

На правах рукописи

Дервянченко Мария Владимировна

**Клинико-патогенетические особенности кардиоренальных
взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с
ожирением, сахарным диабетом 2 типа**

14.01.04 – Внутренние болезни

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Волгоград – 2020

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Стаценко Михаил Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Терентьев Владимир Петрович**, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Лямина Надежда Павловна, заведующий отделом медицинской реабилитации Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Куницына Марина Алексеевна, заведующий областным медицинским эндокринологическим центром ГУЗ «ОКБ» г. Саратова, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Ведущая организация: **федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, на сайте организации www.volgmed.ru, с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.008.10,
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования поражения почек (Constantino M.I. et al., 2013; Оганов Р.Г., 2015; Бойцов С.А. и соавт., 2018; Чазова И.Е. и соавт., 2019; Williams B. et al., 2018; Батюшин М.М. и соавт., 2009; Kuhlmann U. et al., 2009, Галушкин А.А. и соавт., 2013). В современном обществе сохраняется значительная распространенность АГ - 30-45% среди взрослого населения по данным зарубежных исследований и около 43% по данным российских исследований (Бойцов С.А. и соавт., 2014; Lim S.S. et al., 2012; Шальнова С.А. и соавт., 2017; Чазова И.Е. и соавт., 2019; Williams B. et al., 2018). Встречаемость АГ при сочетании ее с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа значительно возрастает. Так среди больных с ожирением частота встречаемости АГ колеблется от 30 до 100% (Нестеров Ю.И. и соавт., 2008; Недогода С.В. и соавт., 2014; Mancusi C. et al., 2017; Lu S. et al., 2019; Price A.J. et al., 2018). Не менее 60% пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа имеют АГ (Nilsson P.M. et al., 2011; Казымов М.С. и соавт., 2009; Price A.J. et al., 2018).

Ожирение и СД 2 типа – две патогенетически взаимосвязанные между собой пандемии 21 века, наиболее часто встречающиеся терапевтические нозологии, приводящие к развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) (World Health Organization Media Centre, 2013; Hall M.E. et al, 2014; Шляхто Е.В. и соавт., 2017; Farag Y.M., Gaballa M.R., 2011; Шестакова М.В., Дедов И.И., 2009, Яркова Н.А. и соавт., 2014; Дедов И.И. и соавт., 2019, Чесникова А.И. и соавт., 2016; Волошинова Е.В. и соавт, 2018). Так при ожирении распространенность ХБП составляет от 6,5 до 20,5% (Garofalo C. et al., 2017; Fouad M. et al., 2016; Arinsoy T. et al., 2016). На долю СД 2 типа по данным литературы приходится в среднем 26-35 % всех случаев ХБП (Tannor E.K. et al., 2019; Goro K.K. et al., 2019, Arnal L.M.L. et al., 2010; Яркова Н.А. и соавт., 2014; Бибков Б.Т., Томилина Н.А., 2014). С другой стороны, ожирение и СД 2 типа являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Шляхто Е.В. и соавт., 2017; Cosentino F, et al., 2019, Бойцов, С.А. и соавт., 2018; Чумакова Г.А. и соавт., 2018; Гриценко О.В. и соавт., 2019; GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017; Neeland I. et al., 2018; Zarzour A. et al., 2018). СД 2 типа повышает сердечно-сосудистый риск у мужчин в два раза, а у женщин — в три раза, в то время как наличие АГ дополнительно увеличивает риск четырёхкратно у лиц с СД (Mogensen С.Е., 2003). Наличие СД 2 типа автоматически распределяет пациента в группу высокого или очень высокого риска по сердечно-сосудистым осложнениям (Чазова И.Е. и соавт., 2019).

Высокий сочетанный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений обуславливает неблагоприятный прогноз среди пациентов с АГ и ожирением, СД 2 типа (Моисеев В.С. и соавт., 2014). Это связано как с общностью патогенетических механизмов поражения сердца, почек и сосудов у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа: нейрогормональной активацией, дисфункцией эндотелия, активацией провоспалительных цитокинов, гиперурикемией, нарушениями микроциркуляции, снижением эластичности магистральных сосудов, так и дополнительными механизмами, присущими ожирению, СД 2 типа – висцеральным ожирением, липо- и глюкозотоксичностью, инсулинорезистентностью (ИР). Поэтому изучение клинико-патогенетических особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с

ожирением, СД 2 типа представляет собой важную задачу для практического здравоохранения.

В настоящее время большое внимание в развитии поражения органов-мишеней отводят эндотелию. Он признан одним из основных гомеостатических органов, регулирующим тонус и структуру сосудов (Versari D. et al., 2009). В физиологических условиях существует сбалансированная продукция вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов (Puddu P. et al., 2000). При АГ, ожирении, СД 2 типа происходит нарушение баланса, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции в виде снижения биодоступности оксида азота (NO), повышения экскреции эндотелиальными клетками мощного вазоконстриктора эндотелина-1 –ЭТ-1 (Tomicc M. et al., 2008; Brunner H. et al., 2005). При сочетании АГ и ожирения, СД 2 типа степень выраженности дисфункции эндотелия увеличивается, что приводит к формированию нарушений на уровне микро- и макрососудистого русла (Krentz A.J. et al., 2007; Беленков Ю.Н. и соавт., 2012; Levy B.I., 2001; Struijker Boudier H.A.J., 200; Хрипун И.А. и соавт., 2016). Эти изменения в сочетании с хроническим воспалением и дисбалансом вегетативной нервной регуляции формируют снижение эластичности магистральных артерий, нарушения суточного профиля артериального давления (АД) и центрального аортального давления (ЦАД) у больных АГ и ожирением, СД 2 типа (Gómez-Vano N. et al., 2016; Thethi T.K. et al., 2015; Ding W. et al., 2011; Lohmeier T.E., Piescu R., 2013; Townsend R.R., 2017; Han W. et al., 2017; Oh J. et al., 2017; Tsai W.C. et al., 2007; Kalaitzidis R.G. et al., 2015; Лямина Н.П. и соавт., 2018).

Дополнительное повреждающее действие на структурно-функциональные параметры сердца, почек и функциональное состояние сосудов оказывают липиды, глюкоза, висцеральное ожирение и ИР (Stepień M. et al., 2014; Masuo K. et al., 2010; Chen H. et al., 2015; Zhang C. et al., 2013; Hall J.E. et al., 2010; Драпкина О.М. и соавт., 2010). Указанные патогенетические механизмы приводят к формированию хронического кардиоренального синдрома (Ronco C. et al., 2008; Ronco C. et al., 2010; Ronco C. et al., 2019; Niizuma S. et al., 2017; Rangaswami J. et al., 2019). Они могут вызывать дополнительные неблагоприятные последствия у больных с АГ, усиливая апоптоз кардиомиоцитов и нефронов, способствуя ремоделированию миокарда, почек, сосудов, приводя к прогрессированию кардиоренального синдрома и в конечном итоге - формированию фиброза органов-мишеней (Frustaci A. et al., 2000; Sanchez-Nino M.D. et al., 2010; Morgado-Pascual J.L. et al., 2018; Murdaca G. et al., 2016; Bäckdahl L. et al., 2009; Ruiz-Andres O. et al., 2016; Keating S.T., El-Osta A., 2013; Kaushik P., Anderson J.T., 2016; Ling C., Ronn T., 2016).

Комплексные данные о патогенетической роли эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, вегетативной дисрегуляции, висцерального ожирения, липо-, глюкозотоксичности и ИР в развитии АГ и поражении органов мишеней: сердца, почек, сосудов у больных с сопутствующим ожирением, СД 2 типа в настоящее время отсутствуют. Не определены особенности кардиоренальных взаимоотношений у этих категорий пациентов, а также патогенетический вклад эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, вегетативной дисрегуляции, висцерального ожирения, липо-, глюкозотоксичности и ИР в их формирование.

Хотя стратегии ведения больных с АГ разработаны и доступны (Чазова И.Е. и соавт., 2019; Williams B. et al., 2018), следует помнить, что лечение таких пациентов должно быть индивидуализированным. Можно предположить, что улучшение эндотелиальной функции будет способствовать прерыванию многих звеньев патогенеза АГ, таких как микроциркуляторные нарушения, снижение эластичности магистральных артерий, изменения суточного профиля АД и ЦАД, хроническое системное воспаление, вегетативная дисрегуляция. Это будет приводить к замедлению прогрессирования поражения органов-мишеней.

Согласно рекомендациям по лечению больных АГ высокого и очень высокого риска, необходимо назначение комбинированной антигипертензивной терапии (Чазова И.Е. и соавт., 2019; Williams B. et al., 2018). С целью нефропротекции один из препаратов должен блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартаны) (Чазова И.Е. и соавт., 2019; Williams B. et al., 2018). При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением, СД 2 типа необходимо учитывать их влияние на вес пациентов при длительном лечении (Шляхто Е.В. и соавт., 2017; Баранова Е.И., Полякова Е.А., 2016). Нужно обращать внимание не только на способность препарата к снижению уровня АД, но и возможность максимальной кардио-нефропротекции, а также метаболическую нейтральность и влияние на ИР (Чазова И.Е. и соавт., 2019; Williams B. et al., 2018; Недогода С.В. и соавт., 2015.; Дедов И.И. и соавт., 2019; Шальнова С.А. и соавт, 2016; Лямина Н.П., Наливаева А.В., 2016; Конради А.О. и соавт, 2020).

На данный момент не разработаны алгоритмы дифференцированного применения комбинаций антигипертензивных препаратов – «иАПФ + антагонист кальция» или «иАПФ + тиазидоподобный диуретик» в зависимости от выявленных особенностей их воздействия на эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, изменения суточного профиля АД и ЦАД, хроническое системное воспаление, вегетативную дисрегуляцию, активность висцерального ожирения, липо-, глюкозотоксичность, ИР у больных АГ и сопутствующим ожирением, СД 2 типа.

Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также оптимизировать выбор антигипертензивной терапии в указанной группе пациентов.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинического статуса, структурно-функционального состояния сердца и почек у пациентов с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.
2. Оценить сочетанный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ожирением, СД 2 типа.
3. Изучить особенности вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, ИР у больных с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также оценить взаимоотношения между изучаемыми параметрами и структурно-функциональным состоянием сердца, почек.

4. Оценить патогенетический вклад вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, нарушений липидного, углеводного обменов, ИР в формировании структурно-функциональных изменений сердца, почек у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.
5. Выявить особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.
6. Изучить особенности влияния комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, показатели микроциркуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР, а также параметры качества жизни у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.
7. Разработать алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в зависимости от их влияния на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, суточный профиль АД и ЦАД, хроническое системное воспаление, висцеральное ожирение, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР.

Научная новизна

Впервые изучены особенности структурно-функционального состояния сердца и почек в их взаимосвязи с особенностями вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, ИР у больных с АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Впервые выявлены особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в их взаимосвязи с особенностями вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, ИР.

Впервые определены прогностические факторы формирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии (АУ) у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Впервые изучены патогенетические особенности АГ у больных с ожирением и/или СД 2 типа с анализом вклада вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, нарушений липидного, углеводного обменов, ИР в формировании структурно-функциональных изменений сердца, почек у этой категории больных.

Впервые проведен сравнительный анализ влияния комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, показатели микроциркуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР, а также параметры качества жизни у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Впервые разработан алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в зависимости от их влияния на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, суточный профиль АД и ЦАД, хроническое системное воспаление, висцеральное ожирение, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования изучены клиничко-патогенетические особенности формирования нарушений структурно-функционального состояния сердца и почек, кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в их взаимосвязи с особенностями вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, ИР.

При оценке клинического статуса пациентов с АГ и/или СД 2 типа рекомендовано не только рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) для определения наличия или отсутствия ожирения, но и измерять окружность талии и бедер (ОТ и ОБ), а также процент висцерального жира в организме с целью раннего выявления признаков абдоминального и висцерального ожирения.

При анализе структурных изменений почек по данным ультразвукового исследования (УЗИ) рекомендовано оценивать размеры почек из трех позиций, включая не только длину и ширину, но и толщину почек с обязательным расчетом кортикального индекса (КИ).

Больным с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа важна комплексная оценка функции почек (СКФ, АУ, β 2-микроглобулины), так как процессы дисфункции клубочков и канальцев протекают параллельно.

В работе впервые проводился одномоментный анализ всех трех компонентов функции эндотелия: сывороточного, мочевого и сосудистого. С целью ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа рекомендован анализ концентрации ЭТ-1 и метаболитов NO сыворотки крови. В связи с высокой вариабельностью (от 50 до 100%) мочевого компонента функции эндотелия и сложности интерпретации полученных данных не целесообразно использовать определение ЭТ-1 и метаболитов NO в моче в рутинной практике. Для оценки сосудистого компонента эндотелиальной функции рекомендовано проведение окклюзионной пробы

с последующим анализом типа микроциркуляции и изменения скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (СРПВ м.).

Отмечена необходимость оценки параметров вегетативной регуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления (высококочувствительный С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), адипокинового статуса (лептин, адипонектин), липотоксичности, глюкозотоксичности, ИР для выявления поражения органов-мишеней (сердца, почек) у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа.

Разработаны прогностические модели формирования ГЛЖ, снижения СКФ и АУ у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Предложен алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «энналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в зависимости от их влияния на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, суточный профиль АД и ЦАД, хроническое системное воспаление, висцеральное ожирение, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмена, ИР.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из теоретического и экспериментального этапов. Теоретический этап исследования был посвящен сбору и анализу литературных данных, изучающих клинко-патогенетические особенности и кардиоренальные взаимоотношения у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также органопротективное действие различных комбинаций антигипертензивной терапии в указанных группах пациентов. В ходе экспериментального этапа проведена оценка клинического статуса, состояния органов-мишеней, анализ сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ, а также сопоставление эффективности двух комбинаций антигипертензивной терапии среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа. Планирование и проведение экспериментальной части исследования базировалось на принципах биоэтики и надлежащей клинической практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа статистически значимо чаще встречаются лица с концентрической и эксцентрической ГЛЖ (КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ) - суммарно 21,5 vs 53,3 vs 86,5 vs 52,0 % в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно) и нарушением диастолической функции ЛЖ - 67,2 vs 83,1 vs 95,2 vs 91,3% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно.
2. При присоединении к АГ ожирения и СД 2 типа достоверно возрастают линейные размеры почек, ухудшаются структурные показатели по данным УЗИ в сравнении с больными «изолированной» АГ. Однако в группе лиц с сочетанием АГ и СД 2 типа без ожирения отмечены статистически значимое снижение толщины почек и КИ (37 [36,0; 41,5] vs 53 [50,0; 58,0] мм и 1,36

[1,34; 1,49] vs 2,0 [1,82; 2,28] у.е. соответственно) в сравнении с лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа.

3. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа ухудшается функциональное состояние почек в виде достоверного снижения СКФ (70,0 [62,8; 88,0] vs 70,6 [60,0; 86,0] vs 62,5 [54,8; 70,3] vs 64,0 [58,0; 74,0] мл/мин/1,73 м² в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно), концентрационной функции почек, нарастания уровня АУ (21,3 [7,2; 64,6] vs 53,2 [13,0; 131,3] 223,4 vs [99,4; 318,2] vs 217,9 [88,9; 397,4] мг/г в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).

4. Среди лиц с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа достоверно больше процент лиц высокого и очень высокого сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений (суммарно 17,1 vs 20,6 vs 55,2 vs 58,1% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).

5. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа происходят статистически значимые ухудшения показателей вегетативной регуляции, эндотелиальной функции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, ИР, взаимосвязанные с прогрессированием нарушений структурно-функциональных параметров сердца и почек.

6. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа заключаются в параллельном снижении структуры и функции сердца и почек в первую очередь за счет прогрессирования диастолической дисфункции, роста индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и уровня β2-микроглобулинов, КИ и снижения СКФ.

7. Патогенетические особенности формирования структурно-функциональных нарушений сердца у пациентов с АГ и ожирением и/или СД 2 типа определяются степенью выраженности ИР, в то время как изменения структуры и функции почек сопряжены не только с выраженностью ИР, но и с тяжестью эндотелиальной дисфункции, изменениями суточного профиля ЦАД.

8. Разработанный алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» позволяет персонализировать терапию в зависимости от ее влияния на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, суточный профиль АД и ЦАД, хроническое системное воспаление, висцеральное ожирение, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным числом наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам изучаемых групп, использованием современных методов лабораторной, инструментальной диагностики, а также методов статистической обработки данных. Основные положения диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов и обсуждены на региональных, всероссийских и международных конференциях, конгрессах, форумах и съездах: I Международном научно-образовательном форуме молодых кардиологов (Самара, 2012), Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2012; Амстердам 2013), IV, V съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2015,

2017), XIV Европейском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2015) - работа заняла III место в конкурсе молодых ученых, симпозиуме международного общества по атеросклерозу (Санкт-Петербург, 2016), IX, X, XI, XII, XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (2015, 2016, 2017, 2018, 2019), V, VI, VII международном форуме «Российские дни сердца» (2017, 2018, 2019), XVII Европейском конгрессе внутренней медицины (Висбаден, 2018), межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2018), Всероссийском форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Кемерово, 2018, Астрахань 2019), I, II, III Всероссийской конференции молодых терапевтов Российского научно-медицинского общества терапевтов (Москва 2017, 2018, 2019), IV съезде нефрологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2019), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019) - работа заняла I место в конкурсе молодых ученых.

Апробация проведена на заседании проблемной комиссии "Внутренние болезни и клиническая диагностика" ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным консультантом, доктором медицинских наук, профессором Стаценко Михаилом Евгеньевичем. Разработка дизайна исследования, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме осуществлялись лично диссертантом. Автор лично проводила клинический осмотр, анкетирование пациентов, инструментальные методики: запись и анализ электрокардиограммы, параметров variability ритма сердца, микроциркуляции, измерение СРПВ, суточное мониторирование АД и ЦАД. Лабораторный блок исследования оценивался клиническими лабораториями ГБУЗ ВОКБ №3, стационар №2, ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России, ГБУЗ ВОКПЦ №2 г. Волгограда. УЗИ сердца и почек проводилось врачом отделения функциональной диагностики ГБУЗ ВОКБ №3, стационар №2 г. Волгограда. Статистическая обработка первичных данных, анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде устных и постерных докладов на научно-практических мероприятиях различного уровня осуществлялись автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный алгоритм дифференцированного лечения АГ у больных с ожирением, СД 2 типа внедрен в практическую деятельность ГБУЗ ВОКБ №3 г. Волгограда, клиники семейной медицины ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России.

Теоретические положения и практические результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 65 печатных работы, в том числе 26 - в

рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных материалов диссертационных исследований, 16 статей в международных изданиях, из них 16 - Scopus, 11 - WoS; в других специализированных журналах и изданиях - 4, в материалах международных конгрессов - 14, в материалах российских научных конференций - 21. Получены два свидетельства о государственной регистрации базы данных: № 2020620865 от 27 мая 2020 года и № 2020620875 от 29 мая 2020 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 300 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов и обсуждения собственных данных, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 394 печатные работы, в том числе 105 отечественных и 289 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 49 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть исследования проводилась в два этапа.

В **I этапе** включено 320 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет с недостигнутыми целевыми значениями АД. За 5-7 дней до рандомизации всем пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период»). При необходимости больные принимали короткодействующие антигипертензивные препараты. Пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, полу, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню «офисного» систолического АД (САД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС) в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СД 2 типа. 1 группа (n=102) представлена пациентами «изолированной» АГ, 2 группа (n=90) - пациентами с АГ в сочетании с ожирением, 3 группа (n=96) - пациентами с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, 4 группа (n=32) - пациентами с АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения. 1 и 4 группы рассматривались как группы контроля.

Критериями включения в исследование были: возраст больных 45-70 лет обоего пола, наличие АГ II-III стадии, ХБП С1-3б стадий, А1-А3, письменного информированного согласия о включении в исследование, утвержденного региональным этическим комитетом, длительная терапия антигипертензивными препаратами (иАПФ (лизиноприл, эналаприл), дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин), тиазидоподобный диуретик (индапамид)) – не менее 24 недель и отсутствие противопоказаний к применяемым в ходе исследования препаратам.

Критериями исключения из исследования являлись: невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования; вторичные АГ, злокачественная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса, стенокардия напряжения выше II функционального класса, острая коронарная и цереброваскулярная патология давностью < 6 мес.; обострение хронических заболеваний почек, нефрэктомия в анамнезе, ХБП выше С3б, А3 стадии; СД 1 типа, ожирение III степени, клинически выраженная печеночная недостаточность, тяжелые неврологические и психические расстройства; любые заболевания, способные затруднить проведение исследования, любое другое заболевание, которое потенциально может повлиять на распределение, метаболизм или элиминацию препаратов, применяемых в исследовании;

систематический и/ или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания, эффективность терапии в рамках данного исследования; непереносимость любого применяемого в данном исследовании препарата; пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца. Характеристика включенных групп представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование
(Me [25%;75%])**

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ+ ожирение без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Количество больных, n	102	90	96	32
Мужчины/ женщины, (%)	34,4/65,6	37,8/62,2	32,3/67,7	34,4/65,6
Возраст, лет	62,0 [55,0; 66,0]	62,0 [55,3; 65,8]	62,0 [58,0; 65,0]	63,0 [60,0; 66,0]
ИМТ, кг/м ²	26,7 ^{*,†} [25,4; 28,7]	32,9 ^{††} [31,1; 36,0]	34,7 ^{§§} [32,5; 37,5]	27,2 [25,9; 28,5]
ОТ, см	94,0 ^{*,†} [83,0; 100,0]	105,0 ^{††} [99,3; 111,8]	107,0 ^{§§} [102,0; 116,0]	93,5 [88,3; 99,3]
ОБ, см	102,0 ^{*,†} [99,0; 105,0]	115,0 ^{††} [110,0; 125,0]	116,0 ^{§§} [108,0; 122,0]	103,5 [98,0; 105,3]
ОТ/ОБ, у.е.	0,91 [0,82; 0,96]	0,91 [0,85; 0,99]	0,94 [0,88; 1,00]	0,91 [0,87; 0,96]
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ/ОБ, %	51,2 ^{*,†,§}	73,7 ^{**}	86,3	71,9
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ, %	61,0 ^{*,†,§}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	90,6
Подкожный жир, %	30,7 ^{*,†} [26,0; 39,2]	45,1 ^{††} [39,3; 49,4]	44,7 ^{§§} [38,1; 50,0]	35,2 [27,0; 40,1]
Висцеральный жир, %	10,5 ^{*,†} [8,0; 13,0]	14,0 ^{††} [11,0; 16,0]	14,0 ^{§§} [13,0; 17,0]	9,5 [8,0; 11,0]
Количество больных с висцеральным ожирением, %	57,5 ^{*,†}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	50,0
Курящие, %	21,6	21,1	20,8	21,9
Длительность АГ, лет	12,0 [8,0; 19,0]	12,0 [7,0; 20,0]	15,0 [9,5; 20,0]	12,0 [7,0; 20,0]
Количество больных, получающих статины, %	8,8 ^{†,§}	7,8 ^{*,††}	50,0	59,4
Доза аторвастатина, мг/сутки	16,0 [11,0; 20,0]	15,8 [10,0; 20,0]	16,3 [10,0; 30,0]	16,1 [10,0; 24,0]
Длительность СД, лет	0 ^{†,§}	0 ^{**,††}	7,0 [3,0; 10,0]	7,0 [4,5; 10,0]
Доза гликлазида МВ, мг/сутки	0 ^{†,§}	0 ^{**,††}	81,3 [68,7; 93,9]	82,1 [65,0; 90,4]
Доза метформина,	0 ^{†,§}	0 ^{**,††}	1212,5	1241,7

мг/сутки			[1068,5; 1358,0]	[1036,4; 1374]
САД «офисное», мм рт. ст.	160 [150; 170]	160 [150; 170]	159 [150; 170]	160 [150; 164]
ДАД «офисное», мм рт. ст.	100 ^{†,§} [91; 103]	100 ^{**,††} [94; 108]	93 [90; 100]	90 [83; 100]
ПАД «офисное», мм рт. ст.	60 ^{†,§} [50; 70]	60 [55; 70]	62 [60; 77]	70 [60; 75]
ЧСС, уд./мин.	70 [65; 75]	73 [64; 78]	70 [64; 76]	70 [65; 80]

Примечание: ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, * - достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, ††- достоверность различий между 2 и 4 группами, §§- достоверность различий между 3 и 4 группами.

Исходно всем больным, включенным в исследование, проводили клиническое обследование: анализ жалоб, данных анамнеза, факторов риска развития АГ, оценку общего состояния, измерение АД, анализ антропометрических параметров: роста, веса, ИМТ, процента подкожного и висцерального жира методом биоимпедансометрии, ОТ и ОБ; оценивали сывороточный, мочевого и сосудистый компоненты эндотелиальной функции; суточный мониторинг АД и ЦАД; анализировали состояние сердечно-сосудистой системы методами электрокардиографии, эхокардиографии, оценивали степень выраженности фиброза сердца путем определения концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови, степень тяжести вегетативной дисрегуляции путем анализа основных показателей вариабельности ритма сердца (BPC), анализа вегетативной реактивности во время ортопробы; проводили анализ структурных изменений почек методом УЗИ, исследовали функциональное состояние почек, расчет СКФ проводили по формуле СКД-ЕРІ; изучали ригидность крупных сосудов путем измерения СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ.) и мышечного (СРПВм.) типов, показатели микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением функциональных проб; оценивали маркеры хронического системного воспаления в сыворотке крови: количественное определение концентрации ФНО-α, высокочувствительного СРБ; состояние липидного обмена, маркеры висцерального ожирения (лептин, адипонектин), степень выраженности дисфункции жировой ткани путем расчета VAI, состояние углеводного (определение глюкозы сыворотки крови натощак, концентрации гликированного гемоглобина – HbA1C) и пуринового (концентрация мочевого кислоты) обменов, уровень инсулина в сыворотке крови, степень выраженности ИР, концентрации калия в сыворотке крови, изучали параметры качества жизни (опросник SF-36).

Во II этапе исследования включено 60 пациентов с АГ II-III стадии в сочетании с ожирением и СД 2 типа сопоставимых по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, возрасту, ИМТ, длительности АГ и СД, уровню САД и ДАД. Целью II этапа было оптимизировать выбор комбинированной антигипертензивной терапии с учетом патогенетических особенностей развития АГ у больных изучаемой группы. Проводили рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование в параллельных группах. В отобранной когорте пациентов была выполнена рандомизация методом конвертов в отношении комбинированной антигипертензивной терапии, включающей нефиксированную комбинацию иАПФ – эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида (Энзискс, ООО Штада Маркетинг, Россия) – 1 группа (n=30) или

фиксированную комбинацию иАПФ – лизиноприла и длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина (Экватор, Гедеон Рихтер, Венгрия) – 2 группа (n=30).

Сахароснижающую и липидснижающую терапию пациентам с СД 2 типа в ходе исследования не корректировали. Большинство лиц исходно получали гликлазид МВ ± метформин, небольшая часть пациентов – другие гипогликемические препараты. Исходно и через 24 недели терапии пациентам обеих групп проводили оценку клинических, лабораторных и инструментальных показателей в объеме I этапа.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel 2010», «Statistica 10.0». Нормальность распределений показателей оценивали по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Ни один из изучаемых параметров не соответствовал нормальному распределению. Данные представлены в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me - медиана, $Q25$ и $Q75$ – 25 и 75 процентиля соответственно, для качественных величин – частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$. При наличии достоверных различий по критерию Краскела-Уоллиса проводили последующие апостериорные сравнения по Бонферрони-Данну. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. При сравнении двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для выявления зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков использовали множественный регрессионный анализ. Объективность полученной регрессионной модели анализировали с помощью коэффициента множественной детерминации R^2 и визуальной оценки графиков. При изучении патогенетических особенностей АГ у больных с ожирением, СД 2 типа использовали пошаговый линейный дискриминантный анализ и канонический анализ.

Контроль безопасности терапии. Регистрация нежелательных явлений в период лечения осуществлялась пациентом в «Дневнике самоконтроля». Во время визитов через 1 и 3 месяца терапии исследователем проводилась оценка нежелательных явлений, при необходимости – коррекция антигипертензивной терапии. Также выполняли мониторинг лабораторных и инструментальных показателей, которые могли бы свидетельствовать о развитии нежелательных лекарственных реакций. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2008 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICHGCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21 ноября 2011 г. и руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61. Протокол клинического исследования одобрен региональным этическим комитетом. Письменное информированное согласие было получено у участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На **I этапе** изучали особенности клинического статуса, структурно-функционального состояния сердца и почек в их взаимосвязи с показателями ВРС, эндотелиальной функции, микроциркуляции, состояния магистральных артерий, суточного мониторирования АД и ЦАД, маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани, углеводного, липидного и пуринового обменов, качества жизни, синдромами ИР и хронического системного воспаления, оценивали сосудистый возраст, 5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений, сочетанный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ. Оценен патогенетический вклад эндотелиальной дисфункции, суточного профиля центрального аортального давления, ИР в формирование поражения сердца и почек. Определены особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Выявленные различия по ИМТ, ОТ и ОБ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами: показатели были выше во 2 и 3 группах ($p < 0,0001$) обусловлены дизайном исследования. Обращает на себя внимание высокий процент встречаемости лиц с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ, по показателю ОТ, а также по уровню висцерального жира во всех исследуемых группах – таблица 1. При этом процент больных с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении со 2, 3 и 4 группами. При оценке процента больных с абдоминальным ожирением по показателю ОТ отмечены достоверные различия между 1 и 2, 1 и 3 группами. Обнаружены отличия по уровню подкожного и висцерального жира: они были ниже в 1 и 4 группах в сравнении со 2 и 3 группами ($p < 0,0001$ по обоим показателям). При этом не менее половины больных во всех группах имели висцеральное ожирение, несмотря на отсутствие ожирения по ИМТ в 1 и 4 группах: 57,5 vs 100,0 vs 100,0 vs 50,0% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно ($p < 0,0001$).

Процент лиц, получающих статины, был достоверно выше среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа и АГ и СД 2 типа без ожирения, что обусловлено соблюдением национальных рекомендаций и стандартов по ведению больных с СД 2 типа (Дедов И.И. и соавт., 2019). Дозировка статинов среди лиц, их получающих, была сопоставима во всех 4 группах.

Отмечены статистически значимые различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по уровню «офисного» ДАД ($p < 0,0001$): более низкие значения ДАД характерны для больных с СД 2 типа. В связи с этим выявлено закономерное увеличение «офисного» ПАД у лиц 3 и 4 групп в сравнении с 1 и 2 группами ($p < 0,001$ в обоих сравнениях), что расценивается как признак повышенной жесткости артериальной стенки и субклинического поражения органов-мишеней (Чазова И.Е. и соавт., 2019; Williams V. et al., 2018). Установлены достоверные взаимосвязи между ИМТ и ОТ ($r=0,79$), ОБ ($r=0,79$), выраженностью подкожного ($r=0,64$) и висцерального жира ($r=0,67$), СРБ ($r=0,44$), структурными параметрами почек: шириной ($r=0,49$), толщиной ($r=0,59$), уровнем САД_{аортальное сутки} ($r=0,30$), ПАД_{аортальное сутки} ($r=0,35$), ПАД_{аортальное ночь} ($r=0,30$), что подтверждает патогенетическую роль ожирения в прогрессировании поражения сердца, почек, сосудов. Следует отметить, что помимо общего тренда корреляционного анализа, выявлены особенности взаимосвязей в каждой из изучаемых групп, что свидетельствует о различной степени значимости звеньев

патогенеза по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа.

При оценке параметров сердца интегральный показатель, характеризующий структуру сердца - ИММЛЖ – увеличивался по мере присоединения ожирения и СД 2 типа и был статистически значимо выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа по сравнению с группой лиц с «изолированной» АГ (107,5 [97,5; 125,6] vs 96,0 [85,1; 106,1] г/м² соответственно). Определены достоверные корреляционные зависимости между ИММЛЖ и ОТ ($r=0,56$), концентрацией адипонектина ($r=-0,59$), САД_{аортальное сутки} ($r=0,65$) в 1 группе; между ИММЛЖ и уровнем коллагена IV типа в крови ($r=0,78$) во 2 группе; между ИММЛЖ и ОТ ($r=0,50$), уровнем висцерального жира ($r=0,57$), глюкозы ($r=0,57$), адипонектина ($r=-0,52$), шириной ($r=0,50$) и толщиной почек ($r=0,52$) в 4 группе пациентов.

*Результаты регрессионного анализа в группе пациентов с АГ и ожирением выявили закономерность между ИММЛЖ и ОТ (ИММЛЖ= $-35,4+1,2*ОТ$; скорректированный $R^2=0,33$, $p<0,001$); в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа – между ИММЛЖ и степенью выраженности ожирения (ИММЛЖ= $77,3-7,2*ИМТ+2,2*ОТ$; скорректированный $R^2=0,77$, $p=0,041$; ИММЛЖ= $114+1,78*висцеральное\ ожирение+0,22*ИМТ$; скорректированный $R^2=0,76$, $p=0,047$), параметрами суточного мониторирования АД (ИММЛЖ= $93,0-0,7*суточный\ индекс\ (СИ)\ ДАД-0,8*ПАД+0,52*САД_{среднее}$; скорректированный $R^2=0,26$, $p=0,002$); в группе больных с АГ, СД 2 типа без ожирения – между ИММЛЖ и показателями углеводного и липидного обменов (ИММЛЖ= $57,5+11,5*глюкоза\ натощак-9,75*холестерин\ липопротеидов\ высокой\ плотности\ (ХС\ ЛПВП)+18,4*ХС\ ЛП\ очень\ низкой\ плотности\ (ХС\ ЛПОНП)$; скорректированный $R^2=0,30$, $p<0,01$).*

Достоверно более высокий процент встречаемости ГЛЖ среди лиц с АГ и/или ожирением и СД 2 типа (21,5% в группе «изолированной» АГ; 53,3% - при сочетании АГ и ожирения; 52% - при сочетании АГ и СД 2 типа и 86,5% - при сочетании АГ, ожирения и СД 2 типа) связан с процессами ремоделирования миокарда вследствие негативного вклада как ожирения, так и СД 2 типа и максимально проявляющегося при их сочетании (Poirier P. et al., 2006, Iacobellis G. 2004, Cuspidi C. et al., 2014, Abel E.D. et al., 2008, Lehtonen A.O. et al., 2016, Muiesan M.L. et al., 2017). Частота выявления КГ ЛЖ была статистически значимо выше уже при присоединении к АГ или ожирения, или СД 2 типа и сопоставима с группой, где АГ сочеталась и с ожирением, и СД 2 типа – рисунок 1. Однако в группе больных АГ с ожирением и СД 2 типа достоверно чаще встречались пациенты с ЭГ ЛЖ, что свидетельствует о наиболее неблагоприятном варианте реконструкции миокарда и ассоциировано не только с перегрузкой давлением, но и объемом (Messerli F.H., et al., 2017).

При анализе особенностей функционального состояния сердца группы были сопоставимы по величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ, характеризующей систолическую функцию сердца (63 [57; 67] vs 60 [58; 67] vs 62 [56; 66] vs 61 [55; 65] % в 1, 2, 3, 4 группах соответственно), что позволяет предположить длительную сохранность этого показателя у больных АГ даже при присоединении ожирения и СД 2 типа. Однако обращает на себя внимание не только статистически значимое различие по частоте встречаемости больных с нормальной диастолической функцией (32,8 vs 16,9 vs 4,8 и 8,7% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно), но и в целом высокий процент лиц с диастолической дисфункцией среди пациентов с АГ – рисунок 2.

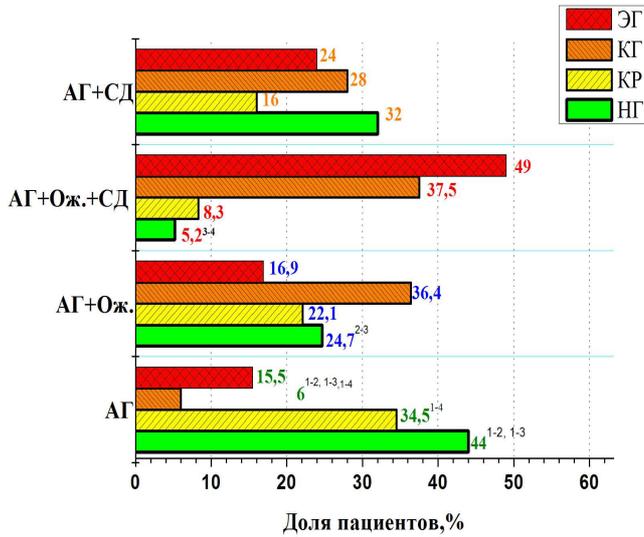


Рисунок 1. Типы ремоделирования сердца в изучаемых группах.

Примечание: КР – концентрическое ремоделирование ЛЖ, НГ – нормальная геометрия ЛЖ, 1-2, 1-3, 1-4 – статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4 группами соответственно.

При изучении показателей ВРС у пациентов всех групп выявлен сопоставимо высокий процент встречаемости лиц со снижением величины среднеквадратического отклонения интервалов R-R во время проведения фоновой пробы - $SDNN_{фон} < 50$ мс: 71,2 vs 74,5 vs 70,2 vs 70,4% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно, что является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Параметр суммарной мощности спектра - $TP_{фон}$ был достоверно ниже в группе пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группами пациентов с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением (913,0 [412,5; 1652,5] vs 1972,7 [956,5; 6304,5] и 2235,0 [1080,3; 8188,3] $мс^2 \cdot 1000$ соответственно). Отмечены корреляционные взаимоотношения между $TP_{фон}$ и индексом аугментации - $AIx_{аорта}$ сутки ($r=-0,70$), СИ САД_{аортальное} ($r=-0,62$) в 1 группе; между $TP_{фон}$ и СКФ ($r=0,57$), САД_{аортальное} сутки ($r=-0,60$) во 2 группе; между $TP_{фон}$ и $AIx_{аорта}$ день ($r=-0,51$), индексом напряжения - $IN_{фон}$ ($r=-0,57$) в 4 группе ($p < 0,05$ во всех случаях). Индекс напряжения (ИН) регуляторных систем при фоновой записи был статистически значимо больше у больных 3 группы в сравнении с 1 и 2 группами (162,7 [100,6; 336,8] vs 96,8 [29,0; 211,0] и 66,6 [22,2; 208,2] ед. соответственно). При проведении ортостатической пробы ИН был достоверно ниже у лиц с «изолированной» АГ в сравнении и с лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа, и лицами с АГ и СД 2 типа без ожирения (104,8 [28,3; 208,4] vs 265,3 [110,1; 518,2] и 347,3 [198,2; 671,8] ед. соответственно).

При анализе результатов оценки структурных параметров почек выявлены достоверные различия между 1 и 3 группами по длине (106,0 [100,3; 109,0] vs 114,0 [106,3; 120,3] мм), ширине (54,0 [49,3; 57,0] vs 59,0 [57,5; 63,5] мм), а также по толщине почек между 1 группой в сравнении со 2 и 3 группами (46,5 [44,3; 50,0] vs 53,0 [50,0; 54,5] и 53,0 [50,0; 58,0] мм соответственно) - вероятно это обусловлено накоплением жировой ткани в почечных пазухах, а также пролиферацией

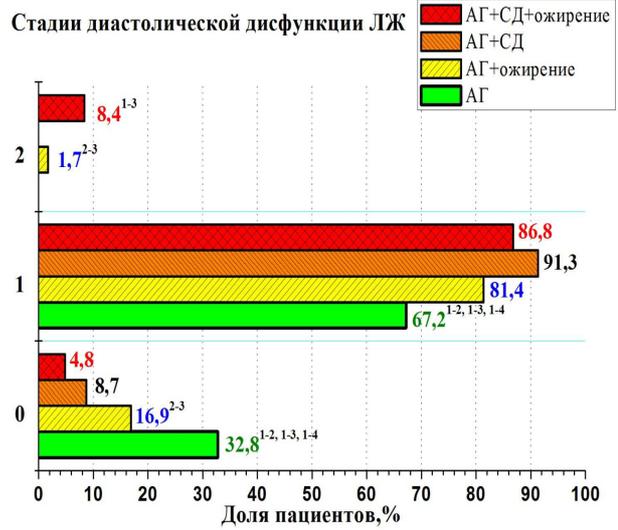


Рисунок 2. Стадии диастолической дисфункции ЛЖ в изучаемых группах.

Примечание: 0 – отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ, 1 – стадия замедленной релаксации ЛЖ, 2 – стадия псевдонормализации, 1-2, 1-3, 1-4, 2-3 – статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4, 2 и 3 группами соответственно.

эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что опосредованно вызывает гипертрофию клубочков (Gunter W. et al., 2006). Обращает на себя внимание снижение объема паренхимы среди пациентов с АГ, СД 2 типа без ожирения в сравнении со всеми остальными исследуемыми группами ($p < 0,001$ при всех попарных сравнениях), что может быть связано с прогрессирующим уменьшением почечной паренхимы вследствие гломерулосклероза при СД 2 типа. С процессами склерозирования также связано достоверное снижение КИ в группе больных АГ и СД 2 типа в сравнении с группой с АГ, ожирением и СД 2 типа.

У больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа чаще регистрировались изменения архитектоники паренхимы, что возможно связано с индуцированием лептином продукции коллагена I типа мезенгиальными клетками и фиброгенезом в почечной ткани (Gunter W. et al., 2006).

При оценке функционального состояния почек обнаружены достоверные различия по СКФ между 1 и 3 (70,0 [62,8; 88,0] vs 62,5 [54,8; 70,3] мл/мин/1,73 м²), а также 2 и 3 группами (70,6 [60,0; 86,0] vs 62,5 [54,8; 70,3] мл/мин/1,73 м²): клубочковая фильтрация была более выражено снижена у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа. Установлены статистически значимые корреляционные взаимоотношения между величиной СКФ и уровнем лептина ($r = -0,57$) среди лиц с «изолированной» АГ; СКФ и концентрацией НbA1C ($r = -0,64$), адипонектина ($r = 0,60$), СРБ ($r = -0,74$), ТР_{фон} ($r = 0,57$), высокочастотным компонентом вариабельности ритма сердца - HF_{фон} ($r = -0,51$) среди лиц с АГ и ожирением; СКФ и ФНО- α ($r = -0,61$) среди лиц с АГ, СД 2 типа без ожирения.

При анализе распределения пациентов по стадиям ХБП согласно величине СКФ процент лиц с клинически значимым снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² был выше среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ (41,7 vs 19,0%, $p < 0,001$), АГ и ожирением (41,7 vs 22,1%, $p < 0,001$) – рисунок 3.

По мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа выявлен выраженный рост АУ – раннего высокочувствительного маркера прогностически неблагоприятного поражения почек и эндотелиальной дисфункции (Вялкова А.А. и соавт., 2017) – рисунок 4. Различия по данному показателю достигли уровня статистической значимости между 1 и 3 (21,3 [7,2; 64,6] vs 223,4 [99,4; 318,2]), 1 и 4 (21,3 [7,2; 64,6] vs 217,9 [88,9; 397,4]), а также 2 и 3 (53,2 [13,0; 131,3] vs 223,4 [99,4; 318,2]), 2 и 4 (53,2 [13,0; 131,3] vs 217,9 [88,9; 397,4] мг/г) группами (во всех случаях $p < 0,001$). Отмечен высокий процент встречаемости лиц с уровнем АУ более 30 мг/г уже среди больных с «изолированной» АГ (43,9%), который закономерно возрастал при присоединении к АГ ожирения (47,1%), СД 2 типа (89,7%) и достигал максимальных значений среди лиц с сочетанием АГ, ожирения и СД 2 типа (95,4%).

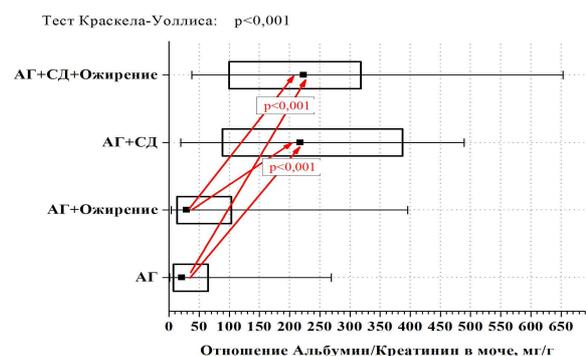
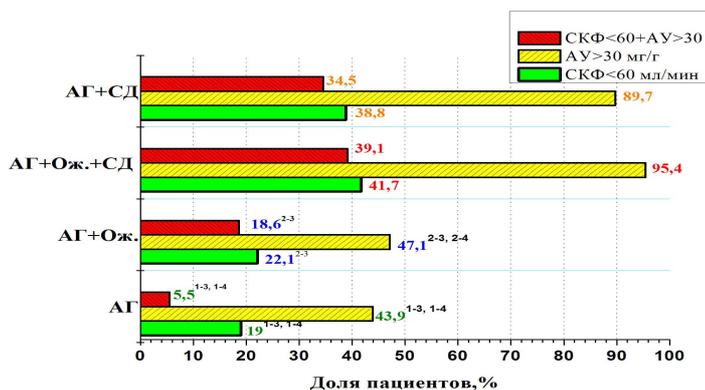


Рисунок 3. Клубочковая функция почек в изучаемых группах.

Примечание: 1-3, 1-4, 2-3, 2-4 – статистически значимые различия между 1 и 3, 1 и 4, 2 и 3, 2 и 4 группами соответственно.

Процент лиц с сочетанием СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и АУ/Кр. > 30 мг/г закономерно возрастал по мере присоединения ожирения и СД 2 типа (5,5 vs 18,6 vs 39,1 vs 34,5% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно, $p_{1-2}=0,005$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$).

Полученные данные регрессионного анализа в группе пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа указывают на связь СКФ с показателями жирового обмена (СКФ = $190,9 + 2,82 * \text{адипонектин} - 2,45 * \text{висцеральный жир} - 4,03 * \text{ИМТ}$; скорректированный $R^2=0,27$, $p=0,028$; СКФ = $79,47 - 0,28 * \text{лептин} + 0,02 * \text{адипонектин}$; скорректированный $R^2=0,32$, $p=0,048$), микроциркуляции (СКФ = $41,31 + 0,68 * M - 0,14 * \text{эндотелиальный (Аэ/СКО) компонент регуляции микроциркуляции}$; скорректированный $R^2=0,26$, $p=0,040$); ЦАД: (СКФ = $39,3 - 0,80 * \text{Alx}_{\text{аорта день}} + 0,43 * \text{ДАД}_{\text{аорта ночь}} + 0,81 * \text{СИ САД}_{\text{аорта}} + 0,40 * \text{индекс аугментации в аорте (Alx}_{\text{аорта ночь}}) - 0,43 * \text{СИ ДАД}_{\text{аорта}}$; скорректированный $R^2=0,28$, $p<0,001$), липидного обмена (СКФ = $71,52 - 7,88 * \text{ХС ЛПОНП}$; скорректированный $R^2=0,25$, $p=0,02$), а также на наличие взаимоотношений между соотношением АУ/Кр. мочи и параметрами ЦАД ($\text{АУ/Кр. мочи} = 91,90 + 14,60 * \text{Alx}_{\text{аорта ночь}} - 12,72 * \text{Alx}_{\text{аорта день}}$; скорректированный $R^2=0,29$, $p=0,003$).

Повышение веса, особенно связанное с ростом висцерального ожирения, увеличивает почечную канальцевую реабсорбцию натрия, ухудшает натрийурез, чем объясняется снижение концентрационной функции дистальных канальцев в нашем исследовании в группах пациентов с АГ, СД 2 типа ± ожирением в сравнении с пациентами с АГ ± ожирением. Отмечена тенденция к росту уровня β_2 -микроглобулинов в моче по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа, однако различия между группами не достигли статистической значимости (0,26 [0,10; 0,52] vs 0,32 [0,17; 0,65] vs 0,34 [0,12; 0,59] vs 0,34 [0,12; 0,59] мкг/мл в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно). При этом выявлены взаимосвязи между концентрацией β_2 -микроглобулинов в моче и $\text{Alx}_{\text{аорта сутки}}$ ($r=0,62$), $\text{Alx}_{\text{аорта ночь}}$ ($r=0,64$) в 1 группе; уровнем β_2 -микроглобулинов в моче и HbA1C ($r=0,79$), лептина ($r=0,60$), адипонектина ($r=-0,93$), СРБ ($r=0,95$), ФНО- α ($r=0,58$) во 2 группе; концентрацией β_2 -микроглобулинов в моче и индексом ИР - НОМА-IR ($r=0,70$), $\text{ПАД}_{\text{аортальное ночь}}$ ($r=0,86$) в 4 группе (во всех случаях $p<0,05$).

При анализе сочетанного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, включенных в исследование установлено, что пациенты низкого риска достоверно чаще встречались среди больных 1 и 2 групп в сравнении с больными 3 и 4 групп (46,3 и 41,2 vs 1,0 и 9,6% соответственно, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{2-4}=0,001$) – рисунок 5. При сравнении 3 и 4 групп процент лиц с низким сочетанным риском был больше среди пациентов с АГ, СД 2 типа без ожирения по сравнению с пациентами с АГ, ожирением и СД 2 типа ($p=0,016$).

Обращает на себя внимание наличие статистически значимых различий не только между 1 и 2 в сравнении с 3 и 4 группами, но и между больными с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением по частоте встречаемости лиц очень высокого сочетанного риска (0 vs 5,9%), что указывает на ожирение как самостоятельный фактор риска поражения почек и, как следствие

Рисунок 4. Распределение исследуемых пациентов по соотношению АУ/Кр. в утренней порции мочи.

Примечание: статистически значимые различия выявлены между 1 и 3, 1 и 4, 2 и 3, 2 и 4 группами.

повышения кардиоваскулярных рисков.

При анализе сывороточного компонента функции эндотелия для большинства исследуемых пациентов (судя по интерквартильным интервалам) – рисунок 6 - было характерно содержание ЭТ-1 в пределах 1,2-1,6 пг/мл. Однако в группе, где АГ сочеталась с СД 2 типа и ожирением, доля пациентов с содержанием ЭТ-1 выше 1,6 пг/мл статистически значимо повышалась до 42%, по сравнению с 21,6% (суммарно по 3 остальным группам).

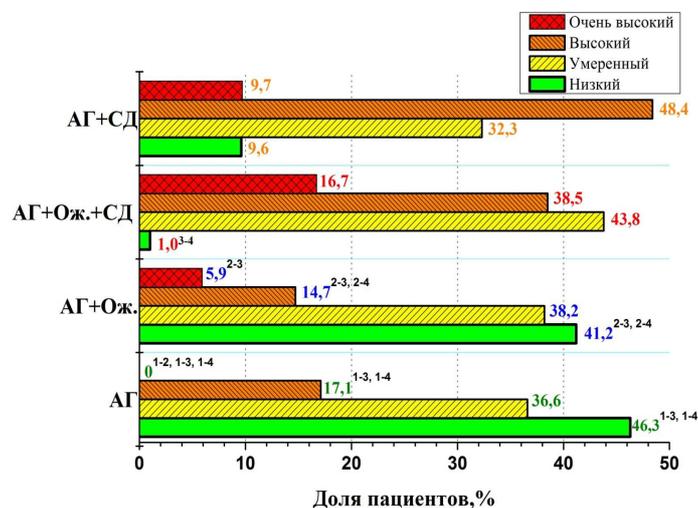


Рисунок 5. Оценка сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений в изучаемых группах.

Примечание: 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4 – статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4, 2 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами соответственно.

Не обнаружено достоверных различий между изучаемыми группами по уровню метаболитов NO и по мочевому компоненту эндотелиальной функции. Возможно, это связано с тем, что измеренные концентрации NO в сыворотке, ЭТ-1 и NO в моче были чрезвычайно вариабельны (коэффициенты вариации от 50 до 100%).

При анализе сосудистого компонента функции эндотелия после проведения окклюзионной пробы достоверно более высокий процент больных с патологической парадоксальной реакцией выявлен среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ (30,2% vs 16,2% соответственно).

При оценке показателей микроциркуляции во всех исследуемых группах отмечен высокий процент лиц с неустойчивой регуляцией кровотока (71,9 vs 78,9 vs 75,6 vs 69,0% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).

При изучении эластичности магистральных артерий больных, включенных в исследование, СРПВэ. была достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении как с лицами с «изолированной» АГ, так и лицами с АГ и ожирением (10,4 [9,1; 12,4] vs 8,9 [8,2; 10,2] и 8,8 [7,7; 10,6] м/с соответственно). Процент лиц с СРПВ э.>10 м/с закономерно чаще встречался среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (77,0 vs 57,9 и 55,3% соответственно, $p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,006$).

Сосудистый возраст был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении с 3 и 4 группами

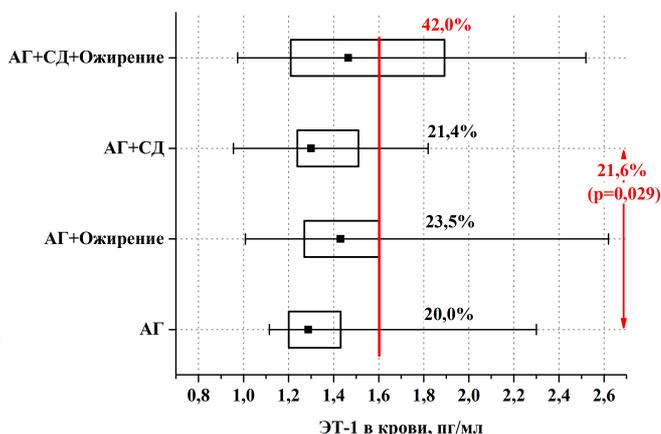


Рисунок 6. Распределение пациентов по содержанию ЭТ-1 в крови и доля пациентов с содержанием ЭТ-1 выше 1,6 пг/мл в изучаемых группах.

(64,0 [57,8; 71,0] vs 69,0 [62,0; 73,0] и 69,5 [66,0; 74,3] лет соответственно), а также во 2 группе в сравнении с 4 (64,0 [56,5; 70,5] vs 69,5 [66,0; 74,3] лет).

5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа и больных с АГ и СД 2 типа без ожирения в сравнении и с пациентами с «изолированной» АГ, и с лицами с АГ и ожирением (5,9 [3,9; 7,9] и 6,5 [4,7; 8,7] vs 4,4 [2,7; 6,8] и 3,6 [2,4; 5,8] у.е. соответственно). При распределении пациентов по степени риска закономерно и статистически значимо суммарный процент больных с высоким и очень высоким риском был выше среди лиц 3 и 4 групп в сравнении с лицами 1 и 2 групп (63,6 и 75,0 vs 36,6 и 38,1% соответственно).

При анализе показателей суточного мониторирования АД обращает на себя внимание достоверно более высокий уровень САД_{среднее} среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением (151,0 [147,0; 155,5] vs 144,0 [140,0; 148,0] и 146,0 [139,0; 152,0] мм рт. ст. соответственно) при сопоставимости САД_{«офисное»} во всех изучаемых группах. За счет этого уровень ПАД_{среднее} был выше у лиц 3 и 4 групп в сравнении с лицами 1 и 2 групп (68,0 [61,0; 77,0] и 62,5 [58,5; 69,3] vs 54,0 [49,0; 59,0] и 54,5 [50,0; 61,0] мм рт. ст. соответственно, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}=0,001$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{2-4}=0,005$).

Процент лиц с вариабельностью САД_{сутки}>нормы был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа и больных с АГ и ожирением в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ (58,7 и 56,0 vs 41,5% соответственно), также как и лиц с вариабельностью ДАД_{сутки}>нормы (53,3 и 52,0 vs 31,7% соответственно). В 3 группе выявлено статистически значимо большее количество пациентов с вариабельностью ДАД_{день}>нормы в сравнении с 1 и 2 группами (53,3 vs 30,0 и 35,8% соответственно). Также обнаружены различия между 1 и 4 группами по этому показателю (30,0 vs 55,0%, $p_{1-4}=0,010$).

При распределении пациентов по суточному профилю обнаружен более высокий процент лиц с нормальным снижением САД в ночное время среди больных 1 группы в сравнении с пациентами 3 и 4 групп (45,5 vs 30,7 и 20,0 соответственно, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}=0,01$) – рисунок 7. Процент лиц с недостаточным ночным снижением САД был достоверно выше среди больных 4 группой в сравнении с 1, 2 и 3 группами (65,0 vs 39,0, 44,5, 40,0% соответственно), а процент пациентов с более высокими цифрами САД_{ночь} против САД_{день} был выше среди лиц 3 группы в сравнении с 1 и 2 группами (25,3 vs 9,1 и 12,5% соответственно, $p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,027$).

При распределении больных по СИ ДАД статистически значимых различий в изучаемых группах не выявлено - рисунок 8.

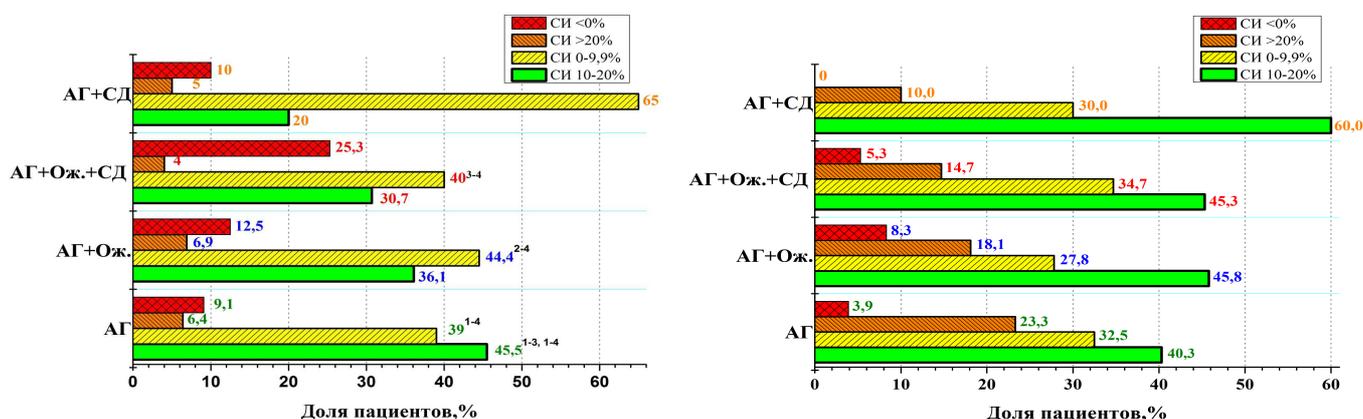


Рисунок 7. Распределение пациентов по СИ САД в изучаемых группах.

Примечание: 1-3, 1-4, 2-4, 3-4 – статистически значимые различия между 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4 группами соответственно.

Рисунок 8. Распределение пациентов по СИ ДАД в изучаемых группах.

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

При анализе особенностей показателей суточного мониторирования ЦАД отмечены достоверно более высокие цифры САД_{аортальное сутки} у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными «изолированной» АГ (142,0 [139,0; 146,0] vs 136,0 [133,0; 141,0] мм рт. ст. соответственно). Также ПАД_{аортальное сутки} было выше среди лиц 3 группы в сравнении с лицами 1 и 2 групп (54,0 [50,0; 63,0] vs 43,0 [39,0; 46,0] и 48,0 [43,5; 49,5] мм рт. ст., $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} = 0,003$). $Alx_{\text{аорта}} \text{сутки}$ статистически значимо больше среди больных с АГ, ожирением СД 2 типа в сравнении с больными «изолированной» АГ (32,0 [28,0; 35,0] vs 28,0 [9,0; 30,0] %).

Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по медианным значениям СИ САД_{аорта}, процент больных с нормальным суточным профилем был ниже в 4 группе по сравнению со всеми остальными группами (7,1 vs 23,5 vs 27,3 vs 28,1% в 4, 1, 2 и 3 группах соответственно). Выявлены корреляционные взаимоотношения между СИ САД_{аорта} и концентрацией глюкозы сыворотки ($r = -0,55$), НОМА-IR ($r = -0,58$), ФНО- α ($r = -0,75$), толщиной паренхимы почек ($r = 0,66$) среди пациентов с «изолированной» АГ; между СИ САД_{аорта} и концентрацией ХС ЛПВП ($r = 0,59$), адипонектина ($r = 0,82$), ФНО- α ($r = -0,86$), NO крови ($r = 0,74$), коллагена IV типа ($r = -0,81$), ЭТ-1 мочи ($r = -0,65$), ФВ ЛЖ ($r = 0,69$) среди лиц с АГ и ожирением; между СИ САД_{аорта} и уровнем лептина ($r = -0,93$), адипонектина ($r = 0,74$), ФНО- α ($r = -0,51$) среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа; между СИ САД_{аорта} и концентрацией HbA1C ($r = -0,68$), ФНО- α ($r = -0,94$), NO крови ($r = 0,65$), коллагена IV типа ($r = -0,92$), ЭТ-1 мочи ($r = -0,54$) и величиной сосудистого возраста ($r = -0,50$) среди больных с АГ и СД 2 типа без ожирения ($p < 0,05$ во всех случаях).

При анализе адипокинового статуса отмечен рост уровня лептина в сыворотке крови у больных с АГ, ожирением и больных с АГ, ожирением и СД 2 типа. Однако в группах, где АГ сочеталась с ожирением \pm СД 2 типа, доля пациентов с содержанием лептина выше 32,7 нг/мл статистически значимо повышалась до 80% (суммарно по 2 и 3 группам) по сравнению с 25,0% среди лиц с АГ без ожирения (суммарно по 1 и 4 группам) – рисунок 9.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных взаимосвязей между концентрацией лептина и СКФ ($r = -0,57$), СРПВэ. ($r = 0,58$), $Alx_{\text{аорта}} \text{сутки}$ ($r = 0,52$), $Alx_{\text{аорта}} \text{день}$ ($r = 0,58$) в группе больных с «изолированной» АГ; концентрацией лептина и ПАД ($r = 0,99$), уровнем HbA1C ($r = 0,97$), NO сыворотки крови ($r = -0,70$), $\beta 2$ -микроглобулинов мочи ($r = 0,60$), инсулина ($r = 0,69$), НОМА-IR ($r = 0,77$), индекса атерогенности – ИА ($r = 0,54$), степенью выраженности дисфункции жировой ткани - АТД ($r = 0,59$), толщиной почек ($r = 0,73$), КИ ($r = -0,83$), ТР ($r = -0,84$), САД_{среднее} ($r = 0,53$), ПАД_{среднее} ($r = 0,55$), САД_{ночь} ($r = 0,93$), вариабельностью САД_{сутки} ($r = 0,81$), САД_{аорта} _{сутки} ($r = 0,60$), шкалой физического здоровья ($r = -0,91$) среди лиц с АГ и ожирением. Внутри группы пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа уровень лептина коррелировал с концентрацией инсулина ($r = 0,65$), НОМА-IR ($r = 0,52$), СРПВм. ($r = 0,57$), $IN_{\text{орто}}$ ($r = 0,87$), САД_{ночь} ($r = 0,94$), вариабельностью САД_{ночь} ($r = 0,71$), СИ САД ($r = -0,92$), СИ ДАД ($r = -0,62$), СИ САД_{аорта} ($r = -0,93$), СИ ДАД_{аорта} ($r = -0,68$) - $p < 0,05$ во всех случаях. В группе больных с АГ и СД 2 типа без ожирения выявлены статистически значимые взаимоотношения между

концентрацией лептина и уровнями ОХС ($r=0,68$), ХС ЛПОНП ($r=0,64$), триглицеридов - ТГ ($r=0,64$), ФНО- α ($r=0,57$), СРБ ($r=0,69$), НОМА-IR ($r=0,97$), соотношением ПУ/Кр. мочи ($r=0,98$), ТР ($r=-0,55$).

Для большинства исследуемых пациентов, судя по интерквартильным интервалам (рисунок 10), было характерно содержание адипонектина в пределах 14,6-22,5 нг/мл. Однако отмечен достоверный рост процента лиц со снижением уровня адипонектина менее 14,6 нг/мл среди больных с сочетанием АГ с СД 2 типа \pm ожирением (суммарно 45% по 3 и 4 группам) в сравнении с больными с АГ без СД 2 типа \pm ожирением (суммарно 22,5% по 1 и 2 группам).

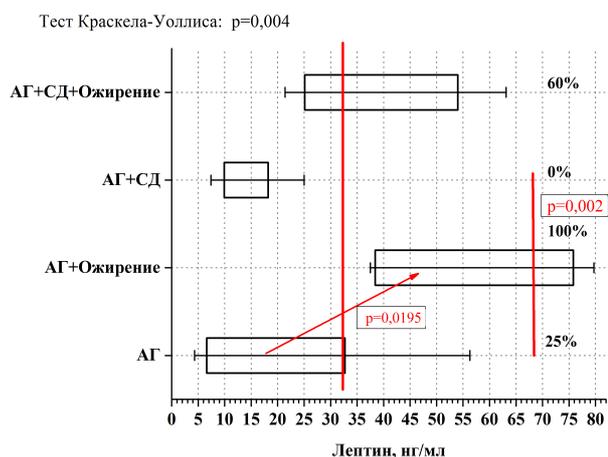


Рисунок 9. Распределение исследуемых пациентов по уровню лептина и доля пациентов с уровнем анализа выше 32,7 нг/мл в изучаемых группах.

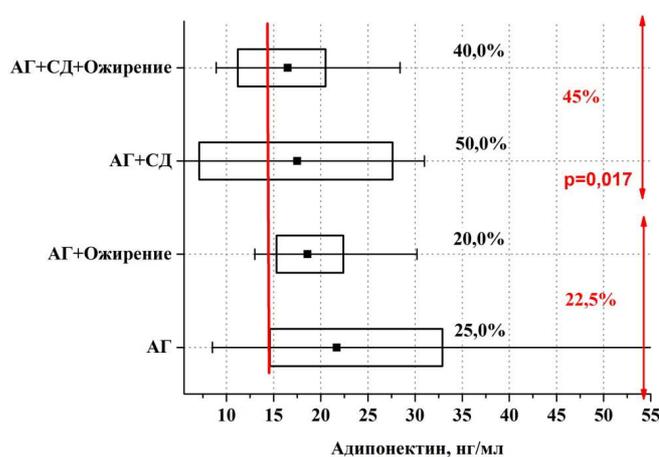


Рисунок 10. Распределение исследуемых пациентов по уровню адипонектина и доля пациентов с уровнем анализа ниже 14,6 нг/мл в изучаемых группах.

При этом прослеживаются отчетливые связи между уровнем адипонектина и показателями углеводного, липидного, пуринового обменов, маркерами воспаления, функцией эндотелия, дисфункцией жировой ткани, суточным профилем периферического и центрального АД, структурой и функцией сердца, почек, параметрами качества жизни.

При оценке величины и функции жировой ткани VAI был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (2,96 [2,36; 3,98] vs 1,87 [1,40; 2,67] vs 2,22 [1,61; 3,26] у.е. соответственно). Выявлены достоверные ассоциации между VAI и уровнем ЭТ-1 сыворотки ($r=0,69$), САД_{аорта} сутки ($r=-0,56$) и ДАД_{аорта} сутки ($r=-0,56$) среди больных «изолированной» АГ, а также между VAI и КИ ($r=-0,52$) среди лиц с АГ и СД 2 типа.

Более высокий процент лиц с нарушением функции жировой ткани отмечен во 2 и 3 группах в сравнении с 1 и 4 (75 vs 81,1 vs 41,5 vs 53,4 % соответственно, $p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-4}=0,023$, $p_{3-4}=0,002$).

При оценке углеводного обмена обнаружены закономерные статистически значимые различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по уровню глюкозы (5,3 [5,0; 5,8] и 5,6 [5,0; 6,0] vs 6,9 [6,2; 8,1] и 6,5 [6,0; 7,0] ммоль/л соответственно), HbA1C (5,2 [4,9; 5,4] и 5,5 [5,3; 5,6] vs 6,6 [6,0; 7,6] и 6,5 [6,0; 7,0] % соответственно).

При анализе липидного профиля группы были сопоставимы по уровню ОХС, ХС ЛПВП и ИА, при этом выявлены достоверные различия в концентрации ХС ЛПНП между 2 и 3 группами (3,8 [2,9; 4, 5] vs 3,1 [2,4; 3,9] ммоль/л), что можно объяснить более высоким процентом лиц 3 и 4 групп, получающих статины согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД 2 типа (Дедов И.И. и соавт., 2019). Однако, несмотря на прием липидснижающей терапии, отмечены статистически значимые различия в концентрации ХС ЛПОНП между 1 группой в сравнении со 2 и 3 группами (0,70 [0,55; 0,85] vs 0,80 [0,60; 1,00] и 0,91 [0,72; 1,18] ммоль/л соответственно), а также между 3 и 4 группами (0,91 [0,72; 1,18] vs 0,77 [0,55; 0,89] ммоль/л). Уровень ТГ был выше среди лиц 2 и 3 группы в сравнении с 1 (1,80 [1,40; 2,20] и 2,00 [1,60; 2,60] vs 1,54 [1,21; 1,87] ммоль/л соответственно, $p_{1-2}=0,03$, $p_{1-3}<0,001$) и лиц 3 группы в сравнении с 4 группой (2,00 [1,60; 2,60] vs 1,70 [1,20; 2,0] ммоль/л, $p_{3-4}=0,03$).

Выявлены достоверные различия между группами по концентрации мочевой кислоты: более высокие значения лабораторного показателя, характеризующего пуриновый обмен, отмечены среди лиц с АГ и ожирением и лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа (275,2 [263,9; 285,6] vs 315,2 [274,6; 408,0] vs 380,0 [331,9; 445,3] vs 273,0 [251,7; 297,7] мкмоль/л в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).

Уровень инсулина был достоверно ниже среди больных с «изолированной» АГ в сравнении с лицами с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа (9,8 [6,0; 12,5] vs 16,6 [12,6; 24,2] и 16,8 [13,0; 24,0] мкМЕ/мл соответственно). Он статистически значимо коррелировал с КИ ($r=-0,59$), ПАД_{аорта} ночью ($r=0,70$), СИ САД_{аорта} ($r=-0,54$) в 1 группе; с ИН_{орто} ($r=0,58$), ПАД_{среднее} ($r=0,51$) во 2 группе; с концентрацией NO мочи ($r=-0,52$), β 2-микроглобулинов мочи ($r=0,68$), % VLF ($r=0,57$), ПАД_{аорта} сутки ($r=0,65$) и шкалой ролевого функционирования ($r=-0,54$) в 4 группе. НОМА-IR был достоверно ниже среди больных «изолированной» АГ в сравнении с лицами 2, 3 и 4 групп (2,28 [1,49; 3,14] vs 4,58 [2,80; 6,40], 5,30 [4,22; 7,47] и 3,97 [2,45; 5,40] у.е. соответственно). Соотношение ТГ/ХС ЛПВП также было статистически значимо ниже среди пациентов 1 группы в сравнении с больными с АГ, ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа (1,17 [0,75; 1,62] vs 1,50 [1,20; 1,91] и 1,57 [1,32; 2,16] у.е. соответственно). Величина МИ закономерно увеличивалась при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа, достигая достоверных различий между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, 3 и 4 группами.

При оценке лабораторных маркеров воспаления выявлено увеличение концентрации СРБ от 1 к 3 группе (3,7 [1,0; 8,1] vs 5,4 [4,8; 11,0] vs 8,3 [6,4; 11,2] vs 7,2 [4,3; 9,8] в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно, $p_{1-3}=0,018$). При этом процент лиц с СРБ >3 мг/л был статистически значимо выше среди лиц с АГ и ожирением, АГ, ожирением и СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения в сравнении с больными «изолированной» АГ (100 vs 100 vs 100 vs 52,4% соответственно). Отмечены корреляционные взаимоотношения между концентрацией СРБ и КИ ($r=-0,52$), вариабельностью САД_{сутки} ($r=0,60$) в 1 группе; между концентрацией СРБ и СКФ ($r=-0,74$), уровнем β 2-микроглобулинов мочи ($r=0,95$), КИ ($r=-0,55$), вариабельностью САД_{день} ($r=0,68$), шкалами социального функционирования ($r=-0,63$) и психического здоровья ($r=-0,73$) во 2 группе; между концентрацией СРБ и СРПВэ. ($r=0,93$) в 4 группе – во всех случаях $p<0,05$.

Обращает на себя внимание значимый рост уровня коллагена IV типа в сыворотке крови при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа – наиболее высокие значения зафиксированы среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа. Несмотря на то, что различия между изучаемыми группами не

достигли статистической достоверности вследствие большого вариационного размаха параметра, процент лиц с уровнем коллагена IV типа больше 7 нг/мл был выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с тремя остальными группами (57,1 vs 21,4%, $p=0,001$).

При анализе параметров качества жизни отмечены достоверные различия не только по отдельным шкалам между группами, но и по суммарной настоящей оценке шкалы: показатели были статистически значимо ниже в 3 и 4 группах в сравнении с 1 и 2 группами (90,2 [79,2; 103,2] и 89,8 [82,2; 98,9] vs 106,4 [94,1; 117,2] и 103,2 [93,4; 114,2] баллов).

С целью выявления патогенетических особенностей АГ при ее сочетании с ожирением и СД 2 типа проводился пошаговый дискриминантный анализ, который показал, что наибольшей дискриминантной силой по 1 функции помимо ИМТ обладали уровень креатинина крови, СКФ и ИММЛЖ, немного меньшей силой – ОТ, ПАД_{среднее} и КИ почек, а по 2 функции – соотношение АУ/Кр. мочи, СКФ, креатинин крови, сосудистый возраст и ПАД_{среднее}. – рисунок 11, 12. Эти данные свидетельствуют об одновременных изменениях и структуры, и функции органов-мишеней: сердца, почек, сосудов, а также демонстрируют особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

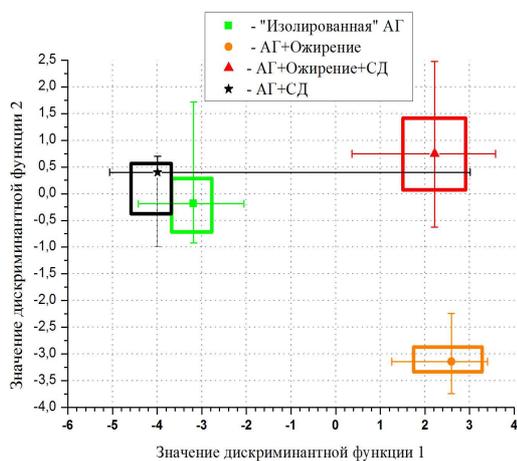


Рисунок 11. Распределение исследуемых пациентов в пространстве по значениям 1 и 2 дискриминантных функций.

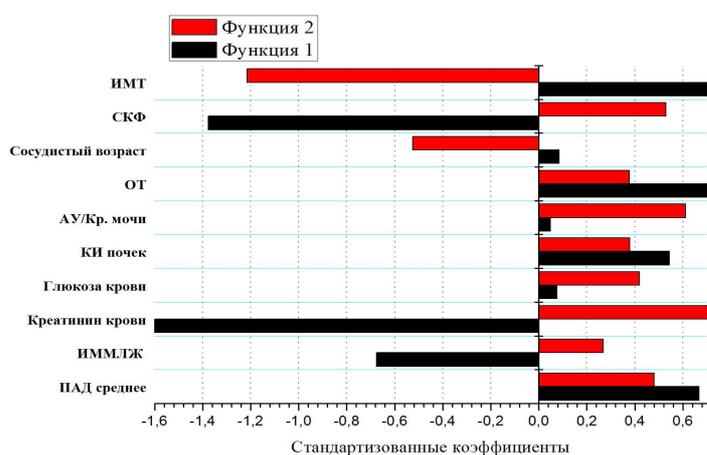


Рисунок 12. Распределение исследуемых пациентов по значениям стандартизованных коэффициентов 1 и 2 дискриминантных функций.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что в изучаемых группах различия были наиболее выражены не только по метаболическому профилю, но и структурно-функциональным параметрам почек и сердца. Анализ в столь сложной системе достаточно затруднителен, поэтому на следующем этапе изучали взаимоотношения между группами показателей, отражающими особенности кардиоренальных взаимоотношений, а также вклад метаболических нарушений в формирование поражения сердца и почек в группах больных с АГ, АГ и ожирением, АГ, ожирением и СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения.

При оценке особенностей формирования кардиоренальных взаимоотношений в изучаемых группах получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,55 при $p=0,009$ – рисунок 13.

Согласно структуре функции «Кардио» её сдвиг в сторону низких значений связан с

высокими ИММЛЖ и IVRT. Согласно структуре функции «Ренальные» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен или высокой концентрацией β_2 -микроглобулинов и высокими значениями КИ почек, или низким уровнем СКФ.

Анализ распределения пациентов 4 изучаемых групп в пространстве функций «Кардио» и «Ренальные» - рисунок 14 - показывает, что снижение медианных значений функции «Кардио» сопряжено с параллельным снижением медианных значений функции «Ренальные». При этом наиболее неблагоприятный профиль кардиоренальных взаимоотношений характерен для больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

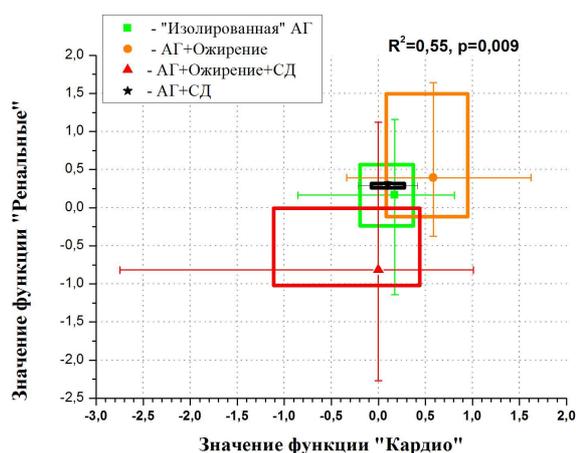


Рисунок 13. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Кардио» и «Ренальные».

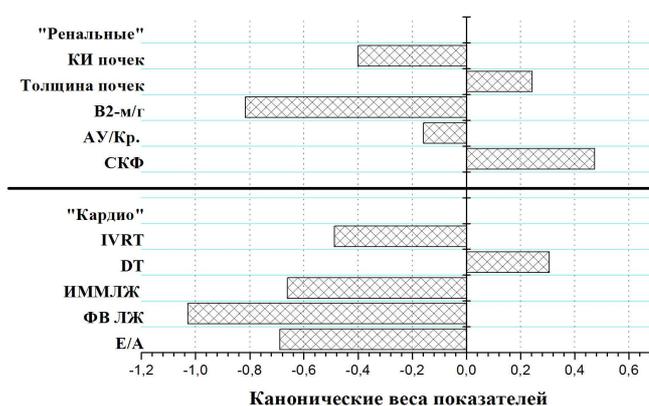


Рисунок 14. Относительный вклад показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца и почек у пациентов исследуемых групп.

Следующий этап работы заключался в более детальном анализе патогенетических звеньев в формировании различий в повреждении сердца и почек при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа. При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Кардио» получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,1 при $p=0,03$ – рисунок 15. Согласно структуре функции «Инсулинорезистентность» её сдвиг в сторону высоких значений связан с ростом индекса НОМА-IR - рисунок 16. Согласно структуре функции «Кардио» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен или высокими ИММЛЖ и IVRT, или низким уровнем ФВ по Симпсону.

Анализ распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Кардио» показывает, что повышение медианных значений функции «Инсулинорезистентность» в группе лиц с АГ и ожирением не сопряжено со снижением медианных значений функции «Кардио». Однако при присоединении к АГ СД 2 типа происходит параллельное с увеличением функции «Инсулинорезистентность» снижение функции «Кардио» - статистически более значимое в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группой лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения. При этом наиболее неоднородной выборкой с высоким разбросом по крайним значениям были пациенты с АГ, ожирением и СД 2 типа, что вероятно связано с индивидуальным течением коморбидной патологии и утяжелением прогноза в этой категории больных.

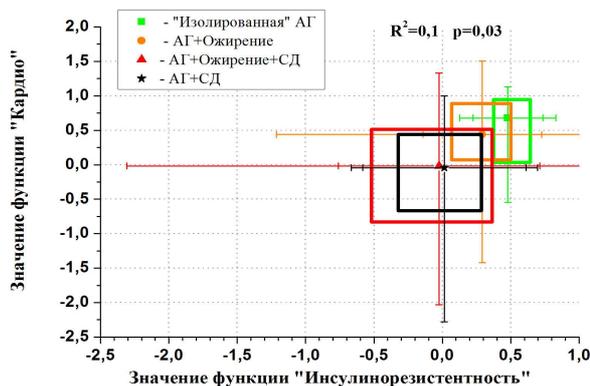


Рисунок 15. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Инсулинорезистентность» и «Кардио».

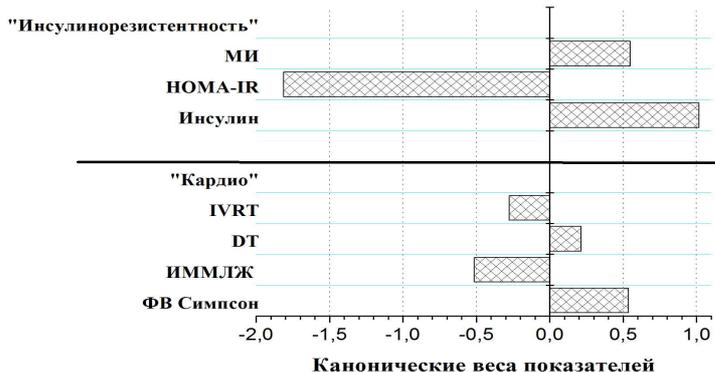


Рисунок 16. Относительный вклад показателей, характеризующих синдром инсулинорезистентности и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов исследуемых групп.

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные» получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,35 при $p=0,021$ – рисунок 17. Согласно структуре функции «Инсулинорезистентность» её сдвиг в сторону высоких значений связан с ростом уровня инсулина и МИ - рисунок 18. Согласно структуре функции «Ренальные» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен в первую очередь высоким соотношением АУ/Креатинин мочи и толщиной почек, а также низким значением СКФ.

Анализ распределения пациентов 4 групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные» демонстрирует, что даже незначительное повышение медианы функции «Инсулинорезистентность» в группе лиц с АГ и ожирением и АГ и СД 2 типа сопровождается снижением медианы функции «Ренальные». Наиболее значимые изменения структуры и функции почек характерны для пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа и связаны с ростом степени выраженности ИР в этой группе больных.

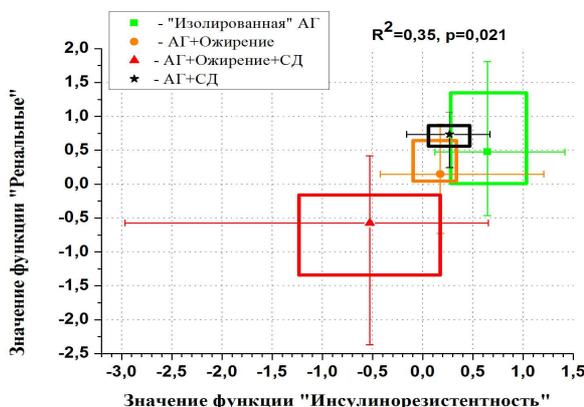


Рисунок 17. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Ренальные» и «Инсулинорезистентность».

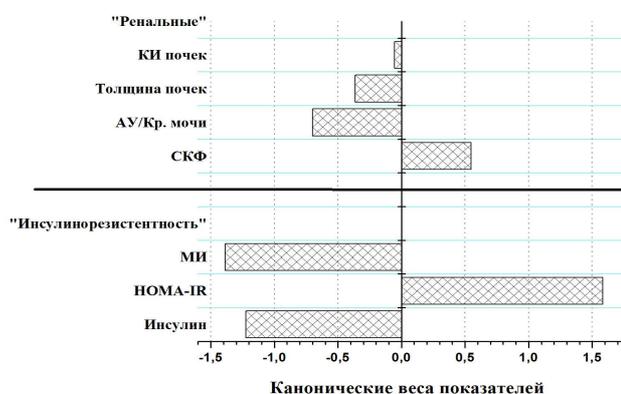


Рисунок 18. Относительный вклад показателей, характеризующих синдром инсулинорезистентности.

функций «Инсулинорезистентность» и инсулинорезистентности и структурно-ренальные». и **структурно-функциональное состояние почек у пациентов исследуемых групп.**

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Эндотелий» и «Ренальные» получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,62 при $p=0,024$ – рисунок 19.

Согласно структуре функции «Эндотелий» её сдвиг в сторону низких значений связан с ростом уровня ЭТ-1 сыворотки крови и в меньшей степени с ростом концентрации метаболитов NO сыворотки крови и ЭТ-1 в моче - рисунок 20. Согласно структуре функции «Ренальные» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен преимущественно высоким соотношением АУ/Кр. мочи и толщиной почек, а также в меньшей степени низким уровнем СКФ.

Распределение пациентов всех групп в пространстве функций «Эндотелий» и «Ренальные» показывает, что снижение медианных значений функции «Эндотелий» в группе лиц с АГ и ожирением приводит к снижению медианных значений функции «Ренальные». При этом наиболее выраженное и параллельное по обеим функциям снижение характерно для пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с 3 остальными группами.

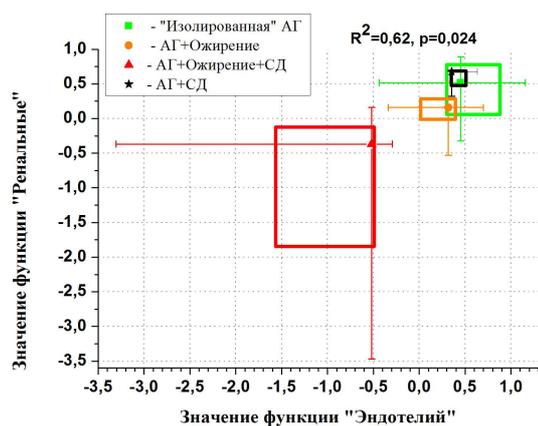


Рисунок 19. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Эндотелий» и «Ренальные».

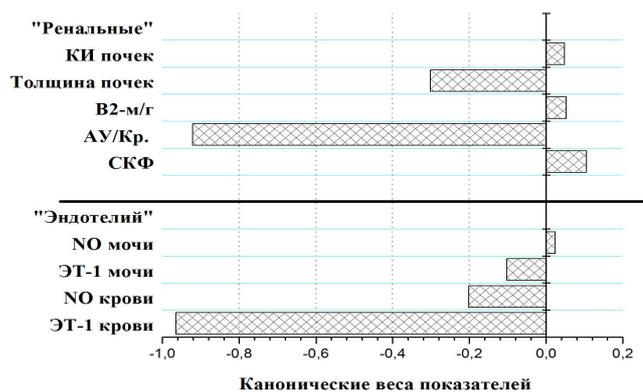


Рисунок 20. Относительный вклад показателей, характеризующих дисфункцию эндотелия и структурно-функциональное состояние почек у пациентов исследуемых групп.

Во II этапе исследования включено 60 больных АГ II-III стадии в сочетании с ожирением и СД 2 типа в возрасте 45-70 лет сопоставимых по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, возрасту, ИМТ, длительности АГ и СД, уровню «офисного» САД и ДАД. Пациентам 1 группы ($n=30$) назначена комбинированная антигипертензивная терапия лизиноприлом 12,6 [10,0; 20,0] мг/сут. и амлодипином 6,0 [5,0; 10,0] мг/сут. Пациенты 2 группы ($n=30$) получали комбинацию эналаприла 26,4 [20,0; 40,0] мг/сут. и индапамида 2,5 [2,5; 2,5] мг/сут.

Со всеми больными в момент включения в исследование была проведена беседа о необходимости соблюдения диеты. При недостижении целевого уровня АД титрацию доз антигипертензивных препаратов проводили в течение 1 месяца лечения. Коррекция доз гиполипидемических и сахароснижающих препаратов не проводилась.

Обращает на себя внимание незначительное снижение ИМТ через 24 недели лечения в обеих группах: на 1,8% среди лиц, получающих комбинацию лизиноприла и амлодипина и на 0,8% - среди лиц, получающих эналаприл и индапамид, параллельное со статистически значимым уменьшением процента висцерального жира в организме на 13,5% в 1 группе vs 8,6% во 2 группе ($p > 0,05$), а также уменьшение количества больных с абдоминальным ожирением по ОТ/ОБ (на 3,4 и 3,3% соответственно в 1 и 2 группах) и количества больных с висцеральным ожирением на 3,3% в 1 группе.

На фоне длительной антигипертензивной терапии у всех больных были достигнуты целевые значения АД. Уровень «офисного» САД снизился на 22,5% в 1 группе и 21,8% во 2 группе ($p < 0,05$ в каждой из групп в сравнении с исходными значениями), а «офисного» ДАД – на 13,3% и 13,0% соответственно ($p < 0,05$ в каждой из групп в сравнении с исходными значениями).

При анализе структурно-функциональных параметров сердца отмечено статистически значимое снижение ИММЛЖ на 9,8% среди больных, получающих комбинацию лизиноприла с амлодипином, vs 7,6% среди больных, получающих эналаприл и индапамид ($p_{1-2} > 0,05$). Процент лиц с ГЛЖ уменьшился на 13,3% в 1 группе ($p < 0,05$) vs 10,0% во 2 группе ($p > 0,05$) - $p_{1-2} > 0,05$ за счет увеличения количества лиц с КР ЛЖ в обеих группах.

На фоне лечения в обеих группах отмечен рост процента больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ на 6,7% ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа отмечено, что уменьшение ИММЛЖ в 1 группе было сопряжено со снижением концентрации ЭТ-1 сыворотки ($r = 0,82$), $ИН_{фон}$ при анализе параметров variability ритма сердца ($r = 0,63$), а также увеличением уровня метаболитов NO сыворотки ($r = -0,43$), ТР ($r = -0,26$) - $p < 0,05$. Во 2 группе выявлены достоверные связи между концентрацией ЭТ-1 сыворотки и ФВ ЛЖ ($r = -0,55$), ИММЛЖ и $ИН_{фон}$ ($r = 0,42$).

На фоне терапии в обеих группах установлено улучшение показателей ВРС в виде достоверного снижения ИН как при проведении фоновой записи (на 51,3% в 1 группе vs 51,5% во 2 группе), так и активной ортостатической пробы (на 43,5% и 42,1% соответственно).

При анализе результатов УЗИ почек на фоне 24-недельной комбинированной антигипертензивной терапии выявлена тенденция к снижению линейных размеров почек.

При оценке функционального состояния почек у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии эналаприлом и индапамидом отмечено статистически значимое снижение уровня креатинина сыворотки на 16,9% и закономерный рост СКФ на 26,1% в сравнении с пациентами, получающими лизиноприл и амлодипин, где изменения составили -6,2% и 8,3% соответственно ($p > 0,05$ по обоим показателям) – различия между группами при $p < 0,05$ – рисунок 21.

В связи с ростом СКФ на фоне лечения достоверно увеличилось количество пациентов с ХБП С2 стадии во 2 группе в сравнении с 1 группой ($\Delta\% = 26,7$ vs 16,7%, $p_{1-2} > 0,05$) за счет уменьшения процента лиц с С3а стадией ХБП ($\Delta\% = -30,0$ в 1 группе vs $\Delta\% = -16,7\%$, $p_{1-2} > 0,05$). Обе комбинации антигипертензивных препаратов статистически значимо снижали как уровень ПУ/Кр. мочи (на 38,0 vs 36,3%, $p_{1-2} > 0,05$), так и АУ/Кр. мочи (на 48,2 vs 47,7%, $p_{1-2} > 0,05$) в 1 и 2 группах соответственно - рисунок 22.

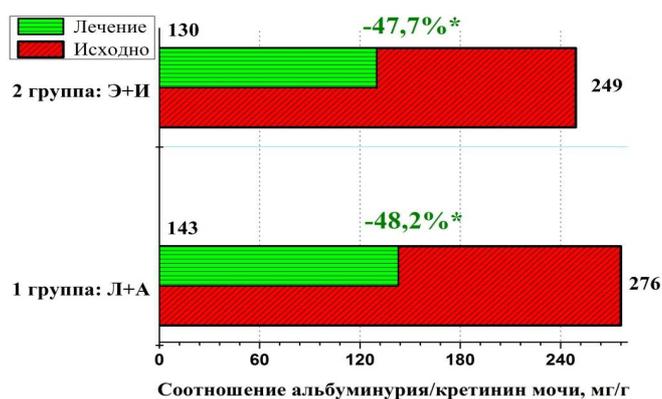
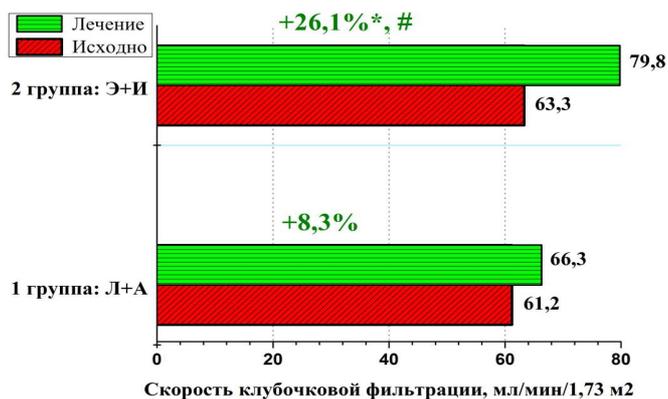


Рисунок 21 Динамика СКФ включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения, # - достоверность различий между группами.

Рисунок 22. Динамика уровня альбуминурии включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения.

Параллельно с улучшением клубочковой улучшалась и канальцевая функция почек. Так, процент лиц с относительной плотностью мочи <1,018 г/мл уменьшился на 13,4% в 1 группе и на 30,0% во 2 группе (различия внутри 2 группы до и после лечения, а также между 1 и 2 группами после лечения достоверны), а концентрация β 2-микроглобулинов в моче – на 34% vs 47,5% соответственно (различия внутри каждой из групп достоверны) через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии.

На фоне лечения определены статистически значимые корреляционные зависимости между функцией эндотелия и почек: между концентрацией метаболитов NO в крови и АУ/Кр. мочи ($r=-0,38$ в 1 группе), ЭТ-1 в крови и АУ ($r=0,37$ в 1 группе и $r=0,42$ во 2 группе), ЭТ-1 в моче и СКФ ($r=-0,79$ во 2 группе), NO в крови и СКФ ($r=0,58$ во 2 группе).

Длительная комбинированная антигипертензивная терапия достоверно снижала сочетанный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений как в 1, так и во 2 группах: на 50,0% увеличилось количество пациентов умеренного риска среди лиц, получающих лизиноприл и амлодипин и на 56,7% - среди лиц, получающих эналаприл и индапамид за счет уменьшения числа лиц высокого и очень высокого риска – рисунок 23.

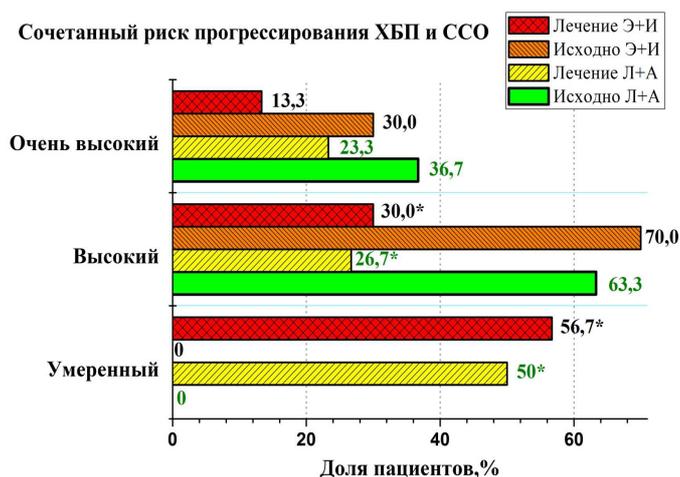


Рисунок 23. Динамика сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения.

При анализе параметров микроциркуляции на фоне длительного лечения отмечены незначительное увеличение показателя микроциркуляции М на 8,4% vs 1,8% в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$ внутри и между группами), а также статистически значимый рост Ам/СКО на 15% и 14,3% соответственно. При проведении окклюзионной пробы через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии выявлено перераспределение гемодинамических типов кровоснабжения: на 50,1% увеличилось количество больных с нормоциркуляторным типом микроциркуляции среди пациентов, получающих лизиноприл и амлодипин vs $\Delta\% = 10,0$ среди лиц, получающих эналаприл и индапамид (различия внутри 1 группы до и после лечения, а также между группами на фоне лечения достоверны), уменьшился процент больных с гиперемическим типом микроциркуляции на 43,4% в 1 группе и на 6,7% во 2 группе (различия внутри 1 группы до и после лечения, а также между группами на фоне лечения достоверны) – рисунок 24.

24-недельная комбинированная антигипертензивная терапия достоверно улучшала эндотелиальную функцию у больных АГ, ожирением и СД 2 типа: увеличилась продукция метаболитов NO как в сыворотке крови, так и в моче: на 122,8% и 65,8% в 1 группе и 89,1% и 48,2% во 2 группе соответственно.

Параллельно с этим закономерно уменьшилась секреция ЭТ-1 и в сыворотке крови - рисунок 25, и в моче - рисунок 26: на 26,1% и 76,1% в 1 группе и 11,3% и 47,2% во 2 группе соответственно (различия между группами на фоне лечения достигли уровня статистической значимости по показателю ЭТ-1 в моче).

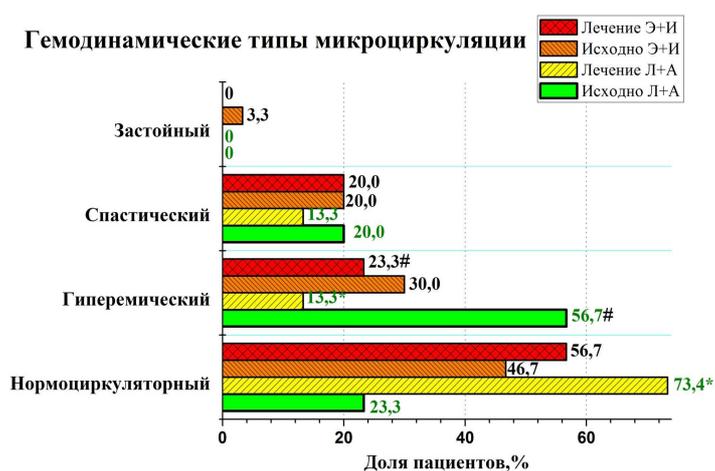


Рисунок 24. Динамика распределения больных по гемодинамическим типам микроциркуляции на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения, # - достоверность различий между группами.

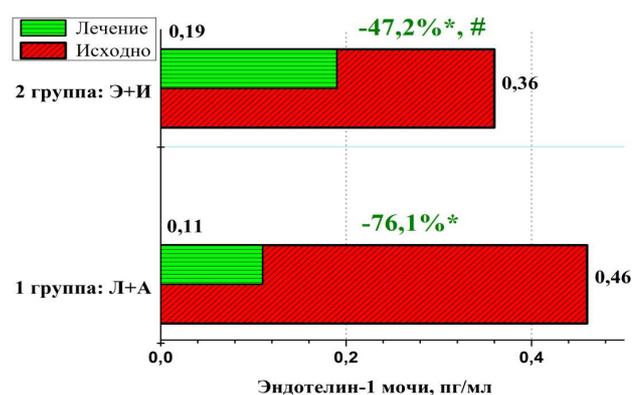
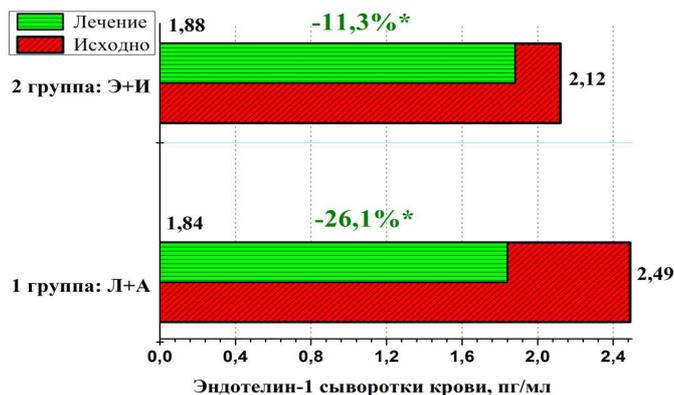


Рисунок 25. Динамика концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения.

Рисунок 26. Динамика концентрации ЭТ-1 в моче включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения, # - достоверность различий между группами.

Анализ сосудистого компонента эндотелиальной функции на фоне лечения выявил статистически значимое перераспределение больных по результатам окклюзионной пробы с расчетом реактивности крупных артерий в 1 группе: снизилось число пациентов с парадоксальной окклюзионной пробой с 46,7% исходно до 20% через 24 недели лечения лизиноприлом и амлодипином ($\Delta\% = -26,7\%$). Во 2 группе также отмечено уменьшение на 20,1% лиц с парадоксальной окклюзионной пробой, хотя различия на фоне лечения эналаприлом и индапамидом и не достигли уровня статистической значимости в сравнении с исходными значениями.

При оценке влияния длительной комбинированной антигипертензивной терапии на показатели эластичности сосудистой стенки выявлено достоверное снижение СРПВ э. на 11,0% vs 11,1% в 1 и 2 группах и СРПВ м. на 12,6% vs 10,1% соответственно, а также статистически значимое уменьшение количества больных с СРПВ э. выше нормы на 30% среди пациентов, получающих лечение лизиноприлом и амлодипином. Через 24 недели длительной комбинированной антигипертензивной терапии величина сосудистого возраста уменьшилась на 2,9 и 2,2% в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$). При этом достоверно снизился 5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений: на 18,6% среди пациентов, получающих лизиноприл и амлодипин и на 17,2% среди лиц, получающих эналаприл и индапамид.

При анализе результатов суточного мониторинга АД через 24 недели терапии и в 1, и во 2 группах выявлены достоверные изменения среднесуточных, дневных и ночных уровней САД (на 16,7 vs 15,9%, 17,0 vs 17,4% и 13,0 vs 13,7% соответственно), среднесуточных и дневных уровней ДАД (на 16,3 vs 15,7% и 13,6 vs 14,1% соответственно), ПАД_{среднее} (на 17,2 vs 16,2 % соответственно). Уменьшилась степень нагрузки повышенным давлением: ИВ САД в дневные часы снизился на 27,6% в 1 группе и на 28,4% во 2 группе, в ночные часы – на 33,7 и 32,5%, а ИВ ДАД ночь – на 24,2 и 23,7% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). В обеих группах статистически

значимо снизились как абсолютная величина variability САД_{сутки} (на 13,9% среди лиц, получающих лизиноприл и амлодипин и на 14,4% среди лиц, получающих эналаприл и индапамид), variability САД_{день} (на 18,3 и 20,2% соответственно), так и процент встречаемости больных с повышенной variability САД_{сутки} >15 мм рт. ст. (на 36,7 и 33,3% соответственно), variability САД_{день} (на 36,7 и 46,7% соответственно) и variability ДАД_{день} (на 30,0 и 33,4% соответственно). На фоне применения обеих комбинаций уменьшились ВУП САД (на 23,1 и 16,1% в 1 и 2 группах соответственно), ВУП ДАД (на 17,5 и 16,7% соответственно), скорость утреннего подъема САД (на 48,2 и 50,0% соответственно) и скорость утреннего подъема ДАД (на 40,9 и 39,3% соответственно) по сравнению с исходными значениями - $p < 0,05$ во всех случаях.

Комбинация лизиноприла и амлодипина оказалась более эффективной в сравнении с комбинацией эналаприла и индапамида в уменьшении процента лиц с variability ДАД за сутки более 13 мм рт. ст. ($\Delta\% = -23,3$ ($p < 0,05$) vs $\Delta\% = -20,0$ ($p > 0,05$)), а также в нормализации суточного профиля САД – рисунок 27: число пациентов с СИ САД 10-20% увеличилось на 26,7% в 1 группе ($p < 0,05$) и на 13,4% во 2 группе ($p > 0,05$). При этом группы были сопоставимы по влиянию на параметры центрального артериального давления. Так, при длительной антигипертензивной терапии в обеих группах выявлено достоверное улучшение показателей центральной гемодинамики в виде снижения среднесуточных, дневных и ночных значений САД_{аорта} на 17,2% в 1 группе vs 17,7% во 2 группе, на 17,2 vs 16,8% и на 15,4 vs 14,5% соответственно; ДАД_{аорта} на 16,7% в 1 группе vs 15,4% во 2 группе, на 16,1 vs 16,0% и на 13,6 vs 12,2% соответственно, ПАД_{аорта} на 18,2% в 1 группе vs 21,4% во 2 группе, на 20,0 vs 18,2% и на 18,2 vs 17,9% соответственно. Стратегически важным для больных с АГ, ожирением и СД 2 типа является статистически значимое и в 1, и во 2 группах снижение $Alx_{аорта}$ за сутки – рисунок 28, в дневное и в ночное время на фоне проводимой антигипертензивной терапии (на 19,7 vs 17,8%, 19,4 vs 19,9% и 21,4 vs 19,8% соответственно).

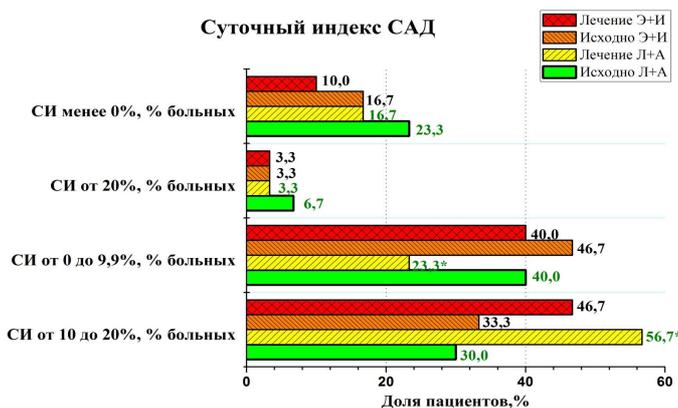


Рисунок 27. Динамика СИ САД включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения.

На фоне антигипертензивной терапии лабораторные показатели ожирения в обеих группах значимо не изменились (по концентрации лептина $\Delta\% = -4,2$ vs $\Delta\% = -0,7$; по уровню адипонектина

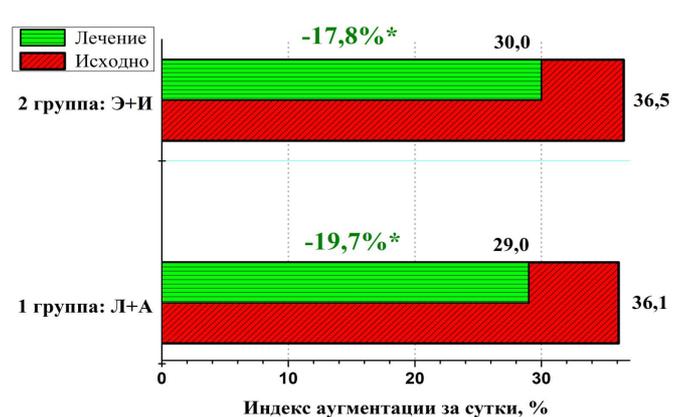


Рисунок 28. Динамика $Alx_{аорта}$ за сутки включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид, *- достоверность различий внутри групп до и после лечения.

$\Delta\%=0,6$ vs $\Delta\%=-0,6$ в 1 и 2 группах соответственно). При анализе VAI отмечено статистически значимое сопоставимое в обеих группах снижение показателя на 22,7 и 27,6% в 1 и 2 группах соответственно. При оценке динамики выраженности дисфункции жировой ткани обращает на себя внимание тенденция к росту числа больных с отсутствием дисфункции ($\Delta\%=6,6$ в 1 группе и $\Delta\%=10,0$ во 2 группе, $p>0,05$).

Через 24 недели антигипертензивной терапии без коррекции исходной гипогликемической и гиполипидемической терапии (пациентам были даны рекомендации по соблюдению низкокалорийной диеты) отмечена положительная динамика показателей липидного спектра: значимо уменьшился ИА (на 14,3% в каждой из групп), хотя различия и не достигли уровня статистической значимости.

На фоне длительного использования комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с индапамидом не отмечено ухудшений показателей углеводного (по HbA1C $\Delta\%=-5,4$ в 1 группе и $\Delta\%=-2,6$ во 2 группе, $p>0,05$) и пуринового обменов (по уровню мочевой кислоты $\Delta\%=-1,7$ в 1 группе и $\Delta\%=3,2$ во 2 группе, $p>0,05$).

Через 24 недели лечения в обеих группах отмечено уменьшение степени выраженности ИР у больных АГ, ожирением и СД 2 типа: выявлено статистически значимое снижение МИ на 32,5% в 1 группе и на 27,0% во 2 группе ($p<0,05$ во всех случаях), а также положительное влияние на индекс НОМА-IR ($\Delta\%=-17,7$ в 1 группе и $\Delta\%=-18,4$ во 2 группе) и индекс соотношения ТГ к ХС ЛПВП ($\Delta\%=-9,1$ в 1 группе и $\Delta\%=-10,2$ во 2 группе), $p>0,05$ в каждом случае при сравнении с исходными значениями.

На фоне длительной антигипертензивной терапии выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ в обеих группах, более выраженное – среди лиц, получающих комбинацию лизиноприла с амлодипином в сравнении с лицами, получающими комбинацию эналаприла с индапамидом: на 21,2 и 15,9% соответственно, различия между группами недостоверны.

Группы отличались по динамике уровня ФНО- α сыворотки крови на фоне терапии: и в 1, и во 2 группе отмечено его достоверное снижение на 71,4 и 43,8% соответственно. Однако степень снижения этого показателя была статистически значимо больше среди лиц, получающих комбинацию лизиноприла с амлодипином в сравнении с лицами, получающими комбинацию эналаприла с индапамидом.

Через 24 недели антигипертензивной терапии достоверных различий в уровне коллагена IV типа сыворотки крови не отмечено ($\Delta\%=-2,5$ vs $\Delta\%=-2,4$ в 1 и 2 группах соответственно).

При анализе показателей качества жизни на фоне лечения в обеих группах выявлены статистически значимые улучшения по шкалам физического здоровья (23,7% в 1 группе и 22,2% во 2 группе), ролевого физического функционирования (25,0 vs 25,0% соответственно), жизнелюбия (15,4 vs 19,2% соответственно), ролевого эмоционального функционирования (25,0 vs 25,0% соответственно), настоящей оценки шкалы (14,2 vs 15,2% соответственно). Через 24 недели в группе лиц на комбинированной антигипертензивной терапии эналаприлом и индапамидом отмечен достоверный рост балла по шкале социального функционирования в отличие от больных, получавших сочетанную терапию лизиноприлом и амлодипином, где различия в сравнении с исходными показателями также были положительными, но не достигли уровня статистической

значимости (14,3 vs 7,1% соответственно).

Таким образом, исследование выявило особенности влияния комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, показатели микроциркуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля артериального и центрального аортального давления, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмена, инсулинорезистентность, а также параметры качества жизни у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, что позволило разработать алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в зависимости от их влияния на указанные параметры – рисунок 29.



Рисунок 29. Алгоритм дифференцированного назначения комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом + амлодипином или эналаприлом + индапамидом у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Примечание: сплошные линии – наибольший, статистически значимый в сравнении с исходными данными положительный эффект комбинации; пунктирные линии – умеренный эффект, точечные линии – незначительный эффект комбинированной терапии.

Обе комбинации обладают выраженной антигипертензивной эффективностью, положительно влияют на все звенья патогенеза АГ у больных ожирением и СД 2 типа, особенно на снижение ИР и хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления. Сочетание лизиноприла и

амлодипина проявляет несколько более выраженное кардиопротективное действие, более значимо улучшает функцию эндотелия, показатели микроциркуляции и эластичности магистральных артерий, в то время как комбинация эналаприла с индапамидом более активна с позиции нефропротекции и восстановления как клубочковой, так и канальцевой функции почек.

ВЫВОДЫ

1. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа статистически значимо чаще встречаются лица с концентрической и эксцентрической ГЛЖ (суммарно 21,5 vs 53,3 vs 86,5 vs 52,0 % в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно) и нарушением диастолической функции ЛЖ - 67,2 vs 83,1 vs 95,2 vs 91,3% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно.

2. При присоединении к АГ ожирения и СД 2 типа достоверно возрастают линейные размеры почек, ухудшаются структурные показатели по данным УЗИ в сравнении с больными «изолированной» АГ. Однако в группе лиц с сочетанием АГ и СД 2 типа без ожирения отмечены статистически значимое снижение толщины почек и кортикального индекса (37 [36,0; 41,5] vs 53 [50,0; 58,0] мм и 1,36 [1,34; 1,49] vs 2,0 [1,82; 2,28] у.е. соответственно) в сравнении с лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа.

3. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа ухудшается функциональное состояние почек в виде достоверного снижения СКФ (70,0 [62,8; 88,0] vs 70,6 [60,0; 86,0] vs 62,5 [54,8; 70,3] vs 64,0 [58,0; 74,0] мл/мин/1,73 м² в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно), концентрационной функции почек, нарастания уровня АУ (21,3 [7,2; 64,6] vs 53,2 [13,0; 131,3] 223,4 vs [99,4; 318,2] vs 217,9 [88,9; 397,4] мг/г в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).

4. Среди лиц с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа достоверно больше процент лиц высокого и очень высокого сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений (суммарно 17,1 vs 20,6 vs 55,2 vs 58,1% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).

5. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа происходят статистически значимые ухудшения показателей вегетативной регуляции, эндотелиальной функции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля артериального и центрального аортального давления, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентности, взаимосвязанные с прогрессированием нарушений структурно-функциональных параметров сердца и почек.

6. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа заключаются в параллельном ухудшении структуры и функции сердца и почек в первую очередь за счет прогрессирования диастолической дисфункции, роста индекса массы миокарда ЛЖ и уровня β 2-микроглобулинов, кортикального индекса и снижения СКФ.

7. Патогенетические особенности формирования структурно-функциональных нарушений сердца у пациентов с АГ и ожирением и/или СД 2 типа определяются степенью выраженности инсулинорезистентности, в то время как изменения структуры и функции почек сопряжены не только с выраженностью инсулинорезистентности, но и с тяжестью эндотелиальной дисфункции, изменениями суточного профиля центрального аортального давления.

8. Разработанный алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» позволяет

персонализировать терапию в зависимости от ее влияния на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, суточный профиль артериального и центрального аортального давления, хроническое системное воспаление, висцеральное ожирение, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, инсулинорезистентность у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке клинического статуса пациентов с АГ и/или СД 2 типа рекомендовано не только рассчитывать индекс массы тела для определения наличия или отсутствия ожирения, но и измерять окружность талии и бедер, а также процент висцерального жира в организме с целью раннего выявления признаков абдоминального и висцерального ожирения.
2. При анализе структурных изменений почек по данным ультразвукового исследования рекомендовано оценивать размеры почек из трех позиций, включая не только длину и ширину, но и толщину почек с обязательным расчетом кортикального индекса.
3. Больным с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа важна комплексная оценка функции почек (СКФ, альбуминурия, β_2 -микроглобулины), так как процессы дисфункции клубочков и канальцев протекают параллельно.
4. С целью ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа рекомендован анализ концентрации эндотелина-1 и метаболитов оксида азота сыворотки крови.
5. В связи с высокой вариабельностью (от 50 до 100%) мочевого компонента функции эндотелия и сложности интерпретации полученных данных не целесообразно использовать определение эндотелина-1 и метаболитов оксида азота в моче в рутинной практике.
6. Для оценки сосудистого компонента эндотелиальной функции рекомендовано проведение окклюзионной пробы с последующим анализом типа микроциркуляции и изменения скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа.
7. Больным с АГ, ожирением и/или СД 2 типа рекомендовано оценивать параметры вариабельности ритма сердца, эластичности магистральных артерий, суточного профиля артериального и центрального аортального давления, хронического системного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , адипокинового статуса (лептин, адипонектин), липидного, углеводного обменов, инсулинорезистентности для выявления поражения органов-мишеней (сердца, почек).
8. Рекомендовано дифференцированное назначение комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа с учетом предложенного алгоритма.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Derevjanchenko, M.** Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease / M. Derevjanchenko, M. E. Statsenko // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, № S1. – P. 901. **Derevjanchenko, M.** Echocardiographic Parameters and Renal Function in Hypertensive Patients

- with Chronic Kidney Disease: The Cardio-Renal Connection / M. Derevjanchenko, M. E. Statsenko // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, № Abstract Suppl. – P. 435.
2. Дисфункция эндотелия – мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, О. В. Островский [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85, № 9. – С. 63-68.
 3. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели variability ритма сердца и состояние органов–мишеней у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, А. В. Михалева // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 21-26.
 4. Стаценко, М. Е. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: взгляд кардиолога / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // *Фарматека*. – 2013. – № 16 (269). – С. 52-57.
 5. Стаценко, М. Е. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления и показатели метаболизма у больных сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, О. Р. Пастухова // *Кардиология*. – 2014. – Т. 54, № 11. – С. 20-24.
 6. Стаценко, М. Е. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86, № 8. – С. 90-93.
 7. Эндотелиотропные и нефропротекторные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, О. Р. Пастухова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 283-287.
 8. Кардиоренальные взаимоотношения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, О. Р. Пастухова // *Нефрология*. – 2014. – Т. 18, № 5. – С. 44-51.
 9. Стаценко, М. Е. Метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 36-39.
 10. Стаценко, М. Е. Выбор антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на кардионефропротекцию / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // *Терапия*. – 2015. – № S. – С. 156.
 11. Стаценко, М. Е. Коррекция дисфункции эндотелия – важная цель антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // *Терапия*. – 2015. – № S. – С. 156.
 12. Деревянченко, М. В. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. В. Деревянченко, М. Е. Стаценко // *Терапия*. – 2015. – № S. – С. 194.

13. **Деревянченко, М. В.** Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа при назначении антигипертензивной терапии / **М. В. Деревянченко, М. Е. Стаценко** // Терапия. – 2015. – № 5. – С. 58.
14. Особенности микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии хронической болезни почек / М. Е. Стаценко, **М. В. Деревянченко**, Б. А. Лемперт [и др.] // IV Съезд терапевтов Южного федерального округа : материалы съезда, посвященного 140-летию со дня рождения М. П. Кончаловского, 26–27 ноября 2015 г. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 110-111.
15. **Derevyanchenko, M. V.** Cardiorenal Interaction in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / M. V. Derevyanchenko, M. E. Statsenko // 14 европейский конгресс терапевтов "Внутренняя медицина без границ" : сборник тезисов. – Москва, 2015. – С. 347.
16. **Derevyanchenko, M. V.** Correction of Endothelial Dysfunction is an Important Goal for Antihypertensive Therapy in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / M. V. Derevyanchenko, M. E. Statsenko // 14 европейский конгресс терапевтов "Внутренняя медицина без границ" : сборник тезисов. – Москва, 2015. – С. 348.
17. Особенности нарушений микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией / М. Н. Титаренко, М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, **М. В. Деревянченко** М. В., О. Р. Пастухова // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса, 22-25 сентября 2015 г. – Москва, 2015. – С. 613–614.
18. **Функциональное состояние эндотелия и почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, О. Р. Пастухова** // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 4 (24). – С. 31-33.
19. **Стаценко, М. Е.** Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 3. – С. 17-20.
20. **Стаценко, М. Е.** Кардионефропротекция – важнейшая задача антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 8. – С. 43-48.
21. **Пастухова, О. Р.** Особенности вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом типа 2 в зависимости от стадии хронической болезни почек / О. Р. Пастухова, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4 (56). – С. 119-121.
22. **Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, О. Р. Пастухова** // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 5. – С. 57-63.
23. **Стаценко, М. Е.** Динамика состояния крупных сосудов и микроциркуляции на фоне антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М.

- Е. Стаценко, **М. В. Деревянченко** // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № S4-1. – С. 79.
24. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.**, Титаренко М. Н., Пастухова О. Р. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № S4-1. – С. 79-80.
25. Показатели микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.**, Титаренко М. Н., Пастухова О. Р. // Кардиология Узбекистана. – 2016. – № 1-2 (39–40). – С. 208-209.
26. Поражение почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.**, Титаренко М. Н., Пастухова О. Р. // XI национальный конгресс терапевтов : 135 лет со дня рождения В. Ф. Зеленина : сборник материалов, 23-25 ноября 2016 г. – Москва, 2016. – С. 137.
27. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **Деревянченко М. В.**, Стаценко М. Е., Титаренко М. Н., Пастухова О. Р. // XI национальный конгресс терапевтов : 135 лет со дня рождения В. Ф. Зеленина : сборник материалов, 23-25 ноября 2016 г. – Москва, 2016. – С. 45–46.
28. Стаценко, М. Е. Оценка показателей жесткости сосудистой стенки и микроциркуляции на фоне антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса «Кардиология 2016: вызовы и пути решения», 20-23 сентября 2016 года. – Екатеринбург, 2016. – С. 193-194.
29. **Derevyanchenko, M.** The parameters of ambulatory blood pressure monitoring and endothelial dysfunction in hypertensive patients with diabetes mellitus type 2 / Maria Derevyanchenko, Mikhail E. Statsenko // Anitschkow Days : Symposium of the International Atherosclerosis Society : Book of abstract. – St. Petersburg, 2016. – P. 77
30. **Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, Н. Н. Шилина [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 5. – С. 43-49.**
31. Стаценко, М. Е. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции – новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 21-25.
32. Стаценко М. Е. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функциональное состояние почек и инсулинорезистентность у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Терапия. – 2016. – № 5 (9). – С. 56-61.
33. Стаценко, М. Е. Корреляции между маркерами воспаления и жесткостью сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // Кардиология Узбекистана. – 2017. – № 2 (44). – С. 119-120.

34. Стаценко, М. Е. Особенности синдрома воспаления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа // Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // Кардиология Узбекистана. – 2017. – № 2 (44). – С. 120.
35. Деревянченко, М. В. Структурно-функциональное состояние почек и функция эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа / **Деревянченко М. В.**, Стаценко М. Е. // V съезд терапевтов Южного Федерального округа : сборник тезисов. – Ростов-на-Дону, 2017. – С. 68.
36. Стаценко, М. Е. Кардиоренальный континуум у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // V Международный образовательный форум «Российские дни сердца». – Москва, 2017. – С. 98.
37. Стаценко, М. Е. Особенности параметров микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // V Международный образовательный форум «Российские дни сердца». – Москва, 2017. – С. 142.
38. Стаценко, М. Е. Сравнение влияния различных комбинаций антигипертензивных препаратов на эластичность магистральных артерий и функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // XII Национальный конгресс терапевтов : посвящается 120-летию со дня рождения В. Х. Василенко : сборник тезисов. – Москва, 2017. – С. 127.
39. Стаценко, М. Е. Дисфункция эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // Российский национальный конгресс кардиологов "Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации" : материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 228.
40. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, С. В. Туркина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4 (64). – С. 46-49.
41. Стаценко, М. Е. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 14-21.
42. Стаценко, М. Е. Влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели центрального аортального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 217-222.
43. **Derevyanchenko, M. V.** Effect of Combined Antihypertensive Therapy on Circadian Blood Pressure and Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / Derevyanchenko M. V., Statsenko M. E. // Кардиология Узбекистана. – 2018. – № 2 (48). – P. 37.
44. **Derevyanchenko, M. V.** Endothelial Function in Diabetic Hypertensive Patients / Derevyanchenko M. V., Statsenko M. E. // Кардиология Узбекистана. – 2018. – № 2 (48). – P. 37-38.

45. Стаценко, М. Е. Динамика показателей центрального артериального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне длительной антигипертензивной терапии / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца» : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 86.
46. **Derevyanchenko, M. V.** Renal Function and Cardiovascular Risk in Patients with Arterial Hypertension and Obesity: The Role of Leptin and Adiponectin / Derevyanchenko M. V., Statsenko M. E. // 17th European Congress of Internal Medicine : Book of Abstracts. – Wiesbaden, 2018. – P. 986.
47. **Derevyanchenko, M. V.** Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Obesity and / or Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Systemic Inflammation / Derevyanchenko M. V., Statsenko M. E. // 17th European Congress of Internal Medicine : Book of Abstracts. – Wiesbaden, 2018. – P. 63.
48. The Level of Adiponectin and Leptin in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction in Combination with Obesity / **Derevyanchenko M. V.**, Fabritskaya S. V., Statsenko M. E., Ryndina Y. A. // 17th European Congress of Internal Medicine : Book of Abstracts. – Wiesbaden, 2018. – P. 147.
49. **Derevyanchenko, M. V.** Association of Visceral Obesity with the Parameters of Central Aortic Pressure in Patients with Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus / Derevyanchenko M. V., Statsenko M. E. // 17th European Congress of Internal Medicine : Book of Abstracts. – Wiesbaden, 2018. – P. 23.
50. Стаценко, М. Е. Влияние различных комбинаций антигипертензивных препаратов на жесткость магистральных артерий у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // XIII Национальный конгресс терапевтов : посвящается 120-летию со дня рождения И. А. Кассирского : сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 128.
51. Стаценко, М. Е. Взаимосвязь системного воспаления и дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с ожирением, сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.**, Корнеева Н. А. // Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к практике : сборник материалов межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 139-140.
52. Стаценко, М. Е. Взаимосвязь дисфункции жировой ткани и показателей центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // II Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной". II Всероссийская конференция молодых терапевтов Материалы II Всероссийской конференции молодых терапевтов, 22-23 мая 2018 г. : сборник материалов. – Москва, 2018. – С. 14.
53. Стаценко, М. Е. **Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 5. – С. 51-57.**
54. Стаценко, М. Е. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М. Е., **Деревянченко М. В.** // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 32-36.

55. **Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness Web Based Telemonitoring in Patients at Cardiovascular Risk. First Results of the Vasotens (Vascular Health Assessment of the Hypertensive Patients) Registry / Stefano Omboni, Igor Posokhov, Gianfranco Parati [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2019. – Vol. 21, № 8. – P. 1155-1168.**
56. Стаценко, М. Е. Оценка сосудистого возраста и пятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и ожирением / Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. // III Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной". III Всероссийская конференция молодых терапевтов : посвящается 190-летию со дня рождения Г. А. Захарьина. – Москва, 2019. – С. 58.
57. **Деревянченко, М. В.** Сосудистый возраст и оценка 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и ожирением / Деревянченко М. В., Стаценко М. Е. // VII Международный образовательный форум "Российские дни сердца" : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 266.
58. Стаценко, М. Е. Влияние лептина и адипонектина на состояние магистральных артерий у больных артериальной гипертензией и ожирением / Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 149.
59. Стаценко, М. Е. Взаимосвязь между дисфункцией почек и эластичностью магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. // IV Съезд нефрологов Юга России : сборник тезисов. – 2019. Ростов-на-Дону, 2019. – С. 89-90.
60. Стаценко, М. Е. Оценка функционального состояния почек и сосудистого возраста у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. // IV Съезд нефрологов Юга России : сборник тезисов. – 2019. Ростов-на-Дону, 2019. – С. 90.
61. Стаценко, М. Е. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина / Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 7-11.
62. Стаценко, М. Е. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 42-48.
63. **Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS Registry / Stefano Omboni, Igor Posokhov, Gianfranco Parati [et al.] // Journal of Hypertension. - 2020. - Vol. 38, №4. – P. 701-715.**
64. Стаценко, М. Е. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 37-52.

1. Свидетельство на регистрацию базы данных «Структурно-функциональное состояние сердца у больных артериальной гипертензией, артериальной гипертензией и ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа» № 2020620865 от 27 мая 2020 года / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко.

2. Свидетельство на регистрацию базы данных «Структурно-функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией, артериальной гипертензией и ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа» № 2020620875 от 29 мая 2020 года / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия	САД - систолическое артериальное давление
АД - артериальное давление	СД – сахарный диабет
АУ - альбуминурия	СИ – суточный индекс
АУ/Кр. мочи – соотношение уровня альбуминурии к креатинину мочи	СКФ - скорость клубочковой фильтрации
Аэ/СКО - эндотелиальный компонент регуляции микроциркуляции	СРБ – С-реактивный белок
ВРС – вариабельность ритма сердца	СРПВм. – скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка	СРПВэ. – скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа
ДАД - диастолическое артериальное давление	ТГ – триглицериды
ИА – индекс атерогенности	УЗИ – ультразвуковое исследование
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФВ – фракция выброса
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка	ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
ИМТ - индекс массы тела	ХБП – хроническая болезнь почек
ИН – индекс напряжения регуляторных систем	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ИР - инсулинорезистентность	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
КИ – кортикальный индекс	ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка	ЦАД – центральное аортальное давление
КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛЖ – левый желудочек	ЭГ ЛЖ - эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
МИ – метаболический индекс	ЭТ-1 – эндотелин-1
НГ ЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка	АIx – индекс аугментации в аорте
ОБ - окружность бедер	АТД – дисфункция жировой ткани
ОТ - окружность талии	НbA1c - гликозилированный гемоглобин
ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер	НОМА-IR – индекс НОМА
ОХС – общий холестерин	М – показатель микроциркуляции
ПАД – пульсовое артериальное давление	NO – оксид азота
ПУ – протеинурия	SDNN – стандартное отклонение кардиоинтервалов
	TP – суммарная мощность спектра
	VAI – индекс висцерального ожирения

Дервянченко Мария Владимировна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В
СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.04 – Внутренние болезни

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Волгоград – 2020

**Подписано в печать Формат 60x84/16.
Усл. печ. л. 2.0. Бумага офсетная. Тираж 100.**

**Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1**