort «Livadiya», Crimea, Russia<sup>3</sup>

#### **APPLICATION OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF SYNTHROPY FORMATION AND THEIR ADJUSTMENT IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES AND VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK**

In this work the application of new pathogenetic mechanisms of multimorbic cardio-endocrine synthropy is demonstrated. It is shown that in patients with type 2 diabetes mellitus and very high cardiovascular risk, a set of mechanisms is established, including moderate hypercholesterinemia, expressed hypertriglyceridemia, endogenous inflammatory activity, hypercoagulation and endothelial dysfunction. It was suggested to include in complex treatment hypoxic therapy sessions, which ex-

pand opportunities for the impact of synthropic mechanisms under condition of cardio-diabetic multimorbidity that enabled to decrease level of triglycerides, insulin resistance, endogenous inflammatory activity, hypercoagulation and partially restore the endothelium function of the arteries.

**Key words:** application of pathogenetic mechanisms, synthropy, diabetes mellitus, very high cardiovascular risk.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8 выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Принципы терапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией: учебное руководство. М.: Медицина; 2010. 34.
3. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск: РИО ИГ-МАПО; 2012. 283.
4. Братик А.В., Цыганова Т.Н. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 1: 12-18.
5. Коркушко О.В., Серебровська Т.В., Шатило В.Б. та інш. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині: методичні рекомендації. К.; 2010. 30.
6. Самойлов В.О., Максимов А.Л., Филиппова Е.Б., Королев Ю.Н., Голубев В.Н., Головина А.С., Савокина О.В., Лесова Е.М., Антоненкова Е.В., Мясников А.А., Кулешов В.И. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии. Вестник российской военно-медицинской академии. 2014; 4 (48): 158-163.
7. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Дужак Г.В., Писарук А.В., Асанов Э.О., Чеботарев Н.Д., Чижова В.П. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии. Журнал АМН України. 2009; 3: 488-499.
8. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Солдатова Г.С. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете: стандарты диагностики и лечения: учеб. пособие. Новосибирск: РИЦ НГУ; 2015: 40.
9. Калачев А.Г., Ельчанинова С.А., Филиппова А.Г. Использование длительных гипоксических тренировок для вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Вестник аритмологии. 2004; 35: 30-31.
10. Клинические «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2015; 1S: 1-112.
11. Абдрахманова А.И., Ослопова Ю.В., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Особая форма ишемической болезни сердца. Безболевого ишемия миокарда: учебное пособие. Казань: Казан. ун-т.; 2017. 106.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Diabetes Care. 2017; 40, Suppl. 1: 1-135.
13. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A., Dagogo-Jack S., DeFronzo R.A., Einhorn D., Fonseca V.A., Garber J.R., Garvey W.T., Grunberger G., Handelsman Y., Hirsch I.B., Jellinger P.S., McGill J.B., Mechanick J.I., Rosenblit P.D., Umpierrez G.E. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocr. Pract. 2017; 23 (2): 207-238.
14. Kumar A., Dey D., Kochhar R., Dubey D.K. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study. Ind. J. Aerospace Med. 2013; 57 (1): 28-36.
15. Hobbins L.G., Hunter S., Gaoua N., Girard O. Normobaric hypoxic conditioning to maximise weight-loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: A systematic review. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2017; 7: 12-14.

**REFERENCES**

1. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom / Pod redaktsiei I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Maiorova. 8 vypusk. M.: UP PRINT; 2017.
2. Ametov A.S., Demidova T.Yu. Printsipy terapii sakharnogo diabeta 2 tipa v sochetanii s arterial'noi gipertenziei: uchebnoe rukovodstvo. M.: Meditsina; 2010. 34.
3. Belyalov F.I. Lechenie vnutrennikh boleznei v usloviyakh komorbidnosti. Irkutsk: RIO IG-MAPO; 2012. 283.
4. Bratik A.V., Tsyganova T.N. Effektivnost' interval'noi gipoksicheskoi trenirovki v meditsine i sporte. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2013; 1: 12-18.
5. Korkushko O.V., Serebrovs'ka T.V., Shatilo V.B. ta insh. Vibir optimal'nikh rezhimiv dlya provedennya interval'nikh normobarichnikh gipoksichnikh trenuvan' u medichnii praktitsi ta sportivnii meditsini: metodichni rekomendatsii. K.; 2010. 30.
6. Samoylov V.O., Maksimov A.L., Filipova E.B., Korolev Y.N., Golubev V.N., Golovina A.S., Lesova E.M., Antonenkova E.V., Myasnikov A.A., Kuleshov V.I. Effect of interval hypoxic training on the functional state of human in the terms of hypoxic hypoxia. Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoj akademii. 2014; 4 (48): 158-163.
7. Korkushko O.V., Lishnevskaya V.Yu., Duzhak G.V., Pisaruk A.V., Asanov E.O., Chebotarev N.D., Chizhova V.P. Vozrastnye izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi i funktsional'nogo sostoyaniya endoteliya pod vliyaniem normobaricheskoi gipoksii. Zhurnal AMN Ukraini. 2009; 3: 488-499.
8. Klimontov V.V., Tyan N.V., Soldatova G.S. Ishemicheskaya bolezni' serdtsa pri sakharnom diabete: standarty diagnostiki i lecheniya: ucheb. posobie. Novosibirsk: RITs NGU; 2015: 40.
9. Kalachev A.G., El'chaninova S.A., Filippova A.G. Ispol'zovanie dlitel'nykh gipoksicheskikh trenirovok dlya vtorichnoi profilaktiki ishemicheskoi bolezni serdtsa. Vestnik aritmologii. 2004; 35: 30-31.
10. Klinicheskie «Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sa-arnym diabetom» (7-i vypusk). Pod redaktsiei I.I. Dedova, M.V. Shestakovo. Cakharnyi diabet. 2015; 1S: 1-112.
11. Abdrakhmanova A.I., Osloпова Yu.V., Amirov N.B., Saifulina G.B. Osobaya forma ishemicheskoi bolezni serdtsa. Bezbolevaya ishemiya miokarda: uchebnoe posobie. Kazan': Kazan. un-t.; 2017. 106.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Diabetes Care. 2017; 40, Suppl. 1: 1-135.
13. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A., Dagogo-Jack S., DeFronzo R.A., Einhorn D., Fonseca V.A., Garber J.R., Garvey W.T., Grunberger G., Handelsman Y., Hirsch I.B., Jellinger P.S., McGill J.B., Mechanick J.I., Rosenblit P.D., Umpierrez G.E. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocr. Pract. 2017; 23 (2): 207-238.
14. Kumar A., Dey D., Kochhar R., Dubey D.K. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study. Ind. J. Aerospace Med. 2013; 57 (1): 28-36.
15. Hobbins L.G., Hunter S., Gaoua N., Girard O. Normobaric hypoxic conditioning to maximise weight-loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: A systematic review. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2017; 7: 12-14.