

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

MODERN REPRESENTATIONS OF A LESION OF A VASCULAR BED AT SICK OF AN ARTERIAL HYPERTENSIA ON A BACKGROUND OF A DIABETES OF 2 TYPES

**V. Ovsyannikova
S. Kuznetsov
V. Zyzina**

Summary. Arterial hypertension is the main risk factor for the development of acute cardiovascular disease, leading to disability of the population and disability at a young age. The presence of diabetes in the patient leads to progression and deterioration of the clinical condition, as well as acute death. There are many theories and ideas about the damage of the vascular bed in these patients. In this review, current views of the vascular lesion are considered.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, endothelial dysfunction, diabetes mellitus, pulse wave velocity, metabolic therapy.

Овсянникова Вера Владимировна

Ассистент, БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж

Кузнецов Сергей Иванович

Д.м.н., профессор, БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж

Зязина Виктория Олеговна

К.м.н., БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж
vicky_88@inbox.ru

Аннотация. Артериальная гипертензия является основным фактором риска развития острой сердечно-сосудистой патологии, приводящей к инвалидизации населения и потери трудоспособности в молодом возрасте. Наличие у больного сахарного диабета приводит к прогрессированию и ухудшению клинического состояния, а также острому смертельному исходу. Существует много теорий и представлений о поражении сосудистого русла у данных больных. В данном обзоре рассматриваются современные представления поражения сосудистого русла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, дисфункция эндотелия, сахарный диабет, скорость пульсовой волны, метаболическая терапия.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет: современный взгляд на состояние проблемы и механизмы возникновения

Главная причина смертности населения в большинстве развитых стран мира в XXI веке все еще остается сердечно-сосудистой патологией (ССЗ), что говорит о «неинфекционной эпидемии» [11]. Ранняя утрата трудоспособности приводит к значимым денежным затратам со стороны государства, росту инвалидизации со стороны населения.

Одним из основных предикторов смертности от ССЗ является артериальная гипертензия (АГ). Сегодня в мире она носит характер пандемии и остается медико-социальной проблемой в области здравоохранения. Доказано многими центровыми исследованиями, что АГ — это важнейший фактор риска развития таких заболеваний, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, что определяет высокую инвалидизацию и летальность населения [4].

Международное общество по АГ в 2008 году опубликовало прогноз, где было показано, что к 2025 году АГ

станет ведущей причиной смерти и нетрудоспособности во всем мире [11].

Второй проблемой в развитии осложнений со стороны ССЗ является СД 2 типа. По определению Международного экспертного комитета по диагностике и классификации СД (1997 год) — это «группа метаболических (обменных) заболеваний, которые характеризуются гипергликемией, являющейся результатом дефекта секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов». В мире насчитывается примерно 187 млн. человек с не диагностированным СД. В случае если не будут приняты необходимые меры, уже к 2030 г. число людей с диабетом возрастет до 552 млн., а тех, кто находится в группе риска — до 398 млн. [3, 12].

Академиком И. И. Дедовым исследовалась заболеваемость СД 2 типа. В России она составляет более 9,74% от всего населения (12,7 млн. человек), где 90% — СД 2 типа [7, 12]. Основная причина смертность больных при СД 2 типа — ССЗ (ИМ — 54,7% и инсульт — 29%), причем она выше в 1,5–2 раза, чем у больных, которые не страдают СД 2 типа [7].

Сочетание СД 2 типа и АГ приводит к поражению эндотелия сосудистого русла, а оно в свою очередь к развитию ССЗ.

В 1980 году Furchgott R.F. и Zawadzki J.V. впервые высказали мнение о самостоятельной роли эндотелия в регуляции АД. Они обнаружили, что артерия самостоятельно меняет свой мышечный тонус в ответ на действие ацетилхолина без участия центральных механизмов (нейрогуморальных). Главная роль отводится эндотелиальным клеткам, которые представляют собой сердечно-сосудистый эндокринный орган со своими рецепторами и связанный с кровью и тканями.

Эндотелий — это тканевая структура, определяющая и регулирующая гемоваскулярный гомеостаз. Эндотелиоциты реагируют на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении, продуцируя биологически активные вещества, определяющие функцию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК), поддерживающие неадгезивность интимы, регулируя клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке [9].

Исследования доказали, что эндотелий — это активный орган, дисфункция которого приводит к развитию практически всех ССЗ, включая атеросклероз, АГ, ишемическую болезнь сердца и т.д. Выделяют три основных механизма реакции эндотелиальной клетки:

1. изменение скорости кровотока;
2. тромбоцитарные медиаторы (серотонин, тромбин, аденозиндифосфат);
3. циркулирующие и/или внутривеночные нейрогормоны (катехоламины, эндотелин, вазопрессин и др.).

Нейрогормоны и медиаторы действуют через специфические рецепторы, расположенные на поверхности эндотелия или через клеточную мембрану.

Основными функциями эндотелия сосудов являются:

1. высвобождение вазоактивных агентов: оксида азота (NO), эндотелина, ангиотензина I (АТI), простациклина, тромбоксана;
2. препятствие коагуляции и участие в фибринолизе: синтез простациклина и NO — естественных дезагрегантов, образование тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина, белка способного связать тромбин;
3. иммунная функция: представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов);
4. ферментативная активность; участие в регуляции роста ГМК: секреция эндотелиального фактора роста (ЭФР);

Развитие инсулинрезистентности при СД 2 типа приводит к повреждению сосудистой стенки. Проведенное исследование Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) показало, что формируется жесткость сосудистой стенки, а это главный предиктор развития АГ. Механизм заключается в формировании снижения эластичности сосудистой стенки, что приводит к риску развития АГ на 15% [7, 12].

Инсулин через рецепторы сосудистой стенки влияет на механизмы вазоконстрикции и вазодилатации. Воздействуя на рецептор сосудистой стенки IRS-1, он активирует фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназу В и инициирует эндотелиальную NO — синтазу, происходит синтез NO. Это способствует вазодилатации. В случае стимуляции синтеза эндотелина-1 через митоген-активированную протеинкиназу возникает вазоконстрикция. Таким образом, инсулин осуществляет баланс вазоконстрикции и вазодилатации сосудистой стенки.

Другим пусковым механизмом развития АГ при СД 2 типа является дисбаланс вегетативной нервной системы, где гиперлептинемия и гиперинсулинемия лежат в основе причин гиперсимпатикотонии.

У лиц, страдающих ожирением, формируется избирательная резистентность к лептину в аркуатных ядрах гипоталамуса, блокируется анорексигенный эффект лептина, но сохраняется чувствительность в вентромедиальных и дорсальных ядрах гипоталамуса, что активирует симпатическое влияние нервной системы организма [5]. Избыточная активация симпатической нервной системы повышает экспрессию генов, ответственных за синтез ангиотензиногена в жировой ткани. Происходит активация ренин-ангиотензиновой системы в почках.

Образующийся ангиотензин II (АТ II) обладает мощным вазоконстрикторным пептидом и, воздействуя на рецепторы ангиотензина 1, увеличивает экспрессию рецепторов SGLT2 в почках. Соответственно, повышается реабсорбция глюкозы и происходит задержка натрия [5].

Второе свойство АТ II в стимуляции выработки альдостерона в надпочечниках. Доказана прямая связь между сердечно-сосудистой смертностью и увеличением альдостерона в крови. Пациенты с СД 2 типа и высоким уровнем альдостерона имели на 10% выше риск смертности, чем больные с нормальным уровнем альдостерона [3].

Альдостерон, активируя NADPH-оксидазу, серинкиназу и перекисное окисление липидов, снижает биодоступность NO, модулирует экспрессию натриевых каналов на поверхности эндотелиальных клеток и способствует дальнейшему прогрессированию инсулинорезистентности [3].

Гипергликемия увеличивает образование продуктов, накапливающихся в сосудистой стенке. В зависимости от продолжительности существования СД 2 типа развивается атеросклероз и сосудистое ремоделирование [12]. Вырабатывается внеклеточный матрикс и пролиферируются гладкомышечные клетки, в результате чего формируется гипертрофия и ремоделирование, снижается эластичность соединительной ткани стенок артериол и увеличивается пульсовое давление.

Таким образом, современное понимание АГ на фоне СД 2 типа строится, как мультифакторное полигенное заболевание, являющееся следствием взаимодействия генетических факторов и факторов сопутствующей эндокринной патологии организма, прогрессирующих с возрастом и требующих пристального внимания со стороны медицинских работников с целью снижения развития данных процессов в организме.

Основными патогенетическими механизмами, реализующими действие триггерных факторов и приводящими к формированию АГ у больных СД 2 типа, служат гиперфункция симпатической нервной системы и дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Дисбаланс двух основных систем, регулирующих АД, приводит к функциональным и структурным патофизиологическим последствиям в организме пациента.

Функциональными последствиями активации симпатической нервной системы и РААС могут быть: дисфункция эндотелия, изменение функции клеточных мембран, инсулинорезистентность, констрикция артериол и вен, повышение пред- и постнагрузки функционально приводят к активации симпатической нервной системы и РААС у больных СД 2 типа. А это способствует развитию структурных изменений, которые проявляются ремоделированием ССС (гипертрофия миокарда, нарушение систолической и диастолической функции, жесткость сосудистой стенки).

Концепция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа

Суммарный индекс сердечно-сосудистых осложнений зависит от величины АД, который складывается из ССЗ, ассоциированных клинических состояний (куда входит СД 2 типа) и поражения органов-мишеней, в том числе сосудистой стенки [5].

Периферические сосуды сегодня рассматриваются в качестве главных органов-мишеней, поражение которых во многом определяет риск АГ и развития структурно-функциональных нарушений во всех отделах сосуди-

стого русла (от микроциркуляторного звена до крупных сосудов, в том числе аорты) [6].

Сосудистая стенка представляет собой активный орган со структурными компонентами: эндотелиальные, гладкомышечные клетки и фибробласты, способные улавливать изменения внутренней среды, интегрировать полученные сигналы, изменять собственную структуру и взаимодействовать, как единый сложный процесс [8].

Современными исследователями ремоделирование сосудов рассматривается как структурно-функциональная модификация, имеющая компенсаторно-приспособительный характер в ответ на гликированную среду и повышение АД [12]. Данный процесс проходит две последовательные стадии. Первая стадия обусловлена вазоконстрикцией из-за нарастания трансмурального давления и нейрогуморальной стимуляции. Вследствие чего сосуды изменяются функционально. Если процесс прогрессирует, то наступает морфологическая стадия, проявляющаяся уменьшением просвета сосуда за счет утолщения медиального слоя сосудистой стенки. Возникает ремоделирование сосудистой стенки за счет увеличения содержания коллагеновых волокон, гипертрофии гладкомышечных клеток с последующей дегенерацией и гиалинозом миоцитов. Стенка сосуда становится ригидной и это приводит к уменьшению диаметра просвета сосуда [8].

Известно, что при СД 2 типа поражаются сосуды малого диаметра. Под действием гликированной среды нарушается клеточный баланс, а это способствует активации ремоделирования сосуда, нарушаются гемодинамические условия.

Определено, что изменение гемодинамических условий запускает сосудистое ремоделирование. Скорость кровотока (напряжение сдвига), внутрисосудистое давление и давление окружающих тканей оказывают сильное влияние на сосудистую стенку. Они всегда возникают, если пациент страдает СД 2 типа и АГ.

СД 2 типа и АГ в своем сочетании являются патологическими процессами, развивающимися в мелких ветвях артерий. У таких больных в экстракраниальных отделах обнаруживается мышечно-эластическая гиперплазия интимы. На этих участках на фоне патологических состояний развивается фиброз, снижается эластичность тканей, нарушается механизм ауторегуляции мозгового кровообращения.

Исторически крупные артерии считались пассивными участниками транспорта и перераспределения крови. Недавние исследования показали, что крупные артерии являются самостоятельным функционирующим

органом, обеспечивающим не только перераспределение крови, но и смягчая пульсовую волну. Последний аспект обеспечивает поглощение энергии во время систолического компонента пульсового потока и уменьшение работы сердечной мышцы. Ряд зарубежных авторов называют крупные артерии сосудами «амортизирующего» типа. В последнее десятилетие все более широкое применение находит неинвазивный метод определения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) [8].

Роль АГ в сосудистом ремоделировании устанавливает практическую необходимость оценки эластичности сосудистой стенки в практике врача [10]. В литературе появились статьи, отражающие взаимосвязь повышения артериальной жесткости не только с АГ, но и ассоциированных с ней заболеваний и осложнений. Отмечено, что жесткость сосудистой стенки зависит от возраста человека, где на нее влияют уровень АД, масса тела, малоподвижный образ жизни. Каротидно-фemorальная СПВ является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых катастроф у больных АГ и в популяции в целом [8]. Жесткость стенки аорты является лучшим предиктором, чем отдельно взятый фактор риска.

В Японии предложен и используется метод регистрации плече-лодыжечной СПВ, которая коррелирует с аортальной СПВ [8]. Данный показатель зависит не только от жесткости сосудов, но и от уровня АД у больного в момент проведения исследования. Жесткость сосудистой стенки может быть оценена и путем контурного анализа пульсовой волны, явлений аугментации и амплификации давлений.

J. Asmar с соавт. изучали влияние метаболизма глюкозы на СПВ на каротидно-фemorальном сегменте у пациентов с АГ, не принимавших гипотензивную терапию, но имеющих повышенный индекс окружности талии/окружность бедер. По данным этого исследования, более высокая СПВ определялась у пациентов с СД 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе в сравнении с пациентами с нормальным уровнем глюкозы. Также они продемонстрировали прямую корреляционную связь между СПВ и уровнем гликемии [8].

По данным Susuki E. у пациентов с СД жесткость артериальной стенки связана с уменьшенным объемом крови, поступающим в измененные артерии нижних конечностей [12].

Прогностическое значение жесткости каротидной артерии как предиктора ССС и смертности от других причин у пациентов с терминальной почечной недостаточностью было изучено J. Blacher и соавт. Полученные ими данные выявили два ведущих фактора-предиктора смертности как от общих причин, так и сердечно-сосу-

дистых осложнений. Ими были увеличение жесткости каротидной артерии и уменьшение диастолического АД. Они выявили прямую корреляционную связь между СПВ на каротидно-фemorальном сегменте и уровнем гомоцистеина в плазме. Эта связь сохранялась после поправок на уровень систолического АД и возраста пациентов с АГ.

J. Blacher и соавт. в когортном исследовании у пациентов с эссенциальной АГ с атеросклеротическим поражением сосудов или без него анализировали изменения СПВ на аорте как маркера сердечно-сосудистого риска. Результаты этого исследования показали стабильно высокие значения каротидно-фemorальной СПВ при сердечно-сосудистых осложнениях — ИМ, ишемической болезни сердца, инсульте. СПВ на аорте является более значительным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем концентрация креатинина в плазме крови, гипертрофия ЛЖ и уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Даже после влияния возраста значение СПВ на аорте остается лучшим прогностическим предиктором сердечно-сосудистой смертности. Оптимальным значением СПВ, которое используется как диагностический тест и на основании которого определяется высокий риск сердечно-сосудистой смертности в течение 10 лет, является 12 м/с. Это значение СПВ на каротидно-фemorальном сегменте четко ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов и является мощным маркером и предиктором кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ [8].

P. Lantelme описал увеличение СПВ у лиц с АГ на каротидно-фemorальном сегменте ровно на четверть в сравнении с пациентами, имеющими более низкие значения АД при АГ и показал прямую связь между увеличением ЧСС и повышением СПВ [8]. Показано прогностическое значение оценки СПВ при сердечно-сосудистых заболеваниях [8].

Снижение эластичности артерий сопровождается уменьшением растяжимости этих сосудов, что при высоком АД меняет реакцию на гемодинамический удар. Нарушается растяжимость крупных артерий, осуществляющих транспортную функцию, а это ведет к патологическим изменениям со стороны сердечного (коронарного) круга кровообращения.

Структурное ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа, как предиктор сердечно-сосудистой смертности

С совершенствованием эхокардиографии (Эхо-КГ) исследования показали, что ЛЖ гипертрофируется, т.е. происходит утолщение его стенки. Это сопровождается нарастанием массы миокарда. Природа ремоделиро-

вания при АГ на фоне СД 2 типа неоднородна: с одной стороны — это ответ на повреждающую преднагрузку, а с другой стороны — это нейрогуморальное опосредованное нарушение клеточного ионотранспорта. Главная роль отводится гиперинсулинемии, активации системы РААС, симпатoadреналовой системы.

В процесс ремоделирования вовлекаются все виды клеток миокарда: миоциты, интерстициальные клетки, сосудистый эндотелий и иммунные клетки. На ранних стадиях увеличивается диаметр кардиомиоцитов, число миофибрилл, митохондрий. В более поздних стадиях изменяется клеточная организация и форма кардиомиоцитов, что приводит к утрате сократительной способности миокарда в полном объеме. В миокарде увеличивается содержание коллагена и фиброзной ткани. Гипергликемия и ангиотензин способствуют пролиферации фибробластов.

При наличии АГ и СД 2 типа отмечается диффузное поражение кардиомиоцитов и связующих тканей, что, по мнению ряда авторов, приводит к возрастанию жесткости стенок ЛЖ (потеря эластичности), развитием диастолической дисфункции ЛЖ за счет увеличения коллагена в миокарде. Это сочетается с нарушением функции сердечной мышцы.

Внимание многих ученых в последние годы привлекает изучение механизмов развития диастолической дисфункции миокарда ЛЖ при различных ССЗ с манифестацией их в диастолическую сердечную недостаточность [1], что требует своевременной их коррекции с позиции патогенеза. Существует глубокая патогенетическая взаимосвязь нарушения диастолической функции миокарда с гипертрофией, фиброзом, гибернацией, ишемией миокарда, гипергликемией [1].

Диастолическая функция — совокупность миокардиальных, биохимических и биомеханических процессов, происходящих в диастолу, определяющих потенциальную способность миокарда к диастолическому наполнению. Диастолическая дисфункция — неспособность ЛЖ принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии и в легочных венах. При этом расслабление происходит замедленно или отсрочено [1, 2].

Диастолическая дисфункция миокарда у больных с АГ на фоне СД 2 типа является прогностически важным фактором [2]. Выделяют три основных типа нарушения диастолической функции ЛЖ — гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный [1]. Последний имеет наихудший прогноз у больных с АГ на фоне СД 2 типа. Рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ является важнейшим предиктором сер-

дечно-сосудистой смертности и ремоделирования миокарда [2].

Диастолическая функция ЛЖ исследуется методом импульсно-волновой доплерэхокардиографии по спектру трансмитрального диастолического потока [1]. Определяется скорость раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, отношение скорости раннего и позднего диастолического давления, характеризующее структуру диастолического наполнения ЛЖ. Исследуется скорость кровотока в систолу левого предсердия А, интеграл скорости кровотока раннего диастолического наполнения — Е. В качестве основных критериев используется соотношение Е/А, время замедления раннего трансмитрального потока — IVRT, пиковая скорость волн Е и А. Определяется время изоволюмического расслабления ЛЖ — DTe. По общепринятым критериям с учетом возрастных норм определяют типы диастолической дисфункции ЛЖ: с замедлением релаксации ($E/A < 0,9$) и рестриктивный ($E/A > 2$) [1].

Доказана корреляционная связь между диастолической дисфункцией сердца и максимальным потреблением кислорода миокардом в покое и при нагрузке [2]. По современным представлениям, патогенетический механизм нарушения диастолического расслабления ЛЖ выглядит следующим образом: недостаточное обеспечение миокарда кислородом обуславливает возникновение дефицита макроэргических соединений, что, в свою очередь, приводит к замедлению процесса раннего диастолического расслабления (DTe) [1].

Указанные изменения отражаются на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу: вследствие более медленного, чем обычно, снижения давления в камере ЛЖ момент, когда уровни давления между желудочком и предсердием сравниваются, достигается позже. Это приводит к увеличению продолжительности периода изометрического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT) [1].

В ходе обследования диастолической функции ЛЖ у больных с АГ на фоне СД 2 типа, вне зависимости от вариантов развития, выявляются ее нарушение в виде достоверного увеличения времени изоволюмического расслабления и изменения трансмитрального диастолического потока. Отмечается взаимосвязь спектра трансмитрального диастолического потока с объемными показателями и сократимостью ЛЖ [2].

Выводы. Современные представления поражения сосудистого русла остаются актуальными, вопросы раннего выявления нарушений диастолической функции ЛЖ, увеличения скорости пульсовой волны, данные которых использовать для лечения АГ на фоне СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин М.Н., Гришин А. М., Петрова О. А. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса // Кардиология. — 2017. — Т. 57, № 2. — С. 40–45.
2. Алехин, М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М. Н. Алехин. — М.: Видар, 2012. — 88 с.
3. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа [Текст]: проблемы и решения / А. С. Аметов. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 704 с.
4. Артериальная гипертензия [Текст] / под ред. В. Зидека, пер. с нем.; под ред. Д. А. Аничкова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 206 с.
5. Артериальная гипертензия [Текст]: руководство / под ред. Р. Г. Оганова; ВНОК, Гос. НИЦ профилактик. мед. росмедтехнологий. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 192 с.
6. Гиляревский, С. Р. Роль трехкомпонентного антигипертензивного препарата в усовершенствовании лечения артериальной гипертензии [Текст] / С. Р. Гиляревский // Кардиология. — 2017. — № 2. — С. 62–67.
7. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: клиническое руководство / И.И. Дедов, М.В Шестакова -М.: Медицинское информационное агентство, — 2006–344 с.
8. Корнева, В. А. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторинге артериального давления [Текст] / В. А. Корнева, Т. Ю. Кузнецова // Терапевтический архив. — 2016. — № 9. — С. 119–124.
9. Кошелева, Н. Клиническое значение жесткости артериальной стенки у больных после инфаркта миокарда [Текст] / Н. Кошелева, Т. Ермакова, А. Ребров // Врач. — 2015. — № 3. — С. 16–19
10. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны [Текст] / С. В. Недогада [и др.] // Кардиология. — 2017. — № 3. — С. 31–38.
11. Чазова И.Е., Ощепкова Е. В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Издание: Вестник Российской Академии медицинских наук 2013.
12. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009–1072 с.

© Овсянникова Вера Владимировна, Кузнецов Сергей Иванович,

Зязина Виктория Олеговна (vicky_88@inbox.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Воронежская областная клиническая больница № 1