

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

На правах рукописи

ТИТАРЕНКО МАРИНА НИКОЛАЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ У
БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИЕЙ**

14.01.04 Внутренние болезни

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Стаценко М.Е.**

ВОЛГОГРАД 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1	13
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Особенности состояния эластических свойств магистральных артерий, микроциркуляции, параметров суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	13
1.1.1. Особенности состояния эластических сосудов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией.....	13
1.1.2. Особенности параметров микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	20
1.1.3. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	27
1.2. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние магистральных артерий, показатели микроциркуляции, суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	36
1.2.1. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние эластических сосудов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией.....	38
1.2.2. Влияние антигипертензивных препаратов на параметры микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией.....	41
1.2.3. Влияние антигипертензивных препаратов на показатели суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	43
ГЛАВА 2	49
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	49
2.1. Организация клинического исследования.....	49
ГЛАВА 3.....	64
ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ.....	64

3.1. Оценка эластических свойств магистральных артерий у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	64
3.2. Оценка показателей микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	67
3.3. Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	75
3.4. Структурно-функциональные особенности состояния сердца, функции почек, а также углеводного, липидного, пуринового обменов и инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	84
3.5. Взаимосвязь эластических свойств магистральных артерий, показателей микроциркуляции и параметров центрального аортального давления, суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных особенностей состояния сердца, функции почек, а также углеводного, липидного, пуринового обменов у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	92

ГЛАВА 4..... 97

ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДОВ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ, УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ	97
---	-----------

4.1. Эластичность магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в динамике 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина	97
4.2. Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в динамике 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина	100
4.3. Влияние 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на параметры суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	104
4.4. Структурно-функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией в динамике 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина	108
4.5. Влияние 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на состояние углеводного, липидного, пуринового обмена, инсулинорезистентность у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией	111

ГЛАВА 5..... 113

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа входят в тройку самых распространенных неинфекционных заболеваний и являются факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, которые лидируют во всем мире по частоте летальных исходов [Whelton P.K., 2017; International Diabetes Federation, 2015]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в российской популяции распространенность АГ среди мужчин достигает 47 %, женщин - около 40 %. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД - численность пациентов в РФ составляет не менее 8-9 млн. человек (а это около 6 % населения) [26]. Артериальная гипертензия и сахарный диабет часто являются коморбидными состояниями, увеличивая риск макро- и микрососудистых осложнений СД и смертности у этой категории пациентов [22;5]. По данным Российского федерального регистра 2016 года сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета было отмечено в 40,6 % случаев у пациентов с СД 1 типа и у 17,1 % больных СД 2 типа [26].

В европейских (2007) и российских рекомендациях (2008) по диагностике артериальной гипертензии впервые было отмечено, что сосудистая стенка является одним из органов – мишеней, поэтому функцию ее необходимо оценивать в реальной клинической практике. Повреждение микро - и макрососудистого русла определяют патогенетические особенности повреждения любого органа-мишени и при СД 2 типа. При этом, для пациентов с АГ и СД 2 типа характерно не только гемодинамическое, но и метаболическое поражение сосудистой

стенки [7]. Гипергликемия является основной причиной развития микроваскулярных поражений, играет важную роль в развитии диабетических макроангиопатий. Обсуждается последовательность вовлечения сосудов в патологический процесс. Предполагают, что повреждение микро- и макрососудистого русла у пациентов с АГ и СД 2 типа развиваются как континуум [111]. Однако особенности нарушений состояния магистральных сосудов и микроциркуляторном звене кровотока у пациентов с АГ и СД 2 типа остается недостаточно изученной. В настоящее время, нет убедительных данных, которые позволили бы оценить влияние нарушений микроциркуляции и эластических свойств сосудов на структурно - функциональное состояние сердца и почек у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией (ДН), усугубляющей течение любого сердечно - сосудистого заболевания и существенно ухудшающего его прогноз [65;59]. Во всем мире ДН и развившаяся вследствие неё почечная недостаточность стоит на втором месте среди причин преждевременной смертности после сердечно - сосудистых заболеваний у этой категории больных по сравнению с общей популяцией [59].

Согласно рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации (2017) все пациенты с сахарным диабетом, имеющие артериальную гипертензию из группы высокого риска с уровнем артериального давления (АД) более 160/100 мм рт. ст. должны, помимо изменения образа жизни, получать комбинированную антигипертензивную терапию, которая будет не только снижать риск сердечно – сосудистых катастроф у данной категории больных, но и обладать органопротективными свойствами (степень доказательности А). Согласно этим рекомендациям ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами первой линии для лечения АГ у пациентов с СД 2 типа. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда предпочтительно используются в

качестве препарата второго выбора в комбинированной терапии. Результаты исследований ASCOT, ACOMPLISH свидетельствуют о перспективности этой комбинации, как при достижении целевых уровней артериального давления, так и ее органопротективных эффектов [125;216]. Однако влияние фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата на показатели артериальной жесткости и микроциркуляции у больных АГ и СД 2 типа с ДН до сих пор не изучено. Полученные результаты исследования позволили бы оптимизировать раннюю диагностику сосудистых, в том числе микроциркуляторных, нарушений у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с ДН различной степени тяжести. Все вышесказанное определяет важность и актуальность проведения данной работы. Таким образом, оценка нарушений эластических свойств сосудов и микроциркуляции, а также возможности коррекции выявленных нарушений у этой категории больных, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Определить клиническое значение оценки состояния магистральных артерий, показателей центрального аортального давления (ЦАД), суточного мониторирования артериального давления (СМАД), микроциркуляции у больных с АГ и СД 2 типа с ДН.

Оптимизировать терапию больных АГ и СД 2 типа с ДН путем коррекции изменений состояния магистральных сосудов, микрокровотока, структурных и функциональных нарушений сердца, функциональных нарушений почек при применении фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата.

Задачи исследования

1. Выявить особенности эластических свойств магистральных артерий у больных АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.

2. Определить особенности состояния микроциркуляции у пациентов с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.

3. Оценить особенности показателей СМАД, ЦАД у больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.

4. Выявить корреляционные взаимосвязи между показателями эластических свойств сосудов, состоянием микроциркуляторного русла и параметрами СМАД, ЦАД у больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.

5. Оценить особенности эластических свойств магистральных сосудов и микроциркуляции, а также суточного профиля АД, ЦАД во взаимосвязи с показателями структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек у больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.

6. Изучить состояние эластических свойств магистральных артерий, микроциркуляции, показателей СМАД, ЦАД, структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек, углеводного, липидного обменов на фоне 12 - ти недель применения фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата у больных АГ и СД 2 типа с ДН.

Научная новизна исследования

1. Впервые показано, что у пациентов АГ и СД 2 типа с ДН при сопоставимом уровне «офисного» АД имеют место более выраженная ригидность магистральных артерий и нарушения микроциркуляции по сравнению с пациентами с АГ и СД без ДН и «изолированной» АГ.

2. Впервые отмечено, что у больных с АГ и СД 2 типа с ДН параметры, характеризующие состояние магистральных артерий и микроциркуляции, достоверно коррелируют с показателями СМАД, ЦАД, углеводного и липидного обменов.

3. Впервые установлено, что у больных АГ и СД 2 типа с ДН тяжесть структурно – функционального состояния сердца и функционального состояния почек достоверно коррелирует с нарушениями эластических свойств магистральных сосудов и микроциркуляторными нарушениями, показателями СМАД, ЦАД.

4. Впервые продемонстрировано, что 12 - недельная терапия фиксированной комбинацией периндоприла аргината / амлодипина безилата позволяет не только достичь целевых уровней «офисного» АД у пациентов АГ и СД 2 типа с ДН, но и достоверно улучшает эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции, структурно - функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек, показатели углеводного, липидного обмена.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе изучены особенности нарушений эластичности сосудистой стенки и микроциркуляторных расстройств у больных АГ и СД 2 типа с различной степенью тяжести ДН. Проведена оценка эластических свойств магистральных сосудов и состояние микроциркуляции, структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек во взаимосвязи с показателями СМАД, ЦАД у больных АГ и СД 2 типа с ДН. Показана важность раннего изучения показателей макро- и микрогемодинамики у данной категории больных, так как ДН сопряжена с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании проведено изучение эффективности и безопасности использования фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата у больных АГ и СД 2 типа с ДН в ходе 12 - ти недельного приема препарата.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы включало 2 части - теоретическую и экспериментальную. Теоретическая часть была посвящена сбору и анализу

данных литературных источников об имеющейся на данный момент информации об особенностях поражения макро – и микрососудистого русла у больных АГ и СД 2 типа с ДН. Кроме того, были изучены результаты ранее проводимых исследования по эффективности применения антигипертензивных препаратов у больных с этой сочетанной патологией.

Экспериментальная часть научной работы была разделена на 2 этапа. На I этапе изучались особенности эластических свойств магистральных артерий, состояние микроциркуляции, структурно - функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек у пациентов с АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией. Определялась взаимосвязь и клиническое значение этих нарушений с показателями суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления.

На II этапе исследования проводилась оценка эффективности и безопасности 12 – недель приема фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата, влияние терапии на эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции, функциональное состояние почек, структурные показатели сердца, углеводный и липидный обмены у больных АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным оценки скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в группе больных АГ и сопутствующим СД 2 типа с ДН отмечено достоверно более выраженное снижение эластических свойств магистральных артерий по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ. У больных АГ с ДН II стадии СРПВ в артериях как эластического, так и мышечного типов была достоверно выше по сравнению с пациентами с АГ и ДН I стадии при сопоставимом уровне «офисного» АД.

2. По данным оценки состояния микроциркуляторного русла в группе больных с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с «изолированной» АГ достоверно чаще встречаются патологические гемодинамические типы микроциркуляции. Отмечено снижение нутритивного кровотока и средней перфузии тканей, активизация шунтового кровообращения, выраженная эндотелиальная дисфункция, коррелирующие с тяжестью ДН.

3. У пациентов с АГ и СД 2 типа по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ при сопоставимом «офисном» АД наблюдаются значимые неблагоприятные изменения параметров СМАД, суточного профиля ЦАД, что отражает повышение жесткости магистральных артерий и свидетельствует о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

4. Показатели эластичности магистральных артерий, микроциркуляции, суточного профиля АД, ЦАД статистически значимо коррелируют с параметрами, характеризующими состояние сердца, почек, определяя тяжесть поражения органов – мишеней.

5. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргината и амлодипина безилата в течение 12 – ти недель у больных АГ и СД 2 типа с ДН не только позволяет достичь целевых уровней «офисного» артериального давления, но и статистически значимо благоприятно влияет на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий, частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции, оказывает положительное влияние на микрососудистое русло, показатели СМАД и ЦАД, структурно - функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинικο-демографическим характеристикам группами наблюдения контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных

исследований, а также методов статистической обработки данных. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013), на IV, V Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2015, 2017), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), XI национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016), 75-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2017). По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, отражающие основное содержание работы, в том числе – 11 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований, из которых 4 издания входят в международные базы данных WoS и Scopus.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности состояния эластических свойств магистральных артерий, микроциркуляции, параметров суточного мониторингирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Проблема артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа находится в центре внимания ученых в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, которые обусловлены развитием макро- и микроангиопатий. Во всем мире диабетическая нефропатия и развившаяся вследствие неё почечная недостаточность стоит на втором месте среди причин преждевременной смертности после сердечно - сосудистых заболеваний у этой категории больных по сравнению с общей популяцией.

1.1.1. Особенности состояния эластических сосудов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смерти в большинстве развитых стран. Важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы играет повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий. Таким образом, состояние

сосудов, являющихся органом – мишенью, как при артериальной гипертензии, так и при сахарном диабете 2 типа в значительной мере определяет прогноз у этих пациентов.

Имеются достоверные данные, что состояние сосудистой стенки определяет качество жизни пациента и влияет на выживаемость [30]. Известно, что крупные артерии— это пассивные участники транспорта и перераспределения крови. Исследования последних лет показали, что магистральные артерии являются самостоятельным функционирующим органом, обеспечивающим не только перераспределение крови, но и обладающим эндокринными и паракринными функциями, а также смягчающим пульсовую волну [53]. Доказано, что увеличение жесткости артерий – это независимый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных сердечно – сосудистых исходов [181;83;194].

Проводилась оценка значения скорости распространения пульсовой волны, как показателя жесткости сосудистой стенки, в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и Фремингемскую шкалу[194]. Было отмечено, что СРПВ – это более сильный предиктор фатальных и нефатальных сердечно – сосудистых осложнений, нежели чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и другие биологические [31]. Так же, по результатам исследования жесткости сосудистой стенки значительная часть пациентов может быть переведена в группы более высокого или более низкого сердечно- сосудистого риска [194].

Повышение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа наблюдается у лиц уже при высоком нормальном уровне цифр АД, и даже в молодом возрасте, без признаков атеросклероза, ассоциируясь с повышением риска кардиоваскулярных осложнений и смертности [30].

Прогностическая значимость упруго - эластических свойств артерий при артериальной гипертензии тесно связана с процессом ремоделирования сосудов, который способствует нарушению их основных функций: проводящей и демпфирующей [1]. Изменения упруго – эластических свойств крупных сосудов может определять не только уровень систолического артериального давления (САД) [182]. В условиях повышенной жесткости аортальной стенки, отраженная волна не поглощается в достаточной степени и (в связи с увеличением СРПВ) возвращается в аорту в систолу, что приводит к повышению центрального САД и пульсового АД (ПАД). Происходящее сосудистое ремоделирование у пациентов с АГ способствует прогрессированию органной патологии (и, прежде всего, сердца и почек), ассоциированных клинических состояний. По данным исследования J-TORP повышение СРПВ было независимым фактором риска развития нефропатии больных АГ [187].

Повышенная жесткость магистральных артерий ассоциируется с развитием как макро-, так и микрососудистых осложнений при СД 2 типа [195], в частности диабетической нефропатией. По данным Yokoyma et al. (2004) [215], наличие альбуминурии ассоциировалось с высокими показателями СРПВ даже после коррекции обычных сердечно – сосудистых факторов. Эти результаты были подтверждены еще одним исследованием этих же авторов, где показано, что СРПВ на уровне плече-лодыжечного сегмента поэтапно повышается у пациентов с СД 2 типа по мере формирования и клинически проявляющейся ДН [132].

Литературные данные свидетельствуют о взаимосвязи показателей жесткости аорты и общих сонных артерий с соотношением альбумин / креатинин (А/Кр) и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных СД 2 типа [123;141]. Действительно, при увеличении жесткости магистральных артерий повышается пульсационность кровотока на периферии, что может оказывать повреждающее действие на органы-

мишени, в том числе почки. В исследовании Smithetal. (2005) [118] оценка СРПВ на каротидно-феморальном участке у пациентов с СД 2 типа показала, что у пациентов с повышенным уровнем соотношения альбумин/креатинин наблюдается достоверно более высокие показатели СРПВ по сравнению с пациентами с нормальным соотношением альбумин/креатинин. Кроме того, скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке была выше у пациентов с более низкой скоростью клубочковой фильтрации. Авторы подсчитали, что 10-летнее увеличение продолжительности СД 2 типа влияет на СРПВ в той же степени, что и увеличение артериального давления на 10 мм рт.ст. или увеличение возраста на 6,5 лет. Ishimuraetal. (2007) [224] показали прямую связь между СРПВ и альбуминурией, которая сохранялась даже после коррекции уровня АД.

Оценка скорости распространения пульсовой волны на разных участках у 434 пациентов с СД 2 типа в сравнении со здоровыми лицами показала, что снижение СКФ у пациентов с диабетом независимо связана с повышением жесткости сосудистой стенки на каротидно-феморальном участке, что позволило предположить основной вклад в эти изменения крупных артерий эластического типа, а не артерий мышечного типа [212].

Известно, что даже при начальных стадиях нефропатии отмечается увеличение жесткости сосудов [151]. При проведении контурного анализа пульсовой волны, по данным Кособян Е.П. и др. (2011) [73], показатель жесткости аорты был достоверно выше во всех группах пациентов с ДН по сравнению со здоровыми испытуемыми. По данным Бондыревой А.В. и соавт. (2012) при измерении СРПВ у больных СД 2 типа, она была достоверно выше у пациентов с протеинурической стадией ДН на $22,2 \pm 1,8\%$ в сравнении с контролем ($119,8 \pm 4,1$ см/с). У больных диабетической нефропатией с альбуминурией СРПВ была статистически значимо выше контроля на $13,3 \pm 0,8\%$.

Клинически важной задачей, на сегодняшний день, является выделение больных с высоким риском развития и прогрессирования ангиопатий, которым требуется коррекция нарушений для предупреждения развития сосудистых осложнений.

Известно, что механизмы, опосредующие формирование нарушений жесткости сосудистой стенки, складываются из нейро - гуморальных (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатической нервной системы, нарушения функции эндотелия) факторов [164;193] и гемодинамических факторов [124].

Особенностью ремоделирования сосудов у пациентов с СД 2 типа является участие метаболических сдвигов, присущих этой патологии. В обзоре Stuart B. Prenner и Julio A. Chirinos (2015) [195] отмечено, что артериальная жесткость повышается уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе, у пациентов с метаболическим синдромом. Asmar. и др. (1995) [166] изучили влияние метаболизма глюкозы на СРПВ на каротидно - феморальном сегменте у не леченых пациентов с АГ и СД 2 типа с повышенным индексом массы тела/объем бедер (ОТ/ОБ). По результатам этого исследования, более высокие уровни СРПВ ($14,09 \pm 4,08$ м/с при $p < 0,03$) определялись у пациентов с СД 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе в сравнении с пациентами с нормальным уровнем глюкозы.

Увеличение жесткости артериальной стенки у больных сахарным диабетом 2 типа связывают с процессом гликирования эластичных волокон, которые входят в ее состав. При увеличении жесткости крупных артерий, включая почечные артерии, снижается способность сглаживать пульсации давления в системе микроциркуляции почек, что приводит к нарушению функционирования капилляров почек, это способствует структурным изменениям почечных клубочков и играет важнейшую роль в инициации и прогрессировании почечной патологии у пациентов с СД 2 типа [17;11].

По данным литературных источников у СД 2 типа одним из важных факторов риска развития сердечно - сосудистых осложнений является атерогенная дислипидемия, выявляемая у около 70% больных СД 2 типа [7]. В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (Stamler J et al., 1993) было показано, что, чем выше уровень холестерина у больных СД 2 типа, тем выше риск смерти от сердечно – сосудистых осложнений. В настоящее время, однозначных данных о связи между атеросклерозом и сосудистой жесткостью нет. Есть мнение, что атеросклеротическое поражение стенки сосуда является причиной повышения ее жесткости и, соответственно, снижения ее эластичности. Например, данные экспериментального исследования Farrar et al., в котором у макак-крабоедов на атерогенной диете прогрессирование атеросклероза аорты приводило к увеличению СПВ на данном участке. А гиполипидемическая диета способствовала обратному развитию атеросклеротического поражения и последующему снижению СПВ [198;43]. Существует и противоположное мнение, согласно которому первичным является повышение жесткости и снижение эластичности крупных сосудов под действием различных факторов, что играет важную роль в патогенезе атеросклероза [102;43]. Известно, что главным признаком старения сосудов считается снижение их эластичности и связано с отложением кальция в стенке сосуда, повышением количества коллагена и снижением содержания эластина, развитием дисфункции эндотелия [177;230]. Кроме того, чем более выражены возрастные изменения стенки сосуда, тем быстрее развивается атеросклероз, который ускоряет возрастные изменения [9]. Так же существенный вклад в развитие возрастных изменений сосудов вносят нарушения транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови [167], которые находятся в непосредственном контакте с эндотелием сосудистой стенки (появление и накопление в плазме крови химически модифицированных липопротеинов, особенно липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в том числе мелких

плотных окисленных гликозилированных частиц) [9]. Имеются данные (Lee RT., 1992; Hirai T., 1989; Barenbrock M, 1995; Kullo I., 2006), что существует корреляционная взаимосвязь между повышением СРПВ и выраженностью кальцификации коронарных артерий, а также СРПВ и атеросклеротическими изменениями в этих сосудах.

В настоящее время проводится много исследований, посвященных изучению взаимосвязи различных компонентов метаболического синдрома и эластичности сосудистой стенки. В частности, было установлено, что увеличение сосудистой жесткости артерий связано с индексом НОМА-IR независимо от уровня глюкозы у здоровых лиц [91;168]. Показано, что инсулинорезистентность (ИР) и снижение влияния оксида азота на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов приводят к гипертрофии и фиброзу сосудистой стенки [144;214].

На сегодняшний день проведено большое количество исследований, которые посвящены изучению показателей сосудистой жесткости у больных с АГ и СД 2 типа [68]. Связь между повышенными значениями скорости распространения пульсовой волны и смертностью у больных с АГ и СД 2 типа была продемонстрирована в классическом исследовании REASON [200]: чем выше жесткость сосудистой стенки (по показателю скорости пульсовой волны), тем выше смертность. А наблюдение за больными с АГ и СД 2 типа показало, что у умерших пациентов аорта была значительно жестче по сравнению с контрольной группой без сахарного диабета 2 типа [52].

Scarpello **Ошибка! Закладка не определена.** Н. С соавт. (1980) [211] сравнили показатели СРПВ на верхних и нижних конечностях у пациентов с АГ и сопутствующим СД 2 типа с группой больных с изолированной АГ. Отмечено, что на нижних конечностях СРПВ была значимо выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что было объяснено результатом прогрессирования диффузного атеросклероза, характерного для СД 2 типа.

Таким образом, как артериальная гипертензия, так и сахарный диабет 2 типа, оказывают достоверное влияние на СРПВ, однако особенности этих изменений при сочетании АГ и СД 2 у пациентов с диабетической нефропатией мало изучены.

1.1.2. Особенности параметров микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Основная функция микроциркуляторного (МКЦ) русла состоит в создании баланса между поступлением питательных веществ и кислорода в ткани и потребностью в них. Нарушение функции микрососудов и их структурные изменения ассоциируются с высоким риском сердечно - сосудистых событий у лиц с классическими факторами риска сердечно – сосудистых заболеваний и с установленным диагнозом болезни сердца. [154]. Для оценки состояния микроциркуляторной сети используется наиболее доступный для этого орган – кожа [158]. В настоящее время существует множество методов оценки кожного кровотока: видеокапилляроскопия, оптическая когерентная томография, лазерная доплеровская визуализация и др. [229;210]. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) выделяется возможностью неинвазивно проводить тесты с различными видами функциональных воздействий, является относительно недорогим и простым в использовании [74].

Пациенты с АГ и СД 2 типа представляют собой группу высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений ввиду раннего (доклинического) развития у них микроциркуляторных нарушений [49], и, прежде всего, за счет присутствия у этих пациентов сахарного

диабета. Известно, что состояние МКЦ у данной категории больных во многом определяет прогноз в отношении развития и прогрессирования диабетической нефропатии, ретинопатии, нейропатии.

У пациентов с СД 2 типа нарушения микроциркуляции появляются раньше других признаков поражения органов-мишеней, при этом отмечается уменьшение количества функционирующих капилляров, увеличение извилистости микрососудов, появление анастомозов и отека в периферических тканях. По данным исследования Самойловой И. В. и др. (2011), у пациентов с СД 2 типа отмечается уменьшение резервного капиллярного кровотока, образование венозного застоя [61]. Известно, что ухудшение коллатерального кровообращения при СД 2 типа подтверждается низкой встречаемостью адекватной сосудистой реакции на функциональные пробы. Кроме того, важным отличием микроциркуляции у больных, страдающих СД 2 типа, являются уменьшение резервных возможностей микрокровоотока и активизация шунтового кровообращения.

Механизмы формирования микроциркуляторных нарушений у пациентов с СД многогранны и связаны с процессами постоянного гликирования, оксидативного стресса, с эндотелиальной дисфункцией и изменениями в свертывающей системе крови [55].

В первую очередь наиболее значимый вклад в изменение структуры сосудистой стенки и клубочков почек при СД 2 типа вносят процессы гликирования структурных белков (коллаген, эластин) [116]. Под влиянием конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в условиях активации окислительного стресса при СД 2 типа, происходит увеличение продукции коллагена, ламинина и фибронектина в стенке сосудов с изменением их свойств и увеличением жесткости [213]. Эти же механизмы играют важную роль в патогенезе гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза при нефропатии [115].

Одним из важных механизмов формирования нарушений микроциркуляции у пациентов как с АГ, так и СД 2 типа является эндотелиальная дисфункция. Нарушения функций эндотелия приводят к нарушению синтеза NO, что отражается в снижении постокклюзионной реактивной гиперемии, по степени выраженности которой исследователи судят об объемах резервов кровотока [74]. Снижение прироста местного кровотока в ответ на гиперемический стимул было выявлено у больных СД 2 типа как с осложнениями (диабетической полинейропатией), так и без, что отражает компонент эндотелиальной дисфункции [73]. Известно, что при сахарном диабете 1 типа наличие дисфункции эндотелия предшествует и может приводить к диабетическому поражению микрососудистого русла [139;150]. В настоящее время, есть работы, предполагающие, что развитие эндотелиальной дисфункции может предшествовать хронической гипергликемии [157]. По другим данным, при выявлении СД 2 типа уже обнаруживаются признаки эндотелиальной дисфункции, и предполагается, что гипергликемия участвует в ее развитии [69]. Патогенетически данные изменения обосновывают сочетанием выраженного атеросклеротического поражения сосудистого русла с хронической гипергликемией и инсулинорезистентностью [97]. Так же есть данные, что особенностью патогенеза микроангиопатий у больных СД 2 типа разного возраста является повышение интенсивности десквамации эндотелия сосудистой стенки, которая зависит от состояния микроциркуляции, продолжительности заболевания и, в меньшей степени, от уровня триглицеридемии и возраста пациентов [3]. При СД 2 типа образуется множество артериовенозных шунтов, по которым артериальная кровь, минуя капиллярную сеть, сбрасывается в венозное русло, что приводит к снижению капиллярного кровотока [57;56]. В тоже время, среди причин развития диабетических ангиопатий особая роль принадлежит состоянию клеток красной крови, снижению газотранспортной функции эритроцитов, а

также изменению реологических свойств крови [10]. Все это приводит к нарушению микроциркуляции и может утяжелять течение СД 2 типа у пациентов с сочетанной патологией.

Важным фактором ухудшения тканевого кровотока у больных, имеющих СД 2 типа, является дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными компонентами, которые секретируются эндотелием. Например, вазоконстриктор эндотелин-1 способствует формированию эндотелиальной дисфункции из-за нарушения продукции оксида азота как главного сосудорасширяющего вещества. Повышение концентрации эндотелина-1 сопровождается развитием диабетической микроангиопатии [174].

По данным литературы, у больных СД 2 типа, сопротивление сосудов кожи ниже, чем у здоровых лиц, за счёт снижения их миогенной активности [33]. Что можно объяснить, с одной стороны, более выраженными метаболическими изменениями, а с другой, нарушением ауторегуляции микроциркуляторного кровотока у больных СД 2 типа, вследствие диабетической нейропатии, которая проявляется поражением симпатических нервных волокон, регулирующих тонус сосудов кожи. Наиболее выраженные изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (гипоагрегация) и плазменно-коагуляционного (гипокоагуляция) наблюдаются у больных СД 2 типа при декомпенсации и гипертриглицеридемии [33]. Это приводит к уменьшению тканевого кровотока, которое в сочетании с эндотелиальной дисфункцией и с дезадаптацией в агрегационной функции тромбоцитов (гипоагрегация) способствует прогрессированию сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Ряд исследований показал, что при микроангиопатиях, наблюдается изменение базального кровотока, причиной которого могут являться: нарушения симпатической иннервации капилляров, повышение

перфузионного давления и скорости кровотока при сбросе крови по артериовенулярным шунтам, снижение эластичности сосудистой стенки [49;108]. Однако характер изменений базального кровотока носит дискуссионный характер. Существует мнение, что у пациентов с СД 2 типа в сравнении с представителями контрольной группы регистрируется снижение базового кровотока [208], другие исследователи не находят значимых различий [146], а третьи отмечают тенденцию к увеличению базового кровотока у пациентов с СД 2 типа [172]. Разнонаправленность полученных результатов может быть связана с тем, что в исследованиях участвовали пациенты с различными коморбидными патологиями и, прежде всего, наличия артериальной гипертензии у пациентов. Так, нарушение структуры сосудов мелкого калибра и капиллярное разрежение выявляются у пациентов как уже с пограничной АГ, так и семейной предрасположенностью к гипертонической болезни [19]. Степень повышения АД, наличие факторов риска и поражение органов-мишеней также тесно связаны со структурой и формой расстройств в МКЦ и прогрессирующим нарастанием микроциркуляторной недостаточности [42;82]. У больных АГ выявляются различные изменения микроциркуляции по сравнению со здоровыми лицами - периваскулярные, сосудистые и внутрисосудистые нарушения. Повышение сосудистого тонуса связано с влиянием патологических прессорных факторов на эндотелий микроциркуляторных сосудов и формированием компенсаторно-приспособительных процессов в ответ на повышение АД [108]. Основная роль в оказании сопротивления кровотоку принадлежит мелким артериям и артериолам. Ремоделирование резистивных сосудов, включающее гипертрофию меди, утолщение стенки и уменьшение просвета сосудов сопровождается расстройствами микроциркуляции. Так же большое значение имеет феномен разрежения - снижение плотности артериол на единицу ткани. Разрежение капилляров, считают одним из отличительных

признаков АГ наряду с сосудистым ремоделированием [42]. У больных АГ регистрируются достоверно низкие значения показателя микроциркуляции, увеличение резервного капиллярного кровотока, амплитуды медленных колебаний, индекса миогенной активности, а индексы респираторных и пульсовых флуксуометрий выше, чем у лиц с нормальным АД [70].

В последние годы проводились исследования по изучению различных гемодинамических типов микроциркуляции у пациентов с изолированной АГ. Среди вариантов нарушений микроциркуляции при изолированной АГ чаще встречаются патологические гемодинамические типы – спастический (характеризуется побледнением капилляроскопического фона, резким уменьшением или отсутствием капиллярных петель, выраженными нарушениями калибра и их формы) и застойно-стазический (увеличение количества капилляров с нарушением их формы и диаметра в сочетании с венозным застоем). В основе лежат как структурные (ремоделирование сосудистой стенки, процессы редификации), так и функциональные (снижение роли активных механизмов регуляции сосудистого тонуса) изменения в микроциркуляторном русле [70;107]. У больных АГ без СД 2 типа отмечено снижение базального кровотока, что объясняется сложными микроциркуляторными нарушениями, в основе которых лежит преобладание вазоконстрикции приносящего звена МКЦ русла, которая закономерно возрастает в зависимости от степени АГ [87].

При сочетанной патологии нарушения микроциркуляции могут иметь сложный характер. По литературным данным у больных АГ с СД 2 типа доминирует гиперемический, который характеризуется повышенным притоком крови в периферический отдел микроциркуляторного русла, спастический и застойно-стазический патологические гемодинамические типы микроциркуляции. [70;92]. Руденко (2008) показала [78], что у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами, регистрировалось значительное расширение артериол и замедление

скорости кровотока, что не соответствует фундаментальному положению, что при АГ диаметр артериол закономерно уменьшается, что приводит к увеличению периферического сопротивления и повышению АД. Это дает основание полагать, что в основе развития АГ у больных СД лежит другой механизм, а именно задержка натрия в организме с возникновением в последующем гиперволемии [24;148].

Известно, что достоверное снижение показателя микроциркуляции у больных АГ и СД 2 типа с хронической болезнью почек (ХБП) 2 и 3а стадиями, по сравнению с больными с ХБП 1 стадии, свидетельствует об уменьшении среднего уровня гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени [13], что говорит о снижении скорости микрокровотока при утяжелении стадии ХБП у данной категории больных. Это очень важно для понимания патогенетических механизмов поражения почек у больных с АГ и СД 2 типа, так как при достоверном увеличении процента больных с уменьшенным тканевым кровотоком происходит и снижение СКФ [62].

Степень поражения микроциркуляторного русла и эндотелиальной дисфункции признаются предикторами возможных сердечно-сосудистых событий, поэтому тщательное изучение характеристик микроциркуляторного кровотока, его изменений и возможностей влияния на него фиксированной комбинированной терапии является актуальным и востребованным направлением научных исследований. На сегодняшний день малоизученными остаются вопросы о роли нарушений в микроциркуляторном звене кровотока в развитии и прогрессировании поражения сердца и почек, как одних из органов-мишеней, во взаимосвязи с обменными расстройствами у больных АГ и СД 2 типа, а также о наличии взаимосвязей между ремоделированием микрососудов и функциональным состоянием почек.

1.1.3. Особенности показателей суточного мониторингирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Метод суточного мониторингирования артериального давления широко применяется в клинической практике уже более двух десятилетий. Он может считаться одним из важных методов обследования в кардиологии, особенно в области ведения больных с АГ. СМАД предоставляет клинически ценную информацию благодаря возможности оценки уровня АД в условиях обычной активности пациента, большому количеству измерений на протяжении суток, в том числе в ночные часы, анализу характера циркадных колебаний и вариабельности АД [72;21].

В ходе многочисленных исследований было доказано, что показатели СМАД по сравнению с данными разовых измерений АД, по методу Н.С. Короткова, находятся в более тесной связи с частотой и степенью поражения органов-мишеней при АГ, например, с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), риском цереброваскулярных осложнений, нарушением функции почек (уровень креатинина плазмы крови, микро- и макропротеинурия), изменением стенки артериол, тяжестью ретинопатии, и поэтому, более информативны в определении прогноза болезни [40].

Суточный профиль АД у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа имеет свои особенности и отличается от суточного профиля больных АГ без сопутствующего АД 2 типа. Так, на фоне метаболических расстройств наблюдается более высокий средний уровень как систолического АД, так и диастолического АД за сутки, в дневные и ночные часы, что, вероятно, связано с поражением автономной нервной системы у пациентов с СД 2

типа. Для больных АГ в сочетании с сахарным диабетом типа 2 является типичным извращение нормального суточного ритма артериального давления. В данной группе больных преобладают лица с недостаточным ночным снижением АД (non-dippers) и пациенты, у которых показатели ночного АД превышают дневные.

Хорошо известно, что оценка величины и скорости утреннего подъема АД чрезвычайно важна, так как большая часть сосудистых катастроф происходит именно в ранние утренние часы (R.Lindsay, 1995; C.Farmer 1998). Из-за отсутствия адекватного ночного снижения АД величина утреннего подъема АД меньше, а скорость утреннего подъема АД у больных АГ и СД 2 типа достоверно выше, чем в группе больных с изолированной АГ. По всей видимости, такие нарушения суточного ритма АД у пациентов с АГ и СД 2 типа в большей степени обусловлены влиянием гипергликемии на автономную нервную систему[201;25].

Еще одной особенностью суточного профиля АД у пациентов на фоне СД 2 типа является повышение вариабельности систолического АД (САД) и диастолического АД(ДАД) в дневные и ночные часы. Независимо от среднего уровня АД превышение вариабельности АД коррелирует с более тяжелым суммарным поражением органов – мишеней и так же рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза у больных АГ и СД 2 типа [34].

Известно, что отдельные показатели суточного профиля АД более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней, в частности почек и уровнем сердечно-сосудистого риска, чем традиционные разовые измерения АД. Рядом исследователей обнаружена положительная связь между нарушениями суточного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время и частотой встречаемости и выраженностью соотношения A / Kp – наиболее раннего маркера поражения почек [54]. Отмечается, что корреляция A / Kp с САД более высокая, чем с ДАД [67]. Известно, что АГ у

больных СД 2 типа оказывает существенное влияние на функцию почек. Известно, что чем выше уровень САД и ДАД, тем больше уровень экскреции белка с мочой, концентрация креатинина сыворотки крови и тем ниже СКФ. Такая зависимость говорит о том, что АГ вносит существенный вклад в изменения функции почек, в частности фильтрационной. Повышенные цифры АД способствует развитию почечной дисфункции у больных СД 2 типа, а длительная (более 15 лет) эссенциальная артериальная гипертензия, резистентная к лечению, является основным фактором прогрессирования ХБП у данной категории больных [109].

J. Coresh (2001), M.B. Davidson (2006), R. Agarwal(2007) считают, что недостаточное уменьшение АД в ночные часы прогнозирует более быстрое снижение расчетной СКФ [196;127].

В последнее время придают высокое прогностическое значение пульсовому АД для развития сердечно – сосудистых осложнений. Кроме того, повышение ПАД (разность между САД и ДАД)связано с увеличением жесткости магистральных артерий,формированием диастолической дисфункции и развитием диастолической сердечной недостаточности в результате прямого воздействия аномально повышенной нагрузки на кардиомиоциты в процессе их сокращения [50], и является независимым маркером сердечно-сосудистой смертности.Артериальное давление имеет два компонента — постоянный, характеризующийся величиной среднего АД, и пульсирующий, характеризующийся величиной пульсового давления. Среднее АД определяется сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением, а пульсовое давление— взаимодействием между сократительной функцией ЛЖ и растяжимостью магистральных артерий (прямой компонент) и величиной волны отражения (непрямой компонент). Поэтому повышение ПАД и САД связано с увеличением жесткости магистральных артерий и сопровождается ростом амплитуды волны отражения [50].

Таким образом, результаты исследований последних лет подтверждают прогностически более неблагоприятные изменения суточного профиля АД у больных АГ в сочетании с СД 2 типа по сравнению с больными с изолированной АГ. По данным Т.М. Хоконовой (2017), при анализе параметров СМАД у больных с ХБП 3 стадии выявляется повышенная жесткость сосудов [98].

Наибольшее прогностическое значение имеет артериальное давление в восходящей или центральной части аорты или "центральное" АД. Его показатели могут быть оценены инвазивно путем катетеризации аорты или неинвазивными методами. В настоящее время широкую распространенность приобрел неинвазивный осциллометрический метод, при котором пульсовая волна может быть зарегистрирована на плече, подобно традиционному измерению АД [185]. Центральная пульсовая волна в этом случае моделируется путем использования трансформирующей функции. Преимуществом этого метода является простота и возможность интеграции в обычные осциллометрические приборы для измерения АД и системы суточного мониторинга АД [45].

По данным литературы известно, что у молодых здоровых людей ЦАД ниже по сравнению с АД на периферии за счет физиологического феномена – амплификации пульсового давления. Оно распространяется от центральных, эластических артерий к меньшим, мышечного типа, которые более резистентны на периферии, в результате чего увеличивается амплитуда пульсовой волны. Поэтому разница между периферическим и центральным АД, может быть более 30 мм рт. ст. У людей пожилого возраста наблюдается противоположный эффект - увеличивается жесткость центральных артерий, растет центральное САД, и его уровень становится выше, чем на периферии, что обусловлено амплитудой отраженной волны. В связи с этим можно сделать вывод, что центральное аортальное давление и его деформирующая нагрузка на сердце более точно и реалистично

отражают нагрузку на левый желудочек [93;38;39]. Таким образом установлено, что центральное АД, по сравнению с периферическим, является наиболее значимым фактором в плане оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, так как зависит от эластичности артериальной сосудистой стенки [212]. Исследование STRONG Heart Study подтвердило предположение о том, что центральное АД может оказаться более сильным, по сравнению с периферическим АД, предиктором клинических исходов [135].

Центральное АД является своего рода интегрирующим показателем, который определяется состоянием сосудистого русла на всем протяжении - от сердца, аорты до микроциркуляторного русла. Центральное АД и индексы прироста являются косвенными показателями жесткости артерий [44;39]. О градиенте жесткости вдоль артериального русла можно косвенно судить по ПАД и по отношению СРПВ, измеренной в аорте и периферических артериях [85]. Ряд исследований демонстрируют, что СРПВ 8,3 м/с и более, и среднесуточное систолическое АД в аорте 111 мм рт. ст. и более, с большей вероятностью сочетаются с наличием субклинических органических поражений [4]. Повышение жесткости артериальной стенки приводит к возрастанию индекса «прироста систолической волны» - индекса аугментации. Скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации - расцениваются как независимые предикторы кардиоваскулярной смертности [190]. Время возвращения отраженных волн в аорту – ведущий фактор, влияющий на показатели центрального АД, определяется скоростью движения как прямой, так и обратной пульсовой волны, зависящий от жесткости сосудистой стенки. Так же, существенное влияние на время возвращения волны оказывает расстояние, которое проходят как вперед идущие, так и отраженные волны. Поэтому аугментация центрального давления зависит от роста человека. Установлена зависимость показателей центрального давления от частоты

сердечных сокращений [156]. Показано, что при брадикардии были значительно выше уровни центральной аугментации. Влияние частоты сердечных сокращений (ЧСС) на степень аугментации связано с продолжительностью систолы [100].

Установлено, что центральное АД является наиболее чувствительным индикатором повреждения органов - мишеней, а также риска различных сердечно-сосудистых заболеваний не только у пациентов с атеросклерозом [110], но и у здоровых лиц [122]. При этом центральное САД отражает нагрузку на левый желудочек и тесно коррелирует с индексом массы ЛЖ, независимо от возраста и уровня среднего АД [204], а САД в сонной артерии – с толщиной стенки ЛЖ [163].

Хорошо известна связь между величиной САД в аорте и степенью гипертрофии сосудистой стенки, выраженностью атеросклероза в сонной артерии [137]. В исследованиях ASCOT-CAFE [143] и REASON [183] было выявлено, что ЦАД больше, чем периферическое, взаимосвязано с регрессом гипертрофии левого желудочка или сердечно-сосудистыми исходами.

Первые исследования показали, что расчетное центральное давление в аорте может быть более значимым при оценке эффективности проводимой терапии у больных с артериальной гипертонией. Данные исследования ASCOT-CAFE [125] позволяют предполагать, что оценка центрального артериального давления открывает новые перспективы в этом направлении и является наиболее чувствительным индикатором нагрузки на левый желудочек [136;138].

Имеются данные о положительной корреляции, у больных с изолированной АГ, показателей артериальной жесткости и амплитуды эндотелиальных и нейрогенных вазомоций, что свидетельствует о наличии связи между функциональным состоянием крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла [86]. Так же была выявлена взаимосвязь уровня

липидов крови с состоянием микроциркуляторного русла и жесткости крупных артерий у больных АГ среднего возраста. Подобные данные получены и в исследовании, проведенном E.Urbina с соавт.(2013) [223], где было показано, что индекс триглицериды/холестеринлипопротеиды высокой плотности (ЛПВП) является существенным фактором, определяющим артериальную растяжимость.

Известно, что почки относятся к органам с низким сосудистым сопротивлением, пропуская большое количество крови в течение суток. При повышенной жесткости аорты, микрососуды почек подвергаются избыточному давлению, которое приводит к повреждению почечных клубочков, протеинурии и потере функции. Эти изменения начинаются уже на ранних стадиях нарушения функции почек и прогрессируют по мере ее снижения. Повышенная артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением СКФ и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий, требующих диализа [121; 120;126]. Повышение показателей ЦАД ассоциируется с более высоким риском развития альбуминурии и ее прогрессирования [85]. Так, в исследовании ASCOT выявлено, что уровень ЦАД на фоне лечения связан с ЧСС: чем меньше была ЧСС, тем больше – величина ЦАД. Кроме того, уменьшение ЧСС на 10 уд/мин, согласно исследованию ASCOT, способствует повышению ЦАД на 3 мм рт. ст. [129]. Действительно, снижение ЧСС при ХБП, особенно в ночное время, увеличивает показатели ЦАД и ухудшает азотовыделительную функцию почек. Таким образом, увеличение величины показателей ЦАД – это фактор повреждающего действия пульсовой волны на сосудистую стенку, развития артериосклероза, атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки в сосудах почек, что является непосредственной причиной развития сердечно-сосудистых осложнений при ренальной дисфункции. Как показано в ряде исследований *in vivo*, это касается САД, так как приносящие

артериолы очень быстро отвечают сужением в ответ на повреждения, связанные с увеличением систолического АД [180;197;160]. При этом негативный ответ практически отсутствует, когда повышено только диастолическое АД [179]. У больных АГ и СД 2 типа наблюдается увеличение центрального систолического АД, величина которого зависит от структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Согласно законам гидродинамики повышение жесткости сосудов приводит к повышению СРПВ. Это в свою очередь со временем будет сказываться на циркуляции крови в почечных клубочках [207;99]. Известно, что у больных с ХБП, по данным показателей ЦАД, выявляется повышенная жесткость сосудов [98]. В ходе данного исследования установлено, что повышение параметров ЦАД, жесткости и снижение эластичности артериального русла наиболее выражены у больных ХБП 3 стадии в сочетании с АГ.

Почечному кровотоку свойственна ауторегуляция, которая обеспечивает быстрый и чувствительный ответ на изменение системного давления, с целью поддержания постоянного давления в капиллярах клубочка и его защиты от повышения САД и ПАД. У больных АГ и СД 2 типа часто происходит срыв этого механизма, который наступает при повышении ПАД больше 50-60 мм рт. ст. при относительно невысоком среднем АД. Таким образом, ПАД и САД - клинические маркеры артериальной ригидности и являются наиболее сильными предикторами развития хронической болезни почек [85].

Известно, что у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа происходит более быстрая утрата эластических свойств центральных артерий по сравнению с группой больных без СД 2 типа: сонные артерии, эластичность которых в меньшей степени изменяется с возрастом или при изолированной АГ, могут стать более жесткими, чем бедренная или лучевая [191]. При этом в развитии изменений механических свойств артериальной стенки, увеличении ее жесткости и снижении эластичности типа у этой категории

пациентов важная роль отводится накоплению в матриксе конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков. Отмечена тесная корреляция показателей ЦАД с уровнем гликированного гемоглобина, глюкозы крови натощак [128;206].

Таким образом, показатели центрального артериального давления зависят от структурно-функциональных характеристик не только крупных, но и мелких артерий. И поэтому могут являться интегрирующими показателями, отражающими ремоделирование сосудистого русла у больных с коморбидной патологией [45].

По данным литературных источников, известна связь между показателями САД в аорте и СМАД: повышение вариабельности суточного АД ассоциировано с более высоким индексом аугментации, давлением аугментации и центральным САД, а среднесуточный АД, индекс времени и площади нагрузки АД – более высоким давлением аугментации, центральным САД и ПАД в аорте [205]. Однако есть мнение, которое подвергает сомнению значение индекса аугментации в качестве маркера сердечно – сосудистых заболеваний у больных СД2 типа. Например, у данной группы пациентов при отсутствии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, не наблюдается связь между индексом аугментации и параметрами СРПВ и не обнаруживается связь между индексом аугментации и ММЛЖ [81].

Учитывая широкую распространенность АГ в сочетании с СД 2 типа и малочисленность работ посвященных особенностям параметров ЦАД и комплексному изучению особенностей СМАД и ЦАД во взаимосвязи со структурой почек, сердца у данной категории пациентов, необходимы дальнейшие исследования.

1.2. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние магистральных артерий, показатели микроциркуляции, суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Основные принципы терапии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа несколько отличаются от таковых у пациентов без нарушений углеводного обмена. В частности, при артериальной гипертензии на фоне сахарного диабета 2 типа с самого начала рекомендуется проводить комбинированную антигипертензивную терапию [142;79;2]. Эффективная комбинация подразумевает использование препаратов различных групп с разным механизмом действия с целью получения дополнительного терапевтического эффекта, снижения риска развития нежелательных явлений, лучшей переносимости лечения. Выбор антигипертензивных препаратов у этих больных имеет особое значение, так как эти заболевания накладывают целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства.

Препараты, используемые с антигипертензивной целью, должны отвечать повышенным требованиям: обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов, не нарушать углеводный и липидный обмен, обладать кардиопротективным и нефропротективным действием, не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД 2 типа [2;142].

Так, при нефропротекции, общепризнанной целью терапии является снижение величины экскреции белка с мочой (как предиктора неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий) и замедлении прогрессирования хронической болезни почек[76].

Давно известно, что ингибиторы АПФ являются препаратами первоочередного выбора у больных АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией, сердечно-сосудистыми осложнениями. Ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование патологии почек у больных СД 2 типа на стадии микроальбуминурии даже при нормальном уровне АД, что отмечено в исследованиях EUCLID (1997), AIPRI (1997), REIN (1998) [199;8]. Тогда как нефропротективная активность группы β -блокаторов и диуретиков уступает ингибиторам АПФ в 2-3 раза [106]. В 2000 году было проведено исследование MICRO-HOPE, в ходе которого оценивался риск прогрессирования альбуминурии (АУ) до протеинурии (ПУ), у больных АГ с СД 2 типа на фоне приема рамиприла, что привело к достоверному снижению риска развития протеинурической стадии диабетической нефропатии на 24% вне зависимости от антигипертензивной активности препарата, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [47].

Данные литературы о нефропротективных свойствах амлодипина разноречивы. Монотерапия препаратом оказывает умеренный антипротеинурический эффект, снижая альбуминурию на 8,5–35,3%, однако он уступает АТ1-блокатору вальсартану по мнению Viberti G. et al. (2002), и ИАПФ беназеприлу (Bakris G.L. et al., 2002) и антагонисту кальция манидипину (Martinez-Martin F.J., Saiz-Satjes M., 2008). Другие авторы, напротив, отмечали отсутствие влияния (Zanetti-Elshater F. et al., 1994) или даже увеличение экскреции альбумина при приеме амлодипина (Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group et al., 2008).

Проект BENEDICT оценил возможность первичной профилактики диабетической нефропатии у больных АГ и СД 2 типа. В исследование было включено 1200 больных, которые разделили на группы лечения ИАПФ трандолаприлом (гоптен 2-8 мг/сут), или антагонистом кальция продленного действия верапамилом (Изоптин СР 240-360 мг/сут), или их

комбинацией (2 мг трандолаприла+ 180 мг верапамила). Длительность наблюдения составила 3 года. Было показано, что ИАПФ замедлял АУ на 53%, комбинация ИАПФ и антагонист кальциевых каналов (АКК) на 61% [217].

Shigihara T. et al. (2000) представили результаты лечения 30 больных СД 2 типа с АГ, микроальбуминурией. В исследовании сравнивался антипротеинурический эффект комбинации ИАПФ и АКК (амлодипина) (13 больных) и монотерапии ИАПФ (17 больных). Терапия продолжалась в течение 32 недель. САД снизилось одинаково в обеих группах, ДАД снизилось больше в группе комбинированной терапии (76 ± 2 против 83 ± 2 ммрт.ст., $p < 0,05$). Альбуминурия снизилась в обеих группах, но достоверное снижение было только в группе комбинированной терапии (141 ± 25 против 69 ± 18 мг/сут, $p < 0,05$). Степень снижения альбуминурии в группе комбинированной терапии была выше, чем в группе монотерапии ИАПФ ($50 \pm 10\%$ против $14 \pm 13\%$, $p < 0,05$) [8]. В ходе исследования ACCOMPLISH выяснилось, что комбинация ингибитора АПФ с АКК более эффективна, чем комбинация с тиазидным диуретиком. Она предотвращает удвоение уровня креатинина сыворотке [76;112]. Таким образом, комбинация ИАПФ и АКК обладает выраженным нефропротективным свойством. Такое действие может быть связано с влиянием на эластичность почечных сосудов, на показатели микроцикуляции, параметры ЦАД и СМАД. Поэтому такая комбинация является патогенетически обоснованной и рациональной.

1.2.1. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние эластических сосудов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

В настоящее время, обсуждается вопрос уменьшения артериальной жесткости на фоне антигипертензивной терапии не только вследствие снижения АД, но и вследствие дополнительного независимого эффекта. По данным литературных источников, имеются исследования однозначно показывающие, что антигипертензивная терапия может привести к снижению артериальной жесткости и/или отражения пульсовой волны независимо от влияния на АД. Согласно им только ингибиторы АПФ и антагонисты кальция обладают такими свойствами. Имеются данные о значительном уменьшении артериальной жесткости после приема блокаторов кальциевых каналов или после длительного применения ингибиторов АПФ [176].

Преимущества включения амлодипина в комплексную схему лечения больных СД для снижения сердечно – сосудистого риска были продемонстрированы в субанализе исследования ADVANCE (the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluationtrial), в которое были включены 11 140 пациентов с СД типа 2 и АГ [149]. В одной группе пациенты получали фиксированную комбинацию периндоприл + индапамид, больным второй группы к ней добавляли амлодипин. По результатам субанализа выявлено значительно более выраженное снижение общей смертности (на 28 %) и частоты макрососудистых событий (на 12 %) в группе пациентов, получавших амлодипин в составе тройной антигипертензивной терапии, по сравнению с 5 и 6% соответственно в группе без добавления амлодипина [149].

В рамках исследования EUROPA изучалось действие периндоприла на эндотелийзависимую дилатацию периферических артерий и некоторые маркеры воспаления и тромбообразования. Благоприятное действие периндоприла помимо снижения АД было связано с влиянием на

состояние сосудистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого имеется у больных АГ и сопутствующим СД 2 типа [114;152;153].

Установлено, что антигипертензивные препараты различаются по воздействию на жесткость магистральных сосудов. Исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) убедительно показало, что комбинация амлодипина с периндоприлом оказалась эффективнее, чем комбинация β -блокатор + бендрофлуметиазид по влиянию на жесткость сосудов и на метаболические параметры у больных страдающих АГ с высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Применение комбинации амлодипин и периндоприл достоверно снижала цифры АД в плечевой артерии на $27,8 \pm 15,7$ мм рт. ст. и на $26 \pm 13,8$ мм рт. ст. в группе атенолола (разница по систолическому АД – 0,7 мм рт. ст.; $p=0,2$; разница по диастолическому АД – 1,6 мм рт. ст.; $p < 0,0001$; разница по пульсовому АД – 0,9 мм рт. ст.; $p=0,06$), так же улучшала эластичность крупных артерий – ЦАД в систолу оказалось значительно ниже, чем в группе атенолол + бендрофлуметиазид (разница – 4,3 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Снижение ЦАД в диастолу и пульсового ЦАД было выраженным в группе амлодипин + периндоприл: разница 1,4 ($p < 0,001$) и 3,0 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$) (субисследование CAFE – Conduit Artery Functional Evaluation) и достоверно снижало риск развития сахарного диабета [218;88;101].

Таким образом, применение как амлодипина, так и периндоприла оказывает существенное влияние на состояние эластических свойств сосудов у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа, но остается до конца неясным влияние комбинации амлодипин + периндоприл на жесткость магистральных сосудов у пациентов с АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией.

1.2.2. Влияние антигипертензивных препаратов на параметры микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Современный взгляд на эффективную антигипертензивную терапию при СД 2 типа, включает в себя необходимость осуществления органопroteкции (кардио-, нефропротекции), что во многом сопряжено с воздействием антигипертензивных препаратов на состояние микроциркуляторного кровотока в органах- мишенях. Филимонов М.А. (2002) изучал состояние МКЦ у больных АГ и СД 2 типа с последующей оценкой влияния комбинации тиазидоподобного мочегонного препарата индапамида (арифона) и ИАПФ периндоприла (престариума). По данным биомикроскопии конъюнктивы у больных АГиСД типа 2 формируются выраженные нарушения МКЦ, зависящие от типа гемодинамики, выраженности АГ, степени компенсации СД типа 2. Характерными признаками нарушений МКЦ у больных АГ и СД типа 2 являлись распространенный периваскулярный отек с липоидозом и гемосидерозом, резкое обеднение сосудистого русла с развитием артериовенозного шунтирования крови, активацией процессов внутрисосудистого свертывания крови. Длительное адекватное управление АД под влиянием комбинированного приема арифона и престариума способствовало достоверному устранению МКЦ дисфункций, характерных для данной категории больных [96]. Орловой Н.В. и др. (2015) проводилась оценка ИАПФ периндоприла в монотерапии на когнитивные функции и параметры микроциркуляции у больных АГ. Через 6 месяцев лечения показатель микроциркуляции достоверно улучшился. Более значимые изменения наблюдались у пациентов с АГ I степени, что может быть обусловлено нормализацией у них показателей СМАД, а также влиянием периндоприла

на системную и тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему[19].

М.С.С. Wong и соавт. (2015) провели когортное исследование с оценкой частоты новых случаев диабета и заболеваний почек у пациентов, которым с целью антигипертензивной терапии назначались периндоприл или лизиноприл [219]. Было проанализированно 20 252 пациентов (средний возраст 64,5 года) из них 8731 (43,1%) получали периндоприл с 2001 по 2005 гг. Через два года после первого назначения ИАПФ частота развития болезней почек составила 3,1% среди пациентов, которые принимали лизиноприл, и 2,3% – периндоприл, частота регистрации новых случаев СД 2 типа составила 9,6 и 7,2% соответственно.

Чехова И. (2016) с соавторами изучали влияние антигипертензивной терапии периндоприла и индапамида на морфофункциональные параметры мелких и средних сосудов у пациентов с АГ. Было выявлено улучшение эндотелиальной дисфункции, структурных и функциональных параметров микроциркуляции, когнитивные функции у больных АГ (индекс окклюзии увеличился от 1,4 до 1,8 при $N > 1,8$ ($p = 0,00005$), что говорит об улучшении эластичности стенки сосуда и зависящую от эндотелия вазодилатации [220].

Предполагается, что основным механизмом благоприятного действия периндоприла на показатели микроциркуляции является влияние на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого имеется у больных АГ с СД 2 типа. The PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial (PERFECT) – это дополнительный проект исследования EUROPA для оценки влияния периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) без клинических признаков сердечной недостаточности (СН) [113]. В ходе исследования в группе больных, получавших 8мг периндоприла, выявлена заметная тенденция в

улучшении функционального состояния эндотелия плечевой артерии по данным ультразвукового метода.

Имеются литературные данные, что при применении амлодипина в монотерапии у больных АГ с ревматоидным артритом, регистрируется увеличение больных с нормоциркуляторным и спастическим типами микроциркуляции и уменьшение процента больных с застойным типом МКЦ[80].

Таким образом, остается до конца неизученным влияние комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов на параметры микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией.

1.2.3. Влияние антигипертензивных препаратов на показатели суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Показано, что ингибиторы АПФ предупреждают развитие сердечно-сосудистых событий у больных с высоким риском, к которым относят больных АГ и сопутствующим СД 2 типа. По мнению М.Ю. Швецова и С.А. Мартынова (2004), можно ожидать более широкое применение СМАД для контроля антигипертензивной терапии хронических заболеваний почек и определения целевых цифр АД, полученных этим методом [104]. Нефропротекторный эффект ИАПФ особенно важен для пациентов с СД 2 типа и протеинурией или альбуминурией (B. Stults et al., 2006). Диабетическая нефропатия – предвестник сосудистых осложнений. Подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем

ингибирования тканевого АПФ имеет решающее значение в лечении пациентов с АГ, СД 2 типа и нефропатией. Периндоприл выделяется среди других ИАПФ самым высоким сродством молекулы к тканевому АПФ [106].

М.С.С. Wong исоавт. (2015) провели когортное исследование соценкой частоты новых случаев СД 2 типа изаболеваний почек упациентов, которым для контроля АГ назначались периндоприл или лизиноприл [219]. Было проанализировано данные около 21 000 пациентов (средний возраст 64,5года), изних 8731 (43,1%) получали периндоприл. Через два года после первого назначения ИАПФ частота развития болезней почек составила 3,1% среди пациентов, которые принимали лизиноприл, и2,3%—периндоприл. Частота новых случаев СД 2 типа составила— 9,6 и7,2% соответственно. Таким образом, это указывает наболее выраженный протекторный эффект периндоприла.

Давно известно, что из группы блокаторов кальциевых каналов — амлодипин, отличается мощным и стойким антигипертензивным эффектом. В исследованииTOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) в течение 4 летамлодипин (Норваск) обеспечил более эффективный контроль систолического АД в монотерапии по сравнению с хлорталидоном, ацебутололом, эналаприлом и доксазозином и более значительное снижение диастолического АД, чем плацебо [27;222].

Есть литературные данные, что при монотерапии амлодипином, отмечена положительная динамика показателей СМАД. Изменения касались уменьшения индекса нагрузки временем с повышенным САД и ДАД в ночное и дневное время. Терапия в течении 6 месяцев сопровождалась достоверным снижением уровня как САД, так и ДАД. Отмечалось, что исходный нормальный двухфазный суточный ритм АД не был изменен приемом амлодипина, что говорит в пользу физиологического действия препарата [80].

В ряде исследований доказано, что амлодипин достоверно снижает вариабельность АД в течение суток. Например, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании X-CELLENT (NatriliX SR versus CandEsartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) [192] оценивали эффективность фиксированных доз индапамида ретард, кандесартана и амлодипина у больных АГ без поражения органов-мишеней. Всего в исследование было включено 2418 пациентов с АГ, длительность лечения составила 3 мес. По результатам анализа суточную вариабельность достоверно снижали – амлодипин и индапамид ретард, причем амлодипин – в большей степени [192].

Доказано, что амлодипин влияет на утренний подъем АД. Это обусловлено особенностями его фармакокинетики (медленной скоростью его биотрансформации в печени). Таким образом, амлодипин можно считать препаратом первой линии, из группы антагонистов кальция, для длительной антигипертензивной терапии больных АГ с сопутствующей патологией, у которых выявляют повышение АД в утренние часы [27].

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [225] были включены больные АГ старше 50 лет с дополнительными факторами риска (СД типа 2 типа, гиперхолестеринемией более 6,5 ммоль/л, креатинином сыворотки более 1,2 мг/дл, электрокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ, ИБС или инсультом в анамнезе). Пациенты были разделены на группы, получающие в качестве основного препарата либо валсартан, либо амлодипин, длительность наблюдения составила в среднем 4,2 года. Отмечалось, что действие амлодипина было более выраженным, особенно в первые 3 мес лечения: различия между группами в отношении САД были достоверными и составили 3,8 мм рт. ст.

Исследование SYMBIO показало, что лечение фиксированной комбинацией периндоприл - амлодипин, в индивидуально подобранной дозе, больных с неконтролируемой АГ с сопутствующим СД 2 типа, или ИБС, или мозговым инсультом, привело через 3 мес. к снижению среднего САД со 159 до 133 мм рт. ст. и среднего ДАД — с 94 до 81 мм рт. ст., а у почти 80% больных был достигнут целевой уровень АД. Снижение цифр АД на фоне терапии фиксированной комбинацией ИАПФ/антагонист кальция отмечалось у пациентов всех сравниваемых подгрупп. Отмечалось, что гипотензивный эффект не зависел от характера предшествующей терапии [155].

Артериальное давление в плечевой артерии является важным предиктором клинических исходов, оно более точно отражает давление в аорте и нагрузку на левый желудочек. Имеются данные, которые позволяют предполагать, что различные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на центральное АД в аорте при сопоставимом эффекте на уровень АД в плечевой артерии. Это подкрепляется результатами под исследования ASCOT–Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) [218]. Его целью было выявление различий в показателях центрального АД в аорте и гемодинамических показателях на фоне двух режимов антигипертензивной терапии (амлодипин и периндоприл, атенолол и тиазид). Было показано, что центральное пульсовое АД в аорте было значительно ниже на протяжении всего исследования CAFE на фоне терапии амлодипином и периндоприлом по сравнению с терапией, основанной на атенололе и тиазиде. Таким образом, из-за различий в формировании центральной и периферической пульсовых волн (жесткость артерий, отраженная волна), эффекты антигипертензивных препаратов по влиянию на показатели ЦАД могут отличаться от влияния на АД в плечевой артерии [44]. В настоящее время нет препаратов, обладающих селективным эффектом в отношении жесткости артерий. Известно, что жесткость аорты может быть частично

обратимой, и медикаментозное воздействие (например, прием статинов) в течение короткого времени может влиять на эластические структуры и приводить к снижению центрального АД [165;169;178]. По мнению других авторов, эффекты антигипертензивных препаратов на показатели ЦАД могут быть не связаны с их влиянием на параметры жесткости магистральных сосудов. И различия влияния на показатели ЦАД зависят от воздействия на отраженную волну, что в свою очередь зависит от степени изменения калибра сосудов, точки приложения эффекта в сосудистом русле (эластические артерии, артерии мышечного типа, артериолы, вены). Так, при анализе результатов исследования ASCOT-CAFE, показано, что изменения центрального АД проходило без существенных различий в показателе жесткости аорты - скорости распространения пульсовой волны на участке от сонной до бедренной артерии [143].

Таким образом, разные группы антигипертензивных препаратов могут оказывать незначительное влияние на жесткость центральных артерий, но существенно влияют на интенсивность волны отражения от периферических отделов сосудистого русла, на аугментацию ЦАД и его величину. Исследование REASON показало существование разницы между различиями эффектов лечения в отношении параметров ЦАД и клиническими исходами. В нем комбинация периндоприла и индапамида привела к достоверной динамике отраженной волны в сонной артерии, что привело к снижению центрального систолического и пульсового АД (через год наблюдения разница между САД и систолическим ЦАД составила $8,28 \pm 1,53$ мм рт. ст.), и к регрессу ГЛЖ. В группе атенолола не было отмечено снижения пульсового АД в сонной артерии ($0,29 \pm 1,61$ мм рт. ст.) и соответственно регресса ГЛЖ [200;183].

В настоящее время, несмотря на имеющиеся данные влияния антигипертензивных препаратов группы блокаторов кальциевых каналов и ИАПФ, у больных АГ и СД 2 типа, остается неизвестна степень влияния

фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата на показатели СМАД и ЦАД у данной группы пациентов. Представляется интересным дальнейшее изучение влияния комбинации периндоприла и амлодипина у больных АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Организация клинического исследования

Клиническое исследование выполнено на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского государственного медицинского университета. Проведено открытое сравнительное исследование в клинических условиях на базе терапевтического отделения ГБУЗ ВОКБ №3 (стационар №2) г. Волгограда и терапевтического отделения ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России.

Исследование проводилось в два этапа. Первый этап работы выполнен в дизайне простого открытого клинического проспективного сравнительного исследования в параллельных группах, в котором изучались особенности эластических свойств артерий, состояния микроциркуляции у больных с АГ II-III стадии [76] и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией, в их взаимосвязи с показателями суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления, со структурно - функциональными параметрами сердца, функции почек, углеводного, липидного, пуринового обменов, инсулинорезистентностью в сравнении с группой больных с изолированной АГ.

В исследование было включено 180 больных от 45 до 65 лет, из них 76 мужчин и 104 женщин, средний возраст – $60,9 \pm 5,7$ лет. 1-я группа – основная (n=110) была представлена пациентами АГ II-III стадии [76] и сахарным диабетом 2 типа (46 мужчин, 64 женщины, средний возраст – $62,1 \pm 5,4$ лет). Из них 50 человек составляли группу пациентов с АГ и СД без диабетической нефропатии, 30 человек - больные с АГ и СД 2 типа с

диабетической нефропатией I стадии, 30 человек - с диабетической нефропатией II стадии. 2-я группа – контрольная (n=70) включала пациентов с артериальной гипертензией (30 мужчин, 40 женщин, средний возраст - $59,7 \pm 5,9$ лет). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, длительности артериальной гипертензии, уровню офисного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), индексу массы тела (ИМТ). На момент включения в исследование у пациентов с АГ и СД 2 типа уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял $<8,0\%$, достигнутый с помощью диеты и пероральных сахароснижающих средств, в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными и рекомендованными Российской ассоциацией эндокринологов (2017г.) [2].

Критериями исключения больных из исследования являлись: невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования; вторичные АГ, инфаркт миокарда менее 6 предшествующих месяцев; нестабильная стенокардия; стенокардия III-IV функционального класса (ФК), нарушение мозгового кровообращения в течение менее 12 предшествующих месяцев, сердечная недостаточность выше II ФК по классификации ОССН 2002, кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе давностью менее 6-ти месяцев; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз; искусственный водитель ритма; HbA1c $>8,0\%$; ретинопатия III-IV степени; диабетическая нефропатия III стадии; синдром диабетической стопы; уровень калия плазмы $< 3,3$ ммоль/л или $> 5,5$ ммоль/л; анемия (гемоглобин менее 110 г/л); лейкопения менее $4,0 \times 10^9$ или лейкоцитоз более $10,0 \times 10^9$; органическое поражение центральной нервной системы; клинически значимые заболевания органов дыхания, желудочно - кишечного тракта, нервной системы, почек и системы крови в стадии обострения, требующие

медикаментозного лечения или значительно влияющие на оценку исследуемых параметров; злокачественные и аутоиммунные заболевания; зависимость от алкоголя и/или наркотиков; психическое заболевание или недееспособность; прием алкоголя в дозе более 20 г чистого алкоголя в сутки, систематический и/или эпизодический прием препаратов потенциально способных повлиять на течение заболевания, эффективность терапии в рамках данного исследования, любые заболевания, способные затруднить проведение любого этапа исследования, пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца.

Исходная характеристика групп отражена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в I этап исследования ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	1-я группа (основная) (АГ и СД 2 типа)	2-я группа (контрольная) (АГ)
Число больных	110	70
Возраст, лет	60,1 $\pm$ 5,4 [52;65]	59,7 $\pm$ 5,9 [52;65]
Мужчины, %	41,8	42,8
Женщины, %	58,1	57,1
ЧСС, уд/мин	76,5 $\pm$ 8,9 [56;96]	74,9 $\pm$ 11,9 [68;100]
Длительность АГ, лет	16,2 $\pm$ 9,8 [2;30]	15,4 $\pm$ 10,2 [5;30]
Длительность СД, лет	9,2 $\pm$ 6,8 [3;25]	0
САД офисное, мм рт. ст.	163,9 $\pm$ 18,2 [140;220]	157,8 $\pm$ 19,2 [140;220]
ДАД офисное, мм рт. ст.	102,4 $\pm$ 8,3 [95;120]	100,1 $\pm$ 5,6 [95;118]
ИМТ, кг/м ²	31,2 $\pm$ 5,1 [22,2;45]	28,4 $\pm$ 4,0 [22,6;40]
HbA1c	7,3 $\pm$ 3,2 [6,1;7,5] *	5,2 $\pm$ 2,8 [4;6]

Примечание: ИМТ-индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, * - достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

До включения в исследование все пациенты принимали антигипертензивную терапию (блокаторы кальциевых каналов - 73%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - 85%, бета адреноблокаторы - 40%, диуретики - 52%), статины - 29%. Пациенты с АГ и СД 2 типа в дополнение принимали пероральные сахароснижающие препараты: метформин ($1201,7 \pm 520,2$ мг/сутки) $\pm$ гликлазид МВ ($76,7 \pm 22,5$ мг/сутки).

Во II этап исследования включались 30 пациентов с АГ, страдающие СД 2 типа с диабетической нефропатией, целью которого было изучение эффективности фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина, а также влияние на эластичные свойства магистральных сосудов и микроциркуляции у данной группы пациентов. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.) [2]. До включения в исследование пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период» в течение 5-7 дней) с последующим назначением фиксированной комбинации периндоприла с амлодипином (оригинальный препарат Престанс, АО Сервье) в виде таблеток (периндоприла аргинин / амлодипина безилат) в течение 12 недель 1 раз в сутки. Доза препарата назначалась исходя из офисного уровня АД на момент включения в исследование, с последующей коррекцией дозы.

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных во II этап исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных во II этап исследования ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Значения
Число больных, n	30
Мужчины, n (%)	7 (23,3)
Женщины, n (%)	23 (76,7)
Возраст, лет	62,1±4,1 [52;65]
ИМТ, кг/м ²	32,7±5 [22,8;39]
Длительность АГ, лет	16,2±9,3 [2;30]
Длительность СД, лет	9,5±6,4 [3;25]
ИМ (инфаркт миокарда) в анамнезе, %	26
Ацетилсалициловая кислота, мг/частота назначения	100/40%
Аторвастатин, мг/частота назначения	10,6±4,1[10;20]/33,3%
Амлодипин, мг/частота назначения	7,2±3,4 [2,5;10] / 26,7%
Эналаприл, мг/частота назначения	10±6,1 [5;20] / 53%
Бисопролол, мг/частота назначения	6,1±2,2 [5;10] / 33,3%
Индапамид, мг/частота назначения	2,5 / 40%
Верошпирон, мг/частота назначения	27,8±13,6 [12,5;50] / 3%
Метформин, мг/сутки	1201,7 ± 520,2 мг/сутки
Гликлазид, мг/сутки	76,7 ± 22,5 мг/сутки

Исходно у больных, включенных в исследование, анализировались жалобы, анамнез заболевания и жизни. Пациентам проводились физикальное обследование, электрокардиография по стандартной методике. Проводилась оценка жесткости стенки сосудов артериального русла с регистрацией и анализом скорости распространения пульсовой волны, с проведением пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией, исследование состояния микроциркуляции путем лазерной доплеровской

флоуметрии в коже II пальца правой руки, определение параметров центрального аортального давления, суточного мониторирования артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Кроме того, выполнялись биохимические исследования крови: определение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина крови натощак, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) с подсчетом индекса атерогенности (ИА), определение степени выраженности инсулинорезистентности (ИР) путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки ИР) по Matthews D, и соавт. [159], метаболического индекса (МИ)[20].

Контроль безопасности терапии. Регистрация нежелательных явлений в период лечения осуществлялась пациентом в «Дневнике самоконтроля». Выполнялся мониторинг лабораторных и инструментальных показателей, которые могли бы свидетельствовать о развитии нежелательных лекарственных реакций.

Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены Региональным Этическим Комитетом (протокол одобрения №184-2013 от 11 октября 2013 года.).

2.2. Методы исследования

Физикальное обследование включало антропометрию, оценку жалоб и общего состояния больных. Всем пациентам проводили расчет ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$. Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше 24,9 кг/м² и не менее 19 кг/м², избыточной – от 25 до 29,9 кг/м². Ожирение I степени диагностировалось

при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м², II – от 35 до 39,9 кг/м², III – свыше 40 кг/м² (Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997) [227]. Также у всех пациентов осуществлялось измерение соотношения объема талии/объем бедер (ОТ/ОБ) с помощью сантиметровой ленты по стандартной методике.

Клиническое измерение АД проводилось на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике с использованием специальной манжеты у лиц с избыточной массой тела и ожирением (в дальнейшем измерения производились на той руке, где АД исходно было выше) [77;37]. Кроме того, у всех обследуемых пациентов подсчитывалась частота сердечных сокращений и проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях.

Жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла оценивали методом определения скорости распространения пульсовой волны с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия) для регистрации и анализа скорости распространения пульсовой волны. В работе использовалась классическая методика определения скорости распространения пульсовой волны при помощи синхронной регистрации сфигмограмм сонной, лучевой и бедренной артерий. Она обладает более высокой точностью по сравнению с косвенными методами осциллометрии. В исследованиях по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией, проведенных в Европе с соблюдением принципов доказательной медицины, использован именно сфигмографический метод оценки эластичности аорты. Исследовали СРПВ в сосудах эластического типа (СРПВэ), СРПВ в сосудах мышечного типа (СРПВм) и соотношение СРПВм / СРПВэ. Для определения СРПВэ производили синхронную запись сфигмограмм сонной и бедренной артерии, СРПВм – сонной и лучевой артерии. СРПВэ и СРПВм рассчитывается как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на соответствующем

сегменте сосудистого русла. Проводилось определение процента парадоксальных проб по результатам пробы с реактивной гиперемией [66].

Состояние микроциркуляторного русла исследовали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (Россия): оценивали среднюю величину перфузии в микроциркуляторном русле в исследуемом участке за определенный промежуток времени (М), показатель микроциркуляции (ПМ) и его коэффициент вариации (Kv), определяли вклад эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) и дыхательного (Ад) компонентов тонуса микрососудов. Величину изменчивости кровотока характеризовали с помощью среднеквадратического отклонения (СКО) показателя микроциркуляции [51]. Для оценки ритмических компонентов эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, дыхательного ритма использовалось соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к СКО (Аэ/СКО, Ан/СКО, Ам/СКО, Ад/СКО), что позволяет исключить влияние нестандартных условий проведения исследований, так как увеличение или уменьшение амплитуды (А) и средней модуляции кровотока (СКО) происходит однонаправлено. Резервные возможности микроциркуляции с оценкой резервного капиллярного кровотока (РКК) изучали при проведении окклюзионной пробы (ОП). Для оценки артериоловеноулярного рефлекса проводили дыхательную пробу (индекс дыхательной пробы - ИДП). Эндотелиальная дисфункция оценивалась с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ), который зависит от СКО, среднего уровня перфузии, амплитуды эндотелиальных колебаний и среднего уровня артериального давления. С учетом параметров МКЦ на исходной лазерной доплеровской флоурограмме и значении РКК при проведении ОП можно выявить нормальные и патологические гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ) [14].

Определение показателей **суточного профиля АД** осуществлялось методом суточного мониторинга артериального давления (СМАД), которое проводилось с помощью многофункционального комплекса BPLab («Петр Телегин», Россия) осциллометрическим методом. В дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 минут, в ночные часы (23:00-7:00) – каждые 30 минут. Анализировали следующие показатели:

1. Средние значения САД и ДАД, ЧСС за сутки, день и ночь;
2. Показатели ВСАД и ВДАД за сутки, день и ночь (мм рт. ст.) рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения САД и ДАД в указанные временные интервалы; повышенными значениями считались: ВСАД сутки >15,2 мм рт. ст., ВДАД сутки >12,3 мм рт. ст., ВСАД день >15,5 мм рт. ст., ВДАД день >13,3 мм рт. ст., ВСАД ночь >14,8 мм рт. ст., ВДАД ночь >11,3 мм рт. ст. [94].

3. «Нагрузку давлением» оценивали по проценту времени, в течение которого величины АД превышали критический уровень (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период (для САД — это индекс времени (ИВ) САД, а для ДАД – ИВ ДАД). По данным различных исследователей, индекс времени у здоровых лиц не должен превышать 10-25%; высокими считались значения ИВ гипертензии более 25% [76].

4. Показатели, отражающие суточный ритм АД: степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ), который рассчитывают, как относительное снижение САД и ДАД в ночные часы по следующим формулам:

$$\text{СИ САД} = (\text{САД}_{\text{день}} - \text{САД}_{\text{ночь}}) / \text{САД}_{\text{день}} \times 100\%$$

$$\text{СИ ДАД} = (\text{ДАД}_{\text{день}} - \text{ДАД}_{\text{ночь}}) / \text{ДАД}_{\text{день}} \times 100\%.$$

В зависимости от величины СИ САД и ДАД выделяли следующие типы суточных кривых: «dipper» – пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы и величиной СИ в пределах 10-20%; «non-dipper» – пациенты

с недостаточным ночным снижением АД и величиной СИ менее 10%; «over-dipper» – пациенты с чрезмерным падением АД ночью и величиной СИ более 20%; «night-peaker» – пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения [103;94].

5. ПАД за сутки, день и ночь; нормальными считали значения ПАД менее 53 мм рт. ст. [226].

6. ВУП САД и ВУП ДАД (мм рт. ст.) вычисляли путем вычитания минимального значения из максимального в период с 4.00. до 10.00 утра, нормальными считали значения ВУП САД < 56 мм рт. ст., ВУП ДАД < 36 мм рт. ст. [94].

7. СУП САД, СУП ДАД (мм рт. ст./ч) вычисляли путем деления ВУП САД и ВУП ДАД на время (выраженное в часах), в течение которого происходил утренний подъем АД. Нормальными считали значения СУП САД < 10 мм рт. ст./ч, СУП ДАД < 6 мм рт. ст./ч.

Исследование параметров **центрального аортального давления** осуществляли с помощью монитора артериального давления БиПиЛаб с использованием технологии Вазотенз Офис, позволяющий измерять параметры в режиме, пригодном для клинического (офисного) измерения (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) осциллометрическим методом. Для табулирования данных использовалась программа, обрабатывающая множество BPW-файлов, БиПиСтат (ООО Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Анализировались такие показатели, как систолическое (центральное) аортальное (САДао) и диастолическое (диастолическое) аортальное давление (ДАДао), пульсовое (центральное) аортальное (ПАДао) и среднее гемодинамическое аортальное давление (СрАДао), индекс аугментации в аорте (ИАао).

Для изучения **структурно-функционального состояния миокарда** всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполняли на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия) с

доплеровским датчиком, позволяющим работать в М и В режимах, а также имеющим энергетический доплеровский датчик, дающий возможность определять в импульсно-волновом режиме диастолическую функцию левого желудочка в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Определяли следующие параметры: линейные размеры полостей сердца (передне - задний размер левого предсердия, конечно-систолический и конечно - диастолический размеры левого желудочка – КСР и КДР ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ).

По формуле R.B. Devereux (1986) была рассчитана масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ): $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), по отношению к площади поверхности тела. О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 115 г/м^2 и более у мужчин, 95 г/м^2 и более у женщин [63].

Определяли тип ремоделирования ЛЖ. По соотношению толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его радиуса (РЛЖ), а также с учетом величины ИММЛЖ определяли тип ремоделирования ЛЖ. При $ТЗСЛЖ/РЛЖ > 0,42$ и увеличении ИММЛЖ имеет место концентрическая ГЛЖ, при $ТЗСЛЖ/РЛЖ < 0,42$ и увеличении ИММЛЖ – эксцентрическая ГЛЖ, в случае же $ТЗСЛЖ/РЛЖ > 0,42$ и нормальном ИММЛЖ – концентрическое ремоделирование [77].

Проводилась оценка систолической (фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson (норма - $> 50\%$)) и диастолической функции (время изоволюмического расслабления IVRT) сердца [63].

Изучение состояния углеводного обмена. У всех больных определялось содержание глюкозы в капиллярной крови натощак. Уровень глюкозы крови исследовался с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия) унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом.

Нормальные величины при использовании данных наборов находились в пределах 3,3-5,5 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) изучали иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке с сенсбилизацией частицами и непосредственным определением HbA1c без измерения общего гемоглобина с помощью теста DiaSysone HbA1c FS, Германия.

Базальный уровень инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов для определения инсулина DIAMEB-ELISA, производства Diagnosis-related group (DRG) USA. Нормальные величины при использовании данных наборов находились в пределах 2-25 мЕ/мл.

Инсулинорезистентность (ИР) оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) по следующей формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин натощак (мЕ/мл) /22,5. Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса НОМА>2,27 [20].

Рассчитывался также **метаболический индекс (МИ)**. Индекс рассчитывается по формуле: $МИ = [ТГ \text{ натощак (ммоль/л)} * \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}] / ХС \text{ ЛПВП}^2 \text{ натощак (ммоль/л)}$. На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении индекса МИ, равного или более 7,0 [20].

Для анализа липидного метаболизма проводили развернутую липидограмму с определением содержания общего холестерина и его фракций, триглицеридов и подсчетом индекса атерогенности.

Содержание общего холестерина (ОХС) определяли унифицированным энзиматическим калориметрическим методом с помощью набора реагентов для измерения концентрации общего холестерина в сыворотке и плазме, произведенных ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) выполнялось унифицированным методом после преципитации из плазмы под действием гепарина и хлористого марганца с использованием реактивов фирмы «Lachema» (Чехия).

Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПОНП} \text{ (ммоль/л)}$$

Определение уровня триглицеридов (ТГ) проводилось с помощью унифицированного энзиматического калориметрического метода с использованием реактивов производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Расчет индекса атерогенности (ИА) производился по формуле, предложенной Климовым Н.А.: $\text{ИА} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}$

Изучение **функционального состояния почек** включало определение относительной плотности в утренней порции мочи; определение альбумин / креатинин в утренней порции мочи; расчет СКФ. По относительной порции мочи в утренней порции оценивали работу дистальных отделов нефрона. Нормальными значениями считали цифры, превышающие 1018 у.е. [58]. Количественную оценку содержания альбумина в моче проводили путем определения экскреции альбумина с мочой (Микроальбумин-12/22, ОАО «Витал Девелопмент Корпорейшн», иммунотурбидиметрический метод, С.-П., Россия при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного (фотометр КФК-3, Россия) по соотношению альбумин / креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи. Соотношение альбумин/креатинин <2,5 мг/ммоль для мужчин и <3,5 мг/ммоль для женщин в утренней порции мочи принимали за нормоальбуминурию; соотношение А/Кр от 30-300 мг/г или 3-30 мг/ммоль – умеренное

повышение; соотношение А/Кр более 300мг/г или более 30 мг/ммоль - значительное повышение [36].

Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли методом Яффе (КФК-3, Россия) и набора реактивов PLIVA-Lachema a.s. (Чехия).

Фильтрационную функцию почек оценивали по СКФ, которую рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ [35].

Мочевая кислота (МК) определялась унифицированным колориметрическим методом депротенинизации с фосфорно-вольфрамовым реактивом «АГАТ» ООО «АГАТ-Мед» (Россия, г. Москва). Нормальные значения показателя в сыворотке крови составляли 160-400 мкмоль/л для женщин и 240-500 мкмоль/л для мужчин.

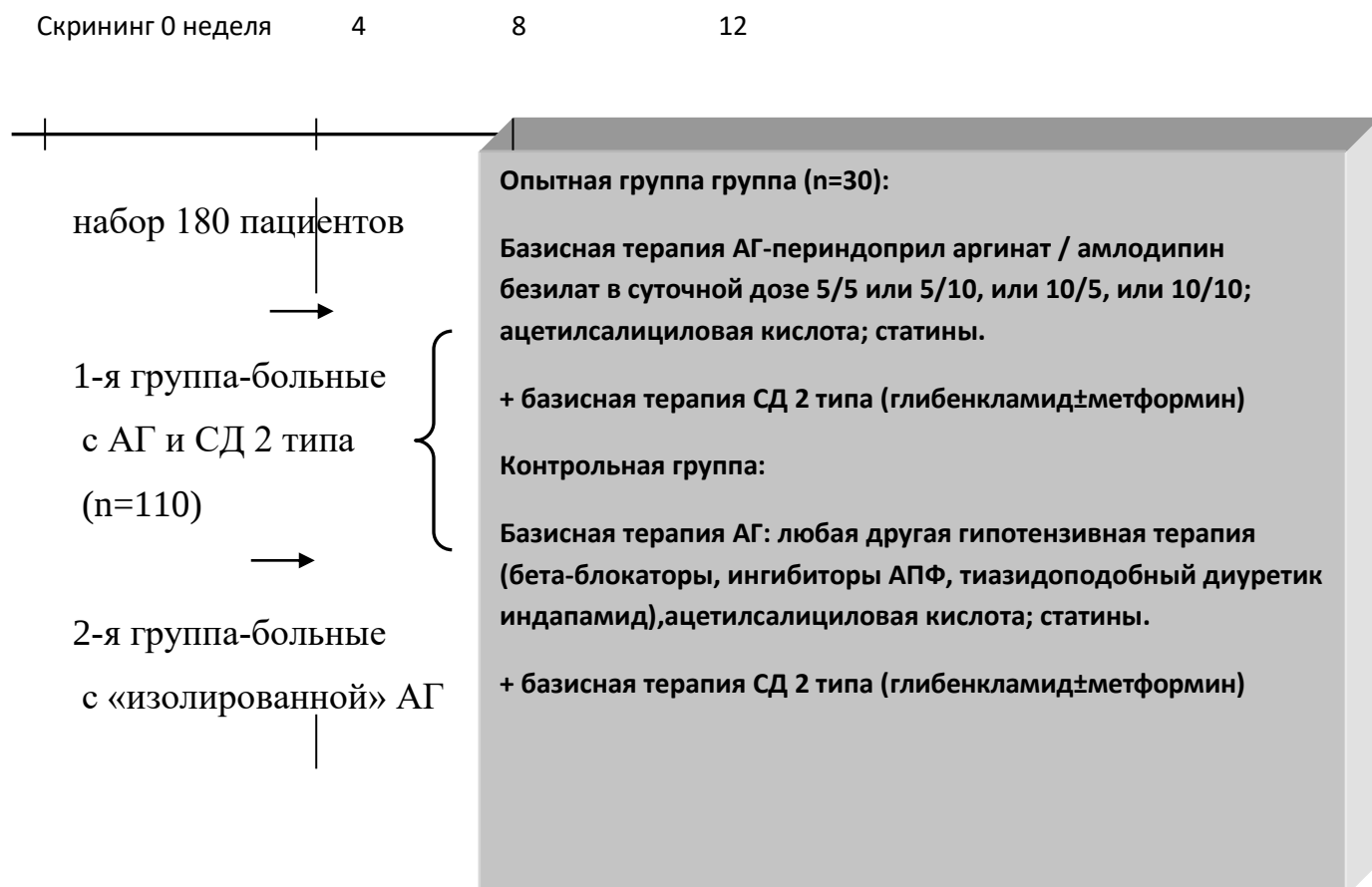
Общий белок крови и альбумин определяли с помощью унифицированного колориметрического метода (Альбумин-Ново «Вектор-Бест», Россия, Протеин-Ново «Вектор-Бест», Россия).

Обработка результатов исследования, полученных в ходе первого и второго этапов, проведена с использованием стандартных математических методов с привлечением встроенных функций программы МС Excel и пакета прикладных программ для обработки медицинской и биологической информации «STATISTICA 6.0». Количественные показатели описаны в виде $M \pm Sd$ [min; max], где М-среднее значение, Sd –стандартное отклонение, [min; max] - минимальное и максимальное значения показателя. Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении использовалась оценка достоверности по t-критерию Стьюдента. Качественные величины сравнивали с помощью критерия Фишера. Для попарного сравнения групп использовался непараметрический тест Манна Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием корреляционного анализа по Пирсону (для параметрических критериев) и по Спирмену (для непараметрических критериев). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представляли либо в виде таблиц, либо в

виде гистограмм, в зависимости от характера данных и контекста обсуждения.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Рисунок 2.1. – Дизайн исследования.



ГЛАВА 3.

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

3.1. Оценка эластических свойств магистральных артерий у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Изменения сосудистой стенки сосудов как крупных, так и микроциркуляторных из-за высоких цифр АД, метаболических нарушений, более выраженные у больных с СД 2 типа, приводит к усугублению тяжести состояния больных артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа вследствие повреждения органов – мишеней и периферических тканей в организме. Уменьшение эластичности артериальной стенки и дисфункция эндотелия являются предиктором раннего развития сердечно-сосудистых осложнений [83;194].

При анализе исходных данных скорости распространения пульсовой волны в артериях эластического типа (СРПВэ) было выявлено статистически достоверное увеличение значения СРПВэ относительно возрастных норм СРПВ (для возраста 51-70 лет – СРПВэ = 8,3 м/с) в основной группе больных ($10,9 \pm 2,7$ м/сек vs $9,4 \pm 2,4$ м/сек в контрольной

группе), что свидетельствует обольшей степени ригидности магистральных артерий у больных АГ и СД 2 типа с ДН (рис. 3.1.1).

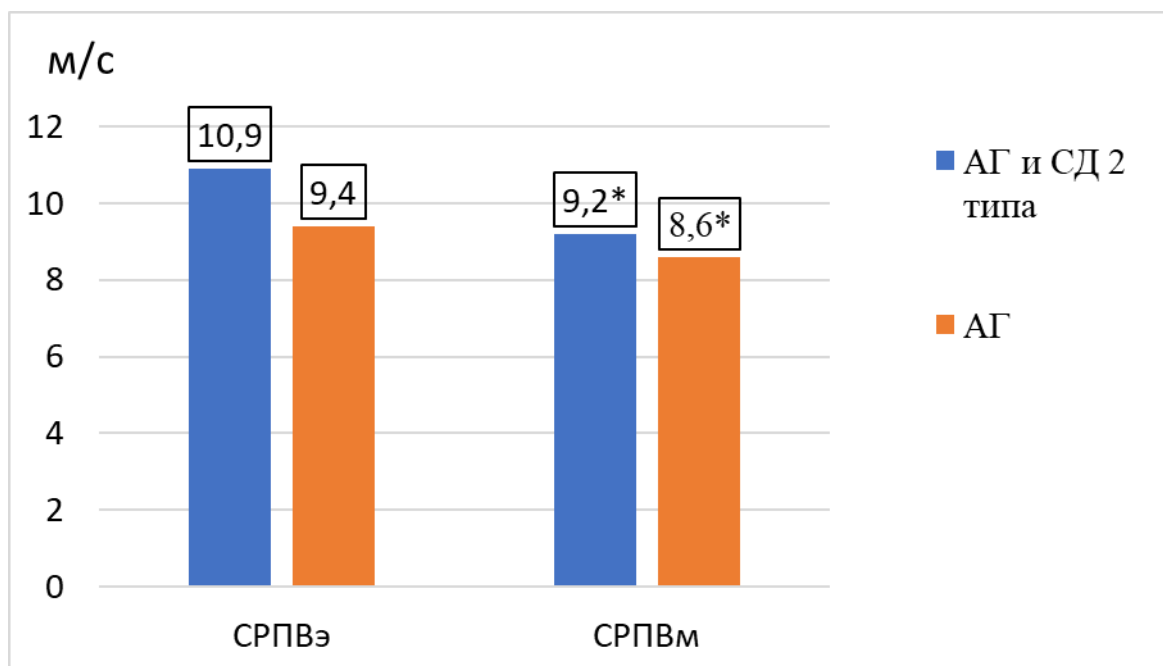


Рис. 3.1.1. Показатели СРПВ в сосудах эластического и мышечного типа у больных обследуемых групп. Примечание: * - достоверность различий между группами.

При оценке скорости распространения пульсовой волны (таблица 3.1.1.) по магистральным артериям в обеих группах выявлено статистически достоверное увеличение скорости распространения пульсовой волны в артериях эластического типа (СРПВэ) по сравнению с показателями в артериях мышечного типа (СРПВм).

Таблица 3.1.1. Эластические свойства магистральных артерий больных, включенных в исследование ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	1-я группа (основная) (АГ + СД 2 типа)	2-я группа (контрольная) (АГ)
СРПВэ, м/с	10,9±2,7[6,9;14,8]	9,4±2,4*[5,8;15]
СРПВм, м/с	9,2±2,3[5;13,2]	8,6±1,8*[6,2;12,9]

СРПВм (проба), м/с	8,2±1,8[4,8;15]	7,9±1,3[6,1;11,9]
СРПВм/СРПВэ	0,75±0,2[0,5;1,5]	0,9±0,3*[0,6;4,3]
Число парадоксальных проб, %	51	47,7

Примечание: * - достоверность различий между группами.

При оценке СРПВ в артериях эластического типа у больных с АГ и СД 2 типа с ДН I стадии СРПВэ составляла $10,3 \pm 2,6$ м/с, у больных АГ и СД 2 с ДН II стадии – $13,9 \pm 3,4$ м/с (при $p < 0,05$), тогда как у больных без ДН – $9,3 \pm 3,04$ м/с (рис. 3.1.2.). Эти данные говорят о более неблагоприятном прогнозе для больных АГ и СД 2 типа, так как повышение СРПВ в артериях эластического типа ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности [30].

При исследовании показателя СРПВ в сосудах мышечного типа было так же выявлено различие в зависимости от стадии ДН. У больных АГ и СД без ДН СРПВм была на уровне $7,9 \pm 0,9$ м/с, при ДН I стадии СРПВм составила $9,2 \pm 2,4$ м/с, тогда как в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадии СРПВм зарегистрирована на уровне $11,1 \pm 0,3$ м/с, при $p < 0,05$ (рис.3.1.2).

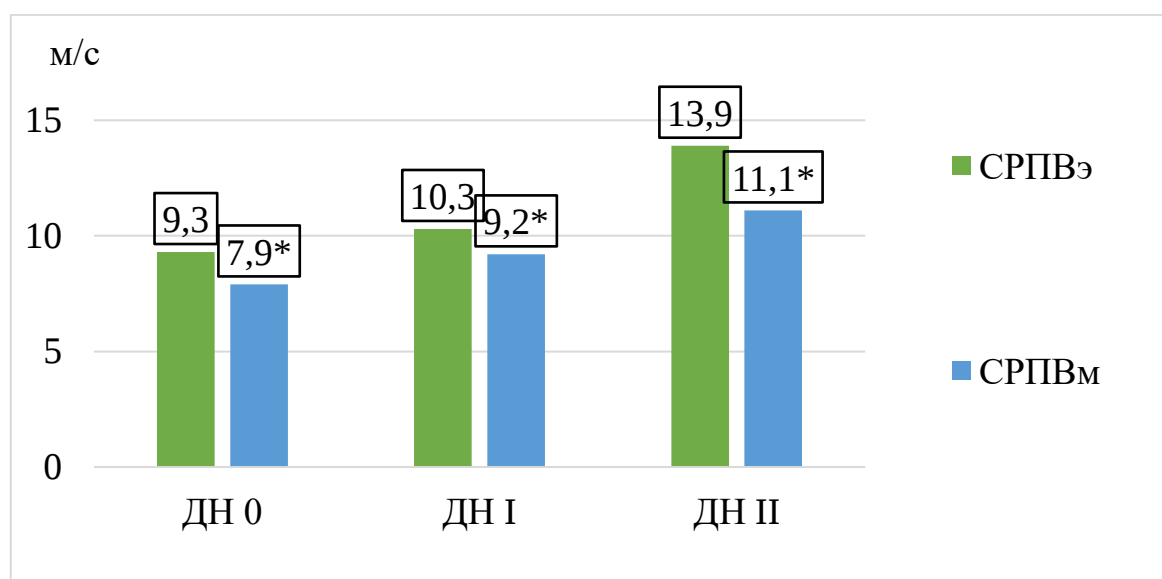


Рис.3.1.2. Показатели СРПВ в сосудах эластического и мышечного типа у больных АГ и СД 2 типа без ДН, с диабетической нефропатией I и II стадией. Примечание: * - достоверность различий между группами.

При анализе отношения СРПВм/СРПВэ в обеих группах пациентов было выявлено, что оно менее 1,0. Это свидетельствует о значимом увеличении степени жесткости сосудистой стенки (отношение СРПВм/СРПВэ в норме = 1,1-1,3) как в группе пациентов с АГ и СД 2 типа, так и «изолированной» АГ. Более выраженное снижение СРПВм/СРПВэ было отмечено в первой группе по сравнению с показателем в группе больных с «изолированной» АГ: $0,75 \pm 0,2$ vs $0,9 \pm 0,3$ (при $p < 0,05$).

При проведении окклюзионной пробы с целью регистрации наличия эндотелиальной дисфункции, были получены следующие результаты. Высокий процент парадоксальных проб был выявлен в обеих группах (51 vs 47,7%), что свидетельствует о присутствии выраженной эндотелиальной дисфункции как в группе пациентов с АГ и СД 2 типа, так и АГ. Достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, оценка особенностей эластических свойств магистральных артерий у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией выявила снижение эластических свойств магистральных артерий в обеих группах пациентов, однако в большей степени выраженное повышение жесткости выявлено в группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ.

3.2. Оценка показателей микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Больные АГ и СД 2 типа с ДН это группа высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений из-за раннего развития у них нарушения функции микрососудов, их структурного изменения, что определяет прогноз в отношении развития и прогрессирования диабетической нефропатии, ретинопатии, нейропатии [49;154].

Для оценки состояния МКЦ русла проводился анализ встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции (табл. 3.2.1.).

Таблица 3.2.1. Частота встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции ($M \pm Sd$ [min; max]) больных, включенных в исследование.

Показатели	1-я группа (основная) (АГ+СД 2 типа)			2-я группа (контроль ная) (АГ)
	ДН 0	ДН I ст.	ДН II ст.	
Нормоциркуляторный тип МКЦ, %	70,1	68,6	54,5*	52,7
Гиперемический тип МКЦ, %	21	22,9	36,4*	33,3 [#]
Спастический тип МКЦ, %	8,1	7,7	5	13,9 [#]
Застойно-стазический тип МКЦ, %	0,8	0,8	4,09*	0

Примечание: * - достоверность различий внутри групп при $p < 0,05$, [#] - достоверность различий между группами при $p < 0,05$

При изучении ГТМ в группе больных с АГ и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой нормоциркуляторный тип выявлен в 47,6 % vs 52,7% ($p > 0,05$). Доля гиперемического типа МКЦ в 1-й группе больных составила

25,9 % vs 33,4 % в группе контроля ($p<0,05$); спастического типа 25 % vs 13,9 % во 2-й группе ($p<0,05$). Обращает на себя внимание выявление застойно-стазического ГТМ у 1,5% больных основной группы (рис. 3.2.1).

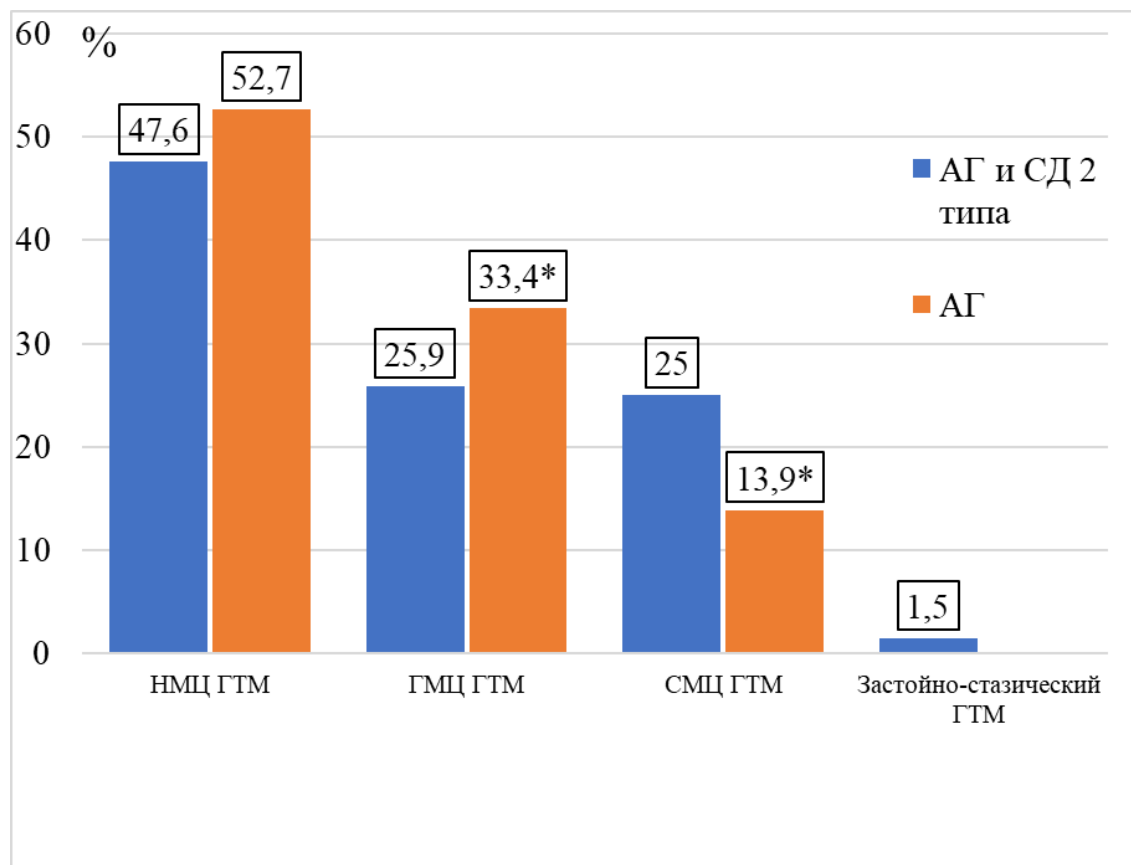


Рис.3.2.1.Распределение больных согласно гемодинамическим типам микроциркуляции. Примечание: НМЦ ГТМ – нормоциркуляторный ГТМ, ГМЦ – гиперемический ГТМ, СМЦ-спастический ГТМ, *- достоверность различий между группами при $p<0,05$

При анализе частоты распределения по гемодинамическим типам микроциркуляции в зависимости от стадии ДН (табл. 3.2.1.) было отмечено, что нормоциркуляторный тип МЦ достоверно чаще встречался у больных АГ и СД 2 типа с ДН I, чем у больных ДН II (68,6 % vs 54,5 %, при $p<0,05$), а гиперемический тип МЦ у больных ДН II (36,4 % vs 22,9 %, при $p<0,05$). Кроме того, частота встречаемости застойно-стазического ГТМ была достоверно выше у пациентов ДН II стадией по сравнению с группой больных с ДН I ст. (4,09 % vs 0,8 % ($p <0,05$)).

У больных АГ без сопутствующего СД 2 типа как при гиперемическом, так и при спастическом ГТМ выявлены достоверно более высокие показатели РКК и ИДП. Так, при гиперемическом типе микроциркуляции РКК было выше в контрольной группе на 3,09%, а ИДП на 24,6 %. При спастическом типе микроциркуляции показатели РКК и ИДП превышали в группе пациентов с «изолированной» АГ на 13,8 % и 41 % соответственно. В группе больных АГ с сопутствующим СД 2 типа по сравнению с контрольной группой низкие показатели РКК и ИДП при патологических типах микроциркуляции могут свидетельствовать о застойных явлениях в венах, об уменьшении нутритивного кровотока. О чрезмерном перенапряжении эндотелиального регуляторного механизма тонуса сосудистой стенки при спастическом ГТМ говорят более высокие уровни Аэ/СКО по сравнению с гиперемическим типом МКЦ ($0,6 \pm 0,2$ vs $0,5 \pm 0,1$ перф. ед., соответственно) у больных АГ с СД 2 типа.

При анализе компонентов, отражающих формирование ГТМ (табл. 3.2.2), при гиперемическом типе микроциркуляции была выявлена более значимая роль нейрогенного и миогенного компонента (Ан, Ам) у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (Ам был на 33,3 % ниже в контрольной группе, Ан на 22 % выше), что говорит о снижении нутритивного кровотока в тканях при закрытии прекапиллярных сфинктеров в микроциркуляторном русле. При спастическом типе МКЦ амплитуда нейрогенных колебаний у больных группы с сопутствующим СД 2 типа превышала значения Ан в группе контроля на 22%. Достоверно более низкие показатели Kv при спастическом типе МКЦ у больных основной группы, РКК при всех гемодинамических типах микроциркуляции по сравнению с пациентами с изолированной АГ характеризуют низкий уровень кровоснабжения тканей, низкую изменчивость кровотока в ответ на стрессовые условия. Снижение показателя микроциркуляции (М) в контрольной группеможет быть связано с уменьшением перфузии.

Достоверные различия в показателе ЭЗКТ при спастическом и нормоциркуляторном ГТМ свидетельствуют о чрезмерном перенапряжении в секреторной работе эндотелия у больных АГ и СД 2 типа, что указывает на возможную эндотелиальную дисфункцию. Показатель шунтирования (ПШ) при гиперемическом типе МЦ в основной группе больных достоверно выше по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ ($1,4 \pm 0,6$ vs $1,09 \pm 0,3$ ед., при $p < 0,05$).

Таблица 3.2.2. - Характеристика гемодинамических типов микроциркуляции и показателей, характеризующих перфузию тканей ($M \pm Sd$ [min; max]) больных, включенных в исследование.

Показатели	1-я группа (основная) (АГ и СД 2 типа)	2-я группа (контрольная) (АГ)
Гиперемический тип МКЦ:		
М, перф. ед.	$23,4 \pm 4,8$ [7,7;31,6]	$21,2 \pm 4,8$ [10,6;27,2]
Кv, %	$6,6 \pm 4,1$ [2,0;16,3]	$6,5 \pm 4,1$ [2,3;14,2]
Ан/СКО, перф. ед.	$0,5 \pm 0,2$ [0,2;0,9]	$0,39 \pm 0,2^*$ [0,2;0,8]
Ам/СКО, перф. ед.	$0,3 \pm 0,1$ [0,2;0,7]	$0,4 \pm 0,1^*$ [0,1;0,8]
Аэ/СКО, перф. ед.	$0,5 \pm 0,2$ [0,1;0,8]	$0,3 \pm 0,1$ [0,14;0,5]
ИДП, %	$37,8 \pm 29$ [5;99]	$47,1 \pm 23,7^*$ [12;98]
РКК, %	$126 \pm 35,6$ [99;175,5]	$129,9 \pm 24,8^*$ [106;176]
ЭЗКТ, ед.	$19,1 \pm 14,2$ [5,9;78,3]	$21,8 \pm 15,6$ [6,4;61,2]
ПШ, ед.	$1,4 \pm 0,6$ [0,5;3,2]	$1,09 \pm 0,3^*$ [0,5;1,6]
Спастический тип МКЦ:		
М, перф. ед.	$19,6 \pm 2,2$ [11,3;27,5]	$14,1 \pm 11,06^*$ [3,4;30]

Кv, %	5,8±3,6[2,2;12,6]	14,7±10,6*[3;13]
Ан/СКО, перф. ед.	0,6±0,2[0,3;0,7]	0,48±0,1*[0,4;0,6]
Ам/СКО, перф. ед.	0,4±0,07[0,3;0,5]	0,5±0,1[0,4;0,6]
Аэ/СКО, перф. ед.	0,6±0,1[0,2;0,6]	0,5±0,2[0,3;0,6]
ИДП, %	25,8±23,1[11,3;76,8]	36,4±22,6*[9,7;51,7]
РКК, %	127,6±15[106;150,7]	145,2±30,7*[101;117]
ЭЗКТ, ед.	14,2±5,4[7,9;23,8]	21,0±5,0*[13,5;25]
ПШ, ед.	1,55±0,3[0,9;1,8]	1,7±1,0[0,5;2,6]
Нормоциркуляторный тип МКЦ:		
М, перф. ед.	23,4±4,8[7,7;31,6]	27,3±6,4[7,6;37]
Кv, %	6,6±4,2[2,0;18,3]	5,6±6,6[2;23,2]
Ан/СКО, перф. ед.	0,5±0,2[0,2;0,9]	0,5±0,1[0,3;0,8]
Ам/СКО, перф. ед.	0,4±0,1[0,2;0,7]	0,5±0,1[0,2;0,8]
Аэ/СКО, перф. ед.	0,4±0,2[0,4;0,8]	0,3±0,1[0,1;0,6]
ИДП, %	37,8±29,3[5;99]	37,5±26,4[6,6;99,3]
РКК, %	126,3±35,6[19;158]	136±75,9*[88;143]
ЭЗКТ, ед.	17,9±10,6[5;78,4]	23,1±19,0*[5,7;83,5]
ПШ, ед.	1,2±0,5[0,5;3,2]	1,2±0,4[0,4;1,8]
Застойно-стазический тип МКЦ:		
М, перф. ед.	27,4±1,3[26,5;28,3]	0
Кv, %	2,9±0,6[2,4;3,4]	0
Ан/СКО, перф. ед.	0,5±0,2[0,4;0,6]	0

Ам/СКО, перф. ед.	0,4±0,04[0,2;0,5]	0
Аэ/СКО, перф. ед.	0,3±0,01[0,2;0,3]	0
ИДП, %	9,8±1,8[8,5;11,08]	0
РКК, %	127±5,3[123;130]	0
ЭЗКТ, ед.	20,1±1,7[1 ;78,4]	0
ПШ, ед.	1,2±0,5[0,5;3,2]	0

Примечание: * - достоверность различий между группами ($p<0,05$); МКЦ – микроциркуляция; М - средняя величина перфузии в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени; Kv – коэффициент вариации; Ан – амплитуда нейрогенных колебаний; Ам – амплитуда миогенных колебаний; Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний; ИДП – индекс дыхательной пробы; РКК – резерв кровотока; ЭЗКТ – эндотелий зависимый компонент тонуса, ПШ – показатель шунтирования.

При анализе показателей МКЦ у больных АГ и СД 2 типа (табл. 3.2.3.) обращает на себя внимание статистически значимые изменения ИДП, РКК и ЭЗКТ в зависимости от стадии ДН, что говорит об уменьшении эндотелиальных факторов и резервных возможностей функции эндотелия и вероятнее всего уровня оксида азота.

Таблица 3.2.3. - Характеристика показателей, характеризующих перфузию тканей больных АГ с сопутствующим СД 2 типа без ДН, с ДН I стадии и ДН II стадии, включенных в исследование ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Больные АГ и СД 2 типа без ДН	Больные АГ и СД 2 типа с ДН I стадии	Больные АГ и СД 2 типа с ДН II стадии
М, перф. ед.	25,2±3,6	24,3±4,8	23,2±4,5

	[15,6;28,7]	[7,7;31,6]	[10,9;32,2]
Kv	5,8±2,8 [3,5;8,9]	5,7±4,1 [1,7;18,3]	5,2±1,7 [2,7;8,6]
Ан/СКО, перф. ед.	0,39±0,01 [0,3;0,5]	0,5±0,2 [0,17;0,9]	0,5±0,1 [0,4;0,76]
Ам/СКО, перф. ед.	0,4±0,12 [0,2;0,7]	0,4±0,1 [0,12;0,7]	0,41±0,1 [0,3;0,67]
Аэ/СКО, перф. ед.	0,4±0,09 [0,3;18,3]	0,38±0,1 [0,1;0,81]	0,4±0,1 [0,13;0,64]
ИДП, %	53,9±29,4 [7,9;88]	45,7±36,5 [7,2;89]	34,9±25,2*, [#] [5;88]
РКК, %	144,8±21,7 [36;169,7]	131,5±31,6 [35,8;179]	117±40,3*, [#] [31;150]
ЭЗКТ, ед.	14,2±6,7 [1,7;18,3]	13,6±10,5 [2;14]	11,5±4,2* [6,1;17,7]
ПШ, ед.	1,19±0,39 [0,75;1,9]	1,3±0,5 [0,4;3,2]	1,4±0,4 [0,7;2,1]

Примечание: * - достоверность различий между второй и третьей группами ($p < 0,05$), [#] - достоверность различий между первой и третьей группами ($p < 0,05$)

Таким образом, у больных АГ и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированной АГ наблюдаются достоверно более выраженные нарушения в микроциркуляторном русле кровотока, которые свидетельствуют об ухудшении питания тканей и прогрессировании эндотелиальной дисфункции.

3.3. Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

По данным оценки показателей СМАД среднее САД и ПАД было достоверно выше в группе больных АГ и СД 2 типа в сравнении с больными АГ без СД 2 типа при сопоставимых цифрах «офисного» АД ($153,1 \pm 13,2$ vs $150,6 \pm 13,3$ мм рт. ст. и $85,6 \pm 9,4$ vs $81,7 \pm 12,9$ мм рт. ст. соответственно) (табл. 3.3.1.). ЧСС ночью у пациентов с АГ без СД 2 типа было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с АГ и СД 2 типа ($62,6 \pm 10,9$ vs $69,6 \pm 8,3$ уд/мин. соответственно, $p < 0,05$) при отсутствии достоверных различий средних офисных показателей ЧСС в группах при проведении физикального обследования.

Кроме того, как индекс времени (ИВ) ДАД, так и ИВ САД в течение суток как в основной, так и в контрольной группах были повышены по сравнению с нормальными значениями. Однако в первой группе ИВ САД был статистически значимо выше по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ ($64,5 \pm 19,1$ vs $60,5 \pm 18,7\%$ соответственно, при $p < 0,05$).

Выявлено, что ВСАД в течении суток и днем были достоверно выше у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа по сравнению с больными с «изолированной» АГ ($18,1 \pm 5,1$ vs $15,7 \pm 3,8$ и $16,5 \pm 5,7$ vs $14,5 \pm 4,4$ мм рт. ст. соответственно).

Установлено, что СУП САД выше среди больных основной группы по сравнению с больными с АГ без СД 2 типа ($36,2 \pm 19,1$ vs $28,8 \pm 20,5$ мм рт. ст./ч соответственно, $p < 0,05$).

В группе больных АГ и СД 2 типа по сравнению с группой больных АГ без СД 2 типа преобладали пациенты с СИ САД и СИ ДАД менее 10% (non-dipper и night-peaker) – 75,3 vs 53,8% и 65,3 vs 30,3% соответственно.

Таблица 3.3.1. Показатели суточного мониторирования АД больных, включенных в исследование ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	1 группа (основная) АГ и СД2 типа	2 группа (контрольная) АГ
САД среднее, мм рт.ст.	153,1 $\pm$ 13,2 [134;170]	150,6 $\pm$ 13,3*[131;162]
ДАД среднее, мм рт.ст.	85,6 $\pm$ 9,4 [80;111]	81,7 $\pm$ 12,9 [81;108]
ЧСС среднее, уд/мин	73,7 $\pm$ 9,8 [53;95]	70,4 $\pm$ 10,7 [54;90]
ПАД среднее, мм рт.ст.	63,1 $\pm$ 14,1 [49;69]	60,2 $\pm$ 7,2*[51;65]
САД день, мм рт.ст.	154,1 $\pm$ 20,2 [138;196]	150,8 $\pm$ 15,0[135;178]
ДАД день, мм рт.ст.	87,1 $\pm$ 9,6 [80;113]	83,2 $\pm$ 11,3 [82;104]
ЧСС день, уд/мин	75,8 $\pm$ 10,6 [54;100]	75,4 $\pm$ 10,5 [56;90]
ПАД день, мм рт.ст.	59,4 $\pm$ 14,8 [32;88]	59,7 $\pm$ 11,7 [42;84]
САД ночь, мм рт.ст.	150,6 $\pm$ 29,0 [120;188]	149,9 $\pm$ 21,9[122;180]
ДАД ночь, мм рт.ст.	80,8 $\pm$ 12,2 [82;102]	75,8 $\pm$ 10,2 [80;93]
ЧСС ночь, уд/мин	69,6 $\pm$ 8,3 [58;85]	62,6 $\pm$ 10,9* [57;81]
ПАД ночь, мм рт.ст.	62,5 $\pm$ 14,7 [35;100]	65,3 $\pm$ 13,4 [42;85]
ИБ САД сут, %	64,5 $\pm$ 19,1 [47;96]	60,5 $\pm$ 18,7* [42;91]

ИБ ДАД сут, %	48,7±22,0 [30;78]	47,6±24,4 [27;74]
ИБ САД день, %	62,9±31,2 [27;100]	60,2±27,6 [25;95]
ИБ ДАД день, %	51,4±35,4 [8;77]	52,2±25,1 [4;82]
ИБ САД ночь, %	64,7±28,1 [28;100]	63,0±20,4 [25;100]
ИБ ДАД ночь, %	46,1±29,0 [44;96]	42,4±24,9 [52;94]
ВСАД сут, мм рт.ст.	18,1±5,1 [9,5;40]	15,7±3,8*[10;22,5]
ВДАД сут, мм рт.ст.	12,3±4,1 [2,5;24]	11,0±2,3 [8;16,5]
ВСАД день, мм рт.ст.	16,5±5,7[8;30]	14,5±4,4* [11;25]
ВДАД день, мм рт.ст.	13,8±5,3[5;23]	12,7±2,9[9;18]
ВСАД ночь., мм рт.ст.	15,0±7,6[8;30]	14,8±4,0[9;22]
ВДАД ночь., мм рт.ст.	10,6±4,8[4;25]	9,8±2,2 [6;14]
ВУП САД, мм рт.ст.	57,4±14,7 [34;83]	50,1±12,1 [32;78]
ВУП ДАД, мм рт.ст.	37,0±15,2 [17;82]	33,0±13,8 [20;78]
СУП САД, мм рт.ст./ч	36,2±19,1 [9;62]	28,8±20,5* [12;51]
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	35,5±22,3 [9;58]	31,5±14,8 [8;44]
СИ САД <10%, %	75,3	53,8*
СИ САД 10-20%, %	14,6	27,4*
СИ ДАД <10%, %	63,5	30,3*
СИ ДАД 10-20%, %	28,0	53,1*

Примечание: ВСАД – вариабельность САД, ВДАД – вариабельность ДАД, ВУП САД - величина утреннего подъема САД, ВУП

ДАД – величина утреннего подъема ДАД, *- достоверность различий в группах при $p < 0,05$

При оценке показателей суточного мониторирования АД у больных АГ и СД 2 типа обращает на себя внимание, что ЧСС в течении дня у больных ДН II стадии было достоверно выше, чем у больных ДН I стадией ($82,6 \pm 7,7$ уд/мин vs $76,4 \pm 9,6$ уд/мин соответственно), а так же САД в течении ночи, ИВ САД и ДАД в течении суток ($153,4 \pm 21,3$ vs $149,5 \pm 24,1$ мм рт.ст.; $70,4 \pm 25$ vs $66,1 \pm 31,4$ %; $45,7 \pm 20,0$ vs $35,1 \pm 20,1$ % соответственно, при $p < 0,05$) (табл. 3.3.2.). Кроме того, выявлено, что ВУП САД и ДАД, СУП САД было достоверно выше в группе с ДН I стадией ($56,5 \pm 17,8$ vs $48,5 \pm 14,5$ мм рт.ст.; $46,9 \pm 23,2$ vs $29,6 \pm 13,7$ мм рт.ст.; $36,2 \pm 19,1$ vs $28,8 \pm 20,5$ мм рт.ст./ч соответственно), а СУП ДАД в группе с ДН II стадией ($31,9 \pm 13$ vs $25,7 \pm 7,7$ мм рт.ст./ч).

В группе больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадией по сравнению с группой больных АГ и СД 2 типа без ДН и с ДН I стадией преобладали пациенты с СИ САД и СИ ДАД менее 10% (non-dipper и night-peaker) – $48,5$ vs $24,9$ vs $26,8$ % и $53,9$ vs $8,4$ vs $9,6$ % соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 3.3.2. Показатели суточного мониторирования АД в группе больных АГ и СД 2 типа без ДН, в группе с ДН I и II стадией, включенных в исследование ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Больные АГ и СД 2 типа без ДН	Больные АГ и СД 2 типа с ДН I стадии	Больные АГ и СД 2 типа с ДН II стадии
САД среднее, мм рт.ст.	$150 \pm 11,7$ [140;170]	$152 \pm 13,9$ [134;170]	$154,2 \pm 16,8$ [127;166]
ДАД среднее, мм рт.ст.	$85,3 \pm 8,1$ [81;116]	$87,1 \pm 17$ [85;120]	$89,9 \pm 17,1$ [88;113]

ЧСС среднее, уд/мин	75,7±6,9 [73;89]	74,3±10 [53;94]	77±8,8 [68;89]
ПАД среднее, мм рт.ст.	61,3±15,3 [62;68]	60,4±15,2 [49;68]	61,5±13,9 [52;68]
САД день, мм рт.ст.	152,3±20,8 [134;170]	154±25,8 [130;190]	157,4±15,9 [131;169]
ДАД день, мм рт.ст.	86,2±5,8 [73;88]	86,1±6,1 [88;112]	87,4±6,5 [87;110]
ЧСС день, уд/мин	79,3±5,5 [63;93]	76,4±9,6 [54;100]	82,6±7,7* [69;90]
ПАД день, мм рт.ст.	60,7±10,9 [134;170]	60,3±15,4 [39;83]	61,8±13,7 [53;89]
САД ночь, мм рт.ст.	144,3±18,9 [134;170]	149,5±24,1 [126;188]	153,4±21,3*,# [123;173]
ДАД ночь, мм рт.ст.	80±12,7 [73;98]	80±11,6 [82;113]	79,2±8,4 [90;125]
ЧСС ночь, уд/мин	72,6±6,5 [68;77]	70,5±10,1 [60;85]	72,8±12,1 [58;83]
ПАД ночь, мм рт.ст.	66,6±13,9 [62;90]	60,1±14,6 [40;100]	60,7±14,8 [48;85]
ИВ САД сут, %	65,9±23,6 [50;87]	66,1±31,4 [51;92]	70,4±25* [42;91]
ИВ ДАД сут, %	34,5±18,8 [30;65]	35,1±20,1 [32;76]	45,7±20,0*,# [31;75]
ИВ САД день, %	58±19,1 [36;84]	59,1±34,1 [19;100]	77,4±23,5*,# [42;98]
ИВ ДАД день, %	39,5±17,1	43,2±19,8	50,8±25,7*,#

%	[7;67]	[10;70]	[8;77]
ИВ САД ночь, %	66,2±24,8 [30;100]	65,8±32,4 [32;100]	70,4±27 [25;100]
ИВ ДАД ночь, %	33,6±26 [48;100]	32,1±27,6 [48;96]	50,6±18,0*, # [52;100]
ВСАД сут, мм рт.ст.	16,5±3,9 [11,5;35]	17,9±6,8 [11;40]	17,2±3,5 [11,5;35]
ВДАД сут, мм рт.ст.	12,3±4,04 [8;22]	14,9±7,5 [2,5;22]	15,3±5,2 [9;21]
ВСАД день, мм рт.ст.	17,7±3,2 [8;20]	18,8±7,4 [8;25]	18,1±3,5 [13;22]
ВДАД день, мм рт.ст.	14,6±5,6 [10;17]	14,7±7,4 [8;23]	15,6±4,6 [9;21]
ВСАД ночь., мм рт.ст.	13,3±3,2 [9;28]	14,1±6,4 [8;30]	12,9±2,5 [10;29]
ВДАД ночь., мм рт.ст.	9±3,4 [6;20]	11,6±6,2 [4;25]	11,2±3,1 [6;14]
ВУП САД, мм рт.ст.	54±11,7 [29;75]	56,5±17,8 [35;83]	48,5±14,5*, # [32;75]
ВУП ДАД, мм рт.ст.	43,7±19,5 [25;66]	46,9±23,2 [17;82]	29,6±13,7*, # [20;80]
СУП САД, мм рт.ст./ч	34,3±20,2 [10;50]	36,2±19,1 [9;62]	28,8±20,5*, # [12;51]
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	15±7,2 [9;56]	25,7±7,7 [10;58]	31,9±13*, # [8;58]
СИ САД <10%, %	24,9	26,8	48,5*, #
СИ ДАД	8,4	9,6	53,9*, #

<10%, %			
---------	--	--	--

Примечание: * - достоверность различий между второй и третьей группами при $p < 0,05$, # - достоверность различий между первой и третьей группами при $p < 0,05$

При анализе показателей суточного мониторинга центрального аортального давления (табл. 3.3.3.) было отмечено, что общее ПАДао было статистически значимо выше в группе больных с АГ и СД 2 типа, чем у пациентов с «изолированной» АГ ($54,0 \pm 10,1$ vs $47,3 \pm 6,7$ мм рт. ст. соответственно). Это связано с достоверным увеличением ПАДао в течение дня в основной группе больных по сравнению с контрольной группой ($53,2 \pm 9,9$ vs $48,1 \pm 4,9$ мм рт. ст. соответственно, при $p < 0,05$). При оценке общего ИАао обнаружено, что он оказался статистически значимо ниже в контрольной группе больных, чем в группе больных АГ и СД 2 типа ($25,8 \pm 13,7$ vs $33,9 \pm 7,3$ % соответственно) за счет достоверного увеличения ИАао в течение ночи у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-ой группой ($37,2 \pm 9,8$ vs $22,6 \pm 10,7$ % соответственно).

Таблица 3.3.3. Показатели ЦАД больных, включенных в исследование ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	1-я группа АГ и СД 2 типа	2-я группа «изолированная» АГ
САДао общ, мм рт.ст.	$152,8 \pm 15,9$ [132;171]	$143,5 \pm 17,5^*$ [130;163]
ДАДао общ, мм рт.ст.	$91,2 \pm 10,0$ [85;120]	$88,8 \pm 5,7$ [83;103]
СрАДао общ, мм рт.ст.	$118,4 \pm 13,4$ [90;143]	$114,4 \pm 18,5$ [84;146]
ПАДао общ, мм рт.ст.	$54,0 \pm 10,1$ [39;63]	$47,3 \pm 6,7^*$ [44;50]
ИАао общ, %	$33,9 \pm 7,3$ [12;30]	$25,8 \pm 13,7^*$ [15;28]
САДао день, мм рт.ст.	$154,9 \pm 15,5$ [137;173]	$143,3 \pm 11,7^*$ [137;148]
ДАДао день, мм рт.ст.	$94,9 \pm 22,2$ [88;140]	$95,1 \pm 8,7$ [86;104]
СрАДао день, мм рт.ст.	$121,6 \pm 12,3$ [92;144]	$110,1 \pm 10,2$ [95;120]

ПАДао день, мм рт.ст.	53,2±9,9 [35;60]	48,1±4,9* [36;50]
ИАао день, %	28,8±6,7 [12;43]	23,7±15,2 [7;42]
САДао ночь, мм рт.ст.	149,5±21,6 [124;175]	140,1±16,2[122;158]
ДАДао ночь, мм рт.ст.	87,8±30,0 [82;125]	84,5±22,4 [86;125]
СрАДао ночь, мм рт.ст.	114,0±18,3 [80;138]	105,0±10,3 [88;113]
ПАДао ночь, мм рт.ст.	56,5±12,2 [37;77]	48,8±7,1 [38;58]
ИАао ночь, %	37,2±9,8 [17;53]	22,6±10,7*[17;38]

Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$

При анализе показателей ЦАД у больных АГ и СД 2 типа обращает на себя внимание статистически значимые изменения ДАД и ИАао в зависимости от стадии ДН. Выявлено, что уровень ДАДао общее и ИАао были достоверно выше у больных в группе АГ и СД 2 типа с ДН II ст. по сравнению с больными с ДН I ст. и больными без ДН ($90,1 \pm 5,9$ vs $89,5 \pm 5,5$ vs $87,2 \pm 6,9$ мм рт.ст. и $33,1 \pm 8,5$ % vs $29,3 \pm 8,8$ % vs $27,5 \pm 8,4$ % соответственно) (табл.3.3.4.).

Таблица 3.3.4. Показатели ЦАД больных АГ с сопутствующим СД 2 типа без ДН, с ДН I стадии и ДН II стадии, включенных в исследование ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Больные АГ и СД 2 типа без ДН	Больные АГ и СД 2 типа с ДН I стадии	Больные АГ и СД 2 типа с ДН II стадии
САДао общ, мм рт.ст.	150,2±10,6 [130;162]	149,5±11,4 [130;155]	152,4,5±9,3 [130;170]
ДАДао общ, мм рт.ст	87,2±6,9 [80;95]	89,5±5,5 [80;90]	90,1±5,9* [80;100]
СрАДао общ, мм	120,8±11,4	116,5±9,8	120,7±11,1

рт.ст.	[95;135]	[90;135]	[90;140]
ПАДао общ, мм рт.ст	58,6±9,2 [40;55]	56,0±8,2 [39;63]	53,4±7,9 [43;65]
ИАао общ, %	27,5±8,4 [10;28]	29,3±8,8 [10;30]	33,1±8,5 ^{*,#} [11;30]
САДао день, мм рт.ст.	150,1±11,8 [137;150]	150,5±10,4 [137;153]	153,1±9,9 [137;170]
ДАДао день, мм рт.ст.	92±7,7 [80;100]	95,5±16,2 [78;96]	96,2±14,3 [80;113]
СрАДао день, мм рт.ст.	120,8±10,6 [92;135]	118,3±10,3 [92;140]	120,3±9,3 [94;140]
ПАДао день, мм рт.ст.	53,6±7,2 [35;60]	54,2±6,5 [45;60]	55,7±6,1 [40;60]
ИАао день, %	27,5±7,5 [12;40]	28,5±8,3 [12;32]	29,2±8,9 [11;42]
САДао ночь, мм рт.ст.	148,9±18,6 [126;160]	150,1±20,5 [124;162]	152,8±19,4 [120;172]
ДАДао ночь, мм рт.ст.	87,6±8,9 [80;90]	81,1±9,2 [82;89]	85,6±26,9 [82;102]
СрАДао ночь, мм рт.ст.	115±9,6 [88;140]	115,2±9,3 [80;138]	118,4±8,3 [88;120]
ПАДао ночь, мм рт.ст.	56,9±10,1 [37;77]	60,0±11,9 [41;73]	63,6±10,3 [40;77]
ИАао ночь, %	35,5±9 [17;50]	36,0±8,5 [19;43]	38,1±8,1 [20;50]

Примечание: * - достоверность различий между второй и третьей группами при $p < 0,05$, # - достоверность различий между первой и третьей группами при $p < 0,05$

Таким образом, в группе больных АГ с сопутствующим СД 2 типа по сравнению с группой пациентов с «изолированной» АГ отмечены более неблагоприятные параметры СМАД, суточного профиля ЦАД, что отражает повышение жесткости магистральных артерий и свидетельствует о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

3.4. Структурно-функциональные особенности состояния сердца, функции почек, а также углеводного, липидного, пуринового обменов и инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Всем больным обследуемых групп была выполнена эхокардиография с последующей оценкой структурно-функционального состояния сердца. По величине ФВ (по Simpson), характеризующей систолическую функцию сердца, достоверных различий между группами не наблюдалось (табл. 3.4.1.).

Таблица 3.4.1. - Эхокардиографические параметры сердца в группе больных с АГ и СД 2 типа и в группе больных с «изолированной» АГ ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	1-я группа (АГ и СД 2 типа)	2-я группа АГ
ФВ ЛЖ, %	62,5±9,2[36;74]	67,4±3,7[60;72]

УО, мл	64,2±14,2[38,9;107]	62,5±12,4[46;107]
КДР ЛЖ, см	4,8±0,5[4;6,4]	4,7±0,6 [3,7;6,2]
КСР ЛЖ, см	3,6±0,9[0,3;4,7]	3,05±0,4*[2,1;3,6]
МЖП, см	0,9±0,2[0,12;1,4]	0,9±0,1[0,7;1,6]
ЗСЛЖ, см	1,09 ±0,07[0,1;3,5]	1,0±0,1[0,8;1,2]
ИММЛЖ, г/м ²	138±20,9[105;219]	102,1±18,9*[95;149]
IVRT, мс	110,3±20,9[60;160]	102,4±22,7[60;140]
Е/А	0,95±0,5[0,5;5]	1,0±0,5[0,6;3,9]
DT, мс	232,2±40,05[125;320]	217±46*[110;320]
ГЛЖ, %	76,2	23,8*
НГ ЛЖ, %	20	37*
КР ЛЖ, %	10	30
ЭГ ЛЖ, %	53,3	20*
КГ ЛЖ, %	16,6	13
Нормальная ДФ, %	0	49,5
Стадия ДД I, %	94,1	50,5*
Стадия ДД II, %	5,9	0
Стадия ДД III, %	0	0

Примечание: КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления, Е/А – соотношение пика Е к пику А, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, КР ЛЖ - концентрическое ремоделирование, КГ ЛЖ - концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ - эксцентрическая ГЛЖ, НГ ЛЖ - нормальная геометрия ЛЖ, ДФ – диастолическая функция,*- достоверные различия между группами при $p<0,05$.

КСР ЛЖ у больных АГ и сопутствующим СД 2 типа был значимо выше по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ ($3,6 \pm 4,09 \text{ см vs } 3,05 \pm 0,4 \text{ см}$ соответственно).

По данным эхокардиографического исследования ИММЛЖ был достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($138 \pm 20,9 \text{ г/м}^2 \text{ vs } 102,1 \pm 18,9 \text{ г/м}^2$ соответственно). Время замедления кровотока раннего диастолического наполнения был статистически значимо выше в группе больных с АГ и сопутствующим СД 2 типа по сравнению с контрольной группой ($232,2 \text{ vs } 217 \text{ м/с}$).

Встречаемость ГЛЖ среди больных АГ и СД 2 типа отмечалась значимо чаще и составила 76,2 % против 23,8 % пациентов с «изолированной» АГ.

При анализе типов ремоделирования ЛЖ отмечалось, что у 53,3% пациентов с АГ и СД 2 типа имелась эксцентрическая ГЛЖ, концентрическая ГЛЖ в 16,7% случаев, а концентрическое ремоделирование у 10% больных. Нормальную геометрию сердца имели 20% пациентов этой группы. Таким образом, у больных с АГ и СД 2 типа преобладали неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ, что статистически значимо отличалось от контрольной группы, где в 13% и 20% случаев выявлена концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (рис. 3.4.1.). Число больных с нормальной геометрией (НГ) было достоверно ниже среди пациентов основной группы, чем контрольной ($20\% \text{ vs } 37\%$, $p < 0,05$).

Среди больных АГ в сочетании с СД 2 типа ДД I стадии (замедленная релаксация) встречалась в 94,1 % vs 50,5% среди больных с изолированной АГ ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что только у пациентов основной группы встречали ДД II стадии (псевдонормализации) – в 5,9% случаев.

При изучении функционального состояния почек обнаружено, что относительная плотность мочи в утренней порции, которая характеризует

концентрационную способность почек, была достоверно ниже у пациентов с АГ и сопутствующим СД 2 типа с ДН, чем в контрольной группе (табл.3.4.2.).

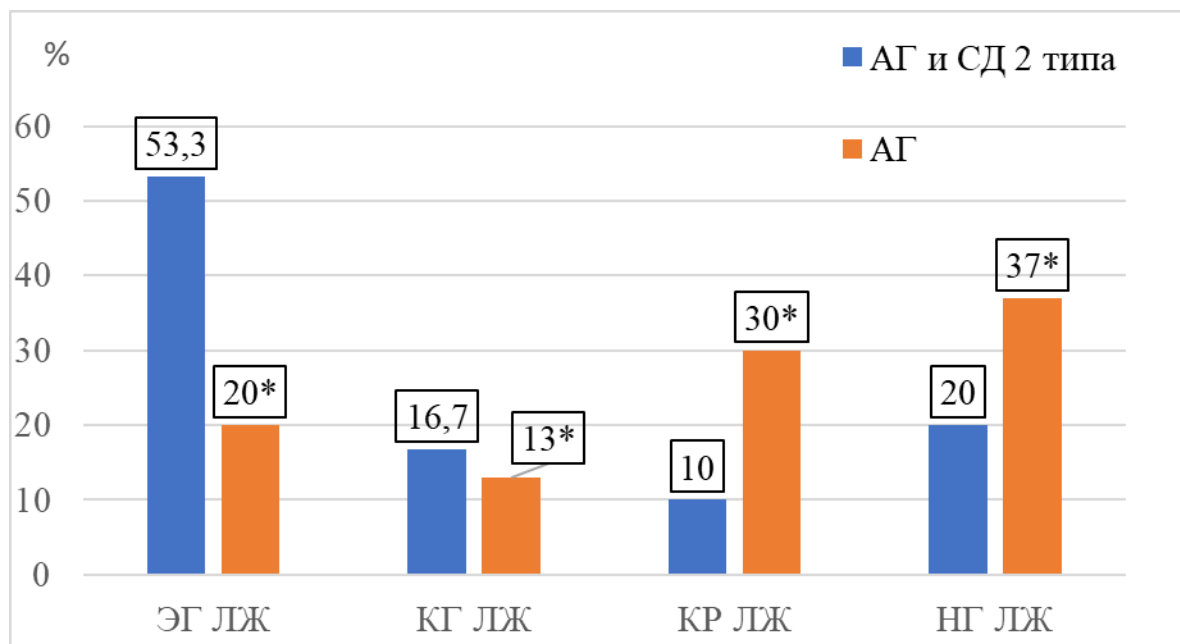


Рис.3.4.1. Частота встречаемости различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов исследуемых групп. Примечание: ЭГ ЛЖ - эксцентрическая ГЛЖ; КГ ЛЖ - концентрическая гипертрофия левого желудочка; КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ; НГ ЛЖ - нормальная геометрия ЛЖ. *- достоверные различия между группами при $p < 0,05$

Таблица 3.4.2. Функциональное состояние почек у обследованных больных.

Показатели	1-я группа (основная) (АГ и СД 2 типа)	2-я группа (контрольная) (АГ)
Относительная плотность мочи в утренней порции, у.е.	1014±0,7[1013;1022]	1022±0,6* [1014;1030]

ПУ, мг/л	345,1±19,8[75;359]	272,8±19,4*[72;335]
А/Кр, мг/г	33,0±9,3[27;40]	27,9±11,0*[24;30]
А/Кр, %	27,8	16,7
Креатинин крови, мкмоль/л	99,8±16,7 [65;118]	92±13,4 [68;125]
рСКФ (СКД-ЕРІ)	60,5±12,9 [41;89]	68,9±11,6 [43;88]
СКФ (СКД-ЕРІ) < 60 мл/мин/1,73 м ² , %	44	33,5*

Примечание: * - различия между группами достоверны при $p < 0,05$

Выявлено, что более высокие значения соотношения А/Кр в моче были в основной группе по сравнению с контрольной (33,0 мг/г vs 27,9 мг/г, $p < 0,05$) (табл.3.4.2.). По уровню креатинина крови группы статистически значимо не отличались друг от друга. При расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ процент больных с нормальными показателями был ниже среди пациентов с АГ и сопутствующим СД 2 типа, чем среди пациентов с «изолированной» АГ (44 % vs 34%, $p < 0,05$).

При оценке состояния углеводного обмена (табл. 3.4.3.) выявлены статистически значимые различия между группами по концентрации глюкозы крови натощак (8,5 ммоль/л в основной группе vs 5,5 ммоль/л в контрольной группе) и по уровню HbA1c (7,3% в группе больных АГ и СД 2 типа vs 5,2 % во второй группе), что связано с особенностями дизайна исследования. При анализе степени выраженности ИР у больных с АГ и СД 2 типа установлено, что уровень базального инсулина (18,8±9,8 ЕД/мл) и индекс НОМА (6,48±3,1 у.е.) значимо превышали нормальные величины. При анализе биохимических показателей отмечены достоверно более высокие значения параметров, характеризующих липидный обмен: ОХС и его фракций - ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП крови, концентрации ТГ, также ИА среди больных АГ и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (табл. 3.4.3.) и снижение ХС ЛПВП в обеих группах исследуемых больных.

Таблица 3.4.3. Биохимические показатели крови у обследованных больных.

Показатели	1-я группа (основная) (АГ и СД 2 типа)	2-я группа (контрольная) (АГ)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,5±0,7[3,7;8,7]	5,5±0,8*[4,8;5,9]
HbA1c, %	7,3±3,2 [6,1;7,5]	5,2±2,8*[4;6]
Базальный инсулин, Ед/мл	18,8±9,8[4,8;52]	18,2±10,5*[1,2;60]
НОМА-ir	5,48±3,1[0,9;20]	4,6±0,3*[0,3;15,8]
МИ, ед.	11,9±7,3 [4,2;36]	9,04±3,04 [1,3;29]
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,2 [3,2;7,5]	5,2±1,1*[4,1;7,7]
Триглицериды, ммоль/л	2,36±1,2 [0,7;7]	2,0±1,1*[0,5;5,9]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3 [0,7;2,2]	1,34±0,3 [0,8;2,0]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6±1,1 [1,2;7,5]	3,2±1,1*[1,8;5,6]
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,2±0,6 [0,3;1,0]	0,87±0,7*[0,3;0,9]
Индекс атерогенности, у.е.	4,5±1,2 [2,2;6,5]	3,65±1,4 [1,3;6,5]
Калий, ммоль/л	4,5±0,5[3,6;5,8]	4,65±0,6[3,3;5,8]
Мочевая кислота, ммоль/л	324,0±77 [150;505]	309,0±75,1* [178;499]

Примечание: * - различия между группами достоверны при $p < 0,05$

При анализе пуринового обмена выявлены существенные различия между сравниваемыми группами пациентов: уровень мочевой кислоты у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа был достоверно выше, чем у

больных с изолированной АГ ($324,0 \pm 77$ ммоль/л vs $309,0 \pm 75,1$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Таблица 3.4.4. - Эхокардиографические параметры сердца, функциональное состояние почек группы больных с АГ и СД 2 типа без ДН, с ДН I стадии и ДН II стадии ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Больные АГ и СД 2 типа без ДН	Больные АГ и СД 2 типа с ДН I стадии	Больные АГ и СД 2 типа с ДН II стадии
ФВ ЛЖ, %	$61 \pm 11,05$ [38;72]	$61,5 \pm 11,05$ [38;72]	$62,4 \pm 9,1$ [36;74]
УО, мл	$71,1 \pm 10,5$ [38;90]	$72,2 \pm 14,4$ [55;92]	$63,0 \pm 14,1^{*,\#}$ [68;107]
КДР ЛЖ, см	$4,9 \pm 0,5$ [4;6]	$5,2 \pm 0,6$ [4,3;6,4]	$4,7 \pm 0,5$ [4;6]
КСР ЛЖ, см	$3,6 \pm 1,2$ [0,3;5]	$3,4 \pm 1,04$ [0,3;5,1]	$3,8 \pm 0,5$ [0,3;6,1]
МЖП, см	$0,9 \pm 0,2$ [0,12;1,35]	$0,98 \pm 0,3$ [0,12;1,25]	$1,0 \pm 0,2$ [1,2;1,4]
ЗСЛЖ, см	$1,01 \pm 0,4$ [0,1;3,5]	$0,9 \pm 0,4$ [0,1;1,25]	$1,1 \pm 0,9$ [0,1;4,3]
ИММЛЖ, г/м ²	$121 \pm 29,6$ [105;200]	$124 \pm 27,9$ [105;219]	$141,0 \pm 45,3^{*,\#}$ [110;196]
IVRT, мс	$110 \pm 19,5$ [60;152]	$115,6 \pm 23,5$ [70;160]	$103,9 \pm 20,7$ [60;140]
E/A	$0,9 \pm 0,5$ [0,5;3,5]	$0,95 \pm 0,6$ [0,5;5]	$0,9 \pm 0,3$ [0,5;2,6]
DT, мс	$228,6 \pm 39,7$ [130;310]	$220,0 \pm 51,5$ [125;320]	$223 \pm 37,8$ [110;310]

Креатинин крови, мкмоль/л	82,3±7,1 [82;110]	90,2±16,7 [88,5;105]	98,08±6,9*,# [64;125]
рСКФ (СКД-ЕРІ)	77,8±11,3 [60;103]	75,6±13,1 [55;97]	63,0±13,5*,# [41;106]
СКФ (СКД-ЕРІ) < 60 мл/мин/1,73 м ² , %	48,8	55,6	78,6*,#

Примечание: * - различия между второй и третьей группами достоверны при $p < 0,05$, # - различия между первой и третьей группами достоверны при $p < 0,05$

При анализе исследуемых пациентов было выявлено статистически значимые различия между группами больных АГ с сопутствующим СД 2 типа без ДН, с ДН I стадией и ДН II стадией: ударный объем (УО), рСКФ, были достоверно выше у больных без ДН по сравнению с группами пациентов АГ и СД 2 типа ДН I ст. и с ДН II ст. (71,1 vs 72,2 мл vs 63,0 мл и 77,8 vs 75,6 vs 63,0 соответственно, $p < 0,05$), тогда как креатинин крови был достоверно выше в группе больных АГ с ДН II ст. (98,08 мкмоль/л vs 90,2 мкмоль/л vs 82,3 мкмоль/л). Среди больных с диабетической нефропатией I стадии ИММЛЖ был достоверно ниже по сравнению с группой больных АГ без ДН и с ДН II стадии (124 г/м² vs 121 г/м² vs 141 г/м², при $p < 0,05$). При анализе типов ремоделирования обращает внимание, что в группе больных с ДН II стадии отсутствуют больные с нормальной геометрией сердца, а также концентрическим ремоделированием, тогда как в группе больных с ДН I стадией эксцентрическая ГЛЖ регистрировалась в 23% случаев, а концентрическая ГЛЖ в 4%.

Таким образом, у пациентов с АГ с сопутствующим СД 2 типа наблюдаются прогностически неблагоприятные и выраженные структурно-функциональные изменения сердца (ИММЛЖ, неблагоприятные типы

ремоделирования), почек, что является маркерами тяжелого поражения органов-мишеней.

3.5. Взаимосвязь эластических свойств магистральных артерий, показателей микроциркуляции и параметров центрального аортального давления, суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных особенностей состояния сердца, функции почек, а также углеводного, липидного, пуринового обменов у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

При проведении корреляционного анализа были обнаружены достоверные взаимосвязи, характеризующие особенности эластических свойств магистральных артерий и показателей микроциркуляции у пациентов АГ с сопутствующим СД 2 типа.

Проведенный корреляционный анализ показал, что **нарушения микроциркуляции и повышение ригидности магистральных сосудов у больных с АГ и СД 2 типа тесно взаимосвязаны**, что проявляется одновременным снижением перфузии в сосудах микроциркуляторного русла и СРПВм ($r=0,3$ при $p<0,05$). Кроме того, снижение функциональных резервов МКЦ вследствие эндотелиальной дисфункции коррелировало с активизацией артериовенулярных анастомозов (значение СРПВм при пробе с реактивной гиперемией и Аэ/СКО - $r=-0,5$, $p<0,05$).

Выявлена достоверная взаимосвязь между эластичностью сосудов и функцией почек, сердца: низкая окклюзионная проба достоверно коррелировала с рСКФ ($r=0,3$ при $p<0,05$), парадоксальная пробас ИММЛЖ ($r=0,4$ при $p<0,05$), а сниженная проба реактивной гиперемии с ИММЛЖ

($r=-0,3$ при $p<0,05$ соответственно), СРПВэ и частотой выявляемости ГЛЖ($r= 0,5$ при $p<0,05$). В группе больных АГ и СД 2 типа скорость распространения пульсовой волны как по сосудам мышечного типа, так по сосудам эластического типа достоверно коррелировала с ОТС($r=0,2$, $p<0,05$). А также обнаружена достоверная взаимосвязь между СРПВм и уровнем ПУ ($r=0,27$, $p<0,05$) в группе больных АГ и СД 2 типа.

Обращает на себя внимание наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между показателями жесткости сосудистой стенки и показателями ЦАД: низкой окклюзионной пробой и ИАао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$), между сниженной пробой реактивной гиперемии и ДАДао общ. ($r=0,3$ при $p<0,05$), парадоксальной пробой и ИАао ночью ($r=0,32$ при $p<0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь между СРПВм и ИАао общ. ($r=0,3$ при $p<0,05$), СРПВм и ИА днем ($r=0,2$ при $p<0,05$) в группе больных АГ и СД 2 типа. В основной группе пациентов отмечены достоверные корреляционные связи между СРПВэ и ПАДао в течение суток, и ПАДао днем ($r=0,2$ при $p<0,05$). Тогда как в группе больных с АГ без СД 2 типа СРПВм коррелировала с ИАобщ., ДАДао в течение суток ($r=-0,3$ при $p<0,05$), ИАао день ($r=-0,2$ при $p<0,05$), а СРПВэ и САДао день ($r=-0,2$ при $p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа обнаружены статистически значимые взаимосвязи между параметрами МЦ кожи и функциональным состоянием почек, сердца. Так, выявлены достоверные корреляционные зависимости между уровнем А/Кр и М ($r=-0,15$, $p<0,05$), уровнем ПУ и М ($r=-0,35$ $p<0,05$), ПУ и потреблением тканями кислорода (I) ($r=-0,34$ $p<0,05$). Обращает на себя внимание статистически достоверная связь между Кв, НТ и КДР ЛЖ ($r=-0,4$ при $p<0,05$ соответственно), УО сердца и Аэ/СКО, Ан/СКО ($r=-0,5$ и $r=-0,3$ при $p<0,05$ соответственно), взаимосвязь между М и частотой ГЛЖ ($r=0,29$, при $p < 0,05$).

Выявлена взаимосвязь между показателями СМАД и ЦАД: ИАао общ. и САД среднее. ($r=0,351, p<0,05$), ИАао общ. и ПАД среднее ($r=0,3, p<0,05$), ИВ САД в течение суток ($r=0,38, p<0,05$), ИВ ДАД в течение суток ($r=0,34, p<0,05$) и ВДАД днем ($r=0,36, p<0,05$) соответственно в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН.

Обнаружены тесные корреляционные взаимосвязи между показателями СМАД и функциональным состоянием почек, структурным состоянием сердца: ВСАД сут. и уровнем А/Кр ($r=0,52, p<0,05$), ВДАД сут. ИА/Кр ($r=0,49, p<0,05$), СИ ДАД и уровнем А/Кр ($r=-0,27$), а так же взаимоотношения средней силы между СУП САД и концентрацией А/Кр ($r=0,47, p<0,05$) в основной группе больных.

Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между показателями ЦАД и структурно - функциональным состоянием сердца: САДао в течение суток и ИММЛЖ, ММЛЖ ($r=-0,2; r=0,4$ соответственно при $p<0,05$), ДАДао в течение суток и ММЛЖ ($r=0,4$ при $p<0,05$). Обращает на себя внимание достоверная корреляционная связь между ИАао ночью и ММЛЖ, ИММЛЖ ($r=0,3; r=-0,3$ соответственно при $p<0,05$). Что согласуется с ранее проведенными исследованиями [203;134]. Отмечены корреляционные связи между ЗСЛЖ и САДао в течение суток, ДАДао в течение суток ($r=0,3$ при $p<0,05$). У пациентов с АГ и СД 2 типа ИАао днем достоверно коррелировал с ОТС ($r=0,3$ при $p<0,05$), частотой встречаемости концентрической ГЛЖ с ПАДао течение суток ($r=-0,4$ при $p<0,05$), эксцентрическая ГЛЖ с ИАао в течение суток ($r=0,3$ при $p<0,05$).

Кроме того, обнаружена достоверная взаимосвязь между показателями ЦАД и функциональным состоянием почек: рСКФ и ИАао ночью, и ПАДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$), так же между рСКФ и САДао ночью, ДАДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$). Отмечены достоверные корреляционные связи средней силы между уровнем креатинина крови и

ДАДао в течение суток и САДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$). Обращает на себя внимание достоверная корреляционная связь между соотношением А/Кр и ИАао в течение суток, и САДао днем ($r=0,3$ и $r=-0,4$ соответственно при $p<0,05$).

В основной группе больных обращает на себя внимание статистически достоверная корреляционная связь между показателями липидного обмена и ЦАД: выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между ПАДао ночь и ТГ, ЛПОНП ($r=-0,3$ при $p<0,05$). Тогда как в группе больных с «изолированной» АГ ПАДао днем достоверно коррелировало с ХС и ЛПНП ($r=-0,48$ и $r=-0,45$ соответственно при $p<0,05$), САДао ночь и ХС ($r=0,36$).

Выявлены достоверная взаимосвязь между функциональным состоянием почек и структурным состоянием сердца: установлены обратные корреляции между ФВ и уровнем ПУ ($r=-0,48$, $p<0,05$), корреляционные зависимости между ИММЛЖ и ПУ ($r=0,39$, $p<0,05$).

В основной группе обнаружены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между индексом НОМА и САД среднее ($r=0,2$, $p<0,05$), СРПВэ. ($r=0,61$, $p<0,05$), СКФ ($r=-0,63$, $p<0,05$). А также между метаболическим индексом и РКК, ПМ ($r=0,4$, $p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа группы больных АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии диабетической нефропатии было выявлена достоверная корреляционная связь между показателями МКЦ и жесткостью сосудистой стенки. Среди больных с ДН I стадии отмечена тесная взаимосвязь между ДАДао день и К_v, А_н/СКО ($r=0,3$ при $p<0,05$). В группе больных с ДН II стадией обнаружена взаимосвязь между амплитудой эндотелиальных колебаний и ПАДао день, САДао общ. ($r=0,8$ и $r=0,7$ соответственно при $p<0,05$), а также коэффициентом вариации и САДао день ($r=0,6$ при $p<0,05$). Обращает на себя внимание слабая корреляционная взаимосвязь у больных с ДН I стадией между СРПВм и

РКК ($r=0,2$ при $p<0,05$), а также между СРПВэ и ЭЗКТ ($r=-0,3$ при $p<0,05$). Обнаружены тесные корреляционные связи сильной силы между СРПВм и Аэ\СКО, Кv ($r=0,78$ и $r=0,79$ соответственно при $p<0,05$), СРПВэ и Ан\СКО, показателем шунтирования ($r=0,83$ и $r=0,73$ соответственно при $p<0,05$). Обращают на себя достоверные корреляционные связи между уровнем соотношения А / Кр и ЛПОНП ($r=0,21$ при $p<0,05$) в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН I стадии, в группе с ДН II стадии выявлена статистически достоверная взаимосвязь между соотношением А / Кр и ТГ, ЛПОНП ($r=0,3$ при $p<0,05$).

Таким образом, у больных АГ и СД 2 типа нарушения микроциркуляции и снижение эластических свойств магистральных сосудов тесно взаимосвязаны со структурно-функциональным состоянием сердца, функцией почек, липидным обменом, что проявляется в снижении резервных способностей МКЦ - активизации артериовенулярных анастомозов и снижении питающего (нутритивного) кровотока, а также изменении жесткости сосудистой стенки магистральных сосудов.

ГЛАВА 4.

ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДОВ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ, УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Задачами II этапа являлось изучение эластических свойств магистральных артерий, параметров микроциркуляции, суточного мониторирования АД и ЦАД, исследование структурно-функционального состояния сердца, функционального состояния почек, показателей углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности у больных АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией на фоне 12 – ти недельной терапии фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

4.1. Эластичность магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в динамике 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина

У всех пациентов, принимавших участие в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.) [2]. До включения

в исследование пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период» в течение 3-5 дней) с последующим назначением фиксированной комбинации периндоприла с амлодипином (оригинальный препарат Престанс, АО Сервье) в виде таблеток (периндоприла аргинин / амлодипина безилат) в течение 12 недель 1 раз в сутки, исходя из офисного уровня АД, с последующей коррекцией дозы. При этом 16,6% пациентов получали периндоприла аргинат / амлодипина безилат 5/5; периндоприла аргинат / амлодипина безилат), 5/10 – 30%, 10/5 – 33,3%, 10/10 – 20% соответственно. Все пациенты принимали метформин ($1201,7 \pm 520,2$ мг/сутки) $\pm$ гликлазид МВ ($76,7 \pm 22,5$ мг/сутки), а также аторвастатин в дозе $16,5 \pm 4,9$ мг/сутки и ацетилсалициловую кислоту – 100 мг/сутки. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 4.1.1.

Таблица 4.1.1. Исходные клинико-демографические показатели больных, включенных в исследование ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Значения
Число больных, n	30
Мужчины, n (%)	7 (23,3)
Женщины, n (%)	23 (76,7)
Возраст, лет	$62,1 \pm 4,1$ [52;65]
ИМТ, кг/м ²	$32,7 \pm 5$ [22,8;39]
Длительность АГ, лет	$16,2 \pm 9,3$ [2;30]
Длительность СД, лет	$9,5 \pm 6,4$ [2;25]

Примечание: ИМТ - индекс массы тела.

Исходно, у всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось увеличение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов ($10,6 \pm 2,1$ м/с vs $8,7 \pm 1,7$ м/с соответственно).

На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинации периндоприлом и амлодипином отмечено достоверное снижение средних значений СРПВ по сосудам эластического типа на 8,5%, по сосудам

мышечного типа на 10,3% ($p<0,05$) (табл.4.1.2.). При проведении пробы с реактивной гиперемией исходно у 26,6 % пациентов с АГ и СД 2 типа зафиксирована нормальная окклюзионная проба, у 6,7% сниженная реактивность крупных артерий. 26,7% имели низкую и 40% парадоксальную окклюзионную пробу. Эти данные говорят о выраженной эндотелиальной дисфункции при наличии СД 2 типа у больных АГ. Через 12 недель комбинированной терапией периндоприлом и амлодипином процент пациентов с нормальной и сниженной пробой не изменился, но отмечалось уменьшение количества с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой ($p>0,05$).

Таблица 4.1.2. Динамика показателей СРПВ больных, включенных в исследование на фоне 12-недельной терапии комбинированным препаратом периндоприла аргинат / амлодипина безилат ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Исходно	Через 12 недель терапии	$\Delta\%$
СРПВэ, м/с	10,6 $\pm$ 2,1 [7,3;14,8]	9,5 $\pm$ 1,9 *[6,7;12,9]	-8,5
СРПВэ> нормы, %	83,4	63,3*	-20,1
СРПВм, м/с	8,7 $\pm$ 1,7 [6,1;13,2]	7,8 $\pm$ 1,5 *[5,5;10,7]	-10,3
СРПВм> нормы, %	53,4	51,6	-1,8
СРПВм / СРПВэ	0,84 $\pm$ 0,1 [0,5;1,0]	0,82 $\pm$ 0,2 [0,6;1,3]	-2,7
Нормальная окклюзионная проба, %	26,6	26,6	0
Сниженная окклюзионная проба, %	6,7	6,7	0
Низкая окклюзионная проба, %	26,6	30	3,4

Парадоксальная окклюзионная проба, %	40	36,7	-3,3
--	----	------	------

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$

В настоящее время увеличение СРПВэ объясняется изменениями комплекса «интима-медиа», вариабельностью артериального давления в течение суток и изменением вегетативной реактивности [60].

Таким образом, отмечено положительное влияние на параметры эластичности магистральных сосудов у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа. Отмечалось достоверное уменьшение показателей жесткости магистральных артерий, уменьшился процент пациентов с АГ и СД 2 типа с парадоксальной окклюзионной пробой.

4.2. Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в динамике 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина

12 недельная терапия комбинированным препаратом периндоприла аргинат / амлодипина безилату больных АГ и СД 2 типа сопровождалась статистически значимым положительным влиянием на показатели микроциркуляции у этой категории пациентов.

По данным оценки состояния микроциркуляторного русла, исходно, обращало на себя внимание снижение показателя средней величины перфузии (М) ($23,4 \pm 4,2$ перф. ед.), регистрировались повышенные цифры миогенного и нейрогенного тонусов ($20,5 \pm 19,3$ перф. ед. и $16,7 \pm 10,9$ перф. ед. соответственно), и как следствие увеличение показателя шунтирования ($1,4 \pm 0,6$ перф. ед.), а так же статистически достоверное снижение

нейрогенной амплитуды осцилляций кровотока (табл. 4.2.1.). По данным оценки влияния 12 – ти недельного приема комбинации периндоприла и амлодипина на параметры микроциркуляции выявлено статистически значимое уменьшение ПШ на 21 %, МТ на 33,6 %, а также ЭЗКТ (21,5 перф. ед vs 13,7 перф. ед. исходно), последнее отражает улучшение эндотелиальной функции (табл.4.2.1.). Установлено достоверное нарастание средней величины перфузии (23,4 перф. ед. vs 28 перф. ед. исходно). Исходно ИДП статистически был значимо снижен ($34,1 \pm 22,2$ %). Через 12 недель терапии комбинацией периндоприл аргинат / амлодипин безилатом отмечено достоверное увеличение ИДП на Δ % = 4,5 % ($38,8 \pm 21,2$ %). Анализ сосудистого компонента функции эндотелия показал, что на фоне проводимой в течении 12 недель терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина отмечалось статистически значимое перераспределение больных по типам микроциркуляции: увеличился процент больных с гиперемическим типом МКЦ с 26,7 % до 43,3 %, за счет уменьшения числа больных со спастическим типом микроциркуляции с 23,3 % до 6,7 %. Частота встречаемости нормоциркуляторного типа МКЦ не изменилась. Пациентов с застойно - стазическим гемодинамическим типом МКЦ, как до, так и после назначения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в течении 12 недель, выявлено не было.

Таблица 4.2.1. Динамика показателей МКЦ больных, включенных в исследование на фоне 12-недельной терапии периндоприла аргинат / амлодипина безилат ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Исходно	Через 12 недель терапии	Δ %
М, перф. ед.	$23,4 \pm 4,2$ [15,7;31]	$28 \pm 5,4^*$ [9,4;35]	19,7
ПМ, перф.ед.	$11,7 \pm 9,1$ [2;51]	$2,2 \pm 8,1$ [2;58]	4,3

Сигма (σ), перф. ед.	1,4 $\pm$ 0,9 [0,5;3,3]	1,4 $\pm$ 1,1 [0,6;4]	0
Kv, усл. ед.	4,5 $\pm$ 3,4 [2;17]	6,2 $\pm$ 4,5* [2;18]	37,7
Ан/СКО, перф. ед.	0,5 $\pm$ 0,1 [0,2;0,8]	0,5 $\pm$ 0,2 [0,2;1]	0
Ам/СКО, перф. ед.	0,4 $\pm$ 0,1 [0,24;0,72]	0,4 $\pm$ 0,09 [0,12;0,6]	0
Аэ/СКО, перф. ед.	0,4 $\pm$ 0,01 [0,11;0,72]	0,3 $\pm$ 0,08 [0,14;0,5]	25
ИДП, %	38,8 $\pm$ 21,2 [10;95]	34,1 $\pm$ 22,2* [6,4;79]	-12,1
РКК, %	129,1 $\pm$ 44,6 [81,8;210]	135 $\pm$ 34,1 [23,7;150]	4,5
ЭЗКТ, перф. ед.	13,7 $\pm$ 5,5 [8,7;33,1]	21,5 $\pm$ 13* [6,8;43,2]	36,3
МТ, перф. ед.	20,5 $\pm$ 9,3 [6,8;50,7]	13,6 $\pm$ 8,5* [5,4;53,5]	-33,6
НТ, перф. ед.	16,7 $\pm$ 10,9 [7,2;55,7]	11,1 $\pm$ 8,1* [3,1;72]	-33,5
ПШ, перф. ед.	1,4 $\pm$ 0,6 [0,6;2,6]	1,1 $\pm$ 0,5*[0,5;3,2]	-21,4

Ан, перф. ед.	0,7±0,3 [0,1;2,5]	1,0±0,6* [0,2;3]	42,8
Ам, перф. ед.	0,5±0,3 [0,2;1,5]	0,6±0,3 [0,2;1,4]	16,7
Частота встречаемости нормоциркуляторно го ГТМ, %	50	50	0
Частота встречаемости гиперемического ГТМ, %	26,7	43,3*	16,6
Частота встречаемости спастического ГТМ, %	23,3	6,7*	-16,6

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$; М – средняя перфузия, ПМ – показатель микроциркуляции; σ – модуляция кровотока; Kv – коэффициент вариации; Ан – амплитуда нейрогенных колебаний; Ам – амплитуда миогенных колебаний; Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний; ИДП – индекс дыхательной пробы; РКК – резерв кровотока; ЭЗКТ – эндотелий зависимый компонент тонуса; МТ- миогенный тонус; НТ- нейрогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования.

Таким образом, применение комбинированной терапии периндоприла аргинат / амлодипина безилат у больных АГ и СД 2 типа в течение 12-ти недель благоприятно влияет на перфузионный кровоток, уменьшает застой крови в венулах и увеличивает микроциркуляторное давление, что

сопровождается статистически значимым уменьшением частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции и улучшением эндотелиальной функции.

4.3. Влияние 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на параметры суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Исходно, у всех пациентов, включенных в исследование, определялись высокие цифры офисного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД): 163,8 мм рт. ст. и 92,2 мм рт. ст. соответственно (табл. 4.3.1.). На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинации периндоприлом и амлодипином отмечено достижение целевых значений АД у 100% больных. Уровень САД офисного снизился на 19,4%, а ДАД офисного на 13,1% и составил 132 мм рт. ст. и 80,1 мм рт. ст. соответственно. При обработке результатов суточного мониторирования АД у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией на фоне 12 – недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина (табл. 4.3.1.) были выявлены достоверные изменения САД среднее, ДАД среднее, ИВ САД и ИВ ДАД днем ($\Delta \%$ = -14,7, -13,9, -43,8 и -67,3 соответственно). Кроме того, отмечалось положительное влияние проводимой терапии на показатели ИВ САД и ИВ ДАД ночь, ВУП и СУП САД, а также СУП ДАД ($\Delta \%$ = -22,5, -48,2, -36, 50 и -57,6 соответственно).

Таблица 4.3.1. Динамика показателей офисного АД, суточного мониторирования АД больных на фоне 12 – недельной терапии

фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Исходно	Через 12 недель терапии	Δ %
САД офисное, мм рт.ст.	163,8 $\pm$ 19,7 [140;220]	132 $\pm$ 7,0* [130;140]	-19,4
ДАД офисное, мм рт.ст.	92,2 $\pm$ 9,8 [90;120]	80,1 $\pm$ 5,5* [70;85]	-13,1
ЧСС офисное, уд/мин	71 $\pm$ 10,5 [54;96]	67,7 $\pm$ 7,3 [60;88]	-4,6
САД среднее, мм рт.ст.	151,1 $\pm$ 11,2 [134;170]	128,8 $\pm$ 12,1* [129;160]	-14,7
ДАД среднее, мм рт.ст.	89,2 $\pm$ 9,8 [85;120]	76,8 $\pm$ 5,1* [80;108]	-13,9
ЧСС среднее, уд/мин	71,9 $\pm$ 9,8 [52;95]	69,2 $\pm$ 7,4 [54;90]	-3,7
ПАД среднее, мм рт.ст.	62,4 $\pm$ 12,3 [49;66]	59,3 $\pm$ 6,1 [50;67]	-4,9
ИВ САД день, %	60,7 $\pm$ 29,2 [27;100]	34,1 $\pm$ 25,6* [25;95]	-43,8
ИВ ДАД день, %	51,1 $\pm$ 32,4 [7;77]	16,7 $\pm$ 26,8* [4;80]	-67,3
ИВ САД ночь, %	64,9 $\pm$ 28,1 [28;100]	50,3 $\pm$ 20,4* [26;100]	-22,5
ИВ ДАД ночь, %	42,1 $\pm$ 25,0 [44;95]	21,8 $\pm$ 22,1* [50;95]	-48,2
ВСАД сут, мм рт.ст.	18,1 $\pm$ 3,1 [9,5;40]	15,9 $\pm$ 3,2 [10;23]	-12,1

ВДАД сут, мм рт.ст.	13,5±4,2 [2,5;24]	12,6±2,1 [6;16]	-6,7
ВСАД день, мм рт.ст.	16,5±5,1[8;28]	16,9±4,0 [11;28]	2,4
ВДАД день, мм рт.ст.	13,8±5,5[5;23]	12,9±1,9 [9;21]	-6,5
ВСАД ночь, мм рт.ст.	15,2±6,9 [8;27]	15,8±3,1 [9;25]	3,9
ВДАД ночь, мм рт.ст.	10,9±3,5[4;25]	10,1±2,9 [6;20]	-7,3
ВУП САД, мм рт.ст.	54,4±14,3 [34;80]	34,8±11,5*[33;80]	-36
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38,4±13,2 [17;83]	31,8±11,2 [20;80]	-17,1
СУП САД, мм рт.ст/ч	38,2±18,1 [9;62]	19,1±15,2*[12;51]	-50
СУП ДАД, мм рт.ст/ч	37,5±20,1 [9;52]	15,9±9,8*[7;49]	-57,6
СИ САД <10%, %	71,2	69,9	-2,3
СИ ДАД <10%, %	32,5	34,3	-1,8

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p<0,05$

Отмечалось небольшое снижение процента больных с неблагоприятным типом суточной кривой (non-dipper, night-peaker), хотя и статистически незначимо, за счет снижения процента лиц over-dipper с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

При анализе показателей ЦАД (табл.4.3.2.) на фоне антигипертензивной терапии периндоприлом и амлодипином выявлено

статистически значимое улучшение показателей центральной гемодинамики: САДао общ., ДАДао общ. и ИАао общ. (150,3 и 134,2 мм рт. ст.; 83,7 и 72,5 мм рт. ст.; 31,9% и 18,8% до и после лечения соответственно), а также дневных и ночных значений САДао, ДАДао, ИАао ($\Delta \%$ = -12,5, -12,3, -11,1 и -9,8, -13,4, -14,7 соответственно).

Таблица 4.3.2. Динамика показателей центрального аортального давления больных на фоне 12 – недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Исходно	Через 12 недель терапии	$\Delta \%$
САДао общ., мм рт.ст.	150,3 $\pm$ 14,4 [131;168]	134,2 $\pm$ 13,2* [128;136]	-10,7
ДАДао общ., мм рт.ст.	83,7 $\pm$ 8,1 [80;110]	72,5 $\pm$ 6,4 * [75;86]	-13,3
СрАДао общ., мм рт.ст.	112,1 $\pm$ 10,4 [90;134]	110,3 $\pm$ 9,8 [90;134]	-1,6
ПАДао общ., мм рт.ст.	61,5 $\pm$ 8,0 [43;68]	61,2 $\pm$ 7,1 [44;61]	-0,5
ИАао общ., %	31,9 $\pm$ 7,2 [12;35]	18,8 $\pm$ 6,4* [15;32]	-13,1
САДао день, мм рт.ст.	151,0 $\pm$ 13,3 [137;163]	132,1 $\pm$ 12,1* [130;135]	-12,5
ДАДао день, мм рт.ст.	88,0 $\pm$ 9,8 [80;110]	77,1 $\pm$ 8,9* [75;86]	-12,3
СрАДао день, мм рт.ст.	114,6 $\pm$ 9,9 [92;124]	112,1 $\pm$ 6,8 [82;128]	-2,2
ПАДао день, мм рт.ст.	63,4 $\pm$ 5,9 [44;63]	61,5 $\pm$ 6,0 [45;63]	-2,9

ИАао день, %	24,9±7,1 [12;37]	13,8±6,2 *[13;30]	-11,1
САДао ночь, мм рт.ст.	149,5±20,4[130;152]	134,8±18,2*[122;145]	-9,8
ДАДао ночь, мм рт.ст.	79,5±10,7 [80;99]	68,8±9,2 *[71;86]	-13,4
СрАДао ночь, мм рт.ст	109,0±14,5 [80;133]	106,8±11,9 [75;125]	-2,0
ПАДао ночь, мм рт.ст.	58,9±9,8 [41;73]	58,5±7,3 [40;65]	-0,7
ИАао ночь, %	37,9±7,2 [19;45]	23,2±6,8*[18;40]	-14,7

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$

Таким образом, отмечено достоверное улучшение параметров СМАД, ЦАД, что говорит о благоприятном влиянии 12 – недельной фиксированной комбинированной терапии периндоприла и амлодипина у больных АГ и СД 2 типа.

4.4. Структурно-функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией в динамике 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина

По данным оценки 12 – ти недельного приема комбинации периндоприла и амлодипина на структурно - функциональное состояние сердца установлено достоверное снижение ИММЛЖ на 10,3% (129,7 ±

24г/м² vs 117,3 ± 24,7 г/м²) (табл. 4.4.1.) Это может быть связано с влиянием на регресс ГЛЖ как ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, так и блокатора кальциевых каналов [76].

Таблица 4.4.1. Динамика структурных показателей сердца больных, включенных в исследование на фоне 12-недельной терапии периндоприла аргинин / амлодипина безилат (М± Sd [min; max]).

Показатели	Исходно	Через 12 недель терапии	Δ%
ИММЛЖ, г/м ²	129,7±24 [75;174]	117,3±24,7 *[72;154]	-10,3
Частота встречаемости ГЛЖ, % (м/ж)	20/66,7	16,7/60	-3,3/-6,7

Примечание: *- достоверность различий между группами при p<0,05.

На фоне 12 – недельной терапии фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина отмечено достоверное уменьшение ИММЛЖ и тенденции к уменьшению встречаемости ГЛЖ.

В ходе 12 – ти недельного приема комбинированного препарата периндоприл + амлодипин отмечалось улучшение функционального состояния почек: снижением уровня соотношения альбумин / креатинин мочи на 10,5%, увеличением рСКФ (СКД-ЕРІ) на 10,1% (p>0,05) (табл. 4.4.2.), что имеет важное прогностическое значение для пациентов с АГ и СД 2 типа.

Таблица 4.4.2. Динамика функционального состояния почек больных, включенных в исследование на фоне 12-недельной терапии периндоприла аргинин / амлодипина безилат (М± Sd [min; max]).

Показатели	Исходно	Через 12 недель терапии	Δ %
------------	---------	-------------------------	-----

Относительная плотность мочи в утренней порции, у.е.	1012±1,1[1011;1023]	1018±0,8[1014;1020]	0,6
А/Кр, мг/ммоль	3,8±1,8 [1,4;9,07]	3,4±1,7[2;7,8]	-10,5
Креатинин крови, мкмоль/л	101,4±14,2[65;118]	97,5±13 [61;110]	-3,5
рСКФ (СКD-EPI)	63±11,9[44;89]	69,4±11,1[46;90]	10,1
рСКФ (СКD-EPI)<60мл/мин/1,73 м ² ,%	43,3	36	-7,3

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$

Отсутствие достоверно значимых изменений рСКФ, по всей видимости, связано с краткосрочностью проводимого исследования [64].

Кроме того, через 12 недель комбинированной терапией периндоприлом и амлодипином процент пациентов АГ и СД 2 типа с ДН II ст. статистически значимо уменьшился на 6,6 %, а ДН I ст. на 6,3 %, что говорит о благоприятном влиянии проводимой терапии на функциональное состояние почек у данной категории больных.

Таким образом, на фоне применения фиксированной комбинации периндоприла аргинин / амлодипина безилат в течение 12 - ти недель у больных АГ в сочетании с СД 2 типа отмечается достоверный антипротеинурический эффект, повышается расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации, а также наблюдается снижение частоты выявления больных с ДН II стадии.

4.5. Влияние 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на состояние углеводного, липидного, пуринового обмена, инсулинорезистентность у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

У больных АГ и СД 2 типа, получавших в течение 12-ти недель фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина при изучении углеводного и липидного обменов была отмечена благоприятная динамика метаболических показателей по сравнению с исходными данными (табл. 4.5.1.). Так, уровень глюкозы натощак достоверно уменьшился на 14,5 % ($p < 0,05$), а гликированного гемоглобина - на 16 %. Отмечено достоверное снижение содержания общего холестерина на 10,5 % и индекса атерогенности на 24,4%. Обращает на себя внимание статистически достоверное изменения метаболического индекса, характеризующего инсулинорезистентность на 14,2 % и благоприятное влияние проводимой терапии на пуриновый обмен: уменьшение уровня мочевой кислоты на 9,3 %.

Таблица 4.5.1. Динамика показателей, характеризующих динамику антропометрических данных, углеводного, липидного, пуринового обменов больных АГ и СД 2 типа ($M \pm Sd$ [min; max]).

Показатели	Исходно	Через 12 недель терапии	$\Delta\%$
ИМТ (индекс массы тела), $\text{кг}/\text{м}^2$	$32,7 \pm 5[22,8;39]$	$31,1 \pm 5,1[24,6;37]$	-4,9
Глюкоза крови натощак,	$8,3 \pm 2,1 [5,2;7,8]$	$7,1 \pm 1,5^*[5,4;5,9]$	-14,5

ммоль/л			
HbA1c	7,5±2,3 [6,1;7,5]	6,3±1,0*[4;7,1]	-16
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,01[3,2;7,1]	5,1±1,2*[3,3;6,9]	-10,5
Триглицериды, ммоль/л	2,1±1,6[0,7;8]	2,09±1,6 [0,5;5,9]	-0,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3 [0,9;2,1]	1,3±0,3 [0,8;1,7]	-7,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,9 [1,2;5,3]	3,3±1,2[1,3;5,0]	3,1
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,95±0,7 [0,3;2]	0,9±0,4[0,3;1,2]	-5,2
Индекс атерогенности, у.е.	4,5±1,01[2,2;6,3]	3,4±1,2*[1,4;5,8]	-24,4
МИ, ед.	14,8±10[4,6;50,1]	12,7±11,9*[2,4;48,8]	-14,2
Калий, ммоль/л	4,6±0,5[3,9;5,8]	4,2±0,3[4;5,5]	-8,7
Мочевая кислота, ммоль/л	295±75,2[192,2;464]	267,6±53,7*[190;401]	-9,3

Примечание: * - достоверность различий между группами $p < 0,05$

Таким образом, в группе больных с АГ и СД 2 типа, получавших фиксированную комбинированную терапию периндоприла аргинин и амлодипина безилат, наблюдаются достоверно более значимые изменения углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентности и пуринового обмена по сравнению с исходными данными.

ГЛАВА 5.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническое значение изменений эластичности крупных сосудов, повышение их жесткости, нарушений микро - и макроциркуляции у больных АГ и СД 2 типа определяется сложностью возникающих патогенетических механизмов поражений органов-мишеней у этой категории пациентов. Особенностью которых является влияние как гемодинамических, так и метаболических факторов, вносящих большой вклад в развитие этих поражений, что определяет формирование структурно - функциональных нарушений сердца, функционального состояния почек, углеводного, липидного и пуринового обменов. Это может определять исход течения заболевания в этой коморбидной ситуации и, соответственно, риск сердечно – сосудистой смерти у пациента. Таким образом, целью первого этапа исследования стало изучение особенностей эластических свойств артерий, состояния микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией АГ II-III стадии и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией, в их взаимосвязи с показателями суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления, со структурно - функциональными параметрами сердца, функции почек, углеводного, липидного, пуринового обменов, инсулинорезистентностью в сравнении с группой больных с «изолированной» АГ.

В первый этап исследования было включено 180 больных из них: 1-я группа – основная (n=110) была представлена пациентами с артериальной гипертензией АГ II-III стадии [76] и сахарным диабетом 2 типа. Из них 50 человек составляли группу пациентов с АГ и СД без диабетической нефропатии, 30 человек - больные с АГ и СД 2 типа с диабетической

нефропатией I стадии, 30 человек- с диабетической нефропатией II стадии. 2-я группа – контрольная (n=70) включала пациентов с «изолированной» артериальной гипертензией. На момент включения в исследование у пациентов с АГ и СД 2 типа уровень HbA1c составлял <8,0%, достигнутый с помощью диеты и пероральных сахароснижающих средств, в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными и рекомендованными Российской ассоциацией эндокринологов (2017г.) [2]. У всех больных изучались эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции, особенности структурно-функционального состояния сердца, функциональное состояние почек. Проводилась оценка показателей углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентности, определялся уровень мочевой кислоты.

Результаты первого этапа позволили выделить следующие особенности эластических свойств магистральных артерий и микроциркуляции у больных АГ и СД 2 типа с ДН.

Анализ показателей, характеризующих эластические свойства сосудов выявил достоверное увеличение значения СРПВэ среди больных с АГ и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой ($10,9 \pm 2,7$ м/с vs $9,4 \pm 2,4$ м/с соответственно), что является независимым прогностическим маркером в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [119;228;175]. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом изменение жесткости периферических сосудов является маркером формирования почечного повреждения. Так в исследовании Kimoto E. et al. (2006) [202] у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показано, что величина скорости пульсовой волны на сердечно – феморальном сегменте независимо от других факторов (пол, возраст, курение, величина артериального давления) значимо влияет на величину скорости клубочковой фильтрации. В исследовании Smith A. с соавторами (2005) [118] увеличение показателя

аортальной СРПВ ассоциировалось с величиной альбуминурии у пациентов с СД 2 типа.

В настоящее время увеличение СРПВэ объясняется изменениями комплекса «интима-медиа», вариабельностью артериального давления в течение суток и изменением вегетативной реактивности [60].

Отношение СРПВм/СРПВэ в обеих группах было менее 1,0, что свидетельствует о значимом увеличении степени жесткости сосудистой стенки. Однако, отношение СРПВм/СРПВэ было достоверно ниже в группе пациентов с АГ и СД 2 типа ($0,75 \pm 0,2$ м/с vs $0,9 \pm 0,3$ м/с у пациентов с «изолированной» АГ). Согласно проценту парадоксальных проб достоверных различий между группами выявлено не было: 51% vs 47,7 % ($p > 0,05$). При оценке СРПВ у больных АГ и СД 2 типа с различной стадией ДН обращает на себя внимание достоверно более низкие показатели СРПВ как по сосудам мышечного типа у больных АГ и СД 2 типа без ДН, с ДН I стадии по сравнению с больными с ДН II стадии ($7,9 \pm 0,9$ vs $9,2 \pm 2,4$ м/с vs $11,1 \pm 0,3$ м/с соответственно), так и по сосудам эластического типа (СРПВэ больных с АГ и СД 2 типа без ДН, с ДН I стадией $-9,3 \pm 3,04$ и $10,3 \pm 2,6$ м/с по сравнению с пациентами АГ и СД 2 с ДН II стадии $-13,9 \pm 3,4$ м/с), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе кардиоваскулярных событий в зависимости от утяжеления стадии ДН у данной категории больных.

Показано, что изменения эластичности сосудистой стенки способствуют развитию диастолической дисфункции у больных АГ и СД 2 типа [89], а также росту соотношения А/Кр у данной категории больных [32]. В ходе исследования выявлена достоверная взаимосвязь между низкой окклюзионной пробой и рСКФ ($r = 0,3$ при $p < 0,05$), парадоксальной пробой с ИММЛЖ ($r = 0,4$ при $p < 0,05$), а сниженная проба реактивной гиперемии достоверно коррелировала с ИММЛЖ ($r = -0,3$ при $p < 0,05$ соответственно). А также обнаружена достоверная взаимосвязь между СРПВм и уровнем ПУ

($r=0,27$, $p<0,05$), СРПВм и ДД ($r=0,22$, $p<0,05$) в группе больных АГ и СД 2 типа, что свидетельствует о нарушениях в микроциркуляторном звене на уровне артериол.

Таким образом, увеличение скорости пульсовой волны у больных АГ и СД 2 типа свидетельствует о снижении эластичности магистральных сосудов. Есть мнение, что именно АГ, наряду с атеросклерозом, может рассматриваться не только как следствие, но и как катализатор ускоренного сосудистого старения, основным проявлением которого является артериальная жесткость [91]. При анализе данных микроциркуляции было выявлено достоверные различия между исследуемыми группами пациентов. При изучении ГТМ в группе больных с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с группой с «изолированной» АГ достоверно чаще встречались патологические типы микроциркуляции. Доля спастического типа МКЦ в основной группе больных составила 25 % vs 13,9 % в группе контроля ($p<0,05$); гиперемического типа 25,9 % vs 33,4% соответственно ($p<0,05$). Кроме того, застойно-стазический тип МКЦ регистрировался у 1,5 % больных АГ и СД 2 типа. Известно, что в настоящее время выделяют несколько патологических типов микроциркуляции. Из них неблагоприятными являются гиперемический, спастический и застойно - стазический типы МКЦ. В основе лежат как структурные (ремоделирование сосудистой стенки), так и функциональные (снижение роли активных механизмов регуляции сосудистого тонуса) изменения в МКЦ. При гиперемическом типе микроциркуляции наблюдается увеличение притока крови в микрососуды, при спастическом ГТМ- снижение притока крови в микроциркуляторное русло за счёт спазма резистивных сосудов, при застойно-стазическом ГТМ выявляется замедление и стаза крови в компонентах МКЦ, преимущественно в веноулярном звене. Таким образом, более выраженная констрикция сосудов микроциркуляторного русла, усиление артериоло- веноулярного шунтирования и снижение тканевой

гемоперфузии у больных АГ и СД 2 типа может говорить о снижении плотности микрососудов, что оказывает выраженное негативное влияние на органы-мишени у данной категории больных.

Обращает на себя внимание частота распределения по гемодинамическим типам микроциркуляции в зависимости от стадии ДН. Нами было отмечено, что достоверно чаще встречался нормоциркуляторный тип МЦ у больных АГ и СД 2 типа с ДН I стадии, чем у больных ДН II стадии (68,6 % vs 54,5 %, при $p < 0,05$), а гиперемический тип МЦ у больных ДН II стадии (36,4 % vs 22,9 %, при $p < 0,05$). Кроме того, застойно-стазический ГТМ был достоверно выше у пациентов ДН II стадией по сравнению с группой больных с ДН I стадией (4,09 % vs 0,8 % ($p < 0,05$)).

У больных АГ с сопутствующим СД 2 типа как при гиперемическом, так и при спастическом ГТМ выявлены достоверно более низкие показатели ИДП ($37,8 \pm 29$ % vs $25,8 \pm 23,1$ %) и РКК ($126 \pm 35,6$ % vs $127,6 \pm 15$ %). Так, при гиперемическом типе микроциркуляции РКК было выше в контрольной группе на 3,09 %, а ИДП на 24,6 %. При спастическом типе микроциркуляции ИДП и РКК в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН были ниже, чем данные показатели в группе с «изолированной» АГ на 41% и 13,8 % соответственно, что говорит о спазме приносящих микрососудов, более выраженном у больных с коморбидной патологией. Достоверно более низкие показатели РКК и ИДП при патологических типах микроциркуляции в группе с АГ и сопутствующим СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами контрольной группы могут быть связаны с уменьшением у них среднего значения Ам как при гиперемическом, так и при спастическом ГТМ, что может свидетельствовать о застойных явлениях в венах, уменьшении нутритивного кровотока. При спастическом ГТМ более высокие уровни Аэ/СКО по сравнению с гиперемическим ГТМ могут свидетельствовать о чрезмерном перенапряжении эндотелиального компонента регуляторного механизма тонуса сосудистой стенки ($0,6 \pm 0,1$ vs

0,5±0,2 перф. ед., соответственно в группе больных АГ и СД 2 типа и в группе с «изолированной» АГ). Анализ компонентов, отражающих формирование ГТМ, при гиперемическом типе МКЦ показал достоверно более значимую роль нейрогенного и миогенного компонента (Ан/СКО и Ам/СКО) у больных АГ и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Ан/СКО был на 22% выше, а Ам/СКО на 33,3 % ниже в контрольной группе, что косвенно отражает снижение нутритивного кровотока в тканях при закрытии прекапиллярных сфинктеров в микроциркуляторном русле, а также свидетельствует о нарастающей вазомоторной активности в микрососудистом русле за счет увеличения спазма сосудов и большем влиянии на кровоток активных (на путях притока) и пассивных (на путях оттока) механизмов модуляции тканевого кровотока. При гиперемическом ГТМ выявлено статистически достоверное увеличение показателя шунтирования в основной группе больных на 22,1 %, что говорит о спазме сосудов и характеризует венозную гиперемию. Это указывает на повышение мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло, что свидетельствует о снижении объема крови, поступающего в обменное звено. Статистически достоверное уменьшение коэффициента вариации при спастическом типе МКЦ в группе больных АГ и СД 2 типа (5,8 % vs 14,7 %) говорит об уменьшении секреции эндотелиальных факторов. Изменение показателя М является отражением застойного полнокровия тканей. Достоверные различия в показателе ЭЗКТ при спастическом ГТМ (14,2±5,4 vs 21,0±5,0 ед., соответственно в основной и контрольной группах) характеризуют чрезмерное перенапряжение в секреторной работе эндотелия у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа.

При анализе показателей МКЦ у больных АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН обращает на себя внимание статистически значимо повышенные показатели ИДП, РКК и ЭЗКТ в группе больных с ДН II стадией (Δ % = -35, -11 и -19 % соответственно по сравнению с группой

больных АГ и СД 2 типа с ДН I стадией), что говорит об уменьшении эндотелиальных факторов, уменьшении резервных возможностей функции эндотелия и уровня оксида азота.

Корреляционный анализ исходных параметров гемодинамики показал, что нарушения микроциркуляции и повышение ригидности магистральных сосудов у больных с АГ и СД 2 типа тесно взаимосвязаны, что проявляется одновременным снижением перфузии в сосудах микроциркуляторного русла и эластичности сосудистой стенки магистральных сосудов преимущественно мышечного типа ($r=0,3$ при $p<0,05$). Кроме того, снижение функциональных резервов МКЦ вследствие эндотелиальной дисфункции коррелировало с активизацией артериовенулярных анастомозов (значение СРПВм при пробе с реактивной гиперемией и Аэ/СКО - $r=-0,5$ при $p<0,05$). При проведении корреляционного анализа обнаружены достоверные взаимосвязи между уровнем А/Кр и ПМ ($r=-0,15$, $p<0,05$), уровнем ПУ и ПМ ($r=0,35$, $p<0,05$), ПУ и потреблением тканями кислорода (I) ($r=-0,34$ $p<0,05$). Так же обращает на себя внимание статистически достоверная связь между Kv, НТ и КДР ЛЖ ($r=-0,4$ при $p<0,05$ соответственно), Аэ/СКО и УО сердца ($r=-0,5$ при $p<0,05$). В ходе анализа показателей микроциркуляции кожи у больных АГ и СД 2 типа с липидным обменом выявлена достоверная корреляционная связь между ЛПВП и показателем микроциркуляции, Kv ($r=-0,32$ и $r=0,26$ при $p<0,05$ соответственно), что вероятно связано с прогрессированием эндотелиальной дисфункции под влиянием атерогенных липидов.

Обращает на себя внимание, что у больных АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии диабетической нефропатии было выявлялась достоверная корреляционная связь между показателями МКЦ и жесткости сосудистой стенки. Среди больных с ДН I стадией отмечена тесная взаимосвязь между ДАДао день и Kv, Аэ/СКО ($r=0,3$ при $p<0,05$). В группе больных с ДН II стадией обнаружена взаимосвязь между амплитудой

эндотелиальных колебаний и ПАДао день, САДао общ. ($r=0,8$ и $r=0,7$ соответственно при $p<0,05$), а также коэффициентом вариации и САДао день ($r=0,6$ при $p<0,05$). Кроме того, была выявлена слабая корреляционная взаимосвязь у больных с ДН I стадией между СРПВм и РКК ($r=0,2$ при $p<0,05$), а также между СРПВэ и ЭЗКТ ($r=-0,3$ при $p<0,05$). Обнаружены тесные корреляционные связи сильной силы между СРПВм и Аэ/СКО, Кв ($r=0,78$ и $r=0,79$ соответственно при $p<0,05$), СРПВэ и Ан/СКО, показателем шунтирования ($r=0,83$ и $r=0,73$ соответственно при $p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ позволяет считать состояние микрососудов важной мишенью антигипертензивной терапии не меньше, чем состояние макрососудов.

Таким образом, анализ показателей, характеризующих микроциркуляторное русло у больных АГ и СД 2 типа, показал, что у данной категории больных имеет место низкий уровень кровоснабжения тканей, а также низкая изменчивость кровотока в ответ на стрессовые условия.

Результаты исследования суточного мониторингирования АД подтверждают прогностически более неблагоприятные изменения суточного профиля АД у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа по сравнению с больными с изолированной АГ при сопоставимых цифрах САД среднее и ДАД среднее. Регистрация повышенных показателей САД среднее и ДАД среднее в обеих группах пациентов, включенных в исследование, обусловлено проведением «отмывочного периода» перед выполнением СМАД. Достоверное увеличение уровня САД среднее в группе больных АГ и СД 2 типа по сравнению с группой больных АГ без СД 2 типа может быть связано с изменением сердечного выброса (СВ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и упруго-эластических свойств крупных сосудов (аортально-артериальной жесткостью) [85;182]. Вероятно, основополагающим фактором,

определяющим более высокое САДсреднее в группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН, является изменение упруго-эластических свойств сосудов. Повышение САДсреднего может приводить к увеличенному возврату крови к сердцу с ускоренным развитием гипертрофии левого желудочка и/или застойной сердечной недостаточности [41]. Повышение ИВ ДАД и ИВ САД было ожидаемым, так как величина АД в момент исследования не контролировалась гипотензивными препаратами. Статистически значимое увеличение ИВ САД в течение суток, отмеченное в основной группе по сравнению с контрольной, говорит о наличии у пациентов АГ и СД 2 типа преимущественно повышения САД, что имеет клиническое значение при выборе антигипертензивной терапии. Обращает на себя внимание увеличение среднего значения ПАД в основной группе пациентов по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об ускорении повреждения артерий и ассоциируется с более значимым поражением органов-мишеней [85]. Доказано, что повышение ПАД, которое можно рассматривать в качестве прямого клинического эквивалента жесткости артерий является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии [16]. Достоверное преобладание пациентов с СИ САД и СИ ДАД менее 10% (non-dipper и night-peaker) в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ, с одной стороны, свидетельствует о повышенной прессорной нагрузке на органы-мишени (преимущественно в ночные часы) у основной группы больных, а с другой, отражает дисрегуляторные изменения, которые связаны с их поражением при СД 2 типа [85]. Отмеченное в исследовании изменение циркадности ритма ЧСС и сохраняющиеся более высокие показатели ЧСС в ночное время в группе больных АГ и СД 2 типа имеют самостоятельное значение как маркеры, влияющие на продолжительность жизни и являющиеся независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [182].

В ходе исследования выявлено, что ВСАД в течении суток и в дневное время статистически достоверно было у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа по сравнению с контрольной группой ($18,1 \pm 5,1$ vs $15,7 \pm 3,8$ и $16,5 \pm 5,7$ vs $14,5 \pm 4,4$ мм рт. ст. соответственно). Известно, что увеличение вариабельности АД— это независимый фактор риска поражения органов-мишеней. Увеличение ВСАД –фактор атеросклероза каротидных артерий, ВСАД в дневное время – это показатель утолщения стенки интимы сосудов [6].

Нарушения суточного ритма выявленные в ходе исследования подтверждают данные ранее проводимых исследований[209;95;28]. Они свидетельствуют, что отсутствие адекватного ночного снижения АД является мощным независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с сохраненным суточным ритмом АД[95;6].

Для количественной оценки величины «нагрузки давлением», которая оказывается на органы-мишени повышенным давлением используется термин индекс времени (ИВ). В ходе исследования было выявлено достоверное увеличение ИВ САД и ДАД в течении суток у больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадией по сравнению с пациентами АГ и СД 2 типа с ДН I стадии ($70,4 \pm 25$ vs $66,1 \pm 31,4$ %; $45,7 \pm 20,0$ vs $35,1 \pm 20,1$ % соответственно) имеет большое клиническое значение, так как это свидетельствует о более высокой вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний и могут быть связаны с увеличением частоты атеросклеротического поражения сонных артерий у этой категории больных[6].

По данным оценки ЦАД было отмечено достоверно более высокое ПАДао в группе больных с АГ и СД 2 типа в сравнении с больными с изолированной АГ ($54,0 \pm 10,1$ vs $47,3 \pm 6,7$ соответственно, $p < 0,05$), что коррелировало со статистически значимым ($r=0,4$) увеличением ПАД на периферических артериях. Обращает на себя внимание опосредованность

отмеченных изменений в основной группе пациентов с достоверным увеличением ПАДао в течение дня при отсутствии подобной взаимосвязи при оценке показателей СМАД. Полученные результаты свидетельствуют о более значимых и прогностически неблагоприятных нарушениях эластических свойств сосудов у пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН, а также определяют необходимость выбора антигипертензивного препарата для лечения АГ у пациентов с СД 2 типа с учетом их влияния на жесткость сосудистой стенки. По данным субисследования Conduit Artery Functional Evaluation (CAFE), проведенного в рамках исследования ASCOT, был сделан вывод о том, что антигипертензивные препараты по-разному влияют на ЦАД и центральную гемодинамику, несмотря на сходное изменение АД в плечевой артерии [218]. Пульсовое ЦАД может служить основной гемодинамической детерминантой сердечно-сосудистых исходов [85].

В ходе проводимого исследования общий индекс аугментации (ИАао) статистически значимо был выше в основной группе больных, чем в контрольной ($33,9 \pm 7,3$ vs $25,8 \pm 13,7$ мм рт. ст.) за счет увеличения ИАао в течение ночи у пациентов с АГ и СД 2 типа в сравнении с лицами контрольной группы ($37,2 \pm 9,8$ vs $22,6 \pm 10,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$). ИА – самостоятельный прогностический фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [119]. Поэтому более высокий показатель ИАао у пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН может быть объяснен, прежде всего, агрессивно протекающим у этой категории пациентов атеросклерозом и артериолосклерозом, а также ускоренным процессом гликирования, которые играют важную роль в формировании жесткости сосудистой стенки.

При проведении корреляционного анализа было обнаружена взаимосвязь между ИАао общ. и САД среднее ($r=0,351, p < 0,05$), ИА общ. и ПАД среднее ($r=0,3, p < 0,05$), ИВ САД в течение суток ($r=0,375, p < 0,05$), ИВ ДАД в течение суток ($r=0,342, p < 0,05$) и ВДАД днем ($r=0,355, p < 0,05$)

соответственно в группе больных АГ с сопутствующим СД 2 типа и ДН. По данным литературных источников, известно, что повышенная вариабельность АД тесно связана с ранним развитием поражения органов-мишеней [75;100]. Обнаруженные в ходе исследования корреляционные связи между показателями СМАД, например, высокой вариабельностью АД и показателями артериальной жесткости можно рассматривать в качестве подтверждения важности оценки показателей ЦАД для выявления и оценки поражения органов-мишеней у больных АГ с СД 2 типа и ДН.

В группе больных АГ и СД 2 типа по сравнению с группой пациентов с изолированной АГ отмечены более неблагоприятные параметры суточного профиля АД и ЦАД, что отражает повышение жесткости магистральных артерий. Полученные данные свидетельствуют о более высоком риске сердечно – сосудистых осложнений у больных АГ и СД 2 типа, по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ. Отмечено, что показатели СМАД и ЦАД статистически значимо коррелируют между собой, что может иметь важное клиническое значение при выборе антигипертензивной терапии больных АГ в сочетании с СД 2 типа с учетом их положительного влияния на жесткость сосудистой стенки. Однако по мнению некоторых авторов, индекс аугментации как маркер сердечно-сосудистых заболеваний не оправдывает себя. Есть данные, что параметры ИАао не отличались между группами больных СД 2 типа и групп пациентов с нормальным глюкозо-толерантным тестом[81].

При проведении анализа структурно-функциональных показателей сердца было выявлено, что встречаемость ГЛЖ среди больных основной группы встречалась статистически значимо выше, чем в группе больных с «изолированной» АГ (76,2 % vs 23,8 % соответственно). Среди пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН достоверно чаще по сравнению с пациентами с АГ без СД 2 типа встречаются наиболее неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ (53,3 % и 16,7 %

соответственно, при $p < 0,05$). Одной из причин частого формирования неблагоприятных типов ремоделирования у пациентов с СД 2 типа может служить гиперинсулинемия, которая может опосредовать вторичные расстройства метаболизма кардиомиоцитов[12].

В ходе исследования была обнаружена достоверная взаимосвязь между частотой ГЛЖ и СРПВ ($r=0,3$, при $p < 0,05$), что можно объяснить снижением демпфирующей функции артериальной системы из-за нарушения растяжимости артериальной стенки. Это приводит к повышению САД, увеличивается постнагрузка на ЛЖ, что ведет к развитию гипертрофии миокарда, как структурно-функциональной адаптации в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и хроническую нейрогуморальную активацию [18], пульсирующий, а не однородный кровоток сдвигается дальше к мелким артериям, увеличивается потребление кислорода, нарушается диастолическая функция[91;85], происходит дегенерация мелких артерий особенно в почках.

Выявленная статистически достоверная связь между М и частотой ГЛЖ ($r=0,29$, при $p < 0,05$), говорит о тесной связи между нарушениями микроциркуляции (снижение тканевой перфузии и транспорта кислорода к тканям) и поражением органов-мишеней. Гипергликемия, наблюдаемая у больных АГ и СД 2 типа, приводит к изменению реологических свойств крови и нарушению гемодинамики [48]. Это усугубляет нарушения микроциркуляции и усиливает гипертрофию миокарда ЛЖ, гипертензивную нефропатию, приводит к росту периферического сопротивления и АД.

Обращает на себя внимание, что в основной группе не выявлено лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ, что свидетельствует о раннем развитии диастолической сердечной недостаточности у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа.

Оценка показателей фракции выброса у пациентов обследуемых групп показала, что ФВ в основной группе составила $62,5 \pm 9,2$ %, в группе с

изолированной АГ - $67,4 \pm 3,7$ %. Достоверных различий между группами выявлено не было. УО в группе больных АГ и СД 2 типа был на уровне $64,2 \pm 14,2$ мл, в контрольной группе $62,5 \pm 12,4$ мл (при $p > 0,05$). Обращало на себя внимание, что в основной группе больных с ДН II стадии отмечалось статистически достоверное уменьшение УО по сравнению с группой больных АГ и СД 2 типа с ДН I стадией ($63,0$ мл vs $72,2$ мл соответственно). В ходе исследования была выявлена статистически достоверная связь между УО сердца и Аэ/СКО, Ан/СКО ($r = -0,5$ и $r = -0,3$ при $p < 0,05$ соответственно), что можно объяснить выраженными нарушениями в системе микроциркуляции из-за изменения ударного объема крови – возникает артериолоспазм с шунтированием крови через артериовенозные анастомозы и, как следствие, уменьшение нутритивного кровотока.

При анализе структурных показателей сердца было отмечено, что в группе АГ и СД 2 типа ИММЛЖ был статистически достоверно выше, чем в контрольной группе ($138 \pm 20,9$ vs $102,1 \pm 18,9$ г/м² соответственно). В группе больных с ДН II стадией регистрировалось увеличение ИММЛЖ по сравнению с группой АГ и СД 2 типа с ДН I стадии ($141 \pm 45,3$ vs $124 \pm 27,9$ г/м², при $p < 0,05$).

Тип ремоделирование сердца имеет принципиальное значение для формирования прогноза пациента. Обращает на себя внимание, что в группе больных с АГ и СД с ДН с высокой частотой встречались наиболее неблагоприятные типы ремоделирования – эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ в 53,3 % и 16,7 % случаев, концентрическое ремоделирование у 10% больных. Кроме того, обращает на себя внимание то, что в группе больных ДН I стадией отмечалась эксцентрическая ГЛЖ в 23 % случаев и концентрическая ГЛЖ у 4 % больных. В группе больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадии не регистрировались пациенты с нормальной геометрией сердца и концентрическим ремоделированием.

При проведении корреляционного анализа у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа выявлена достоверная взаимосвязь между сниженной пробой реактивной гиперемии и ИММЛЖ ($r=-0,3$ при $p<0,05$ соответственно). Была выявлена достоверная взаимосвязь между САДао в течение суток и ИММЛЖ ($r=-0,2$; $r=0,4$ соответственно при $p<0,05$), ДАДао в течение суток и ММЛЖ ($r=0,4$ при $p<0,05$). Обращает на себя внимание достоверная корреляционная связь между ИАао ночью и ММЛЖ, ИММЛЖ ($r=0,3$; $r=-0,3$ соответственно при $p<0,05$). Отмечены корреляционные связи между ТЗСЛЖ и САДао в течение суток, ДАДао в течение суток ($r=0,3$ при $p<0,05$). У пациентов с АГ и СД 2 типа ИАао днем достоверно коррелировал с ОТС ($r=0,3$ при $p<0,05$), частота встречаемости концентрической ГЛЖ с ПАДао течение суток ($r=-0,4$ при $p<0,05$), эксцентрическая ГЛЖ с ИАао в течение суток ($r=0,3$ при $p<0,05$). Установлены обратные корреляции между ФВ и уровнем ПУ ($r=-0,48$, $p<0,05$), корреляционные зависимости между ИММЛЖ и ПУ ($r=0,39$, $p<0,05$). В настоящее время существует концепция миокардиально-артериального взаимодействия или сопряжения у больных с коморбидной патологией. Согласно ей, строение и функция миокарда, артериальных сосудов тесно связаны между собой и изменяются однонаправленно под влиянием различных генетических и внешних факторов [100]. Найденные корреляции отражают факт сочетанного взаимодействия изменений артериальной жесткости сосудов и миокарда у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа с ДН.

В ходе анализа функционального состояния почек было отмечено, что достоверно более выраженные изменения как со стороны канальцевого, так и со стороны клубочкового аппарата почек у пациентов с АГ и СД 2 типа по сравнению с пациентами с АГ без сопутствующего СД 2 типа. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² у больных с АГ и СД 2 типа по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ (44 % vs

33,5 % соответственно), что является маркером тяжелого поражения органа-мишени – почек. Субстратом для развития поражения с возрастом являются изменения в артериальной стенке: эндотелиальная дисфункция, усиление жесткости артериальной стенки, атеросклероз, являясь независимыми предикторами смертности у больных АГ и СД 2 типа с ДН. В диабетической почке микрососудистые изменения связаны со снижением функции и плотности внутрипочечных микрососудов, а также с их прогрессивным повреждением и утратой [170;189]. При корреляционном анализе обнаружена достоверная взаимосвязь между рСКФ и ИАао ночью, и ПАДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$), так же между рСКФ и САДао ночью, ДАДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$). Отмечены достоверные корреляционные связи средней силы между уровнем креатинина крови и ДАДао в течение суток и САДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$), соотношением А/Кр и ИАао в течение суток, и САДао днем ($r=0,3$ и $r=-0,4$ соответственно при $p<0,05$). Увеличение индекса аугментации говорит о поражении артериальной стенки как органа-мишени, а во взаимосвязи с нарушением функции почек может свидетельствовать о высокой вероятности сопутствующего поражения почек. Отмеченная связь между параметрами ЦАД и функцией почек у больных АГ и СД 2 типа с ДН говорит о целесообразности оценки этих показателей для определения сердечно-сосудистого риска.

Выявленное при исследовании снижение эластичности сосудов и микроциркуляции на фоне снижения функции почек у данной категории пациентов позволяет использовать эти показатели для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

При анализе показателей, характеризующих углеводный и липидный обмен обращает на себя внимание различия между группами по концентрации глюкозы крови натощак (8,5 ммоль/л в основной группе vs 5,5 ммоль/л в контрольной группе), по уровню HbA1c (7,3% в группе

больных АГ и СД 2 типа vs 5,2 % во второй группе), ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ среди больных АГ и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (3,6 ммоль/л vs 3,2 ммоль/л, 1,2 ммоль/л vs 0,87 ммоль/л, 2,36 ммоль/л vs 2,0 ммоль/л) и достоверное снижение ХС ЛПВП (1,01 ммоль/л vs 1,3 ммоль/л). Снижение уровня ХС ЛПВП у данной категории больных можно объяснить повышением активности печеночной липопротеинлипазы и ускоренным катаболизмом ЛПВП. При проведении корреляционного анализа в группах больных АГ и СД 2 типа с различной стадией диабетической нефропатии были выявлены достоверные корреляционные связи между уровнем соотношения А / Кр и ЛПОНП, ИАао ($r=0,21$ при $p<0,05$) в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН I стадии, в группе с ДН II стадии - между А / Кр и ТГ, ЛПОНП ($r=0,3$ при $p<0,05$), что можно объяснить повышенным липолизом, поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток, снижением активности эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм ТГ и ЛПОНП. Нарушения липидного обмена играют важную роль в повышении артериальной жесткости и поэтому увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Отмечалось статистически достоверное повышение уровня мочевого кислоты у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа (324 ммоль/л vs 309 ммоль/л, $p<0,05$). Известно, что одним из повреждающих факторов гиперурикемии называют формирование эндотелиальной дисфункции. Длительное повышение уровня мочевого кислоты приводит к структурным микрососудистым изменениям, интерстициальному воспалению, а также к нарушению секреции инсулина [90].

При анализе степени выраженности ИР у больных с АГ и СД 2 типа было выявлено, что уровень базального инсулина ($18,8 \pm 9,8$ ЕД/мл), индекс НОМА ($6,48 \pm 3,1$ у.е.) значительно превышали нормальные величины. Тогда как значение метаболического индекса у больных с

«изолированной» АГ и больных АГ и СД 2 типа с ДН статистически не различался ($9,04 \pm 3,04$ vs $11,9 \pm 7,3$ ед.соответственно, при $p > 0,05$). Известно, что выраженная ИР приводит к метаболическим изменениям – глюкозотоксичности, липидотоксичности у больных с АГ и СД 2 типа.

В основной группе больных обращает на себя внимание статистически достоверная корреляционная связь между содержанием общего холестерина и ДАДао в течении дня ($r = -0,3$ при $p < 0,05$), САДао ночь и ТГ, ХС ЛПОНП ($r = -0,3$ при $p < 0,05$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между ПАДао ночь и ТГ, ХС ЛПОНП ($r = -0,3$ при $p < 0,05$). Тогда как в группе больных с изолированной АГ ПАДао днем достоверно коррелировало с ХС и ХС ЛПНП ($r = -0,48$ и $r = -0,45$ соответственно при $p < 0,05$), САДао ночь и ХС ($r = 0,36$).

Таким образом, у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа с ДН были выявлены достоверные изменения липидного, углеводного и пуринового обменов по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ, что оказывает непосредственное влияние на повышение жесткости сосудистой стенки и оптимальное функционирование периферического микрокровотока у данной категории больных [9;4].

Целью второго этапа исследования было изучение эффективности фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина, а также ее влияние на эластичные свойства магистральных сосудов и микроциркуляции у больных страдающих АГ и СД 2 типа. Было включено 30 пациентов с АГ и сопутствующим СД 2 типа. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.) [2]. До включения в исследование пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период» в течение 5-7 дней) с последующим назначением фиксированной комбинации периндоприла с амлодипином (оригинальный препарат Престанс, АО Сервье) в виде

таблеток (периндоприла аргинин / амлодипина безилат) в течение 12 недель 1 раз в сутки. Доза препарата назначалась исходя из офисного уровня АД на момент включения в исследование, с последующей коррекцией дозы.

Оценка влияния фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в течении 12 – ти недель показала достоверное снижение средних значений СРПВ по сосудам эластического типа на 8,5%, по сосудам мышечного типа на 10,3%, что можно расценивать как важный клинический эффект препарата, для улучшения гемодинамической и демпфирующей функции артериальных сосудов. Известно, что высокие показатели СРПВ, отражающей сосудистую жесткость, является независимым предиктором общей и сердечно - сосудистой смертности в популяции [85;100].

Известно, что влияние гипотензивных препаратов на податливость сосудистой стенки потенцируется снижением АД, инициированной вазодилатации и, наконец, прямым влиянием на структуру сосудистой стенки. По современным представлениям, ингибиторы АПФ являются группой препаратов, которые, кроме гемодинамических и вазодилатирующих эффектов, вызывают структурные изменения в стенке артерий [117]. Так, для периндоприла продемонстрирована возможность изменения диаметра плечевой артерии уже при его трехмесячном применении у пациентов с артериальной гипертензией вне зависимости от снижения АД. При сравнении периндоприла с β -блокатором атенололом оба препарата значительно уменьшали АД, но только периндоприл приводил к нормализации морфологии малых артерий [188] и увеличивал растяжимость общей сонной артерии [221].

При проведении пробы с реактивной гиперемией исходно у 26,6 % пациентов с АГ и СД 2 типа зафиксирована нормальная окклюзионная проба, у 6,7% сниженная реактивность крупных артерий. 26,6 % имели низкую и 40% парадоксальную окклюзионную пробу. Через 12 недель комбинированной терапией периндоприлом и амлодипином % пациентов с

нормальной и сниженной пробой не изменился. Но обращало на себя внимание уменьшение числа больных с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой.

Обращает на себя внимание появление статистически значимых корреляционных взаимосвязей между снижением СРПВм и ИАао общ. ($r=-0,4$ при $p<0,05$), СРПВм и ИАао ночью ($r=-0,65$ при $p<0,01$), СРПВэ и ИАао ночью ($r=-0,53$ при $p<0,01$), что, по – видимому, связано с изменением времени возвращения отраженных волн в аорту, которое, в свою очередь, опосредуется жесткостью сосудистой стенки [100]. В ходе проводимой терапии отмечена достоверная корреляционная связь между сниженной пробой и ДАДао в течение суток, ИАао общ. ($r=0,4$ и $r=-0,4$ при $p<0,05$ соответственно), а также между сниженной пробой реактивной гиперемии и ДАД ночью, ИАао днем ($r=0,4$ и $r=-0,4$ при $p<0,05$ соответственно). Так же выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между низкой пробой и ИАао ночью, и рСКФ ($r=-0,3$ и $r=0,3$ при $p<0,05$ соответственно), парадоксальной окклюзионной пробой и ИА ночью ($r=0,32$ при $p<0,05$).

Таким образом, статистически значимое уменьшение жесткости магистральных артерий, снижение частоты выявления парадоксальной окклюзионной пробы может свидетельствовать о благоприятном эндотелиотропном эффекте фиксированной комбинации периндоприла аргинин / амлодипина безилат при ее назначении в течение 12 - ти недель у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

12 – ти недельная терапия фиксированной комбинацией периндоприла аргината и амлодипина безилата у больных АГ и СД 2 типа сопровождалась статистически значимым положительным влиянием на показатели микроциркуляции у этой категории пациентов. По данным оценки состояния микроциркуляторного русла, исходно, обращало на себя внимание снижение показателя средней величины перфузии (М) ($23,4\pm4,2$ перф. ед.),

регистрировались повышенные цифры миогенного и нейрогенного тонусов ($20,5 \pm 19,3$ перф. ед. и $16,7 \pm 10,9$ перф. ед. соответственно), и как следствие увеличение показателя шунтирования ($1,4 \pm 0,6$ перф. ед.), а так же статистически достоверное снижение нейрогенной амплитуды осцилляций кровотока. На фоне 12 – ти недельного приема комбинации периндоприла и амлодипина на параметры МКЦ выявлено статистически значимое уменьшение ПШ на 21 %, МТ на 33,6 %, а также ЭЗКТ ($21,5$ перф. ед vs $13,7$ перф. ед. исходно), последнее отражает улучшение эндотелиальной функции. Через 12 недель терапии комбинацией периндоприл аргинат / амлодипин безилатом отмечено достоверное увеличение ИДП на $\Delta \% = 4,5$ % ($38,8 \pm 21,2$ %). Анализ сосудистого компонента функции эндотелия показал, что на фоне проводимой в течении 12 недель терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина отмечалось статистически значимое перераспределение больных по типам микроциркуляции: увеличился процент больных с гиперемическим типом МКЦ с 26,7 % до 43,3 %, за счет уменьшения числа больных со спастическим типом микроциркуляции с 23,3 % до 6,7 %. Данные результаты свидетельствуют о снижении функционирования механизмов активного и пассивного контроля микроциркуляции, нарушении активации эндотелиальной секреции, нейро- и миогенного механизма регуляции микрососудистого тонуса. На фоне 12 – недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных АГ и СД 2 типа, определялось значимое снижение показателя шунтирования, что может быть связано со статистически достоверным уменьшением миогенного тонуса сосудов, отмеченного в ходе приема препарата, повышение амплитуды нейрогенных колебаний свидетельствует о снижении сосудистого тонуса. Полученные эффекты клинически значимы для пациентов с АГ и СД 2 типа, так как косвенно свидетельствуют об улучшении поступления крови в нутритивное русло, повышении эффективности доставки кислорода и снижении гипоксии

периферических тканей. Установленное достоверное нарастание средней величины перфузии (М) говорит об улучшении микрокровотока [46]. Выявленное в ходе исследования положительное влияние фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата на показатель эндотелий зависимого компонента тонуса сосуда, свидетельствует о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции, что также может способствовать повышению эффективной микроциркуляции у пациентов с АГ и СД 2 типа [15]. Важно отметить, что достоверное улучшение эндотелиальной функции под влиянием антигипертензивной терапии возникало в системе МКЦ раньше, чем в магистральных сосудах. Известно, что при артериальной гипертензии структура и функция микроциркуляции могут быть изменены по меньшей мере тремя способами. Во-первых, за счет влияния на механизмы, регулирующие вазомоторный тонус, что приводит к снижению вазоконстрикции или повышению вазодилататорных реакций. Во-вторых, могут быть анатомические изменения структуры отдельных сосудов. Наконец, на уровне микрососудистой сети могут быть изменения, связанные с уменьшением плотности (разрежения) артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла [184]. Можно предположить, что именно периндоприла аргинат, входящий в состав используемой фиксированной комбинации влияет на изменение вазомоторного тонуса и стимулирует вазодилатацию. Показано, что диуретики [140], бета – блокаторы, в частности атенолол, используемый в качестве антигипертензивной терапии в течении года [147] достоверного влияния при этом не оказывают. Также было высказано предположение о том, что действие ИАПФ на структуру микрососуда может быть не зависящим от ренин-ангиотензиновой системы и включать ингибирование цинк-зависимых металлопротеиназ [133] или стимуляцию брадикининовых рецепторов [131]. Амлодипин безилат, как антагонист кальция, по данным экспериментальных исследований, возможно, может увеличивать

сосудистую плотность [145] и уменьшать отношение стенки капилляров к просвету артериол [130]. Достоверное снижение ИДП свидетельствует об уменьшении респираторных флуктуаций кровотока, застоя крови в венулах, об увеличении микроциркуляторного давления, также это косвенно говорит об улучшении кровоснабжения тканей и можно расценивать как дополнительный положительный эффект от проводимой терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинината/ амлодипина безилата у пациентов с АГ и СД 2 типа.

Одним из пусковых механизмов развития АГ у пациентов СД 2 типа является дисбаланс вегетативной нервной системы, который проявляется гиперсимпатикотонией. В ходе 12 недельного приема фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата нейрогенный тонус микрососудов достоверно уменьшился на 33,5%, что может указывать на уменьшение влияния симпатической активности на сосуды микроциркуляторного русла. Васильев А.П. и др. (2011) [14] выделяют несколько патологических типов МКЦ. Самыми неблагоприятными являются спастический и застойно - стазический типы МКЦ. В основе лежат как структурные (ремоделирование сосудистой стенки), так и функциональные (снижение роли активных механизмов регуляции сосудистого тонуса) изменения в МКЦ [84]. Уменьшение процента больных со спастическим типом МКЦ, отмеченное нами в ходе лечения периндоприлом аргинат / амлодипином безилат в течение 12 - недель свидетельствует о благоприятном эффекте и может быть связано с повышением РКК.

Обращает на себя внимание, что улучшение, как микро -, так и макрокровотока в группе больных с АГ и СД 2 типа на фоне 12 - недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинат и амлодипина безилат, благоприятно коррелируют между собой. Повышение индекса вариации (Kv) коррелирует со снижением жесткости в сосудах

эластического типа ($r=0,3$ при $p<0,05$). Обращает на себя внимание появление статистически значимых корреляционных взаимосвязей между СРПВэ и Аэ/СКО, показателем микроциркуляции ($r=-0,32$ и $r=0,4$ при $p<0,05$ соответственно). Выявлена достоверная взаимосвязь между СРПВм (проба с реактивной гиперемией) и Ан, Ам, а также нейрогенным тонусом ($r=0,3$ при $p<0,05$). Отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между СРПВм и Ан/СКО, Ам ($r=-0,53$, $r=0,3$ при $p<0,05$ соответственно).

Таким образом, применением фиксированной комбинации периндоприла аргинат и амлодипина безилат в течении 12 – ти недель у больных АГ и СД 2 типа оказывает положительное влияние на состояние микрососудистого русла, что благоприятно сказывается на показателях микрокровотока и сопровождается уменьшением доли патологических типов МКЦ. Отмечалось достоверное уменьшение показателей жесткости магистральных артерий, уменьшился процент пациентов с АГ и СД 2 типа с парадоксальной окклюзионной пробой. Достоверно возрос перфузионный кровоток, уменьшился застой крови в венах и увеличилось микроциркуляторное давление, что сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции и улучшением эндотелиальной функции. Результаты оценки влияния фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата на показатели эластичности сосудистой стенки и микроциркуляторного русла, говорят о взаимосвязанном и взаимоблагоприятном эффекте этой комбинации, что манифестируется появлением корреляционных взаимосвязей между амплитудой эндотелиальных колебаний и изменением жесткости в сосудах эластического типа. Одновременно снижение жесткости в сосудах мышечного типа сопровождалось изменением амплитуды нейрогенных колебаний МКЦ. Обращает на себя внимание факт корреляционной связи

между положительным изменением показателя коэффициента вариации МКЦ и СПРВ по сосудам эластического типа, что может свидетельствовать об увеличении перфузии тканей и нормализации секреторных способностей эндотелия [23].

На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинации периндоприлом и амлодипином отмечен высокий процент достижения целевых значений АД - 100% больных. Уровень САД офисного снизился на 19,4%, а ДАД офисного на 13,1% и составил 132 мм рт. ст. и 80,1 мм рт. ст. соответственно. При обработке результатов анализа СМАД выявлено достоверное снижение САД среднее, ДАД среднее, ИВ САД день, ночь, ИВ ДАД день, ночь ($\Delta\%$ = -14,7, -13,9, -43,8, -67,3, -22,5, -48,2 соответственно, $p < 0,05$). Статистически значимо уменьшились ВУП САД, СУП САД и СУП ДАД среди больных, получавших антигипертензивную фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина ($\Delta\%$ = -36, -50, -57,6 соответственно, $p < 0,05$). Соответственно, можно предположить снижение риска развития сердечно-сосудистых событий в ранние утренние часы у больных АГ в сочетании с СД 2 типа, так как утреннее повышение АД происходит в результате нейрогуморальной дисрегуляции, в том числе гиперактивации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений, а также внезапной смерти. [71]. Также, Kario et al. [186] при наблюдении за больными с изолированной АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой инсультов и ВУП АД, отмечалось, что степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД. Авторы показали, что этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии нарушений мозгового кровообращения.

При анализе распределения больных по СИ САД и СИ ДАД через 12 недель терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинат и

амлодипина безилат снизился процент пациентов с кривой non-dipper и night-peaker: СИ САД <10 – $\Delta\% = -2,3$ и СИ ДАД <10 – $\Delta\% = -1,8$ соответственно, $p>0,05$, что свидетельствует о нормализации суточного ритма АД.

Кроме того, отмечено, что терапия фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина в течение 12 недель достоверно улучшала среднесуточные показатели ЦАД: САДао, ДАДао и ИА ($\Delta\% = -10,7, -13,3, -13,1$ соответственно). Отмеченная достоверная динамика исследуемых параметров офисного АД и ЦАД, может способствовать уменьшению риска сердечно - сосудистых и почечных осложнений, улучшать прогноз у больных с АГ и СД 2 типа [29]. По данным субисследования ConduitArteryFunctionalEvaluation (CAFE), проведенного в рамках исследования ASCOT, был сделан вывод о том, что антигипертензивные препараты по-разному влияют на ЦАД и центральную гемодинамику, несмотря на сходное изменение АД в плечевой артерии [218]. Поэтому у пациентов с АГ и СД 2 типа препаратами выбора, избирательно снижающими аугментацию ЦАД, могут быть антагонисты кальция, ИАПФ, сартаны, которые позволят оптимально контролировать уровень АД [85]. По мнению Котовской Ю.В., Кобалава Ж.Д. [45] положительное влияние данной фиксированной комбинации может быть связано как с влиянием антагонистов кальция, так и ИАПФ на интенсивность волны отражения от периферических отделов сосудистого русла и, следовательно, на аугментацию ЦАД и его величину. На фоне проводимой терапии у больных АГ и СД 2 типа отмечена достоверная корреляционная связь между сниженной пробой и ДАДао в течение суток, ИАао общ. ($r=0,4$ и $r=-0,4$ при $p<0,05$ соответственно), а также между сниженной пробой реактивной гиперемии и ДАД ночью, ИАао днем ($r=0,4$ и $r=-0,4$ при $p<0,05$ соответственно).

Благоприятное влияние проводимой терапии в течении 12 – ти недель фиксированной комбинацией периндоприла аргина и амлодипина безилат у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа на параметры СМАД и ЦАД обусловлено, прежде всего, снижением жесткости магистральных сосудов и улучшением микроциркуляции. Полученные результаты имеют существенное клиническое значение. Известно, что у пациентов с СД 2 типа агрессивно протекает атеросклероз и артериолосклероз, а также процессы гликирования, которые играют важную роль в формировании жесткости сосудистой стенки.

В ходе терапии периндоприлом аргинат и амлодипином безилат отмечалась положительная динамика и на структурно – функциональные показатели сердца и почек. По данным оценки 12 – ти недельного приема комбинации периндоприла и амлодипина на структурно - функциональное состояние сердца установлено достоверное снижение ИММЛЖ на 10,3% ($129,7 \pm 24$ г/м² vs $117,3 \pm 24,7$ г/м²). Это может быть связано с влиянием на регресс ГЛЖ как ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, так и блокатора кальциевых каналов [76]. Обращает на себя внимание появление достоверной корреляционной связи между ИАао общ. и ИММЛЖ ($r=0,3$ при $p<0,05$) в ходе проводимой комбинированной терапии. По всей видимости, отмеченный положительный эффект опосредуется действием обоих препаратов, входящих в комбинацию. Так, по данным сравнительного исследования Tracey J., et al (2016), посвященного оценке влияния 4 основных классов антигипертензивных средств на свойства сосудистой стенки, как ингибиторы АПФ, так и блокаторы кальциевых каналов обладают сопоставимой способностью снижать ИАао и СРПВ [161].

Так же отмечалось улучшение функционального состояния почек: снижение уровня соотношения альбумин / креатинин мочи на 10,5%, увеличением рСКФ (СКД-ЕРІ) на 10,1% ($p>0,05$). Что также имеет важное прогностическое значение кардиоваскулярных событий для пациентов с АГ

и СД 2 типа, так как СКФ характеризует не только клубочковую функцию, но и состояние нефрона в целом и являясь отражением сохранения массы действующих нефронов. Отсутствие достоверно значимых изменений уровня креатинина крови, рСКФ, по всей видимости, связано с краткосрочностью проводимого исследования [64]. Известно, что при СД 2 типа тонус выносящей артериолы повышен, тогда как в приносящей, наоборот, снижен (ZatzR. et al., 1985), что приводит к внутриклубочковой гипертензии, гиперфльтрации и протеинурии. Положительное действие фиксированной комбинации периндоприла аргинат и амлодипина безилат на функциональное состояние почек может быть связано с влиянием препаратов обеих групп: снижение пролиферации и склерозирования мезангиального матрикса в почках и восстановление нормальной проницаемости базальной мембраны клубочков для альбумина. ИАПФ преимущественно расширяет выносящую (эфферентную) артериолу клубочков, снижает внутриклубочковое давление, тем самым уменьшая механическое давление на почечные мембраны [105], то антагонист кальция снижает системное АД, что в условиях дилатированной приносящей артериолы напрямую приводит к снижению внутриклубочкового давления, усиливая действие ИАПФ (ReboldiG. et al., 2009). Так же доказан антипролиферативный эффект амлодипина на клубочковый мезангий, реализуемый через усиление продукции окиси азота (ShultzP.J., RaijL., 1992).

В ходе исследования отмечены достоверные корреляционные связи средней силы между рСКФ и САДао общ., и ДАДаообщ. ($r=-0,42$ и $r=-0,43$ соответственно при $p<0,02$), между рСКФ и ПАДаообщ. ($r=-0,4$ при $p<0,05$), так же между рСКФ и ДАДаодень, и ПАДаодень ($r=-0,35$ и $r=-0,4$ соответственно при $p<0,05$). Выявлены статистически значимые корреляционные отношения между ДАДаоночь и рСКФ ($r=-0,45$ при $p<0,01$), между ПАДаоночь и рСКФ ($r=-0,4$ при $p<0,05$). Показано, что

повышенная артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением СКФ и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий [85]. Поэтому, выявленная в ходе проводимой терапии, достоверная взаимосвязь между А / Кр и ИАао ночью ($r=0,5$ при $p<0,01$), имеет важное клиническое значение. Даже у пациентов с терминальной стадией ХБП назначение периндоприла и его влияние на ремоделирование сосудистой стенки и уменьшение скорости пульсовой волны приводит к значительному снижению риска смертности от всех причин на 81% и сердечно - сосудистой смертности на 82% [162].

Таким образом, применение фиксированной комбинации периндоприла аргинин / амлодипина безилат в течение 12 - ти недель у больных АГ в сочетании с СД 2 типа статистически значимо уменьшает ИММЛЖ, обладает достоверным антипротеинурическим эффектом и повышает расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации.

У больных АГ и СД 2 типа, получавших в течение 12 – тинедельфиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина при изучении углеводного, липидного и пуринового обменов была отмечена благоприятная динамика метаболических показателей. Так, уровень глюкозы натощак достоверно уменьшился на 14,5%, гликозилированный гемоглобин на 16%. Отмечено достоверное снижение содержания ОХС на 10,5 %. Статистически значимо изменился также уровень индекса атерогенности ($\Delta\% = -24,4 \%$). Уровень МИ и мочевой кислоты статистически значимо уменьшился на 14,2 % и на 9,3 % соответственно. Известно, что индекс МИ в отличие от всех других косвенных расчетных показателей отражает совокупность нарушений углеводного и липидного обменов, характерных для синдрома инсулинорезистентности. В последнее время обсуждается роль мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. По данным многочисленных исследований, включающих свыше 100 тысяч пациентов с

АГ, наблюдается связь между уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистых заболеваний [171], и она отражает нарушение почечной гемодинамики. Таким образом, полученное положительное влияние фиксированной комбинации периндоприла аргината и амлодипина безилата у больных АГ и сопутствующим СД 2 типа на состояние углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентность, могут быть связаны с улучшением кровотока на уровне микроциркуляторного русла, а также улучшением эластических свойств магистральных артерий. Данная фиксированная комбинация обладает метаболической нейтральностью: не ухудшает липидный, углеводный и электролитный обмены, что является крайне важным для больных АГ и СД 2 типа.

ВЫВОДЫ:

1. В группе больных АГ и сопутствующим СД 2 типа с ДН отмечено достоверно более выраженное снижение эластических свойств магистральных артерий по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ. У больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадией СРПВ в артериях как эластического, так и мышечного типов была достоверно выше по сравнению с пациентами с ДН I стадии ($13,9 \pm 3,4$ м/с vs $10,3 \pm 2,6$ м/с и $11,1 \pm 0,3$ м/с vs $9,2 \pm 2,4$ м/с).

2. В группе больных АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с «изолированной» АГ достоверно чаще встречаются патологические гемодинамические типы микроциркуляции (гиперемический и спастический ГТМ). Установлено, что у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа с ДН II стадии показатели ИДП, РКК и ЭЗКТ достоверно выше по сравнению с группой больных АГ и СД 2 типа с ДН I стадией ($\Delta \% = -35, -11$ и -19 % соответственно).

3. В группе больных с АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией наблюдался неблагоприятный профиль показателей СМАД, кроме того, параметры центрального аортального давления были статистически значимо выше в группе больных с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ. Наиболее значимое ухудшение показателей профиля ЦАД отмечалось у больных при наличии диабетической нефропатии II ст.

4. В группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН отмечены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими состояние эластичности сосудистой стенки магистральных сосудов и показателями МКЦ, суточного мониторирования артериального давления и центрального АД, максимально выраженные при наличии диабетической нефропатии II стадии.

5. В группе больных АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ выявляются достоверно более значимые изменения уровня триглицеридов ($2,36 \pm 1,2$ vs $2,0 \pm 1,1$ ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности ($1,01 \pm 0,3$ vs $1,01 \pm 0,3$ ммоль/л, $3,6 \pm 1,1$ vs $3,2 \pm 1,1$ ммоль/л, $1,2 \pm 0,6$ vs $0,87 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно), мочевой кислоты (324 ± 77 vs $309 \pm 75,1$ ммоль/л). Отмечено, что в группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН показатели углеводного и липидного обменов достоверно коррелируют с параметрами, характеризующими состояние МКЦ.

6. В группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ выявлено достоверно более выраженное поражение органов - мишеней сердца и почек, коррелирующие с показателями, характеризующими состояние макро и микрососудистого русла, параметрами СМАД и ЦАД.

7. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргината и амлодипина безилат в течении 12 – ти недель у больных АГ и СД 2 типа с ДН достоверно снижает СРПВ по сосудам эластического типа на 8,5%, по сосудам мышечного типа на 10,3%, уменьшает количество пациентов с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой, оказывает положительное влияние на состояние микрососудистого русла: наблюдается статистически значимое уменьшение ПШ на 21 %, МТ на 33,6 %, а так же ЭЗКТ ($21,5$ перф. ед vs $13,7$ перф.ед. исходно), нарастание средней величины перфузии ($23,4$ перф. ед. vs 28 перф. ед. исходно), отмечается достоверное увеличение ИДП на $\Delta \% = 4,5 \%$.

8. В ходе терапии в течении 12 – недель фиксированной комбинацией периндоприла аргинат и амлодипина безилат у больных АГ и СД 2 типа с ДН отмечено достижение целевых значений «офисного» АД у 100% больных, а так же статистически достоверно положительное влияние на параметры СМАД (САД среднее, ДАД среднее, ИВ САД и ИВ ДАД днем - $\Delta \% = -14,7$, -

13,9, -43,8 и -67,3 соответственно; ИВ САД и ИВ ДАД ночь, ВУП и СУП САД, а также СУП ДАД - $\Delta \%$ = -22,5, -48,2, -36, 50 и -57,6 соответственно) и центрального аортального давления (САДао общ., ДАДао общ. и ИАао общ. - 150,3 и 134,2 мм рт. ст.; 83,7 и 72,5 мм рт. ст.; 31,9 % и 18,8 % до и после лечения соответственно, а также дневных и ночных значений САДао, ДАДао, ИАао - $\Delta \%$ = -12,5, -12,3, -11,1 и -9,8, -13,4, -14,7 соответственно).

9. Использование фиксированной комбинации периндоприла аргинат и амлодипина безилат в течении 12 – ти недель у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа и ДН благоприятно влияет на структурно - функциональное состояние сердца – наблюдается достоверное снижение ИММЛЖ на 10,3 %, на функциональное состояние почек - снижение уровня соотношения альбумин / креатинин мочи на 10,5%, увеличение рСКФ (СКД-ЕРІ) на 10,1 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики нарушений и предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений больным с АГ и СД 2 типа с ДН рекомендуется оценка эластичности магистральных сосудов (СПРВэ, СРПВм, СРПВм/СПРВэ), показателей функционирования микроциркуляторного русла (М, К, Ан, Ам, Аэ, ИДП, РКК, ПШ), а так же проведение СМАД и оценка показателей ЦАД.

2. Выявление нарушений эластичности сосудистой стенки и микроциркуляторных нарушений, изменение суточного профиля АД и ЦАД является показанием для активного скрининга изменений структурно – функционального состояния сердца и почек.

3. Применение фиксированной комбинации периндоприл+амлодипин у пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН приводит не только к достижению целевых уровня «офисного» АД, но и к улучшению профиля суточного артериального давления, ЦАД и показано для коррекции расстройств макро- и микрогемодинамики, для нефро– и кардиопротекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

I - потребление тканями кислорода

K_v - коэффициент вариации

A / K_p – соотношение альбумин/креатинин

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКК – антагонист кальциевых каналов

Ам – амплитуда миогенных колебаний

Ам/СКО - соотношение амплитуды миогенного фактора регуляции микрокровотока к среднеквадратическому отклонению

Ан – амплитуда нейрогенных колебаний

Ан/СКО - соотношение амплитуды нейрогенного фактора регуляции микрокровотока к среднеквадратическому отклонению

АУ – альбуминурия

Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний

Аэ/СКО - соотношения амплитуды эндотелиального фактора регуляции микрокровотока к среднеквадратическому отклонению

ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления

ВСАД - вариабельность систолического артериального давления

ВУП – время утреннего подъема

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГТМ - гемодинамический тип микроциркуляции

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте

ДД- диастолическая дисфункция

ДН – диабетическая нефропатия

ДФ – диастолическая функция
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИА – индекс атерогенности
ИАао – индекс аугментации в аорте
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИБ ДАД – индекс времени диастолического артериального давления
ИБ САД – индекс времени систолического артериального давления
ИДП – индекс дыхательной пробы
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка
КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
ЛЖ – левый желудочек
М – средняя величина перфузии в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени микроциркуляции
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – мочева кислота
МКЦ – микроциркуляторное русло
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МТ – миогенный тонус
НГ ЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка
НТ – нейрогенный тонус
ОПСС – общее периферическое сопротивление
ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер

ОХС- общий холестерин

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПАДао - пульсовой артериальное давление в аорте

ПУ – протеинурия

ПШ – показатель шунтирования

РААС – ренин-ангелотензин-альдостероновая система

РКК – резервный капиллярный кровоток

РЛЖ – радиус левого желудочка

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

САДао – систолическое артериальное давление в аорте

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СИ - суточный индекс

СКО – среднееквадратическое отклонение

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН – сердечная недостаточность

СрАДао -среднее артериальное давление в аорте

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

СРПВм – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа

СРПВэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа

СУП – скорость утреннего подъема

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК -функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП -холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ЦАД – центральное аортальное давление

ЦНС - центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭЗКТ - эндотелий зависимый компонент тонуса

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адзерихо, И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии / И.Э. Адзерихо // Медицинские новости. 2010. – №10. – С. 24-30.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – Москва – Вып.8. -. Сахарный диабет. - 2017. - №20(1S). – С. 1-112.
3. Андреева, Н.В. Микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.53. / Андреева Наталья Валерьевна. -Москва, 2006. – 25с.
4. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: фокус на суточные профили центрального аортального давления и сосудистой жесткости / Л.А. Панченкова, Л.А. Андреева, Х.А. Хамидова, Т.Е. Юркова, А.И. Мартынов // Евразийский кардиологический журнал. - 2016. - №3. – С. 6-12.
5. Асфандиярова, Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа / Н.С. Асфандиярова // Сахарный диабет. – 2015. - №18 (4) – С. 12-21.
6. Ахметзянова Э.Х. Суточное мониторирование артериального давления при хронической болезни почек / Э.Х. Ахметзянова, Г.Р. Алтынбаева, А.Б. Бакиров // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 1 (69). – С. 86-92.
7. Батрак, Г.А. Характеристика макро- и микрососудистых нарушений при дислипидемии на фоне сахарного диабета 2-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05. / Батрак Галина Алексеевна. – Иваново, 2004. - 32с.]

8. Батюшин, М.М. Нефрология: основы доказательной терапии, Ростов-на-Дону: «Феникс», 2005. - 348с.

9. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеинов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов / Н.В. Гомыранова, В.А. Метельская, О.Н. Ткачева, И.Н. Озерова, Н.В. Перова, И.Д. Стражеско // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. - №4. – С. 14-19.

10. Богачев, В.Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: от патогенеза к лечению и профилактике / В.Ю. Богачев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 2. –С. 65-72.

11. Бондырева, А.В. Влияние терапии на жесткость артериального русла у больных с диабетической нефропатией / А.В. Бондырева, М.А. Степченко, Л.А. Князева // Вестник Новых Медицинских Технологий – 2012 – Т. XIX. - № 4 – С. 124.

12. Бутрова, С.А. 13 Европейский конгресс по ожирению 26-29 мая, Прага, сателлитный симпозиум, в фокусе сердечно-сосудистые заболевания при ожирении. Понимание роли сибутрамина / С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. - 2005. - № 1. – С. 45–46.

13. Васильев, А.П. Возрастные особенности микрогемодиализации. / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012 - №11 (44) – С. 23-27.

14. Васильев, А.П. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - №5. – С. 14-19.

15. Васильев, А.П. Характер изменения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью в период повышения артериального давления/ А.П.Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова //Терапевтический архив. – 2013. - №85 (9). – С. 46-51.

16. Викулова, О.К. Коррекция артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на жесткость артерий / О.К. Викулова // Ожирение и метаболизм. – 2011. - №2. – С. 19-25.
17. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа / И.В. Семенова, Л.А. Чугунова, А.В. Ильин, А.П. Князева, Л.Д. Чиркова, М.В. Шестакова, И.И. Дедов// Сахарный диабет. – 2010.– №2.– С. 34–39.
18. Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертензией / Г.Х. Шарипова, М.А. Саидова, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова // Альманах клинической медицины. – 2015. - Спецвыпуск №1. – С.102–110.
19. Влияние периндоприла на параметры микроциркуляции и когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией I-II степени / Н.В. Орлова, И.И. Чукаева, Н.Д. Карселадзе, И.А. Аляутдинова // Лечебное дело. - 2015. - №2. - С. 38-45.
20. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. – № 10 (3). – С. 264-274.
21. Горбунов, В.М. Некоторые вопросы практического использования суточного мониторинга артериального давления / В.М. Горбунов // Клиницист. – 2008. – Т.1. №3. – С. 30–40.
22. Гуревич, М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы / М.А. Гуревич // РМЖ. - 2017. - №20. - С. 1490-1494.
23. Давыдкин И.Л. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами / И.Л. Давыдкин, М.Г. Бакшеев, Н.А. Кириченко //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. - №5 (4). – С. 1269–1272.

24. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. -М.: Универсум Паблишинг, 2000.- 240с.
25. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 344с.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13-41.
27. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор / О.Д. Остроумова, В.В. Викентьев, А.Г. Абросимов, Е.А. Смолярчук // Системные гипертензии. – 2017. - № 14 (1). – С. 61–68.
28. Диспропорциональность суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Ю.В. Котовская, Л.А. Лобанкова, В.В. Толкачева, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. - 2003.- Т. 9, № 2.- С. 59-63.
29. Ермолаева А.С. Безопасная гипотензивная терапия: снижение АД или контроль? / А.С. Ермолаева, О.В. Дралова, М.Л.Максимов // Российский медицинский журнал. – 2014. - №4. – С. 293-297.
30. Илюхин, О.В. Скорость пульсовой волны в оценке эластичности магистральных сосудов: монография / О.В. Илюхин, М.В. Илюхина, Ю.М. Лопатин. - Волгоград: Изд-во:LAPLAMBERTAcademicPublishing, 2014. – 228 с.
31. Илюхин, О.В. Эластичность артерий у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / О.В. Илюхин // Южно-Российский медицинский журнал. - 2004. - №2. – С.29-33.
32. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А.

Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 39-46.

33. Каукова, А.Н. Особенности системы гемостаза и артериолярного кровотока у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Каукова, Н.А. Белякова, Д.А. Миллер // Сибирский медицинский журнал. – 2014. - №2. – С. 31-35.

34. Кисляк, О.А. Управление сосудистыми рисками у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / О.А. Кисляк, С.Л. Постникова, Т.О. Мышляева // Лечебное дело. – 2016. - №1. - С. 26-32.

35. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2017. - Т. 19, № 1. – С. 22-206.

36. Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. - 2014. -№8 (112). - С. 7-37.

37. Кобалава Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике /Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.Н. Хирманов. – М.: Реафарм, 2004. – 384 с.

38. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в XXI веке: Достижения, проблемы, перспективы. – 2-е изд. доп. перераб. – М.: Бионика Медиа, 2015. 364 с.

39. Кобалава, Ж.Д. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Р.Е. Ахметов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16. - №2. – С. 126-133.

40. Кобалава, Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.Н. Хирманов. – М.: Реафарм, 2004. – 384с.

41. Кобалава, Ж.Д. Изменение подходов к клинической оценке систолического артериального давления. Возможности коррекции с помощью блокаторов ангиотензина II / Ж.Д. Кобалава // Российский медицинский журнал. – 2001. - №1. – С. 38-44.
42. Козловский, В.И. Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией / В.И Козловский, О.П. Сероухова // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 1–8.
43. Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий / Б.Б Генкель, А.О. Салашенко, О.А Алексеева, И.И. Шапошник // Атеросклероз и дислипидемия. – 2016. - № 4 (25). – С. 49-56.
44. Котовская, Ю.В Центральная пульсовая волна: патофизиология и клиническое значение / Ю.В. Котовская // Кардиология. - 2013. - №1. - С. 34-42.
45. Котовская, Ю.В. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Медицинский совет. – 2013. - №9. – С. 26-33.
46. Крупаткин А.И, Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва.: Медицина. - 2005; 256с.
47. Кутырина, И.М. Применение ингибитора ангиотензин превращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии / И.М. Кутырина // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 7. - № 4. —С. 331–333.
48. Кушаковский, М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. — СПб.: Фолиант, 2002.: 416с.
49. Лазерная доплеровская флоуметрия у больных с диабетическими микро- и макроангиопатиями / Е.А. Турова, А.В. Головач,

Е.А. Теняева [и др.] // Материалы III Всероссийского симпозиума “Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике”. М.: ЛАЗМА, 2000.

50. Маковеева, Е. А. Взаимосвязь показателей суточного мониторингирования артериального давления со структурно-функциональными параметрами левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Е.А. Маковеева // Артериальная гипертензия. – 2016. - №22 (2). – С. 77–183.

51. Маколкин, В.И. Микроциркуляция в кардиологии / В.И. Маколкин. - М.: «Визарт», 2004. – 135 с.

52. Матросова, И.Б. Артериальная ригидность при гипертензии 1-2 степени и возможности медикаментозной коррекции сосудистого ремоделирования у больных метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Матросова Ирина Борисовна. – Москва, 2007. – 25 с.

53. Метельская, В.А. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение. / В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - №2 - С. 16-19.

54. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных отношений при артериальной гипертензии / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, В.С. Моисеев [и др.] // Consiliummedicum. – 2007. – Т.9 - №5. – С. 13-19.

55. Милютина-Якушева, Д.А. Исследование состояния микроциркуляции у женщин среднего возраста с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Милютина-Якушева, Е.Э. Константинова, А.В. Муравьев // Ярославский педагогический вестник. - 2011. - Т. 3, № 3. - С. 98-103.

56. Моисеев, В.С. Симпатическая нервная система и метаболический синдром / В.С. Моисеев, В.В. Фомин // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 4. – С. 70-74.

57. Моисеев, С.В. Ожирение / В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 5. – С. 64-72.
58. Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням М.: Литтерра, 2008. – 240 с.
59. Надеева, Р.А. Клинические рекомендации по лечению диабетической нефропатии. / Р.А. Надеева, О.Н.Сигитова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. - №5. – С.3-8.
60. Назарова, О.А. Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертонией / О.А. Назарова, Ф.Ю. Фомин, О.М. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. - № 6 (2). – С. 19-22.
61. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности / И.В. Самойлова, Ю.А. Ипполитова, А.П. Васильев [и др.] // Медицинская наука и образование УРАЛА. – 2011. - №3. - С. 83-84
62. 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.
63. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7 (81). – С. 379-472.
64. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. – 2014. - №8(112). – С. 7-37.
65. Нефрология: нац. рук. Под ред. Н.А. Мухина М.: ГЕОТАР-Медиа. - 2009.-720с.

66. Никитин, Ю.П. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Ю.П. Никитин, И.В. Лапицкая // Кардиология. – 2002. - № 11. – С. 113-120.

67. Одинцова, Н.Ф. Функция почек и показатели суточного мониторирования АД у больных артериальной гипертонией старших возрастных групп / Н.Ф. Одинцова // Клиническая Геронтология. – 2006. – №10. – С. 17-22.

68. Олейникова, В.Э. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки / В.Э. Олейникова., И.Б. Матросова // Кардиология. - 2009. - №1. – С. 59-64.

69. Осина, А.С. Оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Осина Анна Сергеевна. - Самара, 2010. - 21 с.

70. Особенности структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / Л.А. Лобанкова, Ю.В. Котовская, А.С. Мильто, Ж.Д. Кобалава Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. - №3. – С. 177-181.

71. Остроумова, О.Д. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз / О.Д. Остроумова, Е.А. Смолярчук, К.У. Резникова // Лечебное дело. – 2011. - №3. – С. 41-49.

72. Остроумова, О.Д. Циркадный ритм артериального давления: прогностическая значимость и возможности коррекции на фоне лечения азилсартана медоксомилом / О.Д. Остроумова, И.И. Копченков, Г.Н. Щукина // Consiliummedicum. – 2015 - №5 – С. 8-13.

73. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии / Е.П. Кособян, И.Р. Ярэк-Мартынова,

А.С. Парфёнов, Л.Л. Болотская, М.В. Шестакова // Сахарный диабет – 2011. - №3. – С. 55-59.

74. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете / Д.А. Куликов, А.А. Глазков, Ю.А. Ковалева, Н.В. Балашова, А.В. Куликов // Сахарный диабет. – 2017. - №20 (4). – С. 279-285.

75. Пшеницин А.И., Мазур Н.А., Суточное мониторирование артериального давления. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 216 с.

76. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. Российский кардиологический журнал. – 2014. - №1 (105). – С. 7-94.

77. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии - 2010. - № 3. - С. 5-27.

78. Руденко, Е.В. Функциональные особенности микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертензией/ Е.В. Руденко // Сахарный диабет. – 2008 - №1 - С. 28-29.

79. Рунихин, А.Ю. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза и тактики лечения / А.Ю. Рунихин, И.Ю. Демидова // Фарматека. – 2002. -№5 (57). – С. 42-49.

80. Самородская, Н.А. Особенности микроциркуляторных изменений на фоне терапии амлодипином у больных гипертонической болезнью и в условиях коморбидности с ревматоидным артритом / Н.А.Самородская. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Раздел: информационные технологии в медицине и фармакологии. - Ростов-на-Дону – 2014. – С. 39-47.

81. Сергиенко, В.А. Корреляционная взаимосвязь между параметрами жесткости стенки артерий, концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пептида, функционально-структурными изменениями миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа и автономной невропатией сердца / В.А. Сергиенко, А.А. Сергиенко, Б.Н. Маньковский // Сахарный диабет. – 2013. - №4. – С. 72–77.
82. Сиротин, Б.З. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2008. – 150 с.
83. Скорость распространения пульсовой волны: современное состояние вопроса / Я.Н. Доценко, С.Я. Доценко, Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова, Л.В. Герасименко // Украинский медицинский вестник. – 2009. - №12 (42).
84. Современное представление о системе микроциркуляции и клинико-гемодинамические варианты её нарушений у больных гипертонической болезнью / О.С. Малышева, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник российской военной-медицинской академии. – 2015. - №3 (51). – С. 191-194.
85. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник, Ю.В. Котовская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. - №15 (2). – С. 4-19.
86. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии / Е.В. Мордвинова, Е.В. Ощепкова, А.А. Федорович [и др.] // Системные гипертензии. – 2016. - №13 (2). – С. 11–16.

87. Состояние микроциркуляции при артериальной гипертонии. / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, В.И. Павлов [и др.] // Кардиология. – 2002. - №7. – С. 36–40.
88. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны как плацдарм и мишень для фармакотерапии / С. В. Недогода, Т. А. Чаляби, И. Н. Барыкина [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2012. - №1 (41). - С. 113-116.
89. Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов / Н. В. Дроботя, Э. Ш. Гусейнова, М. В. Малахов, А. А. Пироженко // Артериальная гипертензия. – 2016. - №22 (2). – С. 217–226.
90. Соловьева, А.В. Гиперурикемия как компонент метаболического синдрома / А.В. Соловьева, Д. Р. Ракита // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.- 2009.- №4. - Vol 17.-. С. 87-91.
91. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. - №11 (4). – С. 93-100.
92. 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. - №12 (1). - С. 21-25.
93. Суточная динамика показателей центрального аортального давления и артериальной жесткости у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида / Л.А. Андреева, Л.А. Панченкова, А.И. Мартынов,

Е.А.Трошина, Х.А. Хамидова, Е.Э. Казанцева, Л.А.Медведева, Г.Г. Карнута, Т.Е. Юркова // Терапия. – 2018. - №1 (19). – С. 100-108.

94. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии / А.Н. Рогоза., В.П. Никольский, Е.В. Ощепкова, О.Н. Елифанова, Н.К. Рунихина, В.В. Дмитриев // Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ (Методические вопросы). – 2005. - 24с.

95. Тадтаева Н.Е. Характеристика эндотелиальной дисфункции и суточного мониторирования артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией / Н.Е. Тадтаева, О.О. Басиева, В.В. Гапузов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. (электронный журнал) <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12623>

96. Филимонов, М.А. Влияние антигипертензивной терапии на микроциркуляцию у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / М.А. Филимонов // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83. - №5. – С. 338-340.

97. Функциональное состояние микроциркуляторного кровотока периферических тканей у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О.В. Каменская, И.Ю. Клинова, И.Ю. Логинова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. - Т. 11. - №2 (42). – С. 16-21.

98. Хоконова, Т.М. Исследование показателей центральной гемодинамики и сосудистой ригидности у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертонией / Т.М. Хоконова, М.А. Уметов, И.А. Аджиева // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. - 2017. - № 5 (254). - Выпуск 37. - С.68-72.

99. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление / И.Т. Муркамилов, К.А.

Айтбаев, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ф.А. Юсупов // Системные гипертензии. – 2017. - №1. – С. 58-60.

100. Целуйко, В.И. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией / В.И. Целуйко, Т.Р. Брегвадзе, Н.Е. Мищук // Украинский кардиологический журнал. – 2012. - №5. – С. 60-68.

101. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии / С.В. Недогода, А.А. Ледаева, В.В. Цома [и др.] // Фарматека. – 2011. - №20. – С. 30-37.

102. Цома, В.В. Возможности медикаментозной коррекции жесткости сосудов при дислипидемии / В.В. Цома // Международный эндокринологический журнал 2008. - №6 (18) (электронный журнал) <http://www.mif-ua.com/archive/article/7751>

103. Чазова, И.Е. Роль суточного мониторинга артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2007.- №1. – С. 18-26.

104. Швецов, М.Ю. Целевое артериальное давление у больных с хроническими прогрессирующими заболеваниями почек: от рекомендаций экспертов к клинической практике / М.Ю. Швецов, С.А. Мартынов // Врач. - 2004. - №10. - С. 13-19.

105. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек, М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 482с.

106. Шестакова, М.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения / М.В. Шестакова // Consilium medicum. – 2001. - Том 3. -№2. – С. 3-86.

107. Шкарин, В.В. Нарушения микроциркуляции при эссенциальной артериальной гипертензии: клинические и гемодинамические аспекты / В.В. Шкарин, М.В. Ложакова // Медицинский альманах. – 2012. – № 1 (20). – С. 179–183.

108. Шор, Н.А. Состояние микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом / Н.А. Шор, И.И. Зеленый //Методология флоуметрии. – 1999. - С. 41–46.

109. Яркова, Н.А. Роль артериальной гипертензии в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.А. Яркова, Н.Н. Боровков, Н.В.Аминева // Медицинский альманах. – 2013. - № 6 (30) – С. 173-175.

110. . Brachial-ankle Pulse Wave Velocity as an Index of Central Arterial Stiffness / S. Tsuchikura, T. Shoji, E. Kimoto [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2010.– Vol.17.– P.658–665

111. Aastha C. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? / Aastha Chawla, Rajeev Chawla, Shalini Jaggi // Indian J Endocrinol Metab. – 2016. - № 20(4). – P. 546–551.

112. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial / G.L. Bakris, P.A. Serafidis, M.R. Weir, B. Dalhof, B. Pitt, K. Jamerson, [et al.] // Lancet. – 2010. - № 375. – P. 1173–1181.

113. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial / M.L. Bots, W.J. Remme, T.F. Lüscher [et al] // Cardiovasc Drugs Ther. – 2007. - №21 (4). – P. 269-279.

114. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. — 2007. — Vol.370. — P. 828 — 840.

115. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective / D.S. Raj, D. Choudhury, T.C. Welbourne, M. Levi // *Am J Kidney Dis.* – 2000. - №35(3). – P. 365–380.
116. Ahmed, N. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета / N. Ahmed, P.J. Thornalley // *Русский медицинский журнал.* – 2009. - №17 (9). – P. 642–650.
117. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling / S. Heeneman, J.C. Sluimer, J.A.P. Mat, M.J. Daemen // *Circulation Research.* – 2007. - №101. – P. 441-454.
118. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes / A. Smith, J. Karalliedde, L. De Angelis [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. - №16. - P. 1069-1075.
119. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar, I. Gautier [et al.] // *Hypertension.* – 2001. - №37. – P. 1236–1241.
120. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4 / M.L. Ford, L.A. Tomlinson, T.P. Chapman, C. Rajkumar, S.G Holt // *Hypertension.* – 2010. - №55. – P. 1110–1115.
121. Arterial remodeling associates with CKD progression / M. Briet, C. Collin, A. Karras, S. Laurent, E. Bozec, C. Jacquot, B. Stengel, P. Houillier, M. Froissart, P. Boutouyrie // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. - №22. – P. 967–974.
122. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.-J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol.121. – P. 505–511.
123. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients / R. Bouchi, T. Babazono, M. Mugishima, N. Yoshida, I. Niyumura, K. Toya [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. - №34 (12). – P. 2570–2575.

124. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension / Paolo Palatini, Casiglia Edoardo, Jerzy Gąsowski [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2011. - №7. – P. 725–739.

125. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // Lancet 2005. - №366 (9489). - P. 895-906.

126. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study / M. Madero, C. Peralta, R. Katz, R. Canada, L. Fried, S. Najjar [et al.] // ClinJAmSocNephrol. – 2013. - №8. – P. 424–433.

127. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate / M.B. Davidson, J.K. Hix, D.G. Vidt [et al.] // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166. - P. 846–852.

128. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis / K. Kadota., N. Takamura, K. Aoyagi [et al.] // Circ J. – 2008. - №72. – P. 304-308.

129. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at highrisk / A.K. Gupta, E.G. Nasothimiou, C.L. Chang [et al.] // J Hypertens. – 2011. - №29 (10). – P. 2004–2013.

130. Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats / N. Kobayashi, K. Kobayashi, K. Hara [et al.] // Am J Hypertens. – 1999. - №12. – P. 483–491.

131. Blockade of bradykinin B2 receptors prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor

treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / P. Gohlke, I. Kuwer, A. Schnell [et al.] // Hypertension. 1997; 29: 478–482.

132. Brachial-ankle pulse wave velocity measured automatically by oscillometric method is elevated in diabetic patients with incipient nephropathy / H. Yokoyama, K. Hirasawa, T. Aoki [et al.] // Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc. – 2003. - №20. – P. 942- 945.

133. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats / O.V. Volpert, W.F. Ward, M.W. Lingen [et al.] // J Clin Invest. – 1996. - №98. – P. 671–679.

134. Cardiac hypertrophy in hypertension: relation to 24-h blood pressure profile and arterial stiffness / J.P. Lekakis, N.A. Zakopoulos, A.D. Protogerou, V.T. Kotsis, T.G. Papaioannou, K.S. Stamatelopoulos [et al.] // IntJCardiol. – 2004. - №97. – P. 29–33.

135. Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: The Strong Heart Study / M.J. Roman, J.R. Kizer [et al.] // Circulation/ - 2005/ - №112 (supplII) :II-778.

136. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document / E. Agabiti-Rosei, G. Mancia, M.F. O'Rourke. [et al.] // Hypertension. – 2007.– Vol.50.– P.154–160.

137. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong heart study / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer [et al.] // Hypertension. – 2007.– Vol.50.– P.197–203.

138. Central Pulse Pressure and Mortality in End-Stage Renal Disease / M.E. Safar, J. Blacher, B. Pannier [et al.] // Hypertension. – 2002.– Vol.39.– P.735–738.

139. Chan, N.N. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes / N.N. Chan, P. Vallance, H.M. Colhoun // Diabet. – 2000. - № 43. – P. 137–147.

140. Dahlöf, B. The influence of antihypertensive therapy on the structural arteriolar changes in essential hypertension: different effects of enalapril and

hydrochlorothiazide / B. Dahlö, L. Hansson // J Intern Med. – 1993. - №234. – P. 271–279.

141. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis / H. Taniwaki, Y. Nishizawa, T. Kawagishi, E. Ishimura, M. Emoto, T. Okamura [et al.] // DiabetesCare. 1998. - №21(11). – P. 1848–1855.

142. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association Diabetes Care. – 2017. - №40. – P. 1273–1284.

143. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams., P.S. Lacy, S.M. Thom [et al.] // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 1213-1225.

144. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 alpha: the two sides of a coin / B. Draznin // Diabetes. – 2006. - Vol. 55. - P. 2392-2397.

145. Dusseau, J. Calcium entry blockers stimulate vasoproliferation on the chick chorioallantoic membrane / J. Dusseau, P.M. Hutchins // Int J Microcirc Clin Exp. – 1993. - №13. – P. 219–231.

146. Effect of an 8-week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes / S.R. Colberg, H.K. Parson, T. Nunnold [et al.] // Microvascular research. – 2006. - №71 (2). – P. 121-127.

147. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension / N.K. Thybo, N. Stephens, A. Cooper [et al.] // Hypertension. – 1995. - №25. – P. 474–481.

148. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // E. Muscelli, A. Natali, S. Bianchi [et al.] // Amer.J. Hypertens. - 1996.- № 9.-P. 746-752/

149. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial / J. Chalmers, H. Arima, M. Woodward [et al.] // Hypertension. – 2014. - №63. – P. 259–264.

150. Endothelium-dependent vasodilation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near normo glycemic conditions / F.C. Huvers [et al.] // Diabetes. – 1999. - № 48. – P. 1300–1307.

151. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study / M.M. Hermans, R. Henry, J.M. Dekker, J.P. Kooman, P.J. Kostense, G. Nijpels, R.J. Heine, C.D. Stehouwe // J Am Soc Nephrol. – 2007. - №18 (6). – P. 1942–1952.

152. Ferrari, R. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome / R. Ferrari // Arch. Intern. Med. — 2006. — Vol. 166. — P. 659–666.

153. Ferrari, R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed combination perindopril/amlodipine / R. Ferrari // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — Vol. 24. — P. 3543–3557.

154. Gates, P.E. Human endothelial function and microvascular ageing / P.E. Gates, W.D. Strain, A.C. Shore // Exp. Physiol. – 2009. - №94(3). – P. 311–316.

155. Hatala, R. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine / R. Hatala, K. Bachanova, R. Sidlo // J. Hypertens. — 2010. — Vol. 28. — P. 98–99.

156. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness / I.B. Wilkinson, N.H. Mohamad, S. Tyrrell [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2002. - №15. – P. 24-30.
157. Hod, M. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? / M. Hod, Y. Yogeve // *Diabetes Care.* – 2007. - №30 (Suppl 2). - S180–S187.
158. Holowatz, L. A. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L.A. Holowatz, C.S. Thompson-Torgerson, W.L. Kenney. // *Journal of Applied Physiology.* – 2008. - №105 (1). – P. 370–372.
159. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetologia.* – 1985. - № 28. – P. 412–419.
160. Hypertension and kidney damage / K.A Griffin // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2006. - №8 (3). – P. 209–214.
161. Impact of Antihypertensive Agent on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis / J. Tracey, McGaughey [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 2016. - №29(4). – P. 448-457.
162. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure / A.P. Guérin, J. Blacher, B. Pannier, S.I. Marchais, M.E. Safar, G.M. London // *Circulation.* – 2001. - №103. – P. 987–992.
163. Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure / M.J. Roman, A. Ganau, P.S. Saba [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – Vol.36. – P. 489–494.
164. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage / J. Z. Xu [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – 23 (11). – P. 751–757.

165. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker / D.A Kass, E.P. Shapiro, M. Kawaguchi [et al.] // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 1464-1470.

166. Influence of glucose metabolism on nycthemeral blood pressure variability in hypertensives with an elevated waist-hip ratio. A link with arterial distensibility / J. Amar., B. Chamontin., M. Pelissier, I. Garelli, M. Salvador // AmJHypertens. – 1995. - №8. – P. 426-428.

167. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on arterial stiffening and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension / D.M. Miao, P. Ye, W.K. Xiao [et al.] // J Clin Hypertens. – 2001. - №13 (10). – P. 710-715.

168. Insulin sensitivity independently influences brachial-ankle pulse-wave velocity in non-diabetic subjects / S. Kasayama, H. Saito, M. Mukai [et al.] // Diabet Med. – 2005. - №22. – P. 1701-1706.

169. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension / K.E. Ferrier, M.H. Muhlmann, J.P. Baguet. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 1020-1025.

170. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in human diabetic nephropathy / M.T. Lindenmeyer, M. Kretzler, A. Boucherot [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2007. - №18. – P.1765–1776.

171. Johnson, R.J. Is the repathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R.J. Johnson, D.N. Kang, D.I. Feig // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. №6. – P. 1183-1190.

172. Jorneskog, G. Pronounced skin capillary ischemia in the feet of diabetic patients with bad metabolic control / G. Jorneskog, K. Brismar, B. Fagrell // Diabetologia. – 1998. - №41(4). – P. 410-415.

173. Jorneskog, G. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications / G.

Jorneskog, K. Brismar, B. Fagrell // *Diabetologia*. – 1995. – № 38. – P. 474–480.

174. Kalani, M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes / M. Kalani // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. - № 4 (5). – P. 1061–1068.

175. Kubozono, T. Prognostic Significance of Regional Arterial Stiffness for Stroke in Hypertension / T. Kubozono, M. Ohishi // *Pulse*. – 2015. - №3. – P. 98-105.

176. Large artery damage in hypertension / S. Laurent., H. Beausnier, C. Collin, P. Boutouyrie // *ArchMedSci*. – 2009. - №5 (2A) - S 243–S 253.

177. Lim, M.A. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes / M.A. Lim, R.R. Townsend // *Clin Geriatr Med*. – 2009. - №25. – P. 191-205.

178. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients / A.G. Kontopoulos, V.G. Athyros, A.N Pehlivanidis [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin*. - 2003. - Vol. 19. - P. 22-27.

179. Loutzenhiser, R. Systolic blood pressure as the trigger for the renal myogenic response: protective or autoregulatory? / R. Loutzenhiser, K.A. Griffin, A.K. Bidani // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2006. - №15. – P. 41–49.

180. Loutzenhiser, R. Systolic pressure and the myogenic response of the renal afferent arteriole / R. Loutzenhiser, A.K. Bidani, X. Wang // *Acta Physiol Scand*. – 2004. - №181 (4). – P. 407–413.

181. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study/ F.U.Mattace-Raso, van der T.J.Cammen // *Circulation*. – 2006.– Vol.113.– P.627–663.

182. McEniery, C.M. Age, hypertension and arterial function. C.M. McEniery, I.B. Wilkinson, A.P Avolio // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. – 2007. - №34(7). – P. 665–671.

183. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London, R.G. Asmar, M.F. O'Rourke, M.E. Safar // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - P. 92-99.
184. Microcirculation in Hypertension A New Target for Treatment? / B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries, H.A.J. Struijker-Boudier // Circulation. – 2001. - №104. – P. 735-740.
185. Miyashita, H. Clinical Assessment of Central Blood Pressure. / H. Miyashita // CurrHypertensRev. – 2012. - №8 (2). – P. 80-90.
186. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study / K. Kario, T.G. Pickering, Y. Umeda [et al.] // Circulation. - 2003. V. – 107. - P. 1401–1406.
187. Munakata, M. J-TOPP study group. Higher brachial-ankle pulse wave velocity as an independent risk factor for future microalbuminuria in patients with essential hypertension: the J-TOPP study / M. Munakata, Y. Miura, K. Yoshinaga // J Hypertens. – 2009. - №27 (7). – P. 1466–1471.
188. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or blockade in patients with essential hypertension / N.H. Buus, M. Bottcher, C.G. Jorgensen, K.L. Christensen [et al.] // Hypertension. – 2004/ - №44 (4). – P. 465–470.
189. Nawroth, P.P. Mechanisms of diabetic nephropathy—old buddies and newcomers part 2 / P.P. Nawroth, B. Isermann // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2010. - №118. – P. 667–672.
190. Nürnberger, J. Augmentation index is associated with cardiovascular risk / J. Nürnberger // J.Hypertension. - 2002. Vol. 20. P. 2407-2414.
191. Opposite effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives / P. Boutouyrie., S. Laurent., A. Benetos. [et al.] // J. Hypertens. - 1992. - Vol. 10 (Suppl. 6). - P. S87-S92.

192. Peixoto, A.J. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability / A.J. Peixoto, W.B. White // *Kidney Int.* – 2007. - №71 (9). – P. 855–860.

193. Possible role of the vascular rennin-angiotensin system in hypertension and vascular hypertrophy / R. Morishita [et al.] // *Hypertension.* – 1992. – 19, Suppl. II. – P. 62–67.

194. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *JHypertens.* - 2013; 31:P. 1925-1938.

195. Prenner Stuart, B. Arterial stiffness in diabetes mellitus / Stuart B. Prenner, Julio A. Chirinos // *Atherosclerosis.* – 2015. - №238 (2). – P. 370-379.

196. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) / J. Coresh, G.L. Wei, G. McQuillan [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 1207–1216.

197. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation / A.K. Bidani, K.A. Griffin, G. Williamson [et al.] // *Hypertension.* – 2009. - №54 (2). – P. 393–398.

198. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys / D.J. Farrar, M.G. Bond, J.K. Sawyer, H.D. Green // *Cardiovasc Res.*- 1984. - №18 (2). – P. 107-108.

199. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group / N. Chaturvedi, J. Stevenson, J.H. Fuller, R. Rottiers, B. Ferriss // *Lancet.* – 1997. - №349. – P. 1787–1792.

200. REASON Project Coordinators, Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a verylowdose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol / R.G. Asmar, G.M. London, M.E. O'Rourke [et al.] // Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - P. 922-926.
201. Reaven, G. M. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance in the sympathoadrenal system / G. M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // New Engl. J. Med. — 1996. — № 334. — P. 374-381.
202. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease / E. Kimoto, T. Shoji, K. Shinohara [et al] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. - №17. — P. 2245 - 2252.
203. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects / P.S. Saba, M.J. Roman, R. Pini, M. Spitzer, A. Ganau, R.B. Devereux // J Am Coll Cardiol. — 1993. - №22. — P. 1873–1880.
204. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study / M.J. Roman, P.M Okin, J.R. Kizer [et al.] // J. Hypertension. — 2010.— Vol.28.— P. 384–388.
205. Relationship between intima-media thickness of the common carotid artery and arterial stiffness in subjects with and without type 2 diabetes: a case-series report / M.A. Gómez-Marcos, J.I. Recio-Rodríguez, M.C. Patino-Alonso, C. Agudo-Conde, L. Gómez-Sánchez, E. Rodríguez-Sánchez [et al.] // Cardiovascular Diabetology. — 2011. - №10(1). — P. 3–8.
206. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis / M. Izuhara, K. Shioji, S. Kadota [et al.] // CircJ. — 2008. - №72 (11). — P. 1762–1767.
207. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression / A.K. Bidani, A.J. Polichnowski, R. Loutzenhiser [et al.] // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2013. - №22. - P.1–9.

208. Rendell, M. Diabetic cutaneous microangiopathy / M. Rendell, O. Bamisedun // The American journal of medicine. – 1992. - №93(6). – P. 611-618.
209. Reversed circadian blood pressure rhythms associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects / S. Nakano, M. Fukuda, F. Hotta [et al.] // Diabetes. – 1998. – Vol.47. – P. 1501-1506.
210. Roustit, M. Noninvasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods / M. Roustit, J.L. Cracowski // Microcirculation. – 2012. - №19(1). – P. 47-64.
211. Scarpello, J.H. Ultrasound measurement of pulse-wave velocity in the peripheral arteries of diabetic subjects / J.H. Scarpello, T.R. Martin, J.D. Ward // Clin Sci. – 1980. - №58. – P. 53–57.
212. Schillaci, G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter / G. Schillaci, G. Grassi // J. Hypertens. – 2010. – Vol.26. – P. 237–239.
213. Sirt 1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- β 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells / K. Huang, J. Huang, X. Xie, S. Wang, C. Chen, X. Shen [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2013. - №65. – P. 528–540.
214. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D [et al.] // Circulation. – 2001/ - №103. – P. 1238 –1244.
215. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with micro albuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity / H. Yokoyama, T. Aoki, M. Imahori [et al.] // Kidney Int. – 2004. - №66. – P. 448- 454.
216. The ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients / K. Jamerson,

A. Weber Michael, L. Bakris George [et al.] // N Engl J Med. – 2008. - №359. – P. 2417–2428.

217. The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes / P. Ruggenenti, A. Fassi, A.P. Ilieva [et al.] // N Engl J Med. – 2004. - №351 (19). – P. 1941-1951.

218. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study / B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom [et al.] // Circulation. – 2006. - №113. – P. 1213–1225.

219. The effectiveness of perindopril vs. lisinopril on reducing the incidence of diabetes and renal diseases: A cohort study of 20,252 patients / Martin C. S. Wong [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2015. - №190. – P. 384-388.

220. The impact of combined antihypertensive therapy with perindopril and indapamide on morpho functional parameters of small and medium vessels in patients with arterial hypertension / I. Chekneva, E. Privalova, Y. Belenkov, E. Zheleznykh, Y. Danilogorskaya, A. Schendrigina, M. Tishman, N. Pavlov // Journal of Hypertension: September 2016 (posters' session ps12: microcirculation and small vessels)

221. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients / M.J. Kool, F.A. Lustermaans, J.G. Breed, H.A. Struijker Boudier, A.P. Hoeks, R.S. Reneman, L.M. Van Bortel // J Hypertens. – 1995. - №13(8). – P. 839–848.

222. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group / J.D. Neaton, R.H.Jr. Grimm, R.J. Prineas [et al.] // JAMA. – 1993. - №270 (6). – P. 713–724.

223. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults / E.M. Urbina, P.R. Khoury [et al.] // Pediatrics. – 2013. - №131 (4). – P. 1082–1090.

224. Urinary albumin excretion associated with arterial wall stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients / E. Ishimura, H. Taniwaki, T. Tsuchida [et al.] // J. Nephrol. – 2007. - №20. – P. 204- 211.

225. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // Lancet. – 2004. - №363 (9426). – P. 2022–2031.

226. Verdecchia, P. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension / P. Verdecchia // Circulation. – 2001. – Vol. 103. №21. – P. 2579-2584.

227. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato, [et al.] // Diabetes Care. – 2010. - Vol. 33, №. 4. - P. 920–922.

228. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // J Am Coll Cardiol. – 2010. - №55. – P. 1318–1327.

229. Wright, C. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation / C. Wright, C. Kroner, R. Draijer // Journal of pharmacological and toxicological methods. – 2006. - №54(1). – P. 1-25.

230. Zieman, S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness / S.J. Zieman, V. Melenovsky, D.A. Kass // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. - №25. – P. 939-943.