

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Деревянченко Мария Владимировна

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

14.01.04 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Стаценко М.Е.

ВОЛГОГРАД – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1.Патогенетические особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	20
1.1.1.Особенности структурно-функциональных параметров сердца у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	20
1.1.2. Особенности структурно-функциональных параметров почек у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	24
1.1.3. Особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	30
1.2. Выбор антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.....	34
ГЛАВА 2	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Организация клинического исследования.....	40
2.2. Методы исследования.....	45
ГЛАВА 3.	
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СТРУКТУРНО -	
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ	
РИТМА СЕРДЦА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ	
ПОЧЕК, ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, СОСТОЯНИЯ	
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ,	
ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО,	
ЛИПИДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И	
КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ	

АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1. Особенности клинического статуса пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	57
3.2. Особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	66
3.3. Особенности показателей вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	71
3.4. Особенности структурно-функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	74
3.5. Оценка сочетанного риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	87
3.6. Особенности эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	88
3.7. Особенности показателей микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	92
3.8. Особенности состояния магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	95
3.9. Оценка сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	96
3.10. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	98

3.11. Особенности показателей суточного мониторингирования центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	107
3.12. Оценка маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	112
3.13. Особенности углеводного, липидного и пуринового обменов у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	118
3.14. Особенности синдромов инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	121
3.15. Особенности показателей качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	128
3.16. Анализ патогенетических особенностей артериальной гипертензии у больных ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	130
3.17. Патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	136
3.18. Патогенетический вклад инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия, суточного профиля аортального давления в формирование поражения сердца и почек у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.....	138

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И АМЛОДИПИНОМ ИЛИ ЭНАЛАПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА И ПОЧЕК, ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ, СОСУДОВ, ПОКАЗАТЕЛИ

МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	147
--	-----

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	199
ВЫВОДЫ.....	244
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	246
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	248
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	252

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования поражения почек [22, 29, 36, 51, 55, 63, 71, 107, 260, 248]. В современном обществе сохраняется значительная распространенность АГ - 30-45% среди взрослого населения по данным зарубежных исследований и около 43% по данным российских исследований [18, 22, 24, 107, 109]. Встречаемость АГ при сочетании ее с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа значимо возрастает. Так, среди больных с ожирением частота встречаемости АГ колеблется от 30 до 100% [42, 56, 66, 181, 313, 315]. Не менее 60% пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа имеют АГ [61, 315, 372].

Ожирение и СД 2 типа – две патогенетически взаимосвязанные между собой пандемии 21 века, наиболее часто встречающиеся терапевтические нозологии, приводящие к развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [3, 18, 23, 35, 59, 64, 67, 69, 73, 101, 210, 286, 291]. Так, при ожирении распространенность ХБП составляет от 6,5 до 20,5% [110, 312, 314]. На долю СД 2 типа по данным литературы приходится в среднем 26-35 % всех случаев ХБП [9, 67, 309, 311].

С другой стороны, ожирение и СД 2 типа являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14, 23, 29, 108, 224, 280, 393]. СД 2 типа повышает сердечно-сосудистый риск у мужчин в два раза, а у женщин — в три раза, в то время как наличие АГ дополнительно увеличивает риск четырёхкратно у лиц с СД [271]. Наличие СД 2 типа автоматически распределяет пациента в группу высокого или очень высокого риска по сердечно-сосудистым осложнениям [22].

Высокий сочетанный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений обуславливает неблагоприятный прогноз среди пациентов с АГ и ожирением, СД 2 типа [76]. Это связано как с общностью патогенетических

механизмов поражения сердца, почек и сосудов у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа: нейрогормональной активацией, дисфункцией эндотелия, активацией провоспалительных цитокинов, гиперурикемией, нарушениями микроциркуляции, снижением эластичности магистральных сосудов, так и дополнительными механизмами, присущими ожирению, СД 2 типа – висцеральным ожирением, липо- и глюкозотоксичностью, инсулинорезистентностью. Поэтому изучение клинко-патогенетических особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа представляет собой важную задачу для практического здравоохранения.

В настоящее время большое внимание в развитии поражения органов-мишеней отводят эндотелию. Он признан одним из основных гомеостатических органов, регулирующим тонус и структуру сосудов [201]. В физиологических условиях существует сбалансированная продукция вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов [199]. При АГ, ожирении, СД 2 типа происходит нарушение баланса, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции в виде снижения биодоступности оксида азота (NO), повышения экскреции эндотелиальными клетками мощного вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1) [105, 200, 369]. При сочетании АГ и ожирения, СД 2 типа степень выраженности дисфункции эндотелия увеличивается, что приводит к формированию нарушений на уровне микро- и макрососудистого русла [68, 247, 270, 355]. Эти изменения в сочетании с хроническим воспалением и дисбалансом вегетативной нервной регуляции формируют снижение эластичности магистральных артерий, нарушения суточного профиля артериального давления и центрального аортального давления у больных АГ и ожирением, СД 2 типа [124, 135, 137, 139, 189, 259, 328, 351, 370].

Дополнительное повреждающее действие на структурно-функциональные параметры сердца, почек и функциональное состояние

сосудов оказывают липиды, глюкоза, висцеральное ожирение и инсулинорезистентность (ИР) [26, 138, 163, 256, 290, 295].

Указанные патогенетические механизмы приводят к формированию хронического кардиоренального синдрома [159, 161, 162, 334]. Они могут вызывать дополнительные неблагоприятные последствия у больных с АГ, усиливая апоптоз кардиомиоцитов и нефронов, способствуя ремоделированию миокарда, почек, сосудов, приводя к прогрессированию кардиоренального синдрома и в конечном итоге - формированию фиброза органов-мишеней [140, 141, 186, 202, 217, 242, 243, 255, 275].

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

Хотя стратегии ведения больных с АГ разработаны и доступны [22, 107], следует помнить, что лечение таких пациентов должно быть индивидуализированным. Можно предположить, что улучшение эндотелиальной функции будет способствовать прерыванию многих звеньев патогенеза АГ, таких как микроциркуляторные нарушения, снижение эластичности магистральных артерий, изменения суточного профиля АД и

ЦАД, хроническое системное воспаление, вегетативная дисрегуляция. Это будет приводить к замедлению прогрессирования поражения органов-мишеней.

Согласно рекомендациям по лечению больных АГ высокого и очень высокого риска, необходимо назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) [22, 107]. С целью нефропротекции один из препаратов должен блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартаны [22, 107]. При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением, СД 2 типа необходимо учитывать их влияние на вес пациентов при длительном лечении [23, 39]. Нужно обращать внимание не только на способность препарата к снижению уровня АД, но и возможность максимальной кардио-нефропротекции, а также метаболическую нейтральность и влияние на ИР [2, 3, 22, 40, 60, 83, 107].

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

Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, а также оптимизировать выбор антигипертензивной терапии в изучаемой группе пациентов.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинического статуса, структурно-функционального состояния сердца и почек у пациентов с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.
2. Оценить сочетанный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ожирением, СД 2 типа.
3. Изучить особенности вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля артериального и центрального аортального давления, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, ИР у больных с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также оценить взаимоотношения между изучаемыми параметрами и структурно-функциональным состоянием сердца, почек.
4. Оценить патогенетический вклад вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, нарушений липидного, углеводного обменов, ИР в формирование структурно-функциональных изменений сердца, почек у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.
5. Выявить особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.
6. Изучить особенности влияния комбинированной АГТ лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, показатели микроциркуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР, а также параметры качества жизни у

пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования изучены клинико-патогенетические особенности формирования нарушений структурно-функционального состояния сердца и почек, кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в их взаимосвязи с особенностями вегетативной

дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, ИР.

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

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

Больным с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа важна комплексная оценка функции почек (СКФ, АУ, β_2 -микроглобулины), так как процессы дисфункции клубочков и канальцев протекают параллельно.

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

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

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

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

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из теоретического и экспериментального этапов. Теоретический этап исследования был посвящен сбору и анализу литературных данных, изучающих клинико-патогенетические особенности и кардиоренальные взаимоотношения у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также органопротективное действие различных комбинаций АГТ в указанных группах пациентов. В ходе экспериментального этапа проведена оценка клинического статуса, состояния органов-мишеней, анализ сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ, а также сопоставление

эффективности двух комбинаций АГТ среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа. Планирование и проведение экспериментальной части исследования базировалось на принципах биоэтики и надлежащей клинической практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа статистически значимо чаще встречаются лица с концентрической и эксцентрической ГЛЖ (суммарно 21,5 vs 53,3 vs 86,5 vs 52,0 % в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно) и нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) - 67,2 vs 83,1 vs 95,2 vs 91,3% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно.
2. При присоединении к АГ ожирения и СД 2 типа достоверно возрастают линейные размеры почек, ухудшаются структурные показатели по данным УЗИ в сравнении с больными «изолированной» АГ. Однако в группе лиц с сочетанием АГ и СД 2 типа без ожирения отмечены статистически значимое снижение толщины почек и КИ (37 [36,0; 41,5] vs 53 [50,0; 58,0] мм и 1,36 [1,34; 1,49] vs 2,0 [1,82; 2,28] у.е. соответственно) в сравнении с лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа.
3. По мере присоединения к АГ ожирения и/или СД 2 типа ухудшается функциональное состояние почек в виде достоверного снижения СКФ (70,0 [62,8; 88,0] vs 70,6 [60,0; 86,0] vs 62,5 [54,8; 70,3] vs 64,0 [58,0; 74,0] мл/мин/1,73 м² в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно), концентрационной функции почек, нарастания уровня АУ (21,3 [7,2; 64,6] vs 53,2 [13,0; 131,3] 223,4 vs [99,4; 318,2] vs 217,9 [88,9; 397,4] мг/г в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).
4. Среди лиц с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа достоверно больше процент лиц высокого и очень высокого сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений (суммарно 17,1 vs 20,6 vs 55,2 vs 58,1% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно).

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

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

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

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

Внедрение результатов исследования

Разработанный алгоритм дифференцированного лечения АГ у больных с ожирением, СД 2 типа внедрен в практическую деятельность ГБУЗ ВОКБ №3 г.

Волгограда, клиники семейной медицины ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России.

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным числом наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам изучаемых групп, использованием современных методов лабораторной, инструментальной диагностики, а также методов статистической обработки данных. Основные положения диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов и обсуждены на региональных, всероссийских и международных конференциях, конгрессах, форумах и съездах: I Международном научно-образовательном форуме молодых кардиологов (Самара, 2012), Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2012; Амстердам 2013), IV, V съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2015, 2017), XIV Европейском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2015) - работа заняла III место в конкурсе молодых ученых, симпозиуме международного общества по атеросклерозу (Санкт-Петербург, 2016), IX, X, XI, XII, XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (2015, 2016, 2017, 2018, 2019), V, VI, VII международном форуме «Российские дни сердца» (2017, 2018, 2019), XVII Европейском конгрессе внутренней медицины (Висбаден, 2018), межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2018), Всероссийском форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Кемерово, 2018, Астрахань 2019), I, II, III Всероссийской конференции молодых

терапевтов Российского научно-медицинского общества терапевтов (Москва 2017, 2018, 2019), IV съезде нефрологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2019), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019) - работа заняла I место в конкурсе молодых ученых.

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

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 65 печатных работы, в том числе 26 - в рецензируемых журналах, рекомендованных для публикации основных материалов диссертационных исследований, 16 статей в международных изданиях, из них 16 - Scopus, 11 - WoS; в других специализированных журналах и изданиях - 4, в материалах международных конгрессов - 14, в материалах российских научных конференций - 21. Получены два свидетельства о государственной регистрации базы данных: № 2020620865 от 27 мая 2020 года и № 2020620875 от 29 мая 2020 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область исследования представленной научной работы - изучение клинико-патогенетических особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа с оценкой эффективности комбинированной антигипертензивной терапии. Указанная область и методы исследования соответствуют специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным консультантом, доктором медицинских наук, профессором Стаценко

Михаилом Евгеньевичем. Разработка дизайна исследования, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме осуществлялись лично диссертантом. Автор лично проводила клинический осмотр, анкетирование пациентов, инструментальные методики: запись и анализ электрокардиограммы (ЭКГ), параметров variability ритма сердца (BPC), микроциркуляции, измерение СРПВ, суточное мониторирование артериального и аортального давления. Лабораторный блок исследования оценивался клиническими лабораториями ГБУЗ ВОКБ №3, стационар №2, ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России, ГБУЗ ВОКПЦ №2 г. Волгограда. УЗИ сердца и почек проводилось врачом отделения функциональной диагностики ГБУЗ ВОКБ №3, стационар №2 г. Волгограда.

Статистическая обработка первичных данных, анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде устных и постерных докладов на научно-практических мероприятиях различного уровня осуществлялись автором лично.

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенетические особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением, сахарным диабетом 2 типа

АГ, являясь фактором риска, запускает с одной стороны сердечно-сосудистый континуум, а с другой – каскад, связанный с кардиоренальными и метаболическими нарушениями [29]. Ожирение и СД 2 типа ассоциированы с повышением кардиоваскулярных, метаболических и почечных заболеваний и стали серьезной угрозой для глобального здравоохранения [3, 23, 67, 101, 210, 286, 291, 294].

1.1.1. Особенности структурно-функциональных параметров сердца у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

АГ ослабляет релаксацию ЛЖ в фазу диастолы, а ГЛЖ способствует дальнейшему прогрессированию диастолической дисфункции [250].

Длительная АГ включает структурные изменения ЛЖ, которые в конечном итоге вызывают систолическую и/или диастолическую дисфункцию [58, 359].

Ремоделирование сердца с преобладанием перегрузки давлением состоит из диастолической дисфункции и концентрической гипертрофии (КГ) ЛЖ [268]. Когда поддерживается перегрузка давлением, диастолическая дисфункция прогрессирует, наполнение концентрически реконструированного ЛЖ уменьшается и возникает сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Конечная стадия АГ развивается в результате перегрузки давлением и объемом и состоит из дилатационной кардиомиопатии с диастолической дисфункцией и сниженной ФВ.

Nazário Leão R. и соавт. при вторичном анализе импедансной кардиографии в исследовании по оценке диастолической дисфункции ЛЖ у

пациентов с АГ (IMPEDDANS) показали, что детерминирующими факторами возникновения диастолической дисфункции являются пожилой возраст, длительность АГ, неконтролируемая АГ, курение табака, более высокое систолическое артериальное давление (САД) и более медленная частота сокращений сердца (ЧСС) [178]. В многофакторную модель вошли следующие критерии: неконтролируемая АГ, курение, эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ, длительность АГ и концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ [178].

ГЛЖ, связанная с АГ, усиливается ожирением и/или СД, а их сосуществование ухудшает диастолическую функцию ЛЖ [340]. Два основных механизма были постулированы для дисфункции ЛЖ, вызванной АГ:

1. Механизм, при котором нагрузка от давления вследствие АГ индуцирует ГЛЖ и диастолическую сердечную недостаточность.
2. Механизм, посредством которого окислительный стресс после активации РААС и повышенная секреция воспалительных цитокинов вызывают дисфункцию ЛЖ [364].

Ангиогенез в миокарде играет существенную роль в механизме развития гипертрофии ЛЖ и диастолической сердечной недостаточности при нагрузке давлением [304]. Миокард оказывает компенсаторный гипертрофический ответ на перегрузку давлением, а также регулирует ангиогенез во время гипертрофического процесса. Индуцированный гипоксией фактор-1 играет важную роль во внутримиокардиальном ангиогенезе, который прогрессирует с утяжелением ГЛЖ. Однако при дальнейшем прогрессировании ГЛЖ активируется ген супрессора опухоли p53, экспрессия индуцированного гипоксией фактора-1, расположенная ниже по течению от p53, подавляется, а экспрессия фактора роста эндотелия сосудов снижается. Известно, что различные стимулы вызывают гипертрофию, фиброз миокарда и апоптоз, включая нейрогормональные факторы и цитокины, такие как ангиотензин II, ЭТ-1, ФНО- α , активируют редокс-чувствительные протеинкиназы и способствуют механическому растяжению миокарда [335, 374]. При

прогрессировании процесса индуцируемая активными формами кислорода регулирующая сигнал апоптоза киназа-1 может стимулировать фосфорилирование тропонина Т и быть вовлеченной в сократительную дисфункцию ЛЖ. Ассоциированный с ангиотензином II и активными формами кислорода путь может влиять на изменения в структуре и функции связи возбуждения-сокращения и ионного гомеостаза и обработки кальция [180].

Эпидемиологические исследования показали, что риск развития дисфункции миокарда увеличивался в два раза из-за ожирения и резистентности к инсулину по сравнению с нормальными здоровыми людьми – эта тенденция сохранялась с повышением ИМТ [236, 288]. Сообщалось, что ИР индуцировалась даже у пациентов с сердечной недостаточностью, у которых не было сопутствующего СД, и что она делала пациентов склонными к развитию СД [386]. Следовательно, возможно существование тесной связи между ИР, вызванной ожирением или СД, и сердечной недостаточностью. Патогенетические механизмы дисфункции ЛЖ и развития сердечной недостаточности сложны: секреция воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, усиливается при ожирении, резистентность к инсулину повышается. Затем эта ИР дополнительно способствует секреции инсулина. Системное состояние переизбытка инсулина так же, как и увеличенное окисление жирных кислот, уменьшенное поглощение глюкозы, приводит к нарушению внутриклеточной передачи сигнала инсулина в различных тканях, в том числе метаболизма в миокарде. Далее происходит увеличение реактивного окислительного стресса и индукция митохондриальной дисфункции, которая приводит к снижению продукции аденозинтрифосфата и нарушению функции ЛЖ [308, 391]. Кроме того, сообщалось, что кардиомиоцитарная трансдукция сигнала инсулина была активирована у пациентов с нарушенной функцией ЛЖ и что избыточная передача сигналов инсулина способствовала ухудшению его функции [207]. Следует отметить, что активация симпатической нервной

системы (СНС), усиление РААС и связанное с этим удержание натрия и увеличение объема циркулирующей плазмы происходят после усиления секреции воспалительных цитокинов и повышения резистентности к инсулину. Эти изменения вызывают ГЛЖ и интерстициальный фиброз, характеризующиеся отложением коллагена в интерстициальных тканях. Поскольку аэробный метаболизм, вызванный ожирением, также нарушается в гипертрофированной сердечной мышце [236], происходит уменьшение активной релаксации ЛЖ и повышение жесткости ЛЖ, что приводит к появлению диастолической дисфункции ЛЖ [340]. По данным Orhan A.L. и соавт. морфологическое наблюдение с помощью эхокардиографии выявляло отклонения в диастолической функции у лиц с ожирением, хотя для этих пациентов не было характерно снижение ФВ ЛЖ. Исследование этих авторов также показало, что диастолическая дисфункция утяжелялась с удлинением анамнеза ожирения [195]. Что касается морфологии ГЛЖ вследствие ожирения, то гипертрофия концентрического типа более распространена, чем эксцентрического типа. Это может быть вызвано хронической перегрузкой левого предсердия из-за увеличения объема циркулирующей крови, вызванного ожирением и диастолической дисфункцией ЛЖ [195].

При присоединении к АГ и ожирению СД 2 типа происходит дальнейшее прогрессирование нарушений структурно-функционального состояния миокарда. Связь между СД и поражением сердечно-сосудистой системы является многофакторной, поэтому, многочисленные механизмы играют важную роль в их этиологии. Широко признано, что диабетическая кардиомиопатия характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, воспалением, фиброзом, повышенным апоптозом и метаболическими нарушениями [127, 156, 174]. Воспаление миокарда, вызванное провоспалительными цитокинами и хемокинами, может способствовать его дисфункции и за счет перегрузки давлением, а также диабетической кардиомиопатии [157, 219, 303]. Концентрации сывороточных воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и

интерлейкин-6, повышены в сыворотке пациентов с СД 2 типа, что указывает на связь между системным воспалением и диастолической дисфункцией ЛЖ [198, 374]. ГЛЖ является характерной чертой морфологических проявлений диабетической кардиомиопатии, обычно представляющей более позднюю стадию заболевания. Эхокардиографические данные показали, что ГЛЖ является распространенным структурным и функциональным нарушением у пациентов с СД 2 типа даже при отсутствии ишемической болезни сердца или АГ [129]. Хотя ГЛЖ часто ассоциируется с повышенной постнагрузкой у больных СД 2 типа с АГ [143], она также может возникать независимо от перегрузки давлением [129]. У больных СД 2 типа нейрогормональная активация наблюдается как на системном, так и на тканевом уровнях и включает активацию РААС, ЭТ-1 и СНС [164, 213, 282]. Повышенная локальная активность РААС вызывает функциональные нарушения в диабетическом сердце. Высокие концентрации глюкозы могут увеличить активацию РААС и выработку ангиотензина-II в кардиомиоцитах и фибробластах сердца [238]. В совокупности они способствуют функциональным нарушениям, связанным с дисфункцией ЛЖ при диабетической кардиомиопатии.

1.1.2. Особенности структурно-функциональных параметров почек у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

У пациентов с АГ почечная патология прогрессирует с развитием нефросклероза и развитием первично-сморщенной почки [62, 206, 338]. При СД 2 типа формируется тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулосклероз и развивается диабетическая нефропатия [98, 121, 336, 352, 376]. При этом анализ исследования NHANES показал, что если пациент с СД 2 типа не имел сниженной СКФ <60 мл / мин и / или повышенного уровня альбумина в моче,

то показатели смертности у него были схожи с популяцией лиц без СД 2 типа сопоставимых по возрасту [121].

Ожирение рассматривают как важнейший фактор риска АГ, СД 2 типа и других коморбидных состояний, которые приводят к развитию ХБП [286, 291]. Garofalo С. и соавт. провели систематический обзор и метаанализ статей баз данных PubMed и ISI Web of Science, опубликованных в период с января 2000 г. по август 2016 г. в ходе которого было отобрано 39 когорт, охватывающих 630677 участников со средним периодом наблюдения 6,8 года [110]. В анализ включены взрослые люди из общей популяции с исходно нормальной функцией почек, у которых за период наблюдения сообщалось о снижении СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) и/или выявлении АУ по соотношению АУ/креатинин в утренней порции мочи 3,4 мг/ммоль или более. Показано, что ожирение увеличивало относительный риск и 95% доверительный интервал развития низкой СКФ (1,28, 1,07-1,54) и АУ (1,51, 1,36-1,67). Рост ИМТ также был связан с более высоким риском снижения СКФ (1,02, 1,01-1,03) и АУ (1,02, 1,00-1,04).

Chang A.R. и соавт. в проведенном ими метаанализе с включением 5 459 014 участников ставили задачу оценить связь между показателями ожирения (ИМТ, ОТ и отношение талии к росту), уменьшением СКФ и смертностью от всех причин [119]. Было продемонстрировано, что за период наблюдения в течение восьми лет 246 607 (5,6%) человек в общей популяции имели снижение СКФ (уменьшение СКФ $\geq 40\%$ от исходной, начало заместительной почечной терапии или СКФ < 10 мл/мин/1,73 м²). С учетом возраста, пола, расы и текущего статуса курения отношения риска снижения СКФ при сравнении ИМТ 30, 35 и 40 с ИМТ 25 кг/м² составили 1,18 (95% доверительный интервал от 1,09 до 1,27), 1,69 (1,51 до 1,89) и 2,02 (1,80-2,27) соответственно. Связь между ИМТ и смертью была J-образной, с наименьшим риском при ИМТ, равным 25 кг/м². В когортах с высоким сердечно-сосудистым риском и ХБП (средний период наблюдения шесть и четыре года соответственно) ассоциации

риска между более высоким ИМТ и снижением СКФ были слабее, чем в общей популяции, и связь между ИМТ и смертью также была J-образной, с наименьшим риском при ИМТ от 25 до 30 кг/м². Во всех когортах корреляции между более высоким показателем ОТ и более высоким отношением ОТ к росту при снижении СКФ были аналогичны таковым с ИМТ; однако повышенный риск смерти не был связан с более низкой ОТ или соотношением ОТ к росту, как это было видно по ИМТ. Таким образом, повышенный ИМТ, ОТ и соотношение ОТ к росту являются независимыми факторами риска уменьшения СКФ у людей с нормальным или сниженным уровнем предполагаемой СКФ.

У лиц с АГ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением выделяют несколько путей воздействия на почки [95, 294]:

1. Механическое сжатие почек из-за повышенного количества висцерального, забрюшинного жира и жира, откладывающегося в почечном синусе.

У больных с висцеральным ожирением, внутрибрюшное давление повышается пропорционально сагиттальному абдоминальному диаметру, достигая уровня в 35-40 мм рт. ст. [277]. Это приводит к сжатию почечных вен, лимфатических сосудов, мочеточников и почечной паренхимы. Кроме того, у тучных людей забрюшинная клетчатка часто инкапсулирует почки, плотно прилипает к почечной капсуле и вторгается в почечные синусы, вызывая дополнительное сжатие и повышение внутрпочечного давления [221, 266, 291]. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что увеличение жира в почечных синусах связано с изменением структуры и выпадением почечных медуллярных протоков Беллини, что приводит к ограничению оттока мочи [184, 360]. В дополнение к сжатию почки, забрюшинного пространства и почечных синусов жир может вызывать воспаление и расширение почечного медуллярного внеклеточного матрикса, что приводит к прогрессированию ухудшения функции почек [184, 234].

Увеличение интерстициального давления в почках сжимает тонкие петли Генле и прямые сосуды, уменьшая почечный кровоток канальцев и мозгового вещества [220].

2. Активация РААС - вероятно объясняется, в частности, сжатием почек жировой тканью, а также активацией СНС. Ожирение также вызывает активацию рецепторов минералокортикоидов, независимо от альдостерона или ангиотензина II [294]. Следует помнить, что жировая ткань является активным эндокринным органом. Она не только содержит рецепторы значительного числа гормонов, но и сама продуцирует более 50 пептидных гормонов - адипоцитокинов. В висцеральном жире преобладает (в сравнении с подкожным жиром) продукция ингибитора-1 активатора плазминогена, ангиотензиногена, интерлейкина-6, выше соотношение андрогены/эстрогены, выше активность 17β -гидроксистероиддегидрогеназы [15].

3. Увеличение симпатической иннервации.

Механизмы активации СНС при ожирении не были полностью выяснены [31, 70, 131, 294]. До сих пор нет ответа, почему висцеральное ожирение вызывает большую активацию СНС по сравнению с подкожным ожирением [176]. Имеются данные о возможности активации лептина СНС при ожирении [294]. В дополнение к хронической гиперлептинемии вследствие резистентности тканей к лептину локальный синтез ангиотензиногена адипоцитами и гиперинсулинемия способствуют развитию и прогрессированию АГ при ожирении и ХБП [165, 276]. Кроме того, увеличение почками канальцевой экспрессии Na-K-АТФазы и сниженный ответ на натрийуретические гормоны при ожирении приводят к задержке соли и воды [145]. Гломерулярная гиперфльтрация из-за системной объемной нагрузки и гипертензии способствует мезангиальной клеточной пролиферации и прогрессирующему фиброзу почек [165]. Влияние гиперлептинемии на почку может способствовать развитию и / или прогрессированию ХБП в селективных состояниях резистентности, таких как ожирение или СД 2 типа [118].

Механизмы повреждения почек, вероятно, являются результатом избыточных и нежелательных гемодинамических влияний, а также профибротических эффектов лептина [276].

Строго специфичный клинико-морфологический вариант поражения почек при ожирении не идентифицирован [28]. Однако оценка выявляемых у большинства пациентов с ожирением изменений мочи, системного АД и внутривисочечной гемодинамики позволила выделить несколько типичных клинических признаков:

1. АУ, являющаяся локально-почечным маркером генерализованной эндотелиальной дисфункции и стойкой гиперфилтратии [46, 331];
2. Нефротическая или субнефротическая протеинурия - как следствие прямого повреждения гломерулярной базальной мембраны из-за стойкой гиперфилтратии); при этом гипопротеинемия и отеки, как правило, не формируются [95, 170, 204, 305, 385].

Для больных с АГ и ожирением характерны следующие структурные и функциональные изменения почек: экспериментальные исследования на животных продемонстрировали расширение Боуеновой капсулы, быструю гиперплазию гломерул, утолщение клубочковой и трубчатой базальной мембраны, увеличение мезангиальной основы во многих гломерулах и изменения размера почек [28]. Изучение структуры почек у тучных пациентов выявили гломерулопатию, которая включает фокально-сегментарный гломерулосклероз, гломеруломегалию ($>1,34$ раза в сравнении с нормой), мезангиальную гиперплазию и лизис ножек подоцитов, а также центральный мезангиальный склероз или утолщение базальной мембраны центральных гломерул и трубочек [23, 115, 169, 235, 296, 297, 299, 385]. По сравнению с идиопатическим фокально-сегментарный гломерулосклероз у больных с обусловленной ожирением гломерулопатией реже встречаются склерозированные гломерулы, что отражает более медленно развивающуюся болезнь. Еще одним отличием поражения почек при ожирении является более

умеренный лизис подий в подоцитах и почти 100% уровень гломеруломегалии. При гистологических исследованиях наблюдали гиперплазию юкстагломерулярного аппарата у тучных пациентов с заболеваниями почек, даже без АГ [95, 123, 169, 385].

На ранних этапах поражения почек вследствие ожирения отмечена выраженная клубочковая гиперфилтрация [212], обусловленная снижением числа действующих клубочков [153]. Функциональные изменения, выявленные в ходе проведения экспериментов на животных показали также повышение почечного кровотока, уровня АД, увеличение концентраций ренина и инсулина в плазме [330]. Нарушение функции почек, характерные для лиц с ожирением, включают увеличение почечного кровотока, протеинурию субнефротического и нефротического диапазонов с сохранением функции трубочек в реабсорбции белков и меньшим повреждением подоцитов в сравнении с больными первичным фокально-сегментарным гломерулосклерозом [246]. На процесс формирования патологии почек при ожирении оказывают влияние гормональные факторы [114].

В экспериментальных работах Wang Z. и соавт. показано, что сочетание АГ, ожирения и СД 2 типа приводит к прогрессированию структурных изменений и усилению дисфункции почек вследствие многих патогенетических механизмов, в том числе оксидативного и стресса эндоплазматического ретикулума [358].

Таким образом, поражение почек при ожирении и СД 2 типа связано как с ауто- и паракринным воздействием гормонов и цитокинов жировой ткани, так и нарушениями почечной и системной гемодинамики, влиянием ИР, гиперинсулинемии и дислипидемии [15, 28, 50, 244, 278, 285, 291, 295, 298, 365].

1.1.3. Особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Связь кардиальной и почечной патологии давно привлекает внимание как кардиологов, так и нефрологов [8, 20, 65, 82, 94, 239]. Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения, как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг - кардиоренальный континуум [30, 33, 79, 267]. В многочисленных эпидемиологических, проспективных, ретроспективных клинических и специально спланированных исследованиях была установлена тесная ассоциация между тяжестью почечной дисфункции и возникновением различных кардиоваскулярных событий [160]. В частности, среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью величина кардиоваскулярной смертности почти в 500 раз выше, чем у лиц общей популяции с нормальной функцией почек [147]. С другой стороны, хроническая сердечная недостаточность как потенциально фатальная стадия развития любого сердечно-сосудистого заболевания часто является ведущей причиной наступления неблагоприятного клинического исхода у пациентов с документированной ХБП независимо от ее тяжести [150].

Двусторонне направленное взаимоотношение «сердце - почки», при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определено понятием «кардиоренальный синдром» (КРС) [48, 159, 162, 218, 348, 378].

Выделяют следующие 5 типов КРС:

1. Острый КРС – острое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например, острый коронарный синдром, вызвавший острую сердечную недостаточность и затем нарушение функции почек;

2. Хронический КРС - хроническое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например, хроническая сердечная недостаточность, ведущая к повреждению и нарушению функции почек;

3. Острый ренокардиальный синдром - острое нарушение функции почек, ведущее к дисфункции сердца, например, острая ишемия почек и гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, приводящая к уремической кардиомиопатии;

4. Хронический ренокардиальный синдром - хроническое нарушение функции почек, ведущее к болезни сердца, например, хроническое поражение гломерул и интерстициальной ткани почек со вторично развивающимися ГЛЖ и диастолической сердечной недостаточностью;

5. Вторичный КРС – системные заболевания, приводящие к дисфункции сердца и почек, например, СД, сепсис, васкулиты со вторично возникшими поражениями сердца и почек.

Такая классификация КРС правомерна, так как исходно патогенетический континуум последовательного взаимообусловленного поражения сердца и почек различается [97].

Сочетание ожирения, СД и АГ в десятки раз повышает риски развития кардиоваскулярных событий и терминальной хронической почечной недостаточности в сравнении с пациентами, не страдающими АГ [75]. В настоящее время сохраняется неуклонный рост популяции больных ожирением, СД 2 типа во всем мире, недостаточный, в большинстве случаев, контроль АГ и компенсации СД [75].

Усугубление течения АГ у этой категории пациентов связано с чрезмерным накоплением висцерального жира (особенно бурой жировой ткани) и продукцией адипокинов, маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункцией [345]. Активация указанных механизмов вызывает каскад событий, которые через увеличение ИР, стимуляцию РААС и СНС, нарушение контроля со стороны баро- и хеморефлексов, эндотелиальную дисфункцию и увеличение

задержки натрия повышают уровень АД и, как следствие, сердечно-сосудистый риск [345].

Изучая патогенетические механизмы развития КРС при ожирении и/или СД 2 типа в сочетании с АГ, нельзя не сказать о роли ИР в нарушении структуры и функции сердца и почек. Развитие ИР приводит к ряду негативных патофизиологических системных реакций, которые способны инициировать механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая сердце и почки, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения [339].

ИР индуцирует нейропатию, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность [93, 329]. ИР запускает системные и местные (органные и тканевые) вазоконстрикторные реакции и заканчивается развитием эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилататора – NO (так как 90% синтеза NO происходит не в эндотелии, а в терминалях нервных окончаний сосудов) [100]. Это усиливает нарушения местного коронарного и ренального кровообращения в результате нарушения динамического равновесия между ведущими вазомодуляторами – NO и ЭТ-1 с преобладанием эффектов последнего [246].

Для сердца это означает спазмы коронарных сосудов, нарушение трофики кардиомиоцитов, коронарного кровотока, микроциркуляции, гипоксию и ишемию миокарда.

Для почек - спазмирование артериол клубочков, нарушение трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [273].

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие недиагностированной и некорректируемой ИР запускает компенсаторный каскад активации РААС, которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [215].

Нейропатия сопряжена с активацией системы перекисного окисления липидов – системным оксидативным стрессом, который является мощным

фактором, повреждающим клетки канальцевого эпителия и гломерулярного аппарата почек, а также кардиомиоциты [325].

Диастолическая дисфункция ЛЖ часто возникает при ХБП и связана с развитием сердечной недостаточности и более высокой смертностью [301]. Она наблюдается у пациентов уже на ранних стадиях ХБП и сопряжена с сердечно-сосудистыми событиями. Патогенез ХБП включает аномальное наполнение желудочков в диастолу и более высокое давление наполнения ЛЖ из-за ГЛЖ в дополнение к интерстициальному фиброзу миокарда. У пациентов с ХБП механизм диастолической дисфункции сложен и в основном включает ГЛЖ, которая является физиологическим ответом на давление и перегрузку объемом. Другие факторы, связанные с ХБП, в том числе нейрогуморальные изменения, хроническое воспаление также могут вызывать нарушения диастолической функции [301].

Тесная патогенетическая связь ожирения, ИР, системного хронического воспаления свидетельствует о значимой роли ИР в реализации еще одного феномена – липидотоксичности [93]. Избыток жирных кислот в условиях накопления триглицеридов в паренхиматозных клетках целого ряда тканей, включая кардиомиоциты, ренальный эпителий, приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [384]. В почках метаболиты триглицеридов (керамиды и диацилглицеролы) вызывают и усугубляют повреждение гломерулярного и канальцевого аппарата, что ведет к развитию протеинурии (ПУ) как результату функциональной перегрузки мембран нефронов липидами, возникновению и прогрессированию нефропатии.

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений, а также о ведущей роли обменных нарушений в сочетании с АГ в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией [76].

Таким образом, изучение кардиоренальных взаимосвязей у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа является актуальной междисциплинарной задачей, контроль за уровнем АД, управление углеводным и липидным обменом позволит успешно решать задачи профилактической и патогенетической современной медицины.

1.2. Выбор антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

Основная цель лечения пациентов с АГ состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ: фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни и ХБП [2, 22, 107]. Для достижения этой цели необходимы снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение / замедление темпа прогрессирования и / или уменьшение выраженности поражения органов-мишеней, а также лечение имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни и почечных заболеваний [130, 136, 194]. Необходимость назначения АГТ подтверждена результатами наибольшего в клинической медицине числа рандомизированных клинических исследований. Метаанализ, включающий несколько сотен тысяч пациентов, показал, что снижение САД на 10 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. связано со значительным уменьшением всех основных случаев сердечно-сосудистых заболеваний на ~20%, смертности от всех причин – на 10–15%, инсульта – на ~35%, коронарных событий – на ~20% и сердечной недостаточности – на ~40% [122, 177].

Таким образом, целевым для всех категорий пациентов является уровень АД <140/90 мм рт. ст. Снижение АД до 130/80 мм рт. ст. или ниже возможно при условии, что лечение хорошо переносится, хотя в некоторых группах больных данные менее убедительны [136, 194, 231, 318]. У пожилых пациентов

(старше 65 лет) целевое САД должно быть между 130 и 140 мм рт. ст., а ДАД – ниже 80 мм рт. ст. САД на фоне лечения у всех категорий пациентов не должно быть ниже 120 мм рт. ст., а ДАД – 70 мм рт. ст. Важно отметить, что задается целевой диапазон в связи с тем, что стремление к более низким уровням АД снижает безопасность лечения. Кроме того, в целом, когда САД снижается менее 120 мм рт. ст., особенно у пожилых пациентов, пациентов с высоким и очень высоким риском, часто с сопутствующими заболеваниями и сердечно-сосудистыми заболеваниями, риск причинения вреда увеличивается и перевешивает пользу лечения [2, 22, 107].

Стратегия лечения АГ при СД заключается в мероприятиях по изменению образа жизни и использовании медикаментозной комбинированной терапии АГ [3].

Мероприятия по изменению образа жизни включают в себя: [3, 222, 240]

- Ограничение употребления поваренной соли до 5 г/сут.
- Увеличение потребления овощей до 300 граммов в сутки, орехов, ненасыщенных жирных кислот – оливкового масла; низкое потребление красного мяса; потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; употребление рыбы не реже 2 раз в неделю.
- Употребление алкоголя не более 14 единиц в неделю для мужчин и 7 единиц в неделю для женщин (1 единица = 125 мл вина или 250 мл пива).
- Отказ от курения.
- Регулярные аэробные физические нагрузки по 30-40 минут 5-7 дней в неделю.
- Контроль массы тела (поддерживать ИМТ 20- 25 кг/м², окружность талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин).

Влияние снижения веса нехирургическим путем на функцию почек было изучено в двух контролируемых исследованиях и нескольких метаанализах [146, 154, 208, 382, 383]. Во всех исследованиях установлена прямая корреляционная связь выраженности снижения веса на фоне низкокалорийных

диет с выраженностью снижения ПУ. Через 5 месяцев гипокалорийных диет снижение веса на 4% приводило к 30 % снижению уровня ПУ, при 6–10% снижении веса — снижение ПУ достигало 60–70%. Достоверных изменений СКФ на этом фоне не отмечено.

Снижение веса любым путем приводит к снижению уровня реабсорбции катионов натрия в проксимальных канальцах [293] и способствует контролю АД, снижению активности РААС и снижению уровня реабсорбции H_2O .

Уменьшение АУ и ПУ является важной целью терапии, поскольку изменение экскреции белка с мочой - предиктор неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [125, 166, 368]. Установлено, что препараты, снижающие активность РААС, более эффективно уменьшают АУ, чем другие антигипертензивные препараты, вне зависимости от вида нефропатии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [173, 179, 192, 230, 269, 333, 361] и эффективно предотвращают первое появление АУ.

Первый шаг медикаментозной АГТ у лиц с СД 2 типа включает в себя комбинацию иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) и тиазидный/тиазидоподобный диуретик или антагонист кальция [2, 22, 107, 148, 172, 332]. На втором шаге при недостижении целевого уровня АД к иАПФ или БРА добавляют и тиазидный/тиазидоподобный диуретик, и антагонист кальция, а на третьем шаге – к тройной комбинации присоединяют спиронолактон или препараты других антигипертензивных групп [2, 22, 107].

Для небеременных пациентов с СД рекомендуются иАПФ или БРА при умеренном повышении в моче соотношения альбумин/креатинин (3-30 мг/ммоль) и в обязательном порядке при соотношении >30 мг/ммоль и/или при установленной СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Выбор лекарственных средств из группы иАПФ или БРА связан со следующими механизмами их действия:

1. ИАПФ/БРА обладают кардио и нефропротективным действием, которое не зависит от их антигипертензивного эффекта. Они замедляют темпы развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (ГЛЖ, включая ее

фиброзный компонент, толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, улучшают функцию эндотелия, эластичность крупных сосудов и уменьшают риск развития СД, АУ и ПУ, замедляют скорость снижения функции почек) [23, 111, 149, 188, 190, 197]. Для иАПФ показана способность снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом [22]. Больным СД 1 и 2 типов с целью нефропротекции иАПФ назначают при выявлении АУ и ПУ даже при нормальном уровне АД.

2. ИАПФ/БРА не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен, снижают ИР периферических тканей, иммунное воспаление, протромбогенный статус и фиброз.

Все антагонисты кальция метаболически нейтральны, не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен и не повышают риска развития СД 2 типа [381]. Некоторые антагонисты кальция замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [3, 40].

Тиазидоподобные диуретики длительного действия, индапамид и хлорталидон, по-видимому, имеют преимущество перед другими антигипертензивными препаратами в профилактике сердечной недостаточности [268].

Исследование ACCOMPLISH продемонстрировало, что комбинация иАПФ с антагонистом кальция более эффективна, чем комбинация с тиазидным диуретиком, и предотвращает удвоение уровня креатинина в сыворотке и терминальную стадию ХБП [332]. В исследовании ADVANCE комбинация иАПФ с диуретиком индапамидом снижала не только риск прогрессирования поражения почек, но и сердечно-сосудистую и общую смертность [191]. Особенностью индапамида является то, что он обладает двойным действием — устраняет избыточное содержание натрия в сосудистой стенке и незначительно увеличивает диурез на фоне вазодилатирующего эффекта, обусловленного блокадой каналов кальциевого тока и влиянием на синтез простагландинов [23]. Российское исследование МИНОТАВР продемонстрировало, что индапамид-

ретард эффективно снижает АД, не вызывая гипокалиемии и оказывает положительное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмены у пациентов с избыточной массой тела [49]. При уровне креатинина сыворотки $>1,5$ мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² тиазидные диуретики должны быть заменены петлевыми [23].

Заключение

Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и / или СД 2 типа, существуют патогенетические особенности формирования структурно-функциональных нарушений сердца и почек, что связано в первую очередь с повышением активности СНС и РААС, ИР, дисфункцией эндотелия, хроническим системным воспалением.

Однако в литературных источниках мы не нашли комплексных данных о патогенетической роли эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, вегетативной дисрегуляции, висцерального ожирения, липо-, глюкозотоксичности и ИР в развитии АГ и поражении органов мишеней: сердца, почек, сосудов у больных с сопутствующим ожирением, СД 2 типа. Не определены особенности кардиоренальных, кардиометаболических и ренометаболических взаимоотношений у этих категорий пациентов, а также патогенетический вклад эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, вегетативной дисрегуляции, висцерального ожирения, нарушений липидного, углеводного обменов и ИР в их формирование.

Не опубликовано работ, посвященных сравнительному анализу двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии (иАПФ + тиазидоподобный диуретик – эналаприл + индапамид и иАПФ + антагонист кальция – лизиноприл + амлодипин) у больных с АГ и СД 2 типа с позиции их влияния на структурно-функциональные параметры сердца, почек, сосудов во

взаимосвязи с параметрами, характеризующими выраженность эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, вегетативной дисрегуляции, висцерального ожирения и адипокинового статуса, липидного, углеводного обменов и ИР. Не разработан алгоритм дифференцированного применения комбинаций эналаприл + индапамид и лизиноприл + амлодипин у больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от их влияния на патогенетические звенья.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Организация клинического исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов (заведующий кафедрой профессор М.Е. Стаценко) в условиях реальной клинической практики на базе терапевтического отделения ГБУЗ ВОКБ №3, стационар №2 в период с 2012 по 2019 год. Экспериментальная часть исследования проводилась в два этапа.

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

Критериями включения в исследование были: возраст больных 45-70 лет обоего пола, наличие АГ II-III стадии, хронической болезни почек С1-С3б, А1-А3 стадий, письменного информированного согласия о включении в исследование, утвержденного Региональным Этическим Комитетом, длительная терапия АГТ (иАПФ (лизиноприл, эналаприл), дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин), тиазидоподобный диуретик (индапамид)) – не менее 24 недель и отсутствие противопоказаний к применяемым в ходе исследования препаратам.

Критериями исключения из исследования являлись:

А. Невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования.

Б. Относящиеся к состоянию сердечно-сосудистой системы:

1. Вторичные АГ
2. Злокачественная гипертензия
3. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше II функционального класса (ФК) по классификации NYHA.
4. Стенокардия напряжения выше II ФК.
5. Острая коронарная и цереброваскулярная патология давностью < 6 мес.

В. Относящиеся к состоянию мочевыделительной системы:

2. Обострение хронических заболеваний почек
3. Нефрэктомия в анамнезе
4. ХБП выше С3б, А3 стадии.

Г. Относящиеся к сопутствующим заболеваниям:

1. СД 1 типа
2. Ожирение III степени
3. Клинически выраженная печеночная недостаточность
4. Тяжелые неврологические и психические расстройства
5. Любые заболевания, способные затруднить проведение любого этапа исследования
6. Любое другое заболевание, которое потенциально может повлиять на распределение, метаболизм или элиминацию препаратов, применяемых в исследовании
7. Систематический и / или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания, эффективность терапии в рамках данного исследования

8. Непереносимость любого применяемого в данном исследовании препарата

9. Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца.

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

Исходно всем больным, включенным в исследование, проводили клиническое обследование: анализ жалоб, данных анамнеза, факторов риска развития АГ, оценку общего состояния, измерение АД, анализ антропометрических параметров: роста, веса, ИМТ, процента подкожного и висцерального жира методом биоимпедансометрии, ОТ и ОБ; оценивали сывороточный, мочевой и сосудистый компоненты эндотелиальной функции; суточный мониторинг АД и ЦАД; анализировали состояние сердечно-сосудистой системы методами ЭКГ, эхокардиографии, оценивали степень выраженности фиброза сердца путем определения концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови, степень тяжести вегетативной дисрегуляции путем

анализа основных показателей ВРС, анализа вегетативной реактивности во время ортопробы; проводили анализ структурных изменений почек методом УЗИ, исследовали функциональное состояние почек путем проведения общеклинического лабораторного исследования (общий анализ мочи), оценки азотвыделительной функции почек (креатинин крови), клубочковой функции почек (определение уровня экскреции альбумина с мочой – АУ, экскреции белков с мочой – ПУ, расчет СКФ по формуле СКD-EPI, канальцевой функции почек (определение β_2 -микроглобулинов в моче, относительной плотности мочи); изучали ригидность крупных сосудов путем измерения СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов, показатели микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением функциональных проб; оценивали маркеры хронического системного воспаления в сыворотке крови: количественное определение концентрации ФНО- α , высокочувствительного СРБ; состояние липидного обмена, маркеры висцерального ожирения (лептин, адипонектин), степень выраженности дисфункции жировой ткани путем расчета индекса VAI, состояние углеводного (определение глюкозы сыворотки крови натощак, концентрации гликированного гемоглобина) и пуринового (концентрация мочевой кислоты) обменов, уровень инсулина в сыворотке крови, степень выраженности ИР, концентрации калия в сыворотке крови, изучали параметры КЖ (опросник SF-36).

Во II этап исследования включено 60 пациентов с АГ II-III стадии в сочетании с ожирением и СД 2 типа сопоставимых по основным клинικο-демографическим характеристикам: полу, возрасту, ИМТ, длительности АГ и СД, уровню САД и ДАД. Целью II этапа было оптимизировать выбор комбинированной АГТ с учетом патогенетических особенностей развития АГ у больных изучаемой группы. Проводили рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование в параллельных группах. В отобранной когорте пациентов была выполнена рандомизация методом конвертов в

отношении комбинированной АГТ, включающей нефиксированную комбинацию иАПФ – эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида (Энзикс, ООО Штада Маркетинг, Россия) или фиксированную комбинацию иАПФ – лизиноприла и длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина (Экватор, Геден Рихтер, Венгрия). Были сформированы 2 группы больных: пациентам 1 группы (n=30) назначена комбинированная АГТ эналаприлом и индапамидом, пациенты 2 группы (n=30) получали комбинацию лизиноприла и амлодипина.

Сахароснижающую и липидснижающую терапию пациентам с СД 2 типа в ходе исследования не корректировали. Большинство лиц исходно получали гликлазид МВ ± метформин, небольшая часть пациентов – другие гипогликемические препараты.

Исходно и через 24 недели терапии пациентам обеих групп проводили оценку клинических, лабораторных и инструментальных показателей в объеме I этапа.

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

Протокол клинического исследования одобрен Региональным Этическим комитетом. Письменное информированное согласие было получено у участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

2.2. Методы исследования

1. Клиническое обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике (в дальнейшем измерения производились на той руке, где АД исходно было выше) [22], подсчет ЧСС, антропометрию с расчетом ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$, замеры ОТ в положении стоя на уровне I поясничного позвонка и пупка, ОБ с помощью сантиметровой ленты в положении стоя на уровне больших вертелов тазобедренных костей и расчета соотношения ОТ/ОБ.

Массу тела считали нормальной при значениях ИМТ не более $24,9 \text{ кг/м}^2$, избыточной – от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$. Ожирение I степени диагностировали при ИМТ от 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$, II степени – при ИМТ от 35 до $39,9 \text{ кг/м}^2$, III степени – при ИМТ более 40 кг/м^2 [23].

О наличии абдоминального ожирения судили по значениям соотношения ОТ/ОБ ($\text{ОТ/ОБ} > 0,9$ для мужчин и $\text{ОТ/ОБ} > 0,85$ для женщин), а также по величине ОТ ($\text{ОТ} \geq 102 \text{ см}$ у мужчин и $\text{ОТ} \geq 88 \text{ см}$ у женщин) [23, 52].

2. Анализ состава тела проводили методом биоэлектрического импеданса на аппарате Omron BF508 52 (Kyoto, Japan) с оценкой процентного содержания подкожного и висцерального жира - из исследования исключали лиц с ИМТ более 40 кг/м^2 в связи с некорректностью применения метода биоимпедансометрии. О наличии висцерального ожирения судили по величине висцерального жира $\geq 9 \%$ по данным биоимпедансометрии.

3. Регистрация и анализ ЭКГ в 12 отведениях.

4. Оценку структурно-функциональных параметров сердца выполняли на аппарате «Siemens Sonoline» G50 (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 ЛЖ.

Определяли следующие структурные показатели: линейные размеры полостей сердца (передне-задний размер левого предсердия, конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ).

ММЛЖ была рассчитана по формуле ASE [323]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 * 1,04 * [(\text{МЖП}_\text{д} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ}_\text{д})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6,$$

где МЖП_д — ширина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ_д — толщина задней (нижне-латеральной) стенки ЛЖ в конце диастолы.

Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС} = \text{ТЗСЛЖ}_\text{д} * 2 / \text{КДР}$$

ИММЛЖ (г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (S_{тела}). В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ 2019 года, Европейского общества кардиологов 2018 года в качестве пограничных значений, при достижении или превышении которых можно констатировать наличие ГЛЖ, использовали 95 г/м² и 115 г/м² для женщин и мужчин соответственно [22, 107].

О нормальной геометрии (НГ) судили по сочетанию нормального ИММЛЖ и ОТС ЛЖ менее 0,43. Выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ [107]:

- 1) Концентрическое ремоделирование (КР) – нормальный ИММЛЖ при индексе ОТС, превышающем 0,43;
- 2) Концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ – повышенные значения ИММЛЖ при индексе ОТС, превышающем 0,43;

3) Эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ – повышенные значения ИММЛЖ при индексе ОТС менее 0,43.

Для характеристики систолической функции сердца определяли ФВ ЛЖ по Simpson (норма > 50%) [323].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в соответствии с общепринятыми рекомендациями [32, 324]. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению сердечной недостаточности 2018 года выделяли три типа дисфункции наполнения ЛЖ: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции [32, 324].

5. Вариабельность ритма сердца (BPC) исследовали при записи кратковременных (5-минутных) участков ЭКГ утром в состоянии покоя (через 15 минут после адаптации больного к обстановке) в одном из стандартных отведений в положении «лежа» и во время активной ортостатической пробы (АОП) с дальнейшей обработкой на программном модуле Поли-Спектр-Ритм (Поли-Спектр-8/Е (Россия)). Анализ осуществляли при наличии стабильного синусового ритма. Учитывали следующие показатели BPC [6, 44]: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов R-R за весь рассматриваемый период; ИН – индекс напряжения регуляторных систем; TP (мс²) – суммарная мощность спектра BPC; HF, LF, VLF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний; LF/HF – коэффициент вагосимпатического взаимодействия; CV – коэффициент вариации. Для обработки кардиоинтервалов использовали статистический (временной) и спектральный (частотный) методы анализа [7].

АОП позволяла оценить функциональные резервы вегетативной регуляции сердечной деятельности. Результаты оценивали по коэффициенту 30:15 (K30:15), который вычисляли как отношение самого продолжительного

интервала R-R, соответствующего «пику» ритмограммы, к самому короткому интервалу R-R, соответствующему «дну ямы». Производили оценку реактивности парасимпатической нервной системы. В норме К 30:15 более 1,35 [7]. Значения в диапазоне 1,35-1,2 считали пограничными, ниже 1,2 – патологическими [7]. В дополнение к К30:15 для интерпретации результатов АОП рассчитывали коэффициент реакции (Кр.) по формуле:

$$Kp = \frac{(R-R_{\max} - R-R_{\min}) * 100}{R-R_{\max}}$$

С учетом величины данного коэффициента различали 3 вида реакции на ортостатическую пробу: нормальную, сниженную и парадоксальную.

6. Оценку структурных показателей почек выполняли на аппарате «Siemens Sonoline» G50 (Германия). Определяли длину, ширину, толщину почек, границы и контуры, объем, структуру, эхогенность паренхимы, толщину паренхимы и центрального эхокомплекса (ЦЭК). Рассчитывали кортикальный индекс (КИ) по соотношению толщины паренхимы к толщине ЦЭК. Нормальными значениями КИ считали от 1,8 до 2,0 у.е. [19]. Оценивали наличие эхопозитивных и анэхогенных образований, расширения чашечно-лоханочной системы (ч.л.с.), аномалий строения почек, состояние паранефральной клетчатки [19].

7. Изучение функционального состояния почек.

Работу дистальных отделов нефрона оценивали по относительной плотности мочи в утренней порции. Нормальными значениями считали цифры, превышающие 1,018 г/мл [47].

О функции проксимального отдела почечных канальцев судили по концентрации β_2 -микроглобулинов в моче, определяемой методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа – ELISA с использованием иммуноферментных наборов «Orgentec» (Германия). Референсными значениями считали уровень β_2 -микроглобулинов в спонтанной дневной порции мочи < 0,3 мг/л.

О работе клубочкового аппарата почек судили по экскреции альбумина с мочой – АУ – определяли по соотношению альбумин/креатинин (АУ/Кр.) в утренней порции мочи (иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин – 12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия)). [80].

Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного КФК-2-УХЛ 4.2, Россия и набора реактивов PLIVA-Lachema a.s., Чехия) с последующим расчетом СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [254].

8. Анализировали сочетанный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от СКФ и АУ [76].

9. Изучение эндотелиальной функции.

Сывороточный и мочевой компоненты функции эндотелия оценивали по концентрации метаболитов NO в сыворотке крови и в моче колориметрическим методом по совокупности NO₃- и NO₂- с помощью реакции Грисса (BioVision, США); уровню ЭТ-1 в сыворотке крови и в моче – определяли количественным сэндвич-иммуноферментным методом (R&DSystems, США & Канада). Референсные значения для метаболитов NO: 13-97 мкмоль/л (сыворотка) и 369-2684 мкмоль/л (моча), для ЭТ-1: 0,03-1,92 пг/мл (сыворотка) и 0-1,14 пг/мл (моча).

Сосудистый компонент эндотелиальной функции анализировали после проведения окклюзионной пробы в течение 3 минут двумя методами:

1. С использованием лазерной доплеровской флоуметрии микроциркуляции крови на аппарате ЛАКК ОП (НПО «Лазма», Россия) - анализировали показатель микроциркуляции М в перфузионных единицах (пф. ед.) и резерв капиллярного кровотока – РКК, %. Выделяли следующие типы микроциркуляции: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический

и застойно-стазический. Основными критериями считали соотношение М в покое и РКК при проведении окклюзионной пробы [86].

2. С помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия) в стандартных условиях изучали эндотелийзависимую вазодилатацию путем оценки изменения скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (СРПВм.) на фоне реактивной гиперемии (нормальной пробой считали снижение СРПВм. от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм. после окклюзии плечевой артерии в течение 3 минут по сравнению с СРПВм. в покое [77].

10. Показатели микроциркуляции кожи оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии в коже II пальца правой руки со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (НПО «Лазма», Россия). Анализировали следующие параметры: показатель микроциркуляции – М; интегральный коэффициент вариаций (Kv); показатели, характеризующие нейрогенный (Ан/СКО), миогенный (Ам/СКО), эндотелиальный (Аэ/СКО) факторы регуляции микроциркуляции. Резервные возможности микроциркуляции оценивали при проведении окклюзионной пробы, во время которой определяли РКК. Для анализа артериоловенулярного рефлекса проводили дыхательную пробу. По степени снижения тканевого кровотока на высоте вдоха (повышение активности симпатической нервной системы) изучали состояние приносящего и веноулярного звена микроциркуляции. С учетом показателя М на исходной ЛДФ-грамме и РКК при проведении ортостатической пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции [43]. Выделяли следующие типы: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический, застойно-стазический. В тех случаях, когда указать конкретный гемодинамический тип микроциркуляции было затруднительно, решающим являлся показатель РКК, отражающий функциональные возможности сосудов микроциркуляции [38].

11. Эластичность магистральных артерий определяли путем измерения СРПВ в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ.) и мышечного (СРПВм.) типов рассчитывали как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегментах соответственно. Нормальные значения СРПВм. и СРПВэ. анализировали индивидуально с помощью программного обеспечения с учетом пола и возраста больных.

12. Оценку сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений рассчитывали с помощью калькулятора ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015).

13. Определение показателей суточного профиля АД осуществляли 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:

- средние значения САД и ДАД, ЧСС за сутки, день и ночь;
- показатели вариабельности САД и ДАД (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 считали: 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. [106];
- «нагрузку давлением» оценивали по проценту времени, в течение которого величины АД превышали критический уровень: за сутки – 130/80 мм рт. ст., днем – 135/85 мм рт. ст. и ночью – 120/70 мм рт. ст. [106]; высокими считали значения индекса времени гипертензии более 25%. Для САД - это ИВ САД, а для ДАД – ИВ ДАД;

– 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 [106].

Оценивали пульсовое АД (ПАД) за сутки, день и ночь.

Величину утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД и ВУП ДАД) - в 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. [106].

Скорость утреннего подъема (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 [106].

14. Суточное мониторирование параметров центрального аортального давления (ЦАД) определяли с помощью многофункционального комплекса BPLab и программного обеспечения Vasotens 24 («Петр Телегин», Россия). Оценивали следующие параметры ЦАД: среднесуточное, дневное и ночное САД и ДАД в аорте (САД_{аортальное} сутки, ДАД_{аортальное} сутки, САД_{аортальное} день, ДАД_{аортальное} день, САД_{аортальное} ночь, ДАД_{аортальное} ночь), пульсовое аортальное давление за сутки, день, ночь (ПАД_{аортальное} сутки, ПАД_{аортальное} день, ПАД_{аортальное} ночь), индекс аугментации в аорте (Alx_{аорта} сутки, Alx_{аорта} день, Alx_{аорта} ночь),

вариабельность - ВСАД_{аорта} сутки, ВДАД_{аорта} сутки, ВСАД_{аорта} день, ВДАД_{аорта} день, ВСАД_{аорта} ночь, ВДАД_{аорта} ночь. Анализ выраженности суточной кривой ЦАД рассчитывали так же, как и для периферического давления на плечевой артерии - проводили по СИ с использованием традиционных критериев определения выраженности двухфазного ритма: dipper, non-dipper, over-dipper, night - peaker.

15. Оценивали лабораторные маркеры ожирения: уровень лептина (наборы Leptin, Diagnostics Biochem, Канада) и адипонектина (наборы Adiponectin, Mediagnost, GmbH, Германия) сыворотки крови определяли с помощью «сэндвич» варианта твердофазного иммуноферментного метода на анализаторе Униплан, Россия. Референсными значениями для лептина считали цифры 3,7–11,1 нг/мл (для женщин $\leq 27,6$ нг/мл, для мужчин $\leq 13,8$ нг/мл), для адипонектина: 8,2–19,1 нг/мл.

16. Рассчитывали индекс висцерального ожирения (VAI):

$VAI \text{ (мужчины)} = (OT, \text{ см} / (39,68 + (1,88 \times ИМТ, \text{ кг/м}^2))) \times (\text{триглицериды (ТГ), ммоль/л} / 1,03) \times (1,31 / \text{липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л})$

$VAI \text{ (женщины)} = (OT, \text{ см} / (36,58 + (1,89 \times ИМТ, \text{ кг/м}^2))) \times (\text{ТГ, ммоль/л} / 0,81) \times (1,52 / \text{ЛПВП, ммоль/л})$

Определяли степень дисфункции жировой ткани (ATD) – в зависимости от возраста больных норма показателя индивидуально варьировала от $\leq 1,92$ до $\leq 2,0$: 42–52 года — 1,92; 52–66 лет — 1,93, >66 лет — 2,0 условных единиц (у.е.) [175].

17. Углеводный обмен анализировали по уровню глюкозы в венозной крови натошак унифицированным колориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия), а также по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) - определяли иммунотурбодиметрическим методом с помощью реактивов DiaSys Diagnostnc Systems GmbH (Германия) на биохимическом анализаторе Erba XL – 200

(Чехия). Нормальными значениями считали цифры $<6,1$ ммоль/л и $\leq 6,0\%$ соответственно.

18. Липидный спектр оценивали ферментативным методом с помощью наборов «ASSEL», Италия на биохимическом анализаторе «Liasys», AMS, Италия. Анализировали развернутую липидограмму с определением содержания общего холестерина (ОХС) и его фракций с расчетом индекса атерогенности, ТГ.

19. О пуриновом обмене судили по уровню мочевой кислоты - определяли унифицированным колориметрическим методом депротеинизации с фосфорно-вольфрамовым реактивом «АГАТ» ООО «АГАТ-Мед», Россия. Верхней границей нормы считали цифры 420 мкмоль/л для мужчин и 350 мкмоль/л для женщин.

20. Для оценки инсулинорезистентности измеряли концентрацию базального инсулина (определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов DRG, США на биохимическом анализаторе «Униплан», Россия), а также использовали косвенные методы, представляющие собой математические модели в виде различных индексов, характеризующих чувствительность тканей к инсулину [17]. Применяли расчетный индекс НОМА-IR, отношение ТГ к ХС ЛПВП и метаболический индекс (МИ) с использованием показателей углеводного и липидного спектра. На основании полученных результатов определяли наличие ИР при значении индекса НОМА-IR более 2 у.е., индекса соотношения ТГ к ХС ЛПВП более 1,37 у.е. и МИ равного или большего 7 у.е. [17].

21. Маркеры системного воспаления.

О степени выраженности хронического системного воспаления судили по концентрации высокочувствительного СРБ в сыворотке крови – определяли с помощью иммуноферментного метода на анализаторе Униплан (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) – референсные значения от 0 до 10 мг/л, а также по уровню ФНО- α в сыворотке крови - оценивали с помощью твердофазного

иммуноферментного анализа на плащечном автоматизированном фотометре Immunochem-2100, США (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) – референсные значения в сыворотке крови от 0 до 6 пг/мл.

22. Калий крови (электролитный обмен) определяли на биохимическом анализаторе «ABL 615/625», «Radiometer», Нидерланды. Нормой считали цифры от 3,4 до 5,4 ммоль/л.

23. Степень выраженности фиброза миокарда оценивали по уровню коллагена IV типа в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (Cloud-CloneCorp, США).

24. Показатели качества жизни (КЖ) оценивали с помощью опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) по 9 шкалам, отражающим физическое, социальное, эмоциональное функционирование человека, а также изменения состояния здоровья с последующим расчетом коэффициента КЖ, выражаемого в процентах.

25. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel 2010», «Statistica 10.0». Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Данные представлены в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me - медиана, $Q25$ и $Q75$ – 25 и 75 процентиля соответственно, для качественных величин – частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$. При наличии достоверных различий по критерию Краскела-Уоллиса проводили последующие апостериорные сравнения по Бонферрони-Данну. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. При сравнении двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену.

Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для выявления зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков использовали множественный регрессионный анализ. Объективность полученной регрессионной модели анализировали с помощью коэффициента множественной детерминации R^2 и визуальной оценки графиков. При изучении патогенетических особенностей АГ у больных с ожирением, СД 2 типа использовали пошаговый линейный дискриминантный анализ и канонический анализ.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПОЧЕК, ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ, ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1. Особенности клинического статуса пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: включено 320 больных АГ II- III стадий в возрасте 45-70 лет с недостигнутыми целевыми значениями АД. За 5-7 дней до рандомизации всем пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период»). При необходимости больные принимали короткодействующие антигипертензивные препараты. Пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, полу, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню офисного САД и ЧСС в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СД 2 типа. 1 группа представлена 102 пациентами с АГ без ожирения и СД 2 типа, 2 – 90 пациентами с АГ и ожирением, 3 – 96 пациентами с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, 4 – 32 пациентами с АГ и СД 2 типа без ожирения - таблица 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

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

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ+ ожирение без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Количество больных, n	102	90	96	32
Мужчины/ женщины, (%)	34,4/65,6	37,8/62,2	32,3/67,7	34,4/65,6
Возраст, лет	62,0 [55,0; 66,0]	62,0 [55,3; 65,8]	62,0 [58,0; 65,0]	63,0 [60,0; 66,0]
ИМТ, кг/м ²	26,7 ^{*,†} [25,4; 28,7]	32,9 ^{††} [31,1; 36,0]	34,7 ^{§§} [32,5; 37,5]	27,2 [25,9; 28,5]
ОТ, см	94,0 ^{*,†} [83,0; 100,0]	105,0 ^{††} [99,3; 111,8]	107,0 ^{§§} [102,0; 116,0]	93,5 [88,3; 99,3]
ОБ, см	102,0 ^{*,†} [99,0; 105,0]	115,0 ^{††} [110,0; 125,0]	116,0 ^{§§} [108,0; 122,0]	103,5 [98,0; 105,3]
ОТ/ОБ, у.е.	0,91 [0,82; 0,96]	0,91 [0,85; 0,99]	0,94 [0,88; 1,00]	0,91 [0,87; 0,96]

Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ/ОБ, %	51,2 ^{*,†,§}	73,7 ^{**}	86,3	71,9
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ, %	61,0 ^{*,†,§}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	90,6
Подкожный жир, %	30,7 ^{*,†} [26,0; 39,2]	45,1 ^{††} [39,3; 49,4]	44,7 ^{§§} [38,1; 50,0]	35,2 [27,0; 40,1]
Висцеральный жир, %	10,5 ^{*,†} [8,0; 13,0]	14,0 ^{††} [11,0; 16,0]	14,0 ^{§§} [13,0; 17,0]	9,5 [8,0; 11,0]
Количество больных с висцеральным ожирением, %	57,5 ^{*,†}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	50,0
Курящие, %	21,6	21,1	20,8	21,9
Наличие ХБП, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Длительность АГ, лет	12,0 [8,0; 19,0]	12,0 [7,0; 20,0]	15,0 [9,5; 20,0]	12,0 [7,0; 20,0]
Количество больных,	8,8 ^{†,§}	7,8 ^{**,††}	50,0	59,4

получающих статины, %				
Доза аторвастатина, мг/сутки	16,0 [11,0; 20,0]	15,8 [10,0; 20,0]	16,3 [10,0; 30,0]	16,1 [10,0; 24,0]
Длительность СД, лет	0 ^{†,§}	0 ^{**††}	7,0 [3,0; 10,0]	7,0 [4,5; 10,0]
Доза гликлазида МВ, мг/сутки	0 ^{†,§}	0 ^{**††}	81,3 [68,7; 93,9]	82,1 [65,0; 90,4]
Доза метформина, мг/сутки	0 ^{†,§}	0 ^{**††}	1212,5 [1068,5; 1358,0]	1241,7 [1036,4; 1374]
САД «офисное», мм рт. ст.	160 [150; 170]	160 [150; 170]	159 [150; 170]	160 [150; 164]
ДАД «офисное», мм рт. ст.	100 ^{†,§} [91; 103]	100 ^{**††} [94; 108]	93 [90; 100]	90 [83; 100]
ПАД «офисное», мм рт. ст.	60 ^{†,§} [50; 70]	60 [55; 70]	62 [60; 77]	70 [60; 75]
ЧСС, уд./мин.	70 [65; 75]	73 [64; 78]	70 [64; 76]	70 [65; 80]

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

Выявлены статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами: ИМТ был выше во 2 и 3 группах ($p \leq 0,001$).

ОТ и ОБ также достоверно больше были в группах больных с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группами лиц с «изолированной» АГ и АГ+СД без ожирения ($p \leq 0,001$). Отмечены более высокие значения соотношения ОТ/ОБ среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа, однако различия не достигли уровня достоверности.

Обращает на себя внимание высокий процент встречаемости лиц с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ, по показателю ОТ, а также по уровню висцерального жира во всех исследуемых группах. При этом процент больных с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении со 2, 3 и 4 группами. При оценке процента больных с абдоминальным ожирением по показателю ОТ отмечены достоверные различия между 1 и 2, 1 и 3 группами.

Обнаружены различия по уровню подкожного и висцерального жира: они были ниже в 1 и 4 группах в сравнении со 2 и 3 группами ($p \leq 0,001$ по обоим показателям). При этом не менее половины больных во всех группах имели висцеральное ожирение, несмотря на отсутствие ожирения по ИМТ в 1 и 4 группах: 57,5 vs 100,0 vs 100,0 vs 50,0% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно ($p \leq 0,001$).

Процент лиц, получающих статины, был достоверно выше среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа и АГ и СД 2 типа без ожирения, что

обусловлено соблюдением национальных рекомендаций и стандартов по ведению больных с СД 2 типа. Дозировка статинов среди лиц, их получающих, была сопоставима во всех 4 группах.

Пациенты с СД 2 типа (3 и 4 группы) также были сопоставимы по длительности его течения и дозировкам сахароснижающих препаратов.

Отмечены статистически значимые различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по уровню «офисного» ДАД ($p \leq 0,001$): более низкие значения ДАД характерны для больных с СД 2 типа. В связи с этим выявлено закономерное увеличение «офисного» ПАД у лиц 3 и 4 групп в сравнении с 1 и 2 группами ($p \leq 0,001$ в обоих сравнениях).

Проведенный корреляционный анализ во всех группах выявил достоверную связь между возрастом и сосудистым возрастом ($r=0,78$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,54$).

Отмечены статистически значимые взаимосвязи между ИМТ и ОТ ($r=0,79$), ОБ ($r=0,79$), выраженностью подкожного ($r=0,64$) и висцерального жира ($r=0,67$), уровнем лептина ($r=0,55$), СРБ ($r=0,44$), структурными параметрами почек: шириной ($r=0,49$), толщиной ($r=0,59$), уровнем САД_{аортальное} сутки ($r=0,30$), ПАД_{аортальное} сутки ($r=0,35$), ПАД_{аортальное} ночь ($r=0,30$).

Схожие, но большей силы корреляции обнаружены между ОТ и выраженностью висцерального жира ($r=0,73$, $p < 0,05$), концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($r=0,44$, $p < 0,05$), мочевой кислоты ($r=0,33$, $p < 0,05$), инсулина ($r=0,32$, $p < 0,05$), индексами, характеризующими инсулинорезистентность: НОМА-IR ($r=0,41$, $p < 0,05$), МИ ($r=0,40$, $p < 0,05$); VAI ($r=0,31$, $p < 0,05$), ATD ($r=0,33$, $p < 0,05$), вСРБ ($r=0,42$, $p < 0,05$), уровнем ЭТ-1 ($r=0,28$, $p < 0,05$) и метаболитов NO в сыворотке крови ($r=-0,28$, $p < 0,05$), структурными параметрами почек: длиной ($r=0,56$, $p < 0,05$), шириной ($r=0,63$, $p < 0,05$), толщиной ($r=0,70$, $p < 0,05$), паренхимой ($r=0,44$, $p < 0,05$), ЦЭК ($r=0,51$, $p < 0,05$); структурными и функциональными параметрами сердца: ТЗСЛЖ ($r=0,44$, $p < 0,05$), МЖП ($r=0,39$, $p < 0,05$), КСР ($r=0,34$, $p < 0,05$), КДР ($r=0,36$, $p < 0,05$),

ИММЛЖ ($r=0,35$, $p<0,05$), уровнем САД_{аортальное сутки} ($r=0,37$, $p<0,05$), ПАД_{аортальное сутки} ($r=0,33$, $p<0,05$), САД_{аортальное день} ($r=0,33$, $p<0,05$), САД_{аортальное ночь} ($r=0,32$, $p<0,05$).

Отмечены высокодостоверные корреляционные связи между ОБ и выраженностью подкожного жира ($r=0,63$), а также между ОБ и уровнем лептина ($r=0,71$), высокочувствительного СРБ ($r=0,37$).

Из всех обнаруженных взаимосвязей с соотношением ОТ/ОБ наиболее клинически и патогенетически важными являются корреляции с уровнем висцерального жира ($r=0,52$, $p<0,05$), концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($r=0,31$, $p<0,05$), уровнем адипонектина ($r=-0,34$, $p<0,05$), САД_{аортальное сутки} ($r=0,29$, $p<0,05$), САД_{аортальное день} ($r=0,34$, $p<0,05$).

Уровень подкожного жира тесно коррелировал с концентрацией инсулина в крови ($r=0,38$, $p<0,05$), индексами инсулинорезистентности: НОМА-IR ($r=0,33$, $p<0,05$), уровнем лептина ($r=0,86$, $p<0,05$), вСРБ ($r=0,40$, $p<0,05$). Выявлены высокодостоверные взаимосвязи уровня подкожного жира со шкалами, характеризующими качество жизни пациентов: физического здоровья ($r=-0,39$), боли ($r=-0,27$), жизнелюбия ($r=-0,22$), трансформированной шкалой ($r=-0,31$).

Во всех исследуемых группах отмечена взаимосвязь между уровнем висцерального жира и ОТ ($r=0,74$ vs $r=0,61$ vs $r=0,55$ vs $r=0,59$ в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно, $p<0,05$).

При этом среди больных с АГ без ожирения и СД 2 типа установлены статистически значимые корреляции между уровнем висцерального жира и ИМТ ($r=0,79$), концентрацией креатинина сыворотки ($r=0,50$), толщиной почки ($r=0,50$), ЧСС ($r=0,55$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,64$), показателями суточного мониторинга АД и ЦАД: САД_{день} ($r=0,52$), ИВ САД_{день} ($r=0,52$), ИВ САД_{ночь} ($r=0,57$), ИВ ДАД_{ночь} ($r=0,62$), вариабельностью САД_{ночь} ($r=0,58$), вариабельностью ДАД_{ночь} ($r=0,58$), САД_{аортальное сутки} ($r=0,57$), САД_{аортальное день} ($r=0,52$), САД_{аортальное ночь} ($r=0,57$).

В группе больных с АГ и ожирением без СД 2 типа выявлены достоверные взаимосвязи уровня висцерального жира и концентрации мочевой кислоты ($r=0,52$), адипонектина ($r=-0,80$), коллагена IV типа сыворотки ($r=0,92$), сосудистым возрастом ($r=0,58$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,72$), $Alx_{\text{аорта}} \text{ночь}$ ($r=0,55$), СИ ДАД_{аорта} ($r=-0,55$).

Среди лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения отмечены взаимосвязи между уровнем висцерального жира и толщиной почки ($r=0,62$), КДР ЛЖ ($r=0,51$), ИММЛЖ ($r=0,57$), временем изоволюметрического расслабления - IVRT ($r=0,57$), показателями суточного мониторирования АД и ЦАД: ДАД_{среднее} ($r=0,53$), ДАД_{аорта} сутки ($r=0,55$), САД_{аорта} ночь ($r=0,53$), ДАД_{аорта} ночь ($r=0,58$). Во всех случаях уровень достоверности при $p<0,05$.

При анализе корреляционных взаимоотношений факта курения и изучаемых параметров обнаружены статистически значимые связи с уровнем САД_{аорта} день ($r=0,53$) и СИ САД_{аорта} ($r=0,51$) в группе больных с «изолированной» АГ; с концентрацией адипонектина ($r=-0,57$), СРБ ($r=0,73$), ФНО- α ($r=0,86$), КИ ($r=-0,53$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,53$) в группе лиц с АГ и ожирением без СД 2 типа; с концентрацией адипонектина ($r=-0,97$), СРБ ($r=0,54$), ФНО- α ($r=0,65$), КИ ($r=-0,63$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,57$), коэффициентом вагосимпатического взаимодействия - $LF/HF_{\text{фон}}$ ($r=0,52$), $LF/HF_{\text{орто}}$ ($r=0,62$) в группе лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения. В группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа средней и высокой силы корреляций не выявлено.

В группах пациентов с «изолированной» АГ и АГ с ожирением и СД 2 типа не зафиксировано значимых взаимосвязей с длительностью АГ, в то время как в среди лиц с АГ и ожирением установлены достоверные корреляции между длительностью АГ и уровнем ПАД_{аортальное} ночь ($r=0,57$), ФНО- α ($r=0,50$), коллагеном IV типа ($r=0,79$), а в группе пациентов с АГ и СД 2 типа без ожирения – связи с концентрацией адипонектина ($r=-0,96$), $\beta 2$ -микроглобулинов в моче ($r=0,60$), толщиной почек ($r=-0,78$), КИ ($r=-0,96$),

показателем микроциркуляции М ($r=-0,63$), сосудистым возрастом ($r=0,55$), ВСАД_{день} ($r=0,56$) и СУП САД ($r=0,54$).

При проведении корреляционного анализа среди больных СД 2 типа отмечены взаимосвязи между длительностью СД и концентрацией лептина ($r=0,69$, $p<0,05$) в группе лиц с АГ и СД без ожирения. В группе лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа корреляций средней и высокой силы с длительностью СД не выявлено.

Уровень «офисного» САД не показал значимых корреляционных взаимодействий с изучаемыми параметрами в группе пациентов с «изолированной» АГ, в то время как в группе больных с АГ и ожирением обнаружены достоверные связи САД_{офисное} с концентрацией лептина ($r=0,96$), ФНО- α ($r=0,70$), КИ ($r=-0,50$), ПАДА_{аортальное сутки} ($r=0,53$); в группе лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа – с концентрацией ФНО- α ($r=0,60$), а в группе лиц с АГ, СД 2 типа без ожирения – с уровнем адипонектина ($r=-0,83$), ЧСС_{среднее} ($r=0,61$), САД_{ночь} ($r=0,51$), ИВ САД_{ночь} ($r=0,60$), САДА_{аортальное сутки} ($r=0,62$), САДА_{аортальное день} ($r=0,66$), САДА_{аортальное ночь} ($r=0,51$), ПАДА_{аортальное ночь} ($r=0,53$).

При анализе корреляционных отношений изучаемых показателей и «офисного» ДАД отмечены статистически значимые взаимоотношения с концентрацией β 2-микроглобулинов в моче ($r=0,61$) в 1 группе; с ФНО- α ($r=0,52$) и ДАД_{день} ($r=0,50$) – во 2 группе; с ДАД_{день} ($r=0,51$) и ДАДА_{аортальное ночь} ($r=0,55$) в 3 группе; концентрацией адипонектина ($r=-0,85$) и $Alx_{\text{аорта ночь}}$ ($r=0,53$) в 4 группе.

Уровень «офисного» ПАД показал наиболее тесные взаимосвязи с ИВ САД_{ночь} ($r=0,53$) – в 4 группе.

Среди лиц с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа не зафиксировано достоверных средней и высокой силы корреляций с «офисной» ЧСС, в то время как в группе лиц с АГ и ожирением отмечена связь этого показателя с ПАДА_{аортальное ночь} ($r=0,59$), а в группе больных с АГ и СД 2 типа без ожирения выявлены взаимодействия с сывороточной концентрацией

ЭТ-1 ($r=0,56$), уровнем NO в моче ($r=-0,62$), лептина ($r=0,70$), САД_{аортальное} сутки ($r=0,58$), САД_{аортальное} день ($r=0,50$), САД_{аортальное} ночь ($r=0,52$), Alx_{аорта} ночь ($r=0,62$).

3.2. Особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При оценке структурно-функциональных параметров сердца (таблица 3.2.1) группы были сопоставимы по ФВ, характеризующей систолическую функцию сердца. Установлены корреляции между ФВ и концентрацией ФНО- α сыворотки ($r=-0,55$, $p<0,05$), КСР ($r=-0,55$, $p<0,05$) в группе лиц с «изолированной» АГ; между ФВ и уровнем ФНО- α ($r=-0,73$, $p<0,05$), коллагена IV типа ($r=-0,89$, $p<0,05$), КСР ($r=-0,61$, $p<0,05$), ДАД_{аортальное} ночь ($r=-0,55$, $p<0,05$), Alx_{аорта} ночь ($r=-0,60$, $p<0,05$), СИ САД_{аорта} ($r=0,69$, $p<0,05$), СИ ДАД_{аорта} ($r=0,71$, $p<0,05$) в группе лиц с АГ и ожирением; между ФВ и КСР ($r=-0,78$, $p<0,05$), КДР ($r=-0,52$, $p<0,05$) в группе лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа; между ФВ и Alx_{аорта} сутки ($r=-0,51$, $p<0,05$) в группе лиц с АГ, СД 2 типа без ожирения.

ТЗСЛЖ была достоверно выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными с АГ, СД 2 типа без ожирения (1,10 [1,00; 1,15] vs 1,00 [1,00; 1,10] см соответственно). Толщина МЖП и КДР были закономерно больше в 3 группе в сравнении с 1 (1,10 [1,00; 1,20] vs 1,0 [1,0; 1,05] см ($p=0,024$) и 5,1 [4,8; 5,3] vs 4,9 [4,6; 5,1] см ($p=0,015$) соответственно). Интегральный показатель, характеризующий структуру сердца - ИММЛЖ – увеличивался по мере присоединения ожирения и СД 2 типа и был статистически значимо выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа по сравнению с группой лиц с «изолированной» АГ (107,5 [92,5; 125,6] vs 96,0 [85,1; 106,1] г/м² соответственно). Определены достоверные корреляционные зависимости между ИММЛЖ и ОТ ($r=0,56$), концентрацией адипонектина ($r=-0,59$), САД_{аортальное} сутки ($r=0,65$), САД_{аортальное} день ($r=0,51$) в 1 группе; между

ИММЛЖ и уровнем коллагена IV типа в крови ($r=0,78$) во 2 группе; между ИММЛЖ и ОТ ($r=0,50$), уровнем висцерального жира ($r=0,57$), глюкозы ($r=0,57$), адипонектина ($r=-0,52$), шириной почек ($r=0,50$) и толщиной почек ($r=0,52$), IVRT ($r=0,68$) в 4 группе пациентов.

Процент лиц с ГЛЖ достоверно выше во 2, 3 и 4 группах по сравнению с 1 группой, а также в 3 группе в сравнении со 2 и 4. Типы ремоделирования сердца в изучаемых группах представлены на рисунке 3.2.1.

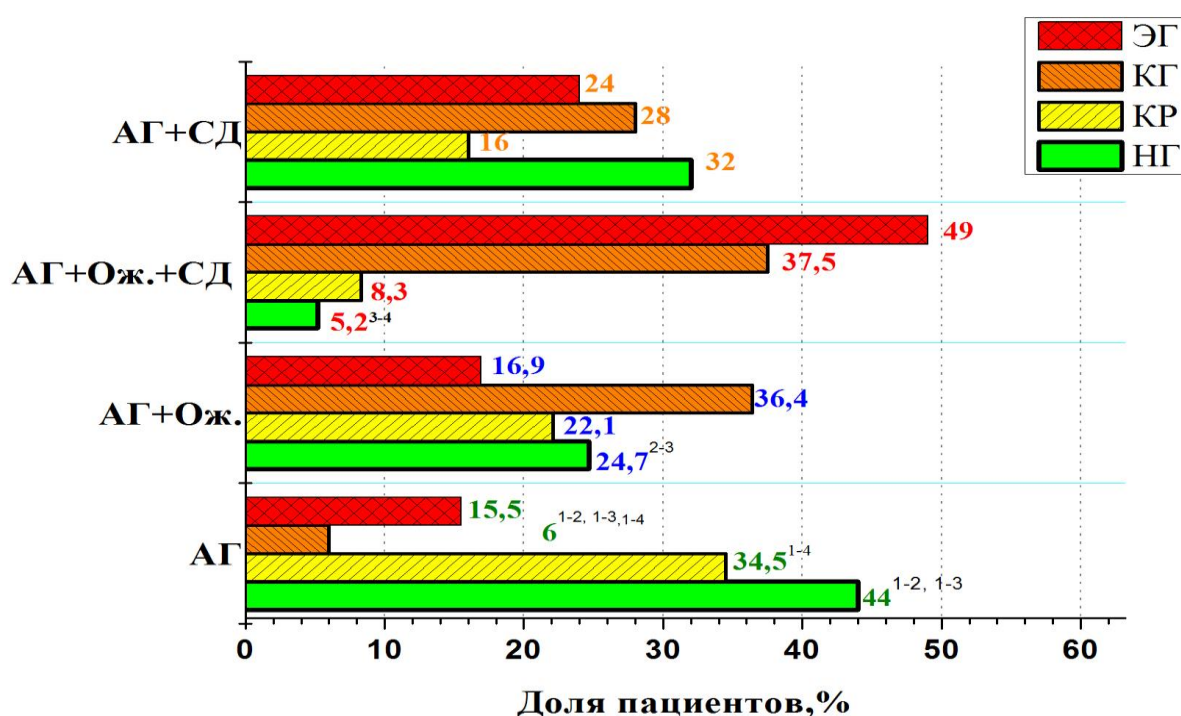


Рисунок 3.2.1. Типы ремоделирования сердца в изучаемых группах.

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

Изучаемые группы были сопоставимы по основным параметрам, характеризующим диастолическую функцию сердца. Однако процент лиц с нормальной диастолической функцией был статистически значимо ниже во всех группах в сравнении с группой больных с «изолированной» АГ, а также в 3 группе в сравнении со 2 – рисунок 3.2.2.

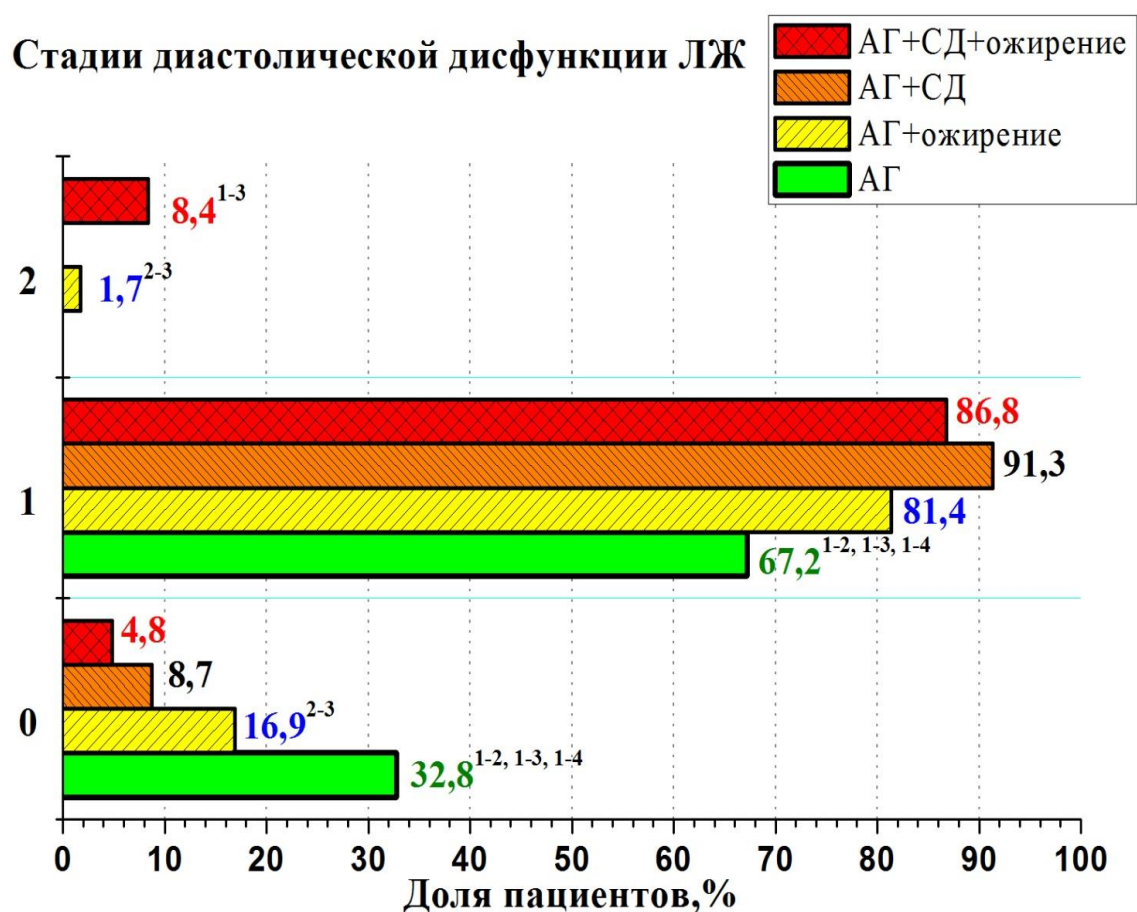


Рисунок 3.2.2. Стадии диастолической дисфункции ЛЖ в изучаемых группах.

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

Корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между соотношением Е/А и ОТ ($r=-0,55$), величиной сосудистого возраста ($r=-0,59$) среди лиц с «изолированной» АГ; между соотношением Е/А и уровнем адипонектина ($r=0,84$), ДАД_{аортальное сутки} ($r=-0,56$), ДАД_{аортальное день} ($r=-0,56$) среди больных с АГ и ожирением; между соотношением Е/А и толщиной почек ($r=-0,67$), ПАД_{аортальное день} ($r=-0,53$), ПАД_{аортальное ночь} ($r=-0,64$), СИ САД_{аорта} ($r=0,62$), СИ ДАД_{аорта} ($r=0,52$) среди больных с АГ и СД 2 типа без ожирения.

Таблица 3.2.1.

**Структурно-функциональные параметры сердца больных,
включенных в исследование (Me [25%;75%])**

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
ФВ, %	63 [57; 67]	60 [58; 67]	62 [56; 66]	61 [55; 65]
ТЗСЛЖ, см	1,00 [1,00; 1,05]	1,10 ^{††} [1,00; 1,20]	1,10 ^{§§} [1,00; 1,15]	1,00 [1,00; 1,10]
МЖП, см	1,0 [†] [1,0; 1,05]	1,05 [1,00; 1,20]	1,10 [1,00; 1,20]	1,0 [1,0; 1,20]
КСР, см	3,3 [3,0; 3,6]	3,3 [3,0; 3,6]	3,4 [3,0; 3,7]	3,3 [3,0; 3,7]
КДР, см	4,9 [†] [4,6; 5,1]	5,0 [4,8; 5,3]	5,1 [4,8; 5,3]	4,9 [4,6; 5,4]
ИММЛЖ, г/м ²	96,0 [†] [85,1; 106,1]	98,6 [82,5; 118,5]	107,5 [97,5; 125,6]	101,4 [80,8; 122,5]
ОТС, %	0,42 [0,39; 0,45]	0,44 [0,40; 0,46]	0,43 [0,41; 0,46]	0,40 [0,38; 0,46]
DT, мс	220,0 [195,0; 260,0]	220,0 [200,0; 260,0]	220,0 [190,0; 250,0]	223,0 [200,0; 258,0]
IVRT, мс	120,0 [100,0; 140,0]	110,0 [100,0; 140,0]	120,0 [100,0; 140,0]	120,0 [103,0; 140,0]
Дельта S, %	34	32	34	34

	[30; 38]	[31; 36]	[29; 37]	[31; 38]
Е/А, у.е.	0,85 [0,73; 1,31]	0,78 [0,70; 1,19]	0,82 [0,73; 1,24]	0,80 [0,71; 0,97]
ГЛЖ, %	21,5 ^{*,†,§}	53,3 ^{**}	86,5 ^{§§}	52,0

Примечание: *- достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, **- достоверность различий между 2 и 3 группами, ††- достоверность различий между 2 и 4 группами, §§- достоверность различий между 3 и 4 группами.

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

3.3. Особенности показателей вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При изучении показателей ВРС у пациентов всех групп выявлен сопоставимо высокий процент встречаемости лиц со снижением $SDNN_{фон} < 50$ мс: 71,2 vs 74,5 vs 70,2 vs 70,4% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно – таблица 3.3.1.

Таблица 3.3.1.

Показатели вариабельности сердечного ритма больных, включенных в исследование (Me [25%; 75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
SDNN фон, мс	38,0 [25,9; 59,8]	40,0 [29,0; 52,0]	34,0 [23,0; 55,0]	36,0 [25,5; 53,0]
SDNN фон <50 мс, %	71,2	74,5	70,2	70,4
TP фон, мс ² *1000	1972,7 [†] [956,5; 6304,5]	2235,0** [1080,3; 8188,3]	913,0 [412,5; 1652,5]	1161,0 [693,0; 2394,0]
LF/HF фон, у.е.	1,01 [0,62; 1,91]	1,02 [0,72; 1,89]	0,94 [0,60; 1,79]	0,94 [0,61; 1,99]
VLF, %	20,4 [11,0; 33,8]	14,7 [9,3; 23,9]	17,1 [11,5; 23,2]	13,8 [10,7; 18,1]
LF, %	26,5 [15,8; 35,3]	24,6 [13,1; 36,6]	27,9 [20,3; 38,4]	32,8 [25,7; 37,1]
HF, %	21,5 [†] [7,7; 35,6]	23,9 [12,7; 34,3]	29,1 [16,6; 45,7]	32,9 [17,4; 43,8]

ИН, ед.	96,8 [†] [29,0; 211,0]	66,6** [22,2; 208,2]	162,7 [100,6; 336,8]	130,6 [81,6; 476,0]
CV, %	3,81 [3,08; 5,83]	3,93 [2,83; 4,99]	3,57 [2,50; 5,73]	5,16 [2,62; 7,41]
SDNN _{орто} , мс	41,0 [28,0; 56,3]	35,0 [23,5; 53,5]	36,5 [22,0; 59,5]	30,5 [19,0; 50,8]
SDNN _{орто} <50 мс, %	71,2 [§]	69,8 ^{††}	67,9 ^{§§}	90,0
TP _{орто} , мс ² *1000	1880,5 [†] [978,8; 7227,2]	1029,0 [497,5; 2140,0]	1126,0 [445,3; 2131,8]	1263,0 [384,0; 2280,5]
LF/HF _{орто} , у.е.	1,92 [1,28; 2,20]	1,63 [0,90; 2,87]	1,55 [0,78; 3,58]	1,35 [0,80; 3,95]
VLF _{орто} , %	22,1 [15,6; 31,4]	17,9 [14,3; 22,7]	14,8 [10,9; 22,8]	17,1 [10,9; 30,0]
LF _{орто} , %	28,7 [18,9; 38,0]	27,6 [19,9; 39,6]	29,8 [16,9; 38,9]	28,2 [14,0; 35,4]
HF _{орто} , %	9,6 [6,5; 19,5]	18,7 [9,9; 34,5]	24,4 [6,2; 40,6]	12,3 [4,5; 42,5]
ИН _{орто} , ед.	104,8 ^{†,§} [28,3; 208,4]	225,9 [85,9; 353,3]	265,3 [110,1; 518,2]	347,3 [198,2; 671,8]
CV _{орто} , %	4,46 [3,24; 5,46]	3,78 [2,88; 5,00]	4,00 [2,89; 6,12]	3,74 [2,55; 5,60]
ИН2/ИН1, у.е.	1,26 [0,66; 2,73]	1,37 [0,90; 2,19]	1,20 [0,60; 2,61]	2,47 [1,05; 4,35]
K30:15, у.е.	1,36 [1,24; 2,12]	1,26 [1,18; 1,69]	1,34 [1,18; 2,15]	1,26 [1,16; 1,97]
K30:15<1,2, %	15,2 ^{*,§}	30,3	30,7	30,0

	26,0	20,8	25,5	20,8
Кр, %	[19,0; 52,8]	[15,3; 40,7]	[15,5; 53,6]	[14,0; 49,2]
Кр<30 %, % больных	57,6	66,7	58,7	61,0

Примечание: *- достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, **- достоверность различий между 2 и 3 группами, ††- достоверность различий между 2 и 4 группами, §§- достоверность различий между 3 и 4 группами.

Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимые взаимосвязи между $SDNN_{фон}$ и параметрами ЦАД: САД_{аортальное} сутки ($r=-0,55$ в 1 группе и $r=-0,69$ во 2 группе); АІх_{аорта} сутки ($r=-0,61$), САД_{аортальное} день ($r=-0,61$), АІх_{аорта} ночь ($r=-0,67$) в 1 группе; ПАД_{аортальное} сутки ($r=-0,78$), САД_{аортальное} ночь ($r=-0,53$), ДАД_{аортальное} ночь ($r=-0,85$) во 2 группе). В группах больных с АГ и ожирением выявлена связь $SDNN_{фон}$ и концентрацией ФНО- α ($r=-0,93$ во 2 группе и $r=-0,58$ в 3 группе). Среди лиц с АГ и СД 2 типа независимо от наличия или отсутствия ожирения установлена корреляция $SDNN_{фон}$ с суммарной мощностью спектра $TP_{фон}$: $r=0,70$ в 3 и 4 группах ($p<0,05$).

Параметр $TP_{фон}$ был достоверно ниже в группе пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группами пациентов с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением (913,0 [412,5; 1652,5] vs 1972,7 [956,5; 6304,5] и 2235,0 [1080,3; 8188,3] $мс^2 \cdot 1000$ соответственно). Отмечены корреляционные взаимоотношения между $TP_{фон}$ и АІх_{аорта} сутки ($r=-0,70$), АІх_{аорта} день ($r=-0,61$), АІх_{аорта} ночь ($r=-0,71$), СИ САД_{аорта} ($r=-0,62$), СИ ДАД_{аорта} ($r=-0,83$) в 1 группе; между $TP_{фон}$ и СКФ ($r=0,57$), САД_{аортальное} сутки ($r=-0,60$), ПАД_{аортальное} сутки ($r=-0,83$), ДАД_{аортальное} ночь ($r=-0,69$) во 2 группе; между $TP_{фон}$ и АІх_{аорта} день ($r=-0,51$), ИН_{фон} ($r=-0,57$) в 4 группе ($p<0,05$ во всех случаях).

Процент колебаний волн HF был выше среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ (29,1 [16,6; 45,7] vs 21,5 [7,7; 35,6] % соответственно, $p_{1-3} = 0,0284$).

ИН регуляторных систем при фоновой записи был статистически значимо больше у больных 3 группы в сравнении с 1 и 2 группами (162,7 [100,6; 336,8] vs 96,8 [29,0; 211,0] и 66,6 [22,2; 208,2] ед. соответственно). При проведении ортостатической пробы ИН был достоверно ниже у лиц с «изолированной» АГ в сравнении и с лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа, и лицами с АГ и СД 2 типа без ожирения (104,8 [28,3; 208,4] vs 265,3 [110,1; 518,2] и 347,3 [198,2; 671,8] соответственно). Выявлены тесные связи между $ИН_{фон}$ и $САД_{аортальное\ сутки}$ ($r=0,61$), $САД_{аортальное\ день}$ ($r=0,66$) среди лиц с «изолированной» АГ; между $ИН_{фон}$ и $САД_{аортальное\ сутки}$ ($r=0,50$), $ПАД_{аортальное\ сутки}$ ($r=0,67$), $Alx_{аорта\ сутки}$ ($r=0,52$), $Alx_{аорта\ ночь}$ ($r=0,62$) и шкалой психического здоровья ($r=-0,51$) среди лиц с АГ и ожирением; между $ИН_{фон}$ и концентрацией лептина сыворотки ($r=0,94$), а также КИ ($r=-0,53$) среди лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения ($p<0,05$ во всех случаях).

При проведении активной ортостатической пробы патологический коэффициент К30:15 (менее 1,2 у.е.) реже встречался у больных 1 группы в сравнении с группами лиц с АГ и ожирением, а также АГ, ожирением и СД 2 типа (15,2 vs 30,3 vs 30,7% соответственно).

3.4. Особенности структурно-функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При анализе результатов оценки структурных параметров почек выявлены достоверные различия между 1 и 3 группами по длине (106,0 [100,3; 109,0] vs 114,0 [106,3; 120,3] мм), ширине (54,0 [49,3; 57,0] vs 59,0 [57,5; 63,5] мм), а также по толщине почек между 1 группой в сравнении со 2 и 3 группами (46,5 [44,3; 50,0] vs 53,0 [50,0; 54,5] и 53,0 [50,0; 58,0] мм соответственно). Патологический бугристый контур почек статистически значимо чаще

встречался в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа по сравнению с группами лиц с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением – таблица 3.4.1.

Таблица 3.4.1.

**Структурные параметры почек больных, включенных в
исследование (Ме [25%;75%])**

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Длина ПП, мм	106,0 [†] [100,3; 109,0]	108,0 [104,3; 114,0]	114,0 [106,3; 120,3]	97,0 [95,5; 110,5]
Ширина ПП, мм	54,0 [†] [49,3; 57,0]	57,5 [51,0; 61,0]	59,0 [57,5; 63,5]	52,5 [49,0; 57,5]
Толщина ПП, мм	46,5 ^{*,†} [44,3; 50,0]	53,0 ^{††} [50,0; 54,5]	53,0 ^{§§} [50,0; 58,0]	37,0 [36,0; 41,5]
Границы ПП:				
Четкие, % больных	100,0	100,0	100,0	100,0
Нечеткие, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0
Контур ПП:				
Ровный, % больных	82,0 [†]	88,2 ^{**}	65,4	83,3
Бугристый, % больных	18,0 [†]	11,8 ^{**}	34,6	16,7
Объем паренхимы ПП:				

Сохранен, % больных	86,0 [§]	76,5 ^{**,††}	88,5 ^{§§}	50,0
Снижен, % больных	10,0 [§]	17,6 ^{††}	11,5 ^{§§}	50,0
Повышен, % больных	4,0 [†]	5,9 ^{**}	0,0	0,0
Паренхима ПП, мм	18,0 [†] [17,0; 21,0]	18,0 [15,6; 20,0]	20,5 [19,3; 22,0]	16,0 [15,0; 20,0]
ЦЭК ПП, мм	9,0 [*] [9,0; 11,0]	10,0 [7,9; 11,0]	10,0 [10,0; 11,0]	11,0 [10,5; 11,0]
КИ ПП, у.е.	2,00 [1,76; 2,10]	1,67 [1,35; 1,85]	2,00 ^{§§} [1,82; 2,28]	1,36 [1,34; 1,49]
Структура паренхимы ПП:				
Однородна, % больных	58,0 [†]	58,8 ^{**}	16,0 ^{§§}	50,0
Однородна с умеренными диффузными нарушениями , % больных	42,0 [†]	41,2 ^{**}	80,0 ^{§§}	50,0
Однородна с выраженным и диффузными нарушениями , % больных	0,0 [†]	0,0	4,0	0,0
Эхогенность паренхимы ПП:				
Обычная, % больных	70,0 ^{†,§}	67,6 ^{**}	18,2 ^{§§}	0,0

Умеренно повышенная, % больных	24,0 ^{†,§}	26,5 ^{**,*††}	68,2 ^{§§}	100,0
Смешанная, % больных	6,0	5,9	13,6 ^{§§}	0,0
Умеренно пониженная, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0
Паранефраль ная клетчатка ПП– без особенностей , % больных	100,0	100,0	100,0	100,0
Расширение ч.лс. ПП:				
Нет, % больных	96,0	97,1	96,2	95,8
Да, % больных	4,0	2,9	3,8	4,2
Наличие эхопозитивных образований ПП:				
Нет, % больных	84,0	85,3	84,6	83,3
Да, % больных	16,0	14,7	15,4	16,7
Наличие кист ПП:				
Нет, % больных	86,0	85,3	84,6	83,3
Да, % больных	14,0	14,7	15,4	16,7
Длина ЛП,	109,0 [†]	111,0 [107,0;	116,0 [108,5;	107,0

мм	[100,0; 114,8]	113,8]	124,0]	[101,0; 107,8]
Ширина ЛП, мм	53,0 ^{*,†} [49,3; 57,8]	57,0 [54,0; 59,8]	59,0 ^{§§} [56,5; 61,5]	49,0 [48,3; 55,0]
Толщина ЛП, мм	48,0 ^{*,†} [44,0; 50,0]	52,0 [50,0; 53,5]	52,5 [51,0; 58,5]	46,0 [45,0; 47,8]
Границы ЛП:				
Четкие, % больных	100,0	100,0	100,0	100,0
Нечеткие, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0
Контур ЛП:				
Ровный, % больных	82,0 [†]	79,4 ^{**}	64,0 ^{§§}	83,3
Бугристый, % больных	18,0 [†]	20,6 ^{**}	36,0 ^{§§}	16,7
Объем паренхимы ЛП:				
Сохранен, % больных	84,0 [§]	76,8 ^{††}	82,6 ^{§§}	50,0
Снижен, % больных	14,0 [§]	17,3 ^{††}	17,4 ^{§§}	50,0
Повышен, % больных	2,0	5,9 ^{**}	0,0	0,0
Паренхима ЛП, мм	18,0 [17,0; 20,0]	20,0 [18,0; 21,0]	20,0 [17,0; 22,0]	18,0 [18,0; 18,8]
ЦЭК ЛП, мм	10,0 [9,0; 11,0]	11,0 [10,0; 11,8]	10,0 [9,0; 10,0]	9,5 [9,0; 10,0]
КИ ЛП, у.е.	2,00 [1,70; 2,11]	1,81 [1,50; 2,20]	2,00 [1,89; 2,20]	1,80 [1,77; 1,88]

Структура паренхимы ЛП:				
Однородна, % больных	38,0	26,5	29,2	33,3
Однородна с умеренными диффузными нарушениями , % больных	62,0	70,6	66,8	66,7
Однородна с выраженным и диффузными нарушениями , % больных	0,0 [†]	2,9	4,2	0,0
Эхогенность паренхимы ЛП:				
Обычная, % больных	64,0 ^{†,§}	55,9 ^{**,††}	9,5	0,0
Умеренно повышенная, % больных	32,0 ^{†,§}	26,5 ^{**,††}	71,5 ^{§§}	100,0
Смешанная, % больных	2,0 ^{*,†}	8,8 ^{**}	19,0 ^{§§}	0,0
Умеренно пониженная, % больных	2,0 [*]	8,8 ^{**}	0,0	0,0
Паранефраль ная клетчатка ЛП — без особенностей	100,0	100,0	100,0	100,0

, % больных					
Расширение ч.лс. ЛП:					
Нет,	%	96,0			
больных			94,1	96,2	95,8
Да,	%	4,0			
больных			5,9	3,8	4,2
Наличие эхопозитивных образований ЛП:					
Нет,	%	86,0			
больных			82,4	84,6	83,3
Да,	%	14,0			
больных			17,6	15,4	16,7
Наличие кист ЛП:					
Нет,	%	92,0			
больных			91,2	92,3	91,6
Да,	%	8,0			
больных			8,8	7,7	8,4

Примечание: ПП – правая почка, ЛП – левая почка, *- достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, **- достоверность различий между 2 и 3 группами, ††- достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Обращает на себя внимание снижение объема паренхимы среди пациентов с АГ, СД 2 типа без ожирения в сравнении со всеми остальными исследуемыми группами – таблица 3.4.1 ($p < 0,001$ при всех попарных сравнениях).

Корреляционный анализ обнаружил наличие тесных взаимосвязей между КИ и соотношением ОТ/ОБ ($r = -0,52$), САД_{аортальное} ночью ($r = -0,64$) в 1 группе; КИ и концентрацией СРБ ($r = -0,55$), индексом дыхательной пробы - ИДП ($r = -0,63$),

САД_{аортальное сутки} ($r=-0,51$), ДАД_{аортальное день} ($r=-0,54$) во 2 группе; КИ и уровнем коллагена IV типа ($r=-0,53$) в 3 группе; КИ и концентрацией глюкозы крови натощак ($r=-0,76$), мочевой кислоты ($r=-0,75$), ОХС ($r=-0,73$), ХС ЛПНП ($r=-0,63$), ТГ ($r=-0,93$), МИ ($r=-0,95$), СРБ ($r=-0,95$), АУ/Кр. мочи ($r=-0,94$), М ($r=0,66$), LF/HF ($r=-0,83$), ИН ($r=-0,53$), ИВ ДАД_{ночь} ($r=-0,88$), вариабельностью САД_{сутки} ($r=-0,50$), вариабельностью ДАД_{сутки} ($r=-0,61$) в 4 группе пациентов ($p<0,05$ во всех случаях).

Среди больных с АГ, ожирением, СД 2 типа достоверно ниже процент лиц с однородной структурой паренхимы в сравнении с больными с «изолированной» АГ, АГ и ожирением, АГ, ожирением и СД 2 типа (16,0 vs 58,0 vs 58,8 vs 50,0% соответственно). Эхогенность паренхимы была не изменена лишь у 18,2% больных с АГ, ожирением и СД 2 типа против 70% лиц с «изолированной» АГ и 67,6% лиц с АГ и ожирением ($p<0,001$ во всех случаях). Следует отметить, что среди пациентов с АГ и СД 2 типа без ожирения не встречались лица с обычной эхогенностью паренхимы почек - таблица 3.4.1.

Группы были сопоставимы по частоте встречаемости расширения ч.л.с., эхопозитивных и анэхогенных образований обеих почек.

При оценке функционального состояния почек - таблица 3.4.2 - обнаружены достоверные различия по СКФ между 1 и 3 (70,0 [62,8; 88,0] vs 62,5 [54,8; 70,3] мл/мин/1,73 м²), а также 2 и 3 группами (70,6 [60,0; 86,0] vs 62,5 [54,8; 70,3] мл/мин/1,73 м²): клубочковая фильтрация была более выражено снижена у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа. Установлены статистически значимые корреляционные взаимоотношения между величиной СКФ и уровнем лептина ($r=-0,57$) среди лиц с «изолированной» АГ; СКФ и концентрацией HbA1C ($r=-0,64$), адипонектина ($r=0,60$), СРБ ($r=-0,74$), ТР ($r=0,57$), HF ($r=-0,51$) среди лиц с АГ и ожирением; СКФ и ФНО- α ($r=-0,61$) среди лиц с АГ, СД 2 типа без ожирения.

Таблица 3.4.2.

**Функциональные параметры почек больных, включенных в
исследование (Ме [25%;75%])**

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Креатинин крови, мкмоль/л	87,6 [76,7; 101,0]	88,5 [72,0; 99,5]	94,4 [82,5; 103,4]	83,2 [76,5; 101,7]
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	70,0 [†] [62,8; 88,0]	70,6** [60,0; 86,0]	62,5 [54,8; 70,3]	64,0 [58,0; 74,0]
Стадия ХБП по СКФ:				
С1, % больных	22,0 [†]	22,1**	3,1	9,6
С2, % больных	59,0	55,8	55,2	51,6
С3а, % больных	19,0 [†]	22,1**	36,5	32,3
С3б, % больных	0,0 ^{†,§}	0,0**,††	5,2	6,5
ПУ/Кр мг/г	394,0 [193,6; 658,1]	342,9 [244,8; 573,3]	395,4 [155,9; 844,4]	327,3 [148,8; 578,5]
АУ/Кр. мг/г	21,3 ^{†,§} [7,2; 64,6]	53,2**,†† [13,0; 131,3]	223,4 [99,4; 318,2]	217,9 [88,9; 397,4]
Удельный вес, г/мл	1,018 [1013; 1023]	1,020** [1017; 1025]	1,015 [1010; 1020]	1,015 [1006; 1028]
Удельный вес<1,018 г/мл, % больных	36,4 ^{†,§}	28,8**,††	53,8	57,1

β2- микроглобулины, мкг/мл	0,26 [0,10; 0,52]	0,32 [0,17; 0,65]	0,34 [0,12; 0,59]	0,34 [0,12; 0,59]
Глюкозурия, % больных	0,0 [†]	0,0**	5,3	0,0

Примечание: * - достоверность различий между 1 и 2 группами, † - достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, †† - достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

При анализе распределения пациентов по стадиям ХБП согласно величине СКФ процент лиц с клинически значимым снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² был выше среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ (41,7 vs 19,0%, p < 0,001), АГ и ожирением (41,7 vs 22,1%, p < 0,001) – рисунок 3.4.1.

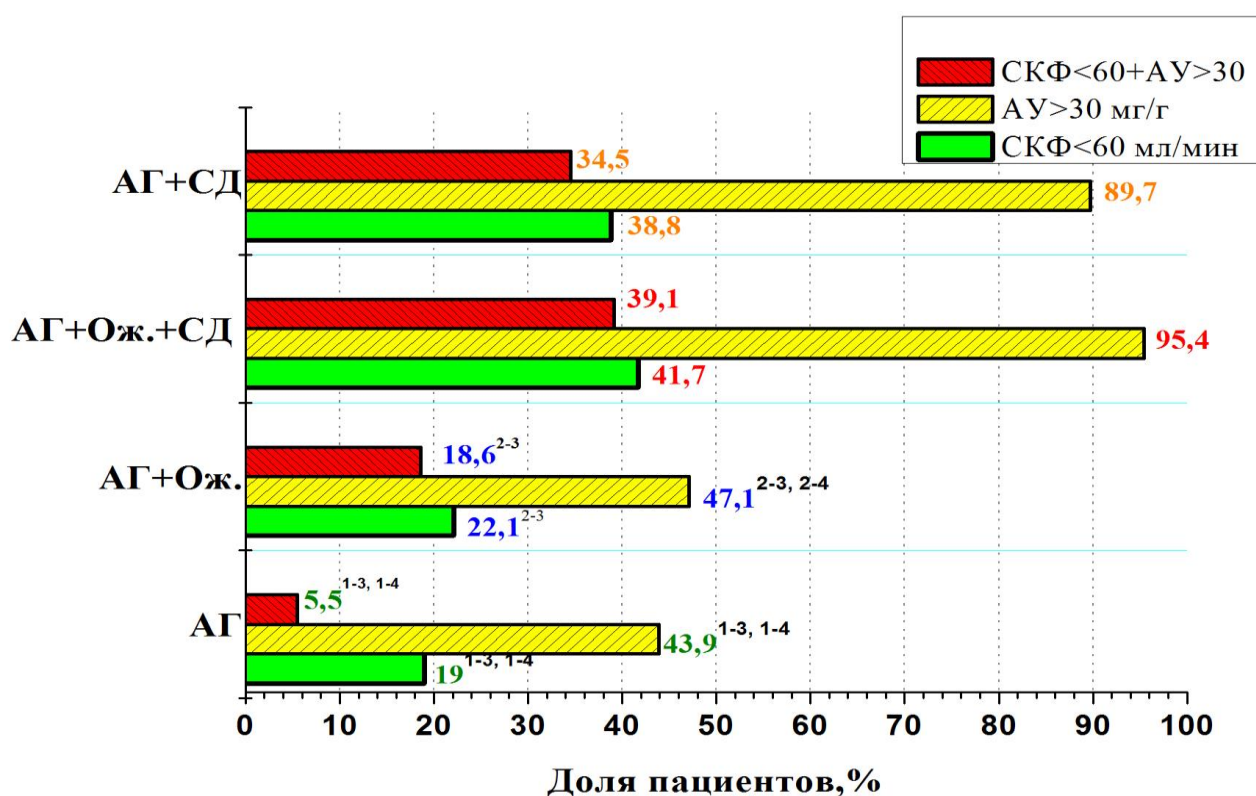


Рисунок 3.4.1. Клубочковая функция почек в изучаемых группах.

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

Следует отметить высокий процент лиц с АУ/Кр.>30 мг/г во всех исследуемых группах. Однако он был достоверно ниже в 1 группе в сравнении с 3 и 4 группами (43,9 vs 95,4 и 89,7% соответственно) и во 2 группе в сравнении с 3 и 4 группами (47,1 vs 95,4 и 89,7% соответственно).

По мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа выявлен выраженный рост АУ – рисунок 3.4.2. Различия по этому показателю достигли уровня статистической значимости между 1 и 3 (21,3 [7,2; 64,6] vs 223,4 [99,4; 318,2]), 1 и 4 (21,3 [7,2; 64,6] vs 217,9 [88,9; 397,4]), а также 2 и 3 (53,2 [13,0; 131,3] vs 223,4 [99,4; 318,2]), 2 и 4 (53,2 [13,0; 131,3] vs 217,9 [88,9; 397,4]) группами (во всех случаях $p<0,001$).

Тест Краскела-Уоллиса: $p<0,001$

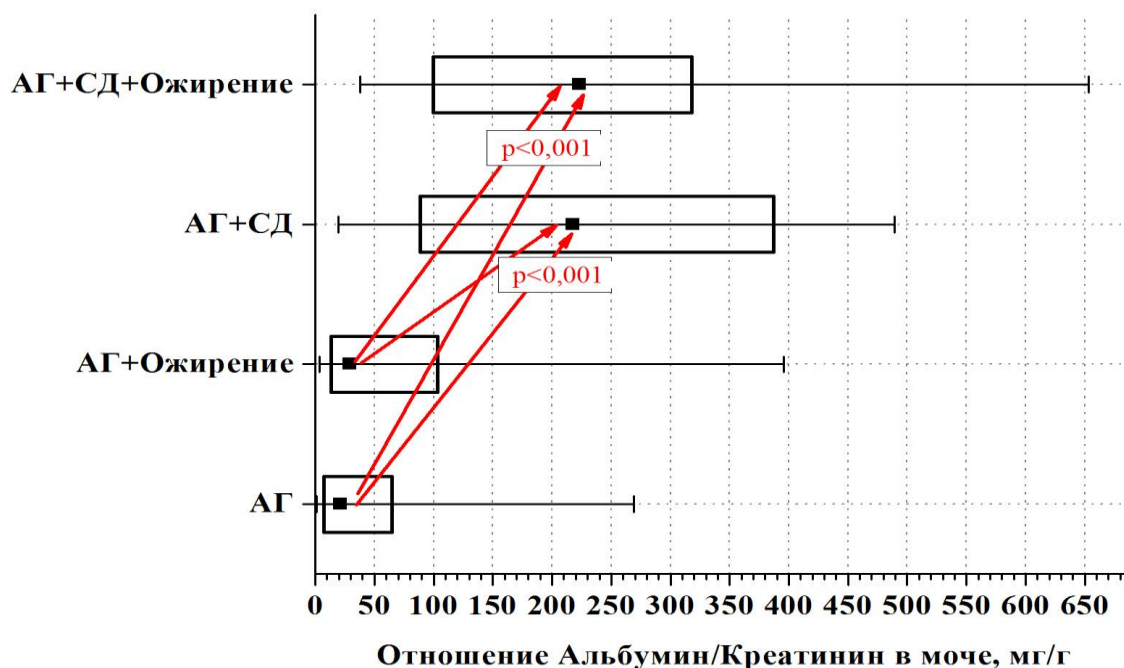


Рисунок 3.4.2. Распределение исследуемых пациентов по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи.

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

Обнаружены корреляции между АУ/Кр. мочи и КИ ($r=-0,58$ в группе больных с «изолированной» АГ и $r=-0,62$ в группе больных с АГ и ожирением); АУ/Кр. мочи и ДАД_{среднее} ($r=0,54$), вариабельностью ДАД_{ночь} ($r=0,50$) в группе больных с АГ и ожирением; АУ/Кр. мочи и ПАД_{среднее} ($r=0,65$), САД_{день} ($r=0,58$), ПАД_{аортальное сутки} ($r=0,64$), САД_{аортальное день} ($r=0,52$) в группе больных с АГ, СД 2 типа без ожирения ($p<0,05$ во всех случаях). Также зафиксированы достоверные связи между уровнями ПУ и HbA1C ($r=0,55$), лептина ($r=0,63$) среди пациентов 1 группы; ПУ и ЭТ-1 сыворотки ($r=0,57$), коллагена IV типа ($r=0,85$) среди пациентов 2 группы; ПУ и лептином ($r=0,93$), ФНО- α ($r=0,70$), СРБ ($r=0,76$), КИ ($r=-0,61$), КСР ($r=0,53$), ВДАД_{сутки} ($r=0,57$) и ВДАД_{ночь} ($r=0,60$) среди пациентов 4 группы.

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

*Полученные данные регрессионного анализа в группе пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа указывают на связь СКФ с показателями жирового обмена (СКФ=190,9+2,82*адипонектин-2,45*висцеральный жир-4,03*ИМТ; скорректированный $R^2=0,27$, $p=0,028$; СКФ=79,47-0,28*лептин+0,02*адипонектин; скорректированный $R^2=0,32$, $p=0,048$), микроциркуляции (СКФ=41,31+0,68*М-0,14*Аэ./СКО; скорректированный $R^2=0,26$, $p=0,040$); ЦАД (СКФ=39,3-0,80*Алх_{аорта день}+0,43*ДАД_{аорта ночь}+0,81*СИ САД_{аорта}+0,40*Алх_{аорта ночь}-0,43*СИ ДАД_{аорта}; скорректированный $R^2=0,28$, $p<0,001$), липидного обмена (СКФ=71,52-7,88*ХС ЛПОНП; скорректированный $R^2=0,25$, $p=0,02$), а также на наличие взаимоотношений между соотношением АУ/Кр. мочи и параметрами ЦАД (АУ/Кр.*

$мочи = 91,90 + 14,60 * Alx_{аорта\ ночью} - 12,72 * Alx_{аорта\ день}$; скорректированный $R^2 = 0,29$, $p = 0,003$).

После пересчета с учетом глюкозурии у 5,3% больных с АГ, ожирением и СД 2 типа величины удельного веса процент больных с относительной плотностью мочи $< 1,018$ г/мл оказался достоверно ниже среди лиц с «изолированной» АГ в сравнении с лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа и АГ и СД 2 типа без ожирения (36,4 vs 53,8 и 57,1% соответственно), а также среди лиц с АГ и ожирением в сравнении с лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа и АГ и СД 2 типа без ожирения (28,8 vs 53,8 и 57,1% соответственно) - $p < 0,001$ при всех попарных сравнениях. Удельный вес мочи коррелировал с уровнем NO мочи ($r = 0,52$) во 2 группе, а также с ДАД_{офисное} ($r = -0,50$), LF/HF ($r = -0,55$) и ПАД_{аортальное сутки} ($r = -0,60$) в 4 группе пациентов.

Отмечена тенденция к росту уровня β_2 -микроглобулинов в моче по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа, однако различия между группами не достигли статистической значимости. При этом выявлены взаимосвязи между концентрацией β_2 -микроглобулинов в моче и ДАД_{офисное} ($r = 0,61$), HbA1C ($r = 0,63$), LF/HF ($r = 0,54$), $Alx_{аорта\ сутки}$ ($r = 0,62$), $Alx_{аорта\ день}$ ($r = 0,57$), $Alx_{аорта\ ночь}$ ($r = 0,64$) в 1 группе; уровнем β_2 -микроглобулинов в моче и HbA1C ($r = 0,79$), лептина ($r = 0,60$), адипонектина ($r = -0,93$), СРБ ($r = 0,95$), ФНО- α ($r = 0,58$), LF/HF ($r = 0,51$) во 2 группе; концентрацией β_2 -микроглобулинов в моче и стажем АГ ($r = 0,61$), уровнем инсулина ($r = 0,68$), НОМА-IR ($r = 0,70$), NO мочи ($r = -0,57$), МЖП ($r = 0,61$), ИВ САД_{ночь} ($r = 0,50$), вариабельностью САД_{день} ($r = 0,51$), ПАД_{аортальное сутки} ($r = 0,81$), ПАД_{аортальное ночь} ($r = 0,86$) в 4 группе (во всех случаях $p < 0,05$).

3.5. Оценка сочетанного риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При анализе сочетанного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, включенных в исследование установлено, что пациенты низкого риска достоверно чаще встречались среди больных 1 и 2 групп в сравнении с больными 3 и 4 групп (46,3 и 41,2 vs 1,0 и 9,6% соответственно, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,001$) - рисунок 3.5.1. При сравнении 3 и 4 групп процент лиц с низким сочетанным риском был больше среди пациентов с АГ, СД 2 типа без ожирения по сравнению с пациентами с АГ, ожирением и СД 2 типа ($p=0,016$).

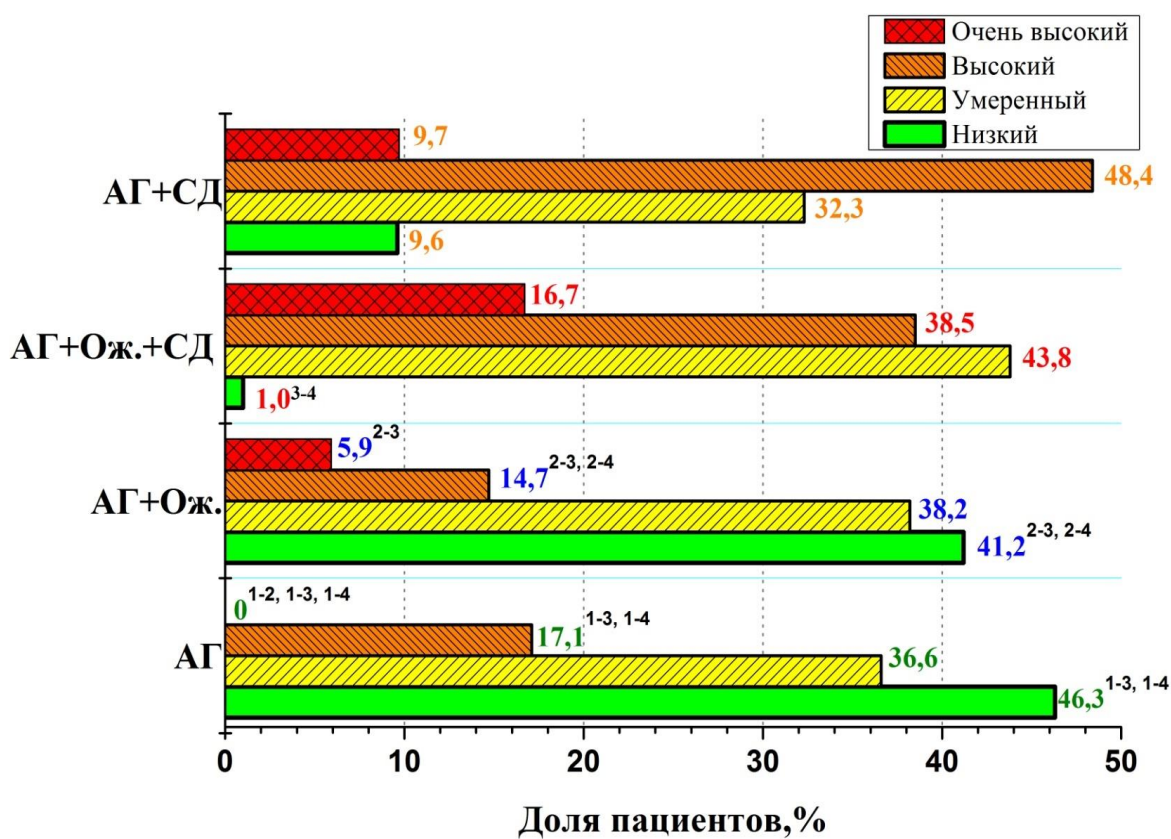


Рисунок 3.5.1. Оценка сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений в изучаемых группах.

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

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

3.6. Особенности эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При оценке сывороточного компонента функции эндотелия выявлена тенденция к росту уровня ЭТ-1 и параллельному снижению концентрации метаболитов NO в крови по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа, однако различия между группами не достигли статистической значимости – таблица 3.6.1.

Таблица 3.6.1.

Оценка эндотелиальной функции у больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
ЭТ-1 в крови, пг/мл	1,29 [1,20; 1,43]	1,43 [1,27; 1,60]	1,46 [1,21; 1,89]	1,30 [1,24; 1,51]
Метаболиты NO в крови, мкмоль/л	27,3 [20,5; 37,4]	23,0 [16,4; 34,9]	22,3 [13,6; 37,2]	31,7 [22,7; 60,1]
ЭТ-1 в моче, пг/мл	0,13 [0,08; 0,28]	0,29 [0,14; 0,53]	0,14 [0,08; 0,19]	0,13 [0,12; 0,22]
Метаболиты NO	525,6 [291,1;	690,7 [409,2;	397,7 [289,8;	603,1

В моче, мкмоль/л	819,5]	1005,7]	685,2]	[473,6; 983,0]
СРПВ проба, м/с	7,6 [6,6; 8,7]	7,9 [7,1; 8,8]	8,5 [7,5; 9,5]	7,5 [6,3; 9,2]
Снижение СРПВ, %:	9,9	3,9	5,8	13,7
Больше 20%, % больных	24,4*, [†]	10,6	12,8	24,1
От 15 до 20%, % больных	16,2	10,5	9,3	20,7
От 10 до 14,9%, % больных	8,1*	18,4	12,8	13,8
От 0,1 до 9,9%, % больных	35,1	36,8	34,9	27,6
Парадоксальная проба, % больных	16,2 [†]	23,7	30,2	13,8

Примечание: * - достоверность различий между 1 и 2 группами, [†] - достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, ^{††} - достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

При этом для большинства исследуемых пациентов (судя по интерквартильным интервалам, рисунок 3.6.1) было характерно содержание ЭТ-1 в пределах 1,2-1,6 пг/мл. Однако в группе, где АГ сочеталась с СД 2 типа и ожирением, доля пациентов с содержанием ЭТ-1 выше 1,6 пг/мл статистически значимо повышалась до 42%, по сравнению с 21,6% (суммарно по 3 остальным группам).

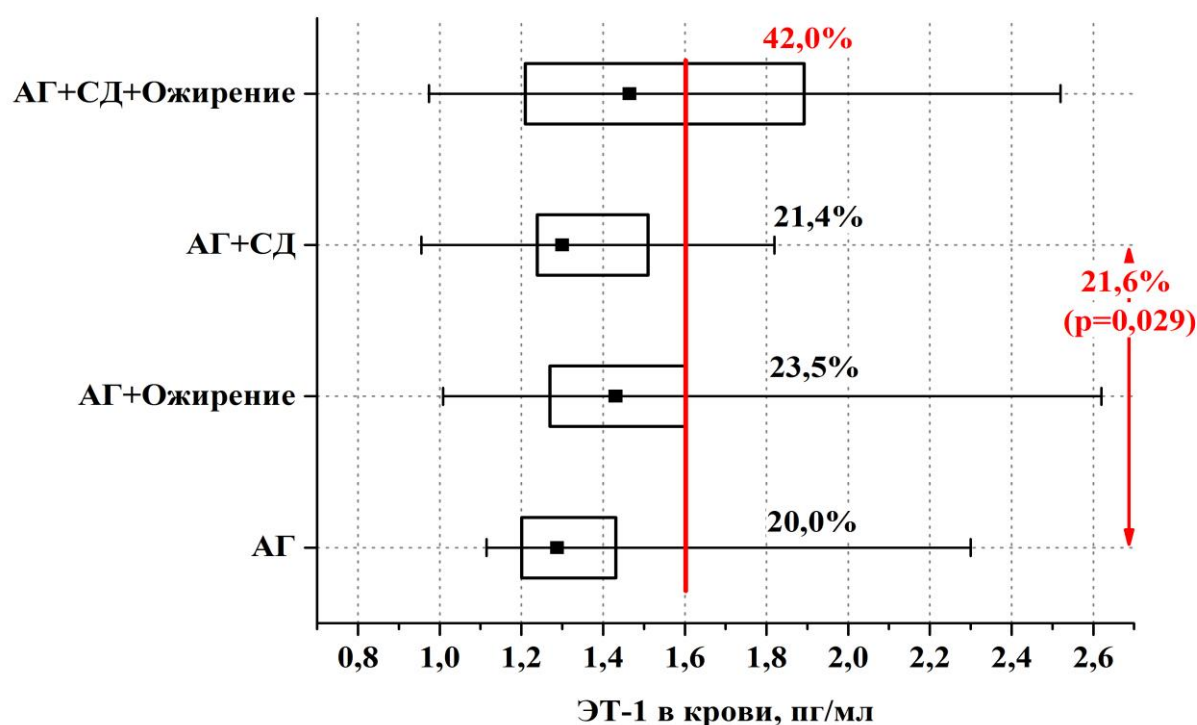


Рисунок 3.6.1. Распределение пациентов по содержанию ЭТ-1 в крови и доля пациентов с содержанием ЭТ-1 выше 1,6 пг/мл.

Обращают на себя внимание многочисленные корреляционные зависимости между концентрацией ЭТ-1 в сыворотке и HbA1C ($r=0,51$), ХС ЛПОНП ($r=0,66$), ТГ ($r=0,66$), адипонектина ($r=-0,54$), ТГ/ХС ЛПВП ($r=0,69$), МИ ($r=0,65$), VAI ($r=0,69$), АТД ($r=0,55$), толщиной почек ($r=0,53$), ВСАД_{сутки} ($r=0,57$) в 1 группе; концентрацией ЭТ-1 в сыворотке и уровнем ОХС ($r=0,53$), NO мочи ($r=-0,60$), ФНО- α ($r=0,53$), ЧСС ($r=0,77$), САД_{день} ($r=0,61$), ДАД_{день} ($r=0,66$), ВСАД_{сутки} ($r=0,53$), ВУП САД ($r=0,62$), ВУП ДАД ($r=0,58$) во 2 группе; концентрацией ЭТ-1 в сыворотке и уровнем глюкозы крови натощак ($r=0,58$), ПУ/Кр. мочи ($r=0,57$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,61$) в 3 группе; концентрацией ЭТ-1 в сыворотке и уровнем ЧСС ($r=0,56$), толщиной почек ($r=0,85$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,66$), параметрами суточного мониторингирования АД и ЦАД: САД_{среднее} ($r=0,52$), САД_{день} ($r=0,61$), САД_{аортальное} сутки ($r=0,69$), ДАД_{аортальное} сутки ($r=0,59$),

САД_{аортальное} день ($r=0,77$), ДАД_{аортальное} день ($r=0,59$), ДАД_{аортальное} ночь ($r=0,54$) в 4 группе ($p<0,05$ во всех случаях).

Не обнаружено достоверных различий между изучаемыми группами по мочевому компоненту эндотелиальной функции - таблица 3.6.1. Возможно это связано с тем, что измеренные уровни ЭТ-1 и NO в моче (рисунок 3.6.2 и рисунок 3.6.3) были чрезвычайно вариабельны (коэффициенты вариации от 50 до 100%).

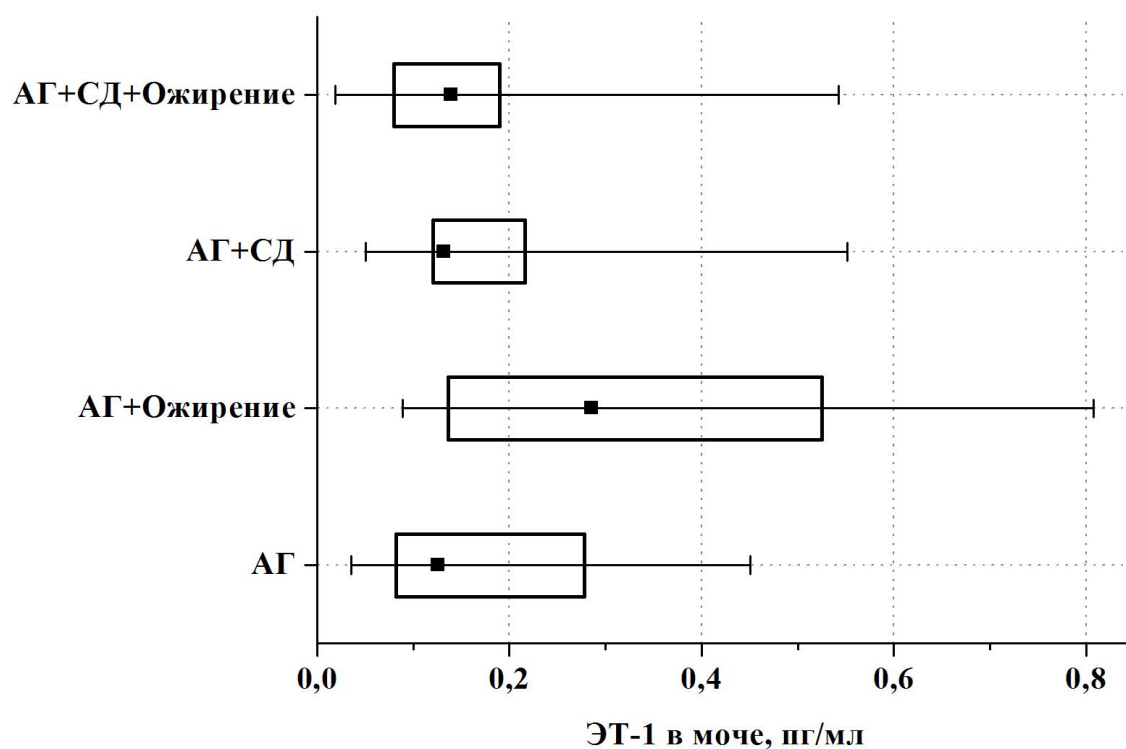


Рисунок 3.6.2. Распределение исследуемых пациентов по уровню ЭТ-1 в моче.

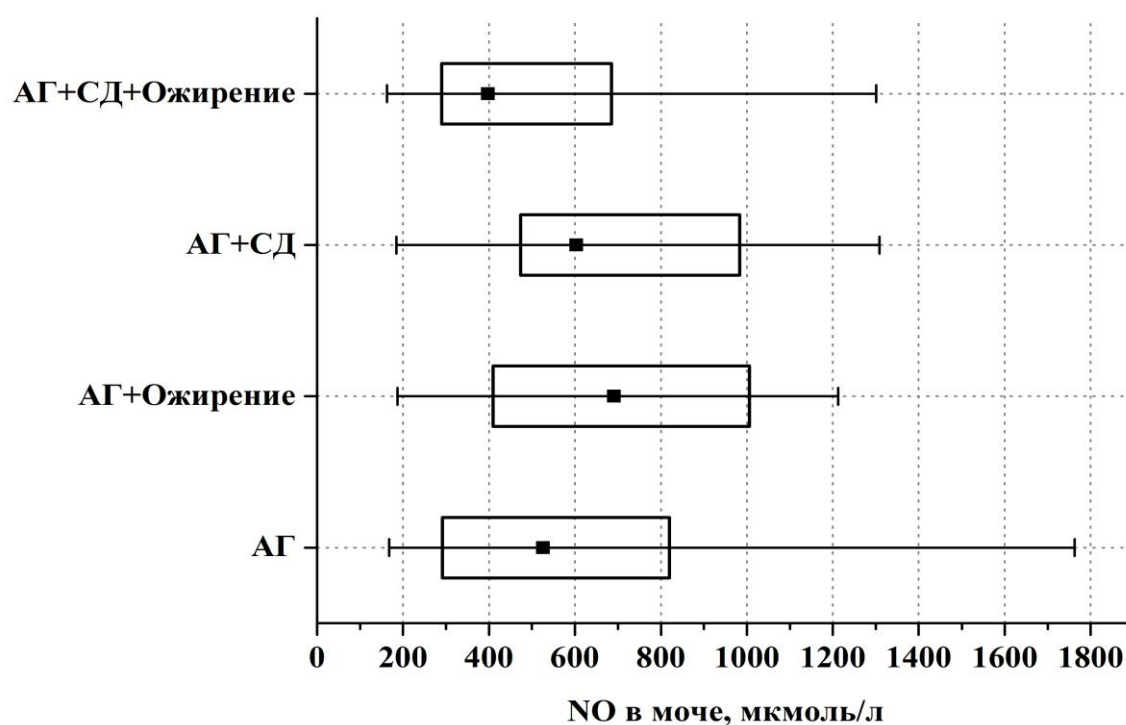


Рисунок 3.6.3. Распределение исследуемых пациентов по уровню NO в моче.

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

3.7. Особенности показателей микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Обращает на себя внимание тенденция к уменьшению величины ИДП по мере присоединения к АГ ожирения и, особенно, СД 2 типа – таблица 3.7.1.

Во всех исследуемых группах отмечен высокий процент лиц с неустойчивой регуляцией кровотока (71,9 vs 78,9 vs 75,6 vs 69,0% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно). Выявлен рост числа больных со снижением

дыхательной пробы, при этом различия между лицами с «изолированной» АГ и лицами с АГ и СД 2 типа без ожирения достигли уровня достоверности (34 vs 55,2%). При распределении пациентов по типам микроциркуляции обнаружены статистически значимые различия между 2 и 3 группами по встречаемости спастического типа: 16,2 vs 6,7% соответственно – таблица 3.7.1.

Таблица 3.7.1.

**Параметры микроциркуляции больных, включенных в исследование
(Me [25%;75%])**

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
М, Ф.ед.	26,5 [23,1; 33,7]	26,2 [22,8; 31,5]	25,3 [21,6; 28,7]	26,2 [20,4; 30,7]
Kv, у.е.	4,47 [3,13; 7,43]	4,08 [3,05; 6,15]	4,42 [3,04; 6,72]	4,22 [2,91; 9,57]
Ан/СКО, у.е.	0,47 [0,37; 0,56]	0,50 [0,42; 0,64]	0,47 [0,37; 0,59]	0,48 [0,42; 0,55]
Ам/СКО, у.е.	0,42 [0,35; 0,47]	0,42 [0,35; 0,49]	0,42 [0,34; 0,48]	0,39 [0,35; 0,44]
Аэ/СКО, у.е.	0,39 [0,29; 0,49]	0,35 [0,27; 0,44]	0,37 [0,26; 0,46]	0,36 [0,31; 0,47]
ИДП, у.е.	42,5 [24,9; 57,8]	38,7 [23,7; 50,7]	38,4 [14,2; 57,3]	24,2 [12,1; 42,1]
РКК, %	123,0 [116,8; 145,5]	125,2 [111,8; 141,3]	125,6 [114,8; 137,6]	119,5 [114,2; 137,2]
Регуляция микрокровотока:				

Устойчивая, % больных	28,1	21,1	24,4	31,0
Неустойчивая, % больных	71,9	78,9	75,6	69,0
Дыхательная проба:				
Снижение, % больных	34,4 [§]	37,8	44,2	55,2
Не изменена, % больных	21,9	21,6	18,6	13,8
Не проводилась, % больных	9,3	8,2	5,8	13,8
Повышение, % больных	34,4	32,4	31,4	17,2
Тип микроциркуляции:				
Нормоциркуля торный, % больных	60,0	54,1	62,9	62,1
Гиперемически й, % больных	26,7	29,7	28,2	27,6
Спастический, % больных	13,3	16,2**	6,7	10,3
Застойный, % больных	0,0	0,0	2,2	0,0

Примечание: * - достоверность различий между 1 и 2 группами, † - достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, †† - достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Установлены достоверные корреляции между интегральным показателем микроциркуляции - М - и концентрацией HbA1C ($r=-0,91$), коллагена IV типа ($r=-0,76$) в 1 группе; между М и уровнем ФНО- α ($r=-0,51$) в 3 группе; между М и длительностью АГ ($r=-0,63$), концентрацией СРБ ($r=-0,92$), ФНО- α ($r=-0,93$), КИ ($r=0,66$), ПАД_{среднее} ($r=-0,52$) и вариабельностью ДАД_{день} ($r=-0,52$) в 4 группе.

3.8. Особенности состояния магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При оценке эластичности магистральных артерий больных, включенных в исследование, зарегистрирован рост СРПВм. при присоединении к АГ ожирения и СД 2 типа, хотя различия между группами и не достигли уровня статистической значимости – таблица 3.8.1.

Таблица 3.8.1.

Параметры эластичности магистральных артерий больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
СРПВ м., м/с	8,2 [7,4; 10,0]	8,4 [7,7; 9,2]	9,0 [8,1; 10,3]	8,9 [7,0; 10,8]
СРПВ м.>10 м/с, % больных	44,7	34,2**	55,2	44,8
СРПВ э., м/с	8,9 [†] [8,2; 10,2]	8,8** [7,7; 10,6]	10,4 [9,1; 12,4]	9,2 [8,3; 11,4]
СРПВ э.>10 м/с, %	57,9 [†]	55,3**	77,0	62,1

больных				
СРПВ м.	0,93	0,92	0,87	0,91
/СРПВ э., у.е.	[0,77; 1,03]	[0,83; 1,03]	[0,80; 0,97]	[0,80; 1,03]

Примечание: †- достоверность различий между 1 и 3 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами.

СРПВ по сосудам эластического типа (СРПВэ.) была достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении как с лицами с «изолированной» АГ, так и лицами с АГ и ожирением (10,4 [9,1; 12,4] vs 8,9 [8,2; 10,2] и 8,8 [7,7; 10,6] м/с соответственно). Процент лиц с СРПВ э.>10 м/с закономерно чаще встречался среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (77,0 vs 57,9 и 55,3% соответственно, $p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,006$). Установлены корреляционные взаимоотношения между СРПВэ. и концентрацией HbA1C ($r=0,56$), лептина ($r=0,58$), АТД ($r=0,53$) в 1 группе; между СРПВэ. и показателями суточного мониторирования АД: САД_{день} ($r=0,52$), САД_{аортальное сутки} ($r=0,58$), ПАД_{аортальное сутки} ($r=0,61$), САД_{аортальное день} ($r=0,62$), ПАД_{аортальное день} ($r=0,51$) во 2 группе; между СРПВэ. и концентрацией адипонектина ($r=-0,96$), ФНО- α ($r=0,92$), СРБ ($r=0,93$), ЧСС_{среднее} ($r=0,92$), САД_{среднее} ($r=0,68$), ПАД_{среднее} ($r=0,59$), САД_{день} ($r=0,74$), САД_{аортальное сутки} ($r=0,73$), ДАД_{аортальное сутки} ($r=0,56$), САД_{аортальное день} ($r=0,79$), ДАД_{аортальное день} ($r=0,58$), САД_{аортальное ночь} ($r=0,55$) в 4 группе ($p<0,05$ во всех случаях).

3.9. Оценка сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Сосудистый возраст был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении с 3 и 4 группами (64,0 [57,8; 71,0] vs 69,0 [62,0; 73,0] и 69,5 [66,0; 74,3] лет соответственно), а также во 2 группе в сравнении с 4 (64,0 [56,5; 70,5] vs 69,5 [66,0; 74,3] лет) - таблица 3.9.1.

Таблица 3.9.1.

Оценка сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, включенных в исследование (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Сосудистый возраст, лет	64,0 ^{†,§} [57,8; 71,0]	64,0 ^{††} [56,5; 70,5]	69,0 [62,0; 73,0]	69,5 [66,0; 74,3]
5-летний риск, у.е.	4,4 ^{†,§} [2,7; 6,8]	3,6 ^{**,††} [2,4; 5,8]	5,9 [3,9; 7,9]	6,5 [4,7; 8,7]
Степень 5-летнего риска				
Низкая, % больных	16,9 ^{†,§}	17,5 ^{**,††}	3,1	0,0
Умеренная, % больных	46,5 [§]	44,4	33,3	25,0
Высокая, % больных	36,6 ^{†,§}	33,3 ^{**,††}	61,5	75,0
Очень высокая, % больных	0,0 [*]	4,8	2,1	0,0

Примечание: * - достоверность различий между 1 и 2 группами, † - достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, †† - достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

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

3.10. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При анализе показателей суточного мониторирования АД обращает на себя внимание достоверно более высокий уровень САД_{среднее} среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением (151,0 [147,0; 155,5] vs 144,0 [140,0; 148,0] и 146,0 [139,0; 152,0] мм рт. ст. соответственно) при сопоставимости САД_{офисное} во всех изучаемых группах – таблица 3.10.1. За счет этого уровень ПАД_{среднее} был выше у лиц 3 и 4 групп в сравнении с лицами 1 и 2 групп (68,0 [61,0; 77,0] и 62,5 [58,5; 69,3] vs 54,0 [49,0; 59,0] и 54,5 [50,0; 61,0] мм рт. ст. соответственно, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} = 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,005$).

Таблица 3.10.1.

Параметры суточного мониторирования артериального давления больных, включенных в исследование (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения

САД среднее, мм рт. ст.	144,0 [†] [140,0; 148,0]	146,0** [139,0; 152,0]	151,0 [147,0; 155,5]	148,5 [145,8; 153,8]
ДАД среднее, мм рт. ст.	91,0 [†] [86,0; 96,0]	91,0 [85,0; 95,0]	83,0 [76,5; 89,0]	86,5 [80,8; 91,3]
ЧСС среднее, уд./мин.	71,0 [66,0; 76,0]	75,0 [66,0; 81,0]	74,0 [68,0; 79,0]	71,5 [66,5; 77,5]
ПАД среднее, мм рт. ст.	54,0 ^{†,§} [49,0; 59,0]	54,5 ^{**,††} [50,0; 61,0]	68,0 [61,0; 77,0]	62,5 [58,5; 69,3]
САД день, мм рт. ст.	149,0 [†] [145,0; 156,0]	152,0 [145,0; 161,0]	151,0 [147,0; 159,0]	150,0 [148,8; 154,0]
ДАД день, мм рт. ст.	93,0 [88,0; 99,0]	94,5 ^{**,††} [88,5; 101,0]	86,0 [78,0; 91,0]	88,0 [82,8; 91,0]
САД ночь, мм рт. ст.	135,0 ^{†,§} [130,0; 141,0]	137,0** [132,0; 148,0]	145,0 [138,0; 151,5]	143,5 [139,3; 150,3]
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,0 [76,0; 88,0]	83,0 [76,3; 90,0]	75,0 [70,0; 83,5]	80,0 [71,8; 82,5]
ИВ САД день, %	61,5 [†] [49,5; 80,5]	71,0 [55,7; 85,7]	77,0 [62,0; 94,5]	62,0 [57,8; 75,2]
ИВ ДАД день, %	56,5 ^{†,§} [40,0; 75,0]	60,0 ^{**,††} [44,5; 81,0]	42,0 [24,8; 64,0]	32,0 [25,3; 44,1]
ИВ САД ночь, %	70,5 [†] [52,8; 93,0]	76,0** [54,0; 100,0]	96,0 [83,5; 100,0]	93,0 [57,8; 100,0]
ИВ ДАД ночь, %	68,5 ^{†,§} [47,8; 92,5]	70,0 ^{††} [40,0; 91,0]	50,0 [23,0; 77,0]	34,0 [12,3; 59,5]
ВСАД сутки,мм рт. ст.	15,0 [13,0; 18,0]	16,0 [13,3; 18,0]	17,0 [14,0; 20,0]	14,8 [12,9; 16,8]

ВСАД сутки>15,0 мм рт. ст., % больных	41,5 ^{*,†}	56,0	58,7	47,0
ВДАД сутки, мм рт. ст.	11,0 [10,0; 14,0]	13,0 [10,5; 15,8]	12,5 [10,0; 16,5]	11,8 [10,0; 13,5]
ВДАД сутки>13,0 мм рт. ст., % больных	31,7	52,0	53,3	47,0
ВСАД день, мм рт. ст.	15,0 [13,0; 19,0]	15,0 [13,0; 18,5]	16,0 [13,5; 20,0]	16,3 [13,6; 20,1]
ВСАД день>15,0 мм рт. ст., % больных	45,0	46,3	54,7	55,0
ВДАД день, мм рт. ст.	11,0 [10,0; 14,0]	12,0 [9,0; 15,0]	14,0 [10,0; 18,5]	13,8 [10,0; 17,0]
ВДАД день>13,3 мм рт. ст., % больных	30,0 ^{†,§}	35,8 ^{**}	53,3	55,0
ВСАД ночь, мм рт. ст.	11,0 [†] [9,8; 14,3]	13,0 [10,0; 16,0]	14,0 [11,0; 18,0]	11,0 [9,7; 13,8]
ВСАД ночь>14,8 мм рт. ст., % больных	26,7 [†]	38,8	42,5 ^{§§}	20,0
ВДАД ночь, мм	9,0	9,0	11,0	10,0

рт. ст.	[7,0; 12,0]	[8,0; 12,5]	[8,0; 13,0]	[8,0; 10,2]
ВДАД ночь > 11,3 мм рт. ст., % больных	28,3	28,4	38,4 ^{§§}	11,0
ВУП САД, мм рт. ст.	46,0 [38,0; 61,0]	52,5 [41,3; 63,8]	46,0 [32,5; 62,0]	45,0 [34,0; 51,0]
ВУП ДАД, мм рт. ст.	38,0 [29,0; 47,5]	38,0 [30,5; 48,8]	35,0 [25,8; 50,0]	36,0 [29,0; 40,0]
СУП САД, мм рт. ст./ч	19,0 [12,3; 28,8]	21,5 [14,0; 36,0]	24,0 [13,3; 41,0]	30,0 [13,0; 52,0]
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	16,5 [10,1; 27,7]	14,7 ^{**} [9,4; 25,3]	23,0 [12,0; 50,0]	13,0 [9,0; 21,0]

Примечание: * - достоверность различий между 1 и 2 группами, † - достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, †† - достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Выявлены корреляции между САД_{среднее} и САД_{аортальное} сутки ($r=0,92$) в 1 группе; между САД_{среднее} и концентрацией лептина ($r=0,53$), ФНО- α ($r=0,87$), коллагена IV типа ($r=0,55$), ПАД_{среднее} ($r=0,59$), Alx_{аорта} сутки ($r=0,58$), Alx_{аорта} день ($r=0,53$), Alx_{аорта} ночь ($r=0,73$) во 2 группе; между САД_{среднее} и уровнями ПАД_{среднее} ($r=0,63$), САД_{аортальное} сутки ($r=0,83$), коллагена IV типа ($r=0,91$) в 3 группе; между САД_{среднее} и концентрацией ЭТ-1 в крови ($r=0,52$) и в моче ($r=0,86$), АУ ($r=0,60$), толщиной почек ($r=0,54$), СРПВэ. ($r=0,68$), САД_{аортальное} сутки ($r=0,91$) в 4 группе ($p<0,05$ во всех случаях). Установлены высокодостоверные взаимоотношения между ДАД_{среднее} и HbA1C ($r=0,53$), АТД ($r=0,51$), уровнем адипонектина ($r=-0,57$), ДАД_{аортальное} сутки ($r=0,99$) среди лиц с «изолированной» АГ; между

ДАД_{среднее} и концентрацией ФНО- α ($r=0,88$), коллагена IV типа ($r=0,78$), NO мочи ($r=-0,63$), АУ/Креатинин ($r=0,54$), $Alx_{\text{аорта}}$ ($r=0,53$), $Alx_{\text{аорта}} \text{ночь}$ ($r=0,63$) у больных с АГ и ожирением; между ДАД_{среднее} и уровнем лептина ($r=0,52$), адипонектина ($r=-0,70$) среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа; между ДАД_{среднее} и процентом висцерального жира ($r=0,53$), концентрацией NO мочи ($r=-0,62$) и ДАД_{аортальное сутки} ($r=0,96$) в 4 группе.

Уровень САД_{день} был выше в 3 группе, чем в 1 (151,0 [147,0; 159,0] vs 149,0 [145,0; 156,0] мм рт. ст.), а ДАД_{день} был ниже в 3 и 4 группах, чем во 2 (86,0 [78,0; 91,0] и 88,0 [82,8; 91,0] vs 94,5 [88,5; 101,0] мм рт. ст. соответственно).

Уровень САД_{ночь} был выше в 3 и 4 группах в сравнении с 1 (145,0 [138,0; 151,5] и 143,5 [139,3; 150,3] vs 135,0 [130,0; 141,0] мм рт. ст. соответственно), а также в 3 группе в сравнении со 2 (145,0 [138,0; 151,5] vs 137,0 [132,0; 148,0] мм рт. ст. соответственно). По параметру ДАД_{ночь} группы были сопоставимы между собой – таблица 3.10.1.

ИБ САД_{день} был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными с «изолированной» АГ (77,0 [62,0; 94,5] vs 61,5 [49,5; 80,5] %), а ИБ ДАД_{день} – ниже (42,0 [24,8; 64,0] vs 56,5 [40,0; 75,0] %). ИБ ДАД_{день} также был статистически значимо ниже в 4 группе в сравнении с 1 и 2 и в 3 группе в сравнении со 2 - таблица 3.10.1.

ИБ САД_{ночь} был выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными с «изолированной» АГ и лицами с АГ и ожирением (96,0 [83,5; 100,0] vs 70,5 [52,8; 93,0] и 76,0 [54,0; 100,0] % соответственно, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,003$), а ИБ ДАД_{ночь} – ниже в 3 и 4 группах в сравнении с 1 и 2 группами (50,0 [23,0; 77,0] и 34,0 [12,3; 59,5] vs 68,5 [47,8; 92,5] и 70,0 [40,0; 91,0] % соответственно, $p_{1-3}=0,033$, $p_{1-4}=0,010$, $p_{2-4}=0,020$). ИБ САД_{ночь} в 1 группе коррелировал с уровнем висцерального жира ($r=0,57$), инсулина ($r=0,61$), НОМА-IR ($r=0,56$), LAP ($r=0,53$), ПАД_{аортальное сутки} ($r=0,54$); во 2 группе – с концентрацией лептина ($r=0,85$), ФНО- α ($r=0,63$), ПАД_{аортальное сутки} ($r=0,77$); в 3

группе – с толщиной почек ($r=0,53$) и СИ САД_{аортальное} ($r=-0,53$); в 4 группе – с уровнем САД_{офисное} ($r=0,60$), ПАД_{офисное} ($r=0,53$), HbA1C ($r=0,52$), ЭТ-1 мочи ($r=0,58$), β -2-микроглобулинов ($r=0,50$), процентом LF волн ($r=0,62$), ПАД_{аортальное сутки} ($r=0,54$), СИ САД_{аортальное} ($r=-0,59$), СИ ДАД_{аортальное} ($r=-0,54$) - $p<0,05$ во всех случаях. Установлены статистически значимые взаимосвязи между ИВ ДАД_{ночь} и соотношением ОТ/ОБ ($r=0,53$), уровнем висцерального жира ($r=0,62$), HbA1C ($r=0,83$), толщиной МЖП ($r=0,52$), ДАД_{аортальное ночь} ($r=0,53$) среди лиц с «изолированной» АГ; между ИВ ДАД_{ночь} и концентрацией лептина ($r=0,85$), ФНО- α ($r=0,50$), СИ САД ($r=-0,58$), СИ ДАД ($r=-0,67$), ДАД_{аортальное ночь} ($r=0,66$), СИ САД_{аортальное} ($r=-0,65$), СИ ДАД_{аортальное} ($r=-0,72$) среди лиц с АГ и ожирением; между ИВ ДАД_{ночь} и уровнями лептина ($r=0,78$), адипонектина ($r=-0,91$), СИ САД ($r=-0,51$), СИ ДАД ($r=-0,60$), ДАД_{аортальное сутки} ($r=0,50$), ДАД_{аортальное ночь} ($r=0,65$), СИ САД_{аортальное} ($r=-0,56$), СИ ДАД_{аортальное} ($r=-0,62$) среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа; между ИВ ДАД_{ночь} и КИ ($r=-0,94$), ДАД_{аортальное сутки} ($r=0,71$), СИ ДАД_{аортальное} ($r=-0,51$) среди больных АГ и СД 2 типа без ожирения.

Процент лиц с ВСАД_{сутки}>нормы был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа и больных с АГ и ожирением в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ (58,7 и 56,0 vs 41,5% соответственно), также как и лиц с ВДАД_{сутки}>нормы (53,3 и 52,0 vs 31,7% соответственно). В 3 группе выявлено статистически значимо большее количество пациентов с ВДАД_{день}>нормы в сравнении с 1 и 2 группами (53,3 vs 30,0 и 35,8% соответственно). Также обнаружены различия между 1 и 4 группами по этому показателю (30,0 vs 55,0%, $p_{1-4}=0,010$). Отмечены связи ВСАД_{сутки} с $Alx_{\text{аорта ночь}}$ ($r=0,68$) в 1 группе; с уровнями HbA1C ($r=0,70$) и ЭТ-1 крови ($r=0,53$) во 2 группе; с концентрацией лептина ($r=0,83$) и адипонектина ($r=-0,50$) в 3 группе и с КИ ($r=-0,54$), $Alx_{\text{аорта сутки}}$ ($r=0,78$) в 4 группе ($p<0,05$ во всех случаях). ВСАД_{сутки} достоверно коррелировала с уровнем СРБ ($r=0,67$) в 1 группе; с HbA1C ($r=0,95$), NO крови ($r=-0,52$) во 2 группе; с концентрацией ФНО- α ($r=0,58$) и СРБ ($r=0,77$) в 3

группе; с уровнем подкожного жира ($r=0,53$), АТД ($r=0,52$), ЭТ-1 мочи ($r=0,68$), ПУ/Кр. мочи ($r=0,57$), КИ ($r=-0,73$), процентом $LF_{орто}$ ($r=0,56$) в 4 группе.

ВСАД_{ночь} была выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ (14,0 [11,0; 18,0] vs 11,0 [9,8; 14,3] мм рт. ст., $p_{1-3}=0,025$), так же как и процент лиц с САД_{ночь} > нормы (42,5 vs 26,7%, $p_{1-3}=0,019$). При этом процент больных с САД_{ночь} > нормы был выше среди пациентов 3 группы в сравнении с 4 группой (42,5 vs 20,0%, $p_{1-4}=0,022$).

Несмотря на то, что изучаемые группы были сопоставимы по медианным значениям ВДАД_{ночь}, процент лиц с превышением нормы был выше среди лиц 3 группы в сравнении с 4 группой (38,4 vs 11,0%, $p_{3-4}=0,004$).

Не выявлено достоверных различий по ВУП САД и ДАД, а также по СУП САД между группами. Однако обнаружены статистически значимые различия по величине СУП ДАД между 2 и 3 группами (14,7 [9,4; 25,3] vs 23,0 [12,0; 50,0] мм рт. ст., $p_{2-3}=0,011$).

СИ САД был ниже среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ (6,0 [-0,5; 11,0] vs 10,0 [4,0; 15,0] ед., $p_{1-3}=0,008$). При распределении пациентов по суточному профилю обнаружен более высокий процент лиц с нормальным снижением САД в ночное время среди больных 1 группы в сравнении с пациентами 3 и 4 групп (45,5 vs 30,7 и 20,0 соответственно, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}=0,010$) – рисунок 3.10.1. Процент лиц с недостаточным ночным снижением САД был достоверно выше среди больных 4 группой в сравнении с 1, 2 и 3 группами (65,0 vs 39,0, 44,5, 40,0% соответственно), а процент пациентов с более высокими цифрами САД_{ночь} против САД_{день} был выше среди лиц 3 группы в сравнении с 1 и 2 группами (25,3 vs 9,1 и 12,5% соответственно, $p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,027$).

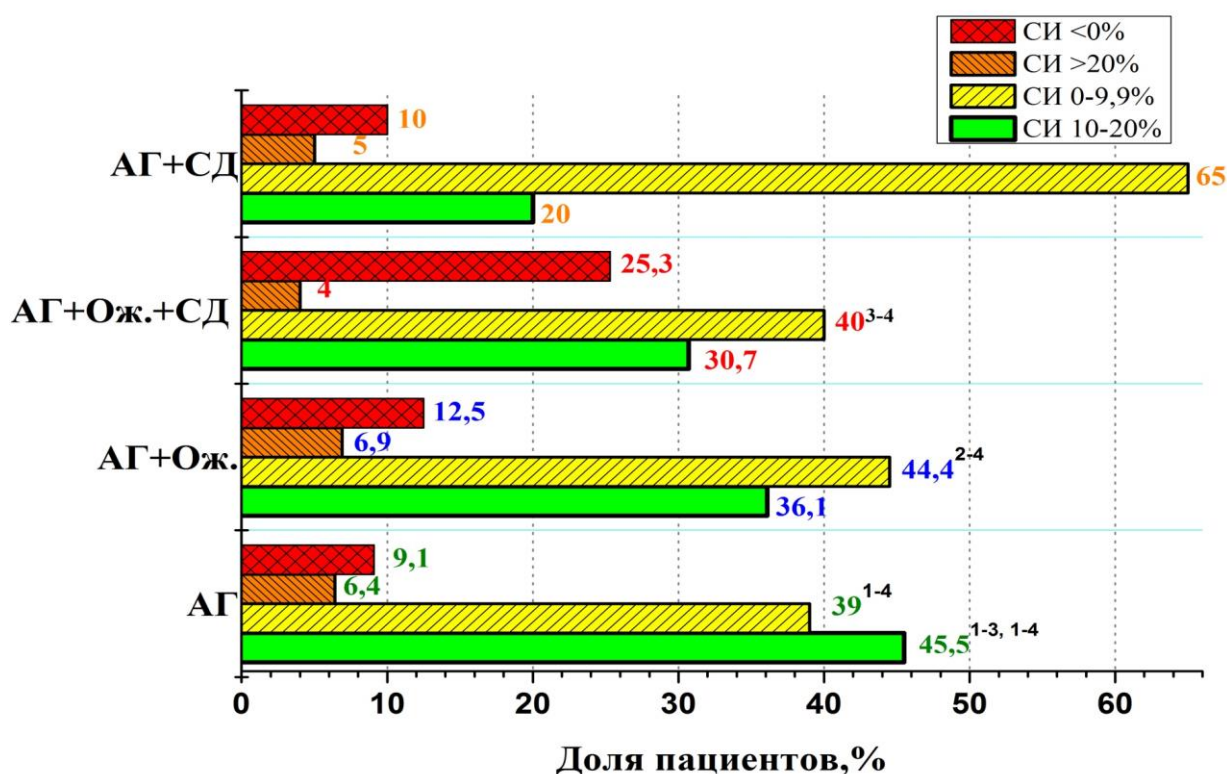


Рисунок 3.10.1. Распределение пациентов по СИ САД в изучаемых группах.

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

Выявлены корреляционные взаимоотношения между СИ САД и ФНО- α ($r=-0,53$), процентом $VLF_{орто}$ волн ($r=-0,58$), CV ($r=0,70$), САД_{аортальное} ночь ($r=-0,55$) среди пациентов с «изолированной» АГ; между СИ САД и концентрацией адипонектина ($r=0,65$), ФНО- α ($r=-0,79$), коллагена IV типа ($r=-0,78$), ЭТ-1 мочи ($r=-0,54$), САД_{аортальное} ночь ($r=-0,59$) среди лиц с АГ и ожирением; между СИ САД и уровнем лептина ($r=-0,92$), адипонектина ($r=0,73$), ФНО- α ($r=-0,53$), САД_{аортальное} ночь ($r=-0,59$) среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа; между СИ САД и концентрацией NO крови ($r=0,64$), ЭТ-1 мочи ($r=-0,53$), ПАД_{аортальное} ночь ($r=-0,61$) среди больных с АГ и СД 2 типа без ожирения ($p<0,05$ во всех случаях).

При распределении больных по СИ ДАД статистически значимых различий в изучаемых группах не выявлено - рисунок 3.10.2.

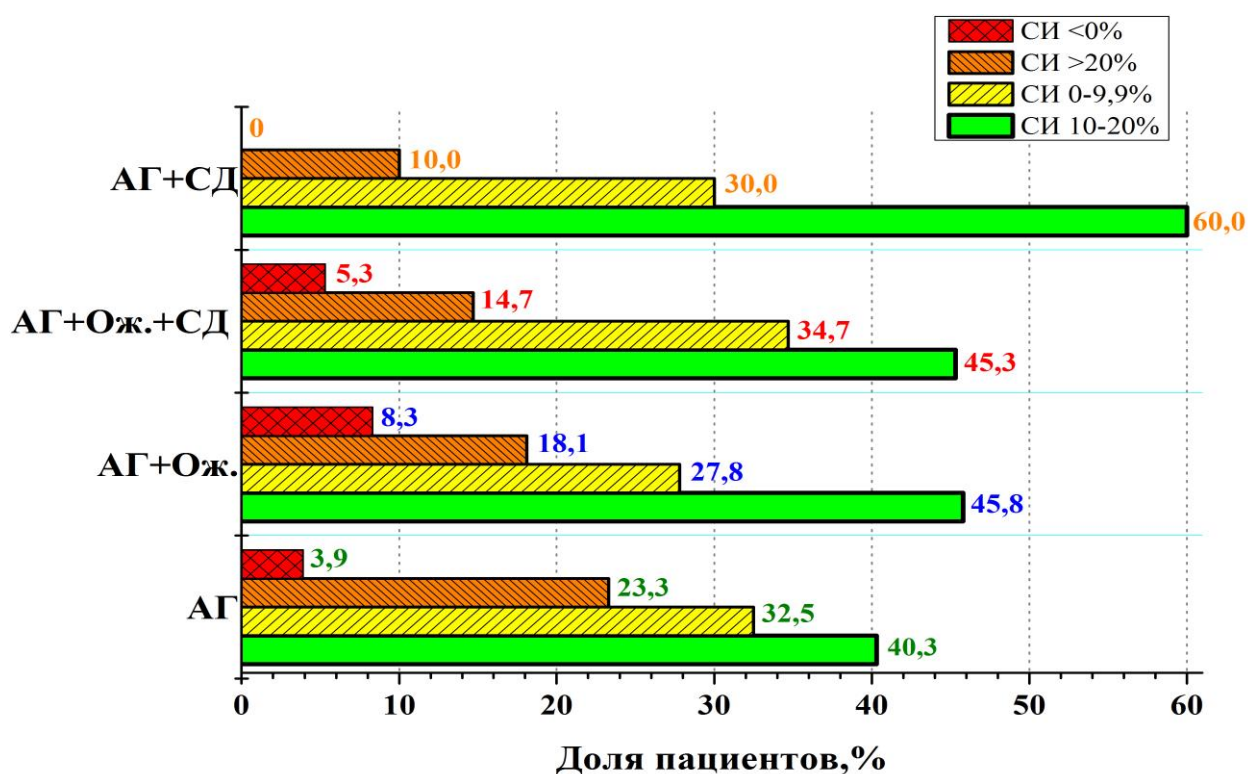


Рисунок 3.10.2. Распределение пациентов по СИ ДАД в изучаемых группах.

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Отмечены достоверные корреляции между СИ ДАД и HbA1C ($r=-0,53$), NO мочи ($r=0,54$), ФНО- α ($r=-0,52$) и ПАД_{аортальное} ночью ($r=-0,53$) в 1 группе; между СИ ДАД и уровнем адипонектина ($r=0,98$), ФНО- α ($r=-0,80$) и коллагена IV типа ($r=-0,67$) во 2 группе; между СИ ДАД и концентрацией лептина ($r=-0,62$), адипонектина ($r=0,63$) в 3 группе; между СИ ДАД и уровнями ФНО- α ($r=-0,98$) и коллагена IV типа ($r=-0,92$) в 4 группе.

3.11. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При анализе особенностей показателей суточного мониторирования ЦАД отмечены достоверно более высокие цифры САД_{аортальное сутки} у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными «изолированной» АГ - таблица 3.11.1. Также ПАД_{аортальное сутки} было выше среди лиц 3 группы в сравнении с лицами 1 и 2 групп (54,0 [50,0; 63,0] vs 43,0 [39,0; 46,0] и 48,0 [43,5; 49,5] мм рт. ст., $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} = 0,003$). $Alx_{\text{аорта}} \text{сутки}$ статистически значимо выше среди больных с АГ, ожирением СД 2 типа в сравнении с больными «изолированной» АГ (32,0 [28,0; 35,0] vs 28,0 [9,0; 30,0] %).

Таблица 3.11.1.

Параметры суточного мониторирования центрального аортального давления больных, включенных в исследование (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
САД аортальное сутки, мм рт. ст.	136,0 [†] [133,0; 141,0]	139,0 [134,5; 143,0]	142,0 [139,0; 146,0]	138,5 [135,5; 144,5]
ДАД аортальное сутки, мм рт. ст.	96,0 [91,0; 99,0]	95,0 [88,0; 98,0]	86,0 [82,0; 91,0]	88,5 [85,5; 95,5]
ПАД аортальное	43,0 [†] [39,0; 46,0]	48,0** [43,5; 49,5]	54,0 [50,0; 63,0]	48,5 [48,0; 54,3]

сутки, мм рт. ст.				
АІх аорта сутки,%	28,0 [†] [9,0; 30,0]	26,0 [20,0; 34,0]	32,0 [28,0; 35,0]	30,0 [28,0; 32,0]
САД аортальное день, мм рт. ст.	138,0 [†] [144,0; 147,0]	141,0 [134,0; 144,5]	143,0 [136,0; 149,0]	140,0 [137,0; 144,3]
ДАД аортальное день, мм рт. ст.	97,0 [93,0; 101,0]	96,0 [91,0; 99,5]	89,0 [84,0; 94,0]	90,5 [86,8; 95,3]
ПАД аортальное день, мм рт. ст.	41,0 [†] [39,0; 47,0]	45,0 [40,0; 49,5]	54,0 [48,0; 61,0]	48,0 [47,0; 54,8]
АІх аорта день,%	27,0 [†] [8,0; 29,0]	26,0 [18,5; 33,0]	30,0 [26,0; 33,0]	29,5 [25,0; 31,0]
САД аортальное ночь, мм рт. ст.	130,0 [†] [126,0; 139,0]	128,0** [126,0; 135,0]	138,0 [133,0; 144,0]	137,0 [126,3; 141,8]
ДАД аортальное ночь, мм рт. ст.	88,0 [81,0; 95,0]	87,0 [80,0; 91,5]	80,0 [74,0; 87,0]	83,0 [75,0; 91,8]
ПАД аортальное ночь, мм рт. ст.	42,0 [†] [39,0; 49,0]	45,5** [39,0; 49,3]	58,0 [51,0; 67,0]	51,5 [48,8; 54,8]

ст.				
Алх аорта ночь,%	31,0 [†] [20,0; 37,0]	27,0 [25,5; 37,0]	37,0 [32,0; 43,0]	33,5 [31,8; 42,3]
СИ САД аорта, ед.	8,0 [5,0; 11,0]	6,0 [2,5; 9,5]	5,0 [-1,0; 10,0]	5,0 [1,5; 7,8]
От 10 до 20%, % больных	23,5 [§]	27,3 ^{††}	28,1 ^{§§}	7,1
От 0 до 9,9%, % больных	58,8 ^{†,§}	54,5 ^{††}	42,1 ^{§§}	78,7
От 20 %, % больных	5,9*	0,0 ^{††}	3,5	7,1
Меньше 0%, % больных	11,8 [†]	18,2	26,3 ^{§§}	7,1
СИ ДАД аорта, ед.	11,0 [7,0; 12,0]	10,0 [2,5; 14,5]	11,0 [3,0; 16,0]	11,0 [7,5; 14,8]
От 10 до 20%, % больных	47,1	45,4	42,1	50,0
От 0 до 9,9%, % больных	35,3	27,3 ^{**}	42,1	35,7
От 20 %, % больных	11,7	9,1	12,3	14,3
Меньше 0%, % больных	5,9*	18,2 ^{**,††}	3,5	0,0

Примечание: *- достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, **- достоверность различий между 2 и 3 группами, ††- достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Выявлены взаимосвязи между САД_{аортальное сутки} и уровнем висцерального жира ($r=0,57$), ХС ЛПВП ($r=-0,61$), ТГ/ ЛПВП ($r=0,65$), VAI ($r=0,66$), АТД ($r=0,65$), адипонектином ($r=-0,56$), толщиной почек ($r=0,52$), КСР ($r=0,58$), КДР ($r=0,54$), ИММЛЖ ($r=0,65$), SDNN_{фон} ($r=-0,55$), ИН ($r=0,62$) в 1 группе; между САД_{аортальное сутки} и концентрацией лептина ($r=0,60$), ФНО- α ($r=0,86$), NO крови ($r=-0,82$), коллагена IV типа ($r=0,51$), КИ ($r=-0,51$), СРПВэ. ($r=0,58$), SDNN_{фон} ($r=-0,69$), ТР ($r=-0,60$), ИН ($r=0,50$), шкалами ролевого функционирования ($r=-0,59$), жизнелюбия ($r=-0,61$) и настоящей оценкой шкалы ($r=-0,62$) во 2 группе; между САД_{аортальное сутки} и коллагеном IV типа ($r=0,89$) в 3 группе; между САД_{аортальное сутки} и соотношением ОТ/ОБ ($r=0,64$), САД_{офисное} ($r=0,62$), концентрацией ХС ЛПВП ($r=-0,56$), ЭТ-1 в крови ($r=0,69$) и в моче ($r=0,61$), толщиной почек ($r=0,55$), КИ ($r=0,52$), СРПВэ. ($r=0,73$) в 4 группе ($p<0,05$ во всех случаях). Установлены высокодостоверные корреляции между ДАД_{аортальное сутки} и VAI ($r=0,62$), АТД ($r=0,63$), уровнем адипонектина ($r=-0,53$) среди лиц с «изолированной» АГ; между ДАД_{аортальное сутки} и концентрацией лептина ($r=0,81$), ФНО- α ($r=0,87$), NO крови ($r=-0,66$), коллагена IV типа ($r=0,75$), ЭТ-1 мочи ($r=0,74$), шкалами ролевого функционирования ($r=-0,63$), жизнелюбия ($r=-0,51$), социального функционирования ($r=-0,51$) и изменения здоровья ($r=-0,56$) у больных с АГ и ожирением; между ДАД_{аортальное сутки} и уровнем лептина ($r=0,53$) и адипонектина ($r=-0,72$) среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа; между ДАД_{аортальное сутки} и соотношением ОТ/ОБ ($r=0,54$), процентом висцерального жира ($r=0,55$), концентрацией ЭТ-1 в крови ($r=0,59$) и СРПВэ. ($r=0,56$) в 4 группе.

САД_{аортальное день} и ПАД_{аортальное день} достоверно выше у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными «изолированной» АГ (143,0 [136,0; 149,0] и 54,0 [48,0; 61,0] vs 138,0 [144,0; 147,0] и 41,0 [39,0; 47,0] мм рт. ст.). $Alx_{\text{аорта день}}$ выше среди лиц 3 группы в сравнении с лицами 1 группы (30,0 [26,0; 33,0] vs 27,0 [8,0; 29,0] %, $p_{1-3} = 0,045$). $Alx_{\text{аорта сутки}}$ в 1 группе коррелировал с уровнем лептина ($r=0,52$), $\beta 2$ -микроглобулинов ($r=0,62$),

SDNN_{фон} ($r=-0,61$), TP_{фон} ($r=-0,70$), процентом LF_{орто} волн ($r=0,57$); во 2 группе – с концентрацией ФНО- α ($r=0,54$), ИH_{орто} ($r=0,52$), шкалой общего здоровья ($r=-0,56$); в 4 группе – с ФВ ЛЖ ($r=-0,51$), шкалами ролевого функционирования ($r=-0,60$), психического здоровья ($r=-0,57$) и настоящей оценкой шкалы ($r=-0,65$) - $p<0,05$ во всех случаях.

САД_{аортальное ночь} статистически значимо выше у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в сравнении не только с больными «изолированной» АГ, но и лицами с АГ и ожирением (138,0 [133,0; 144,0] vs 130,0 [126,0; 139,0] и 128,0 [126,0; 135,0] мм рт. ст. соответственно). ПАД_{аортальное ночь} также выше у пациентов 3 группы в сравнении с 1 и 2 группами (58,0 [51,0; 67,0] vs 42,0 [39,0; 49,0] и 45,5 [39,0; 49,3] мм рт. ст. соответственно, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3} = 0,002$). Alx_{аорта ночь} выше среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 группы (37,0 [32,0; 43,0] vs 31,0 [20,0; 37,0] %, $p_{1-3} = 0,046$).

Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по медианным значениям СИ САД_{аорта}, процент больных с нормальным циркадным ритмом был ниже в 4 группе по сравнению со всеми остальными группами – распределение пациентов по суточному профилю САД_{аорта} и ДАД_{аорта} представлено в таблице 3.11.1. Выявлены корреляционные взаимоотношения между СИ САД_{аорта} и концентрацией глюкозы сыворотки ($r=-0,55$), инсулина ($r=-0,54$), НОМА-IR ($r=-0,58$), ФНО- α ($r=-0,75$), толщиной паренхимы почек ($r=0,66$), шкалами физического функционирования ($r=0,58$), социального функционирования ($r=0,60$) и ролевого функционирования ($r=0,66$) среди пациентов с «изолированной» АГ; между СИ САД_{аорта} и концентрацией ХС ЛПВП ($r=0,59$), адипонектина ($r=0,82$), ФНО- α ($r=-0,86$), NO крови ($r=0,74$), коллагена IV типа ($r=-0,81$), ЭТ-1 мочи ($r=-0,65$), ФВ ЛЖ ($r=0,69$), КСР ($r=-0,53$) среди лиц с АГ и ожирением; между СИ САД_{аорта} и уровнем лептина ($r=-0,93$), адипонектина ($r=0,74$), ФНО- α ($r=-0,51$) среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа; между СИ САД_{аорта} и концентрацией HbA1C ($r=-0,68$), ФНО- α ($r=-0,94$), NO крови ($r=0,65$), коллагена IV типа ($r=-0,92$), ЭТ-1 мочи ($r=-0,54$),

соотношением Е/А ($r=0,62$), КСР ($r=-0,58$), КДР ($r=-0,52$), временем замедления трансмитрального кровотока - DT ($r=-0,63$) и величиной сосудистого возраста ($r=-0,50$) среди больных с АГ и СД 2 типа без ожирения ($p<0,05$ во всех случаях).

Определены достоверные корреляции между СИ ДАД_{аорта} и HbA1C ($r=-0,57$), глюкозой сыворотки ($r=-0,52$), NO мочи ($r=0,59$), ФНО- α ($r=-0,70$) и толщиной паренхимы почек ($r=0,86$) в 1 группе; между СИ ДАД_{аорта} и уровнем висцерального жира ($r=-0,55$), ХС ЛПВП ($r=0,56$), адипонектина ($r=0,97$), ФНО- α ($r=-0,81$), NO крови ($r=0,81$), коллагена IV типа ($r=-0,70$), ЭТ-1 мочи ($r=-0,53$), ФВ ЛЖ ($r=0,71$), КСР ($r=-0,59$), шкалой социального функционирования ($r=0,53$) во 2 группе; между СИ ДАД_{аорта} и концентрацией лептина ($r=-0,68$), адипонектина ($r=0,69$) в 3 группе; между СИ ДАД_{аорта} и уровнями HbA1C ($r=-0,74$), ФНО- α ($r=-0,92$), коллагена IV типа ($r=-0,94$), толщиной паренхимы почек ($r=0,50$), соотношением Е/А ($r=0,52$), DT ($r=-0,66$) и шкалой физического здоровья ($r=0,51$) в 4 группе.

3.12. Оценка маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При анализе маркеров ожирения отмечен рост уровня лептина в сыворотке крови у больных с АГ, ожирением и больных с АГ, ожирением и СД 2 типа - таблица 3.12.1. При этом различия достигли уровня достоверности лишь при сравнении 1 и 2 групп ($15,2 [6,6; 32,7]$ vs $53,8 [38,4; 75,8]$ нг/мл, $p=0,02$), что вероятно связано с большим вариационным размахом по изучаемому показателю. Однако в группах, где АГ сочеталась с ожирением $\pm$ СД 2 типа, доля пациентов с содержанием лептина выше $32,7$ нг/мл статистически значимо повышалась до 80% (суммарно по 2 и 3 группам) по сравнению с $25,0\%$ среди лиц с АГ без ожирения (суммарно по 1 и 4 группам) – рисунок 3.12.1.

**Маркеры ожирения у больных, включенных в исследование (Ме
[25%;75%])**

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Лептин, нг/мл	15,2* [6,6; 32,7]	53,8 [38,4; 75,8]	42,8 [25,1; 54,0]	13,2 [9,9; 18,2]
Адипонектин, нг/мл	21,7 [14,6; 32,9]	18,6 [15,3; 22,4]	16,5 [11,2; 20,5]	17,5 [7,1; 27,6]

Примечание: *- достоверность различий между 1 и 2 группами.

Тест Краскела-Уоллиса: $p=0,004$

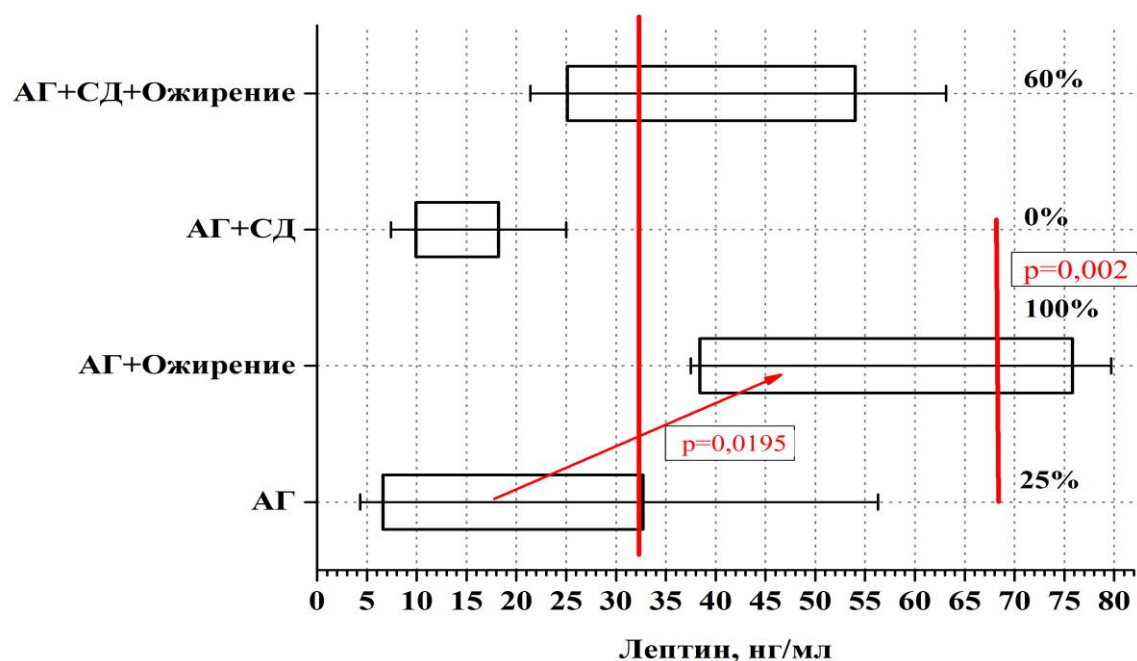
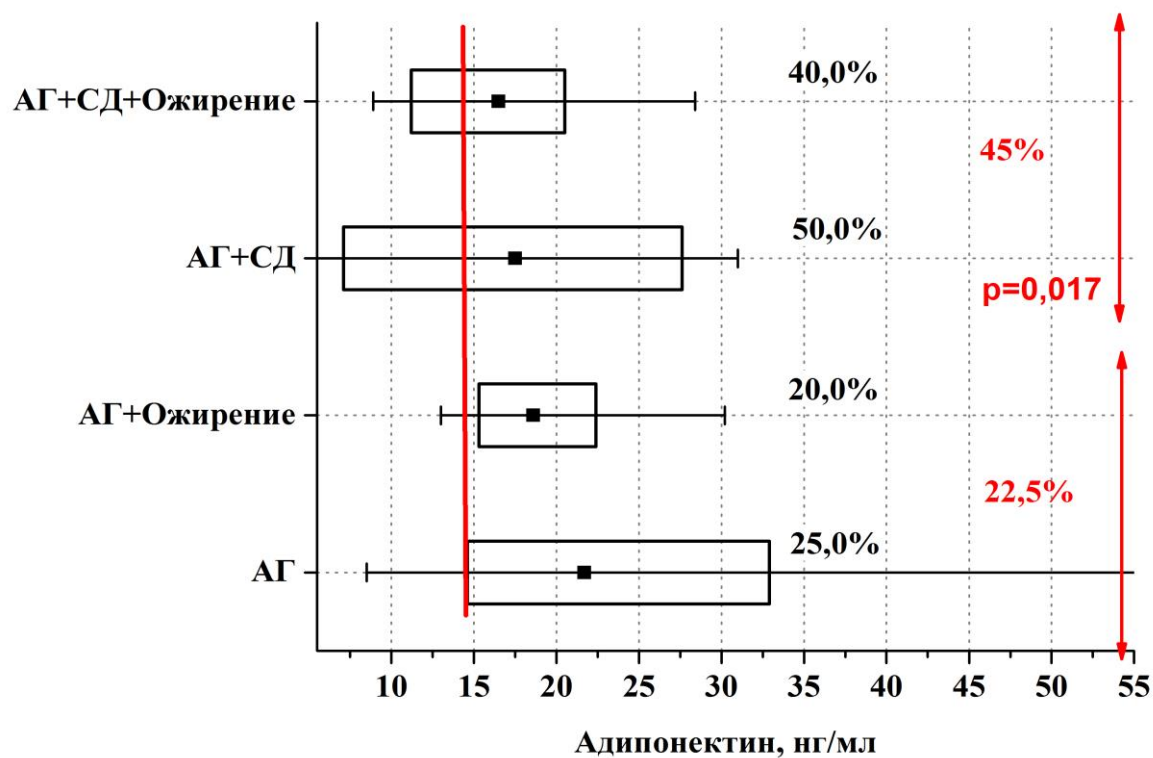


Рисунок 3.12.1. Распределение исследуемых пациентов по уровню лептина и доля пациентов с уровнем анализа выше 32,7нг/мл.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных взаимосвязей между концентрацией лептина и СКФ ($r=-0,57$), СРПВэ. ($r=0,58$), $Alx_{aорта}$ сутки ($r=0,52$), $Alx_{aорта}$ день ($r=0,58$) в группе больных с «изолированной» АГ; концентрацией лептина и ПАД ($r=0,99$), уровнем HbA1C ($r=0,97$), NO сыворотки крови ($r=-0,70$), $\beta 2$ -микроглобулинов мочи ($r=0,60$), инсулина ($r=0,69$), НОМА-IR ($r=0,77$), индексом атерогенности - ИА ($r=0,54$), АТД ($r=0,59$), соотношением ПУ/Кр. ($r=0,63$), толщиной почек ($r=0,73$), КИ ($r=-0,83$), SDNN ($r=-0,60$), ТР ($r=-0,84$), % VLF ($r=0,61$), САД_{среднее} ($r=0,53$), ПАД_{среднее} ($r=0,55$), САД_{ночь} ($r=0,93$), ИВ САД_{ночь} ($r=0,85$), ВСАД_{сутки} ($r=0,81$), САД_{аорта} сутки ($r=0,60$), САД_{аорта} ночь ($r=0,98$), шкалами физического здоровья ($r=-0,91$), боли ($r=-0,63$), общего здоровья ($r=-0,91$), социального функционирования ($r=-0,73$) в группе лиц с АГ и ожирением. Внутри группы пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа уровень лептина коррелировал с концентрацией инсулина ($r=0,65$), НОМА-IR ($r=0,52$), СРПВм. ($r=0,57$), ИН_{орто} ($r=0,87$), САД_{ночь} ($r=0,94$), ВСАД_{сутки} ($r=0,83$), ВСАД_{ночь} ($r=0,71$), СИ САД ($r=-0,92$), СИ ДАД ($r=-0,62$), СИ САД_{аорта} ($r=-0,93$), СИ ДАД_{аорта} ($r=-0,68$), а также шкалами жизненного функционирования ($r=-0,80$), социального функционирования ($r=-0,68$), изменения здоровья ($r=0,56$) - $p<0,05$ во всех случаях. В группе больных с АГ и СД 2 типа без ожирения выявлены статистически значимые взаимоотношения между концентрацией лептина и уровнями ОХС ($r=0,68$), ХС ЛПОНП ($r=0,64$), ТГ ($r=0,64$), ФНО- α ($r=0,57$), СРБ ($r=0,69$), НОМА-IR ($r=0,97$), соотношением ПУ/Кр. ($r=0,98$), SDNN ($r=-0,60$), ТР ($r=-0,55$), LF/HF ($r=0,98$), ИН ($r=0,94$).

Обращает на себя внимание снижение концентрации адипонектина сыворотки при присоединении к АГ ожирения, СД 2 типа, а особенно сочетания ожирения и СД 2 типа, но статистически значимых различий между группами не выявлено – таблица 3.12.1. Для большинства исследуемых пациентов (судя по интерквартильным интервалам) было характерно содержание адипонектина в пределах 14,6-22,5 нг/мл. Однако отмечен достоверный рост процента лиц со снижением уровня адипонектина менее 14,6

нг/мл среди больных с сочетанием АГ с СД 2 типа ± ожирением (суммарно 45% по 3 и 4 группам) в сравнении с больными с АГ без СД 2 типа ± ожирением (суммарно 22,5% по 1 и 2 группам) – рисунок 3.12.1.



3.12.2. Распределение исследуемых пациентов по уровню адипонектина и доля пациентов с уровнем анализа ниже 14,6 нг/мл.

При этом прослеживаются отчетливые связи между уровнем адипонектина и показателями углеводного, липидного, пуринового обменов, маркерами воспаления, функцией эндотелия, дисфункцией жировой ткани, суточным профилем периферического и центрального АД, структурой и функцией сердца, почек, параметрами КЖ. Так, в 1 группе концентрация адипонектина коррелировала с уровнем HbA1C ($r=-0,74$), глюкозы ($r=-0,53$), мочевой кислоты ($r=-0,54$), ЭТ-1 сыворотки ($r=-0,54$), ИММЛЖ ($r=-0,59$), САД_{аорта} сутки ($r=-0,56$), ДАД_{аорта} сутки ($r=-0,53$), шкалой боли ($r=-0,65$); во 2 группе – с глюкозой ($r=-0,53$), ОХС ($r=-0,55$), ХС ЛПНП ($r=-0,52$), ХС ЛПОНП ($r=-0,50$), ТГ ($r=-0,50$), МИ ($r=-0,75$), СРБ ($r=-0,79$), СКФ ($r=0,60$), $\beta 2$ -

микроглобулинов мочи ($r=-0,97$), толщиной почек ($r=-0,98$), соотношением Е/А ($r=0,84$), СИ САД ($r=0,65$), СИ ДАД ($r=0,98$), САД_{аорта} ночь ($r=-0,56$), СИ САД_{аорта} ($r=0,82$), СИ ДАД_{аорта} ($r=0,97$), шкалами физического здоровья ($r=0,84$), ролевого функционирования ($r=0,69$), социального функционирования ($r=0,97$), психического здоровья ($r=0,89$), настоящей оценкой шкалы ($r=0,97$); в 3 группе – с процентом лиц с парадоксальной реакцией на проведение окклюзионной пробы ($r=-0,63$), шкалами жизнелюбия ($r=0,76$) и социального функционирования ($r=0,65$); в 4 группе – с уровнем САД_{офисное} ($r=-0,76$), ДАД_{офисное} ($r=-0,85$), глюкозы ($r=-0,63$), мочевой кислоты ($r=-0,93$), ИА ($r=-0,64$), ТГ ($r=-0,72$), ТГ/ХС ЛПВП ($r=-0,71$), МИ ($r=-0,85$), АТД ($r=-0,93$), ФНО- α ($r=-0,77$), СРБ ($r=-0,67$), ИММЛЖ ($r=-0,52$), СРПВэ. ($r=-0,97$) - $p<0,05$ во всех случаях.

При оценке дисфункции жировой ткани VAI был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (2,96 [2,36; 3,98] vs 1,87 [1,40; 2,67] vs 2,22 [1,61; 3,26] у.е. соответственно) – рисунок 3.12.3.

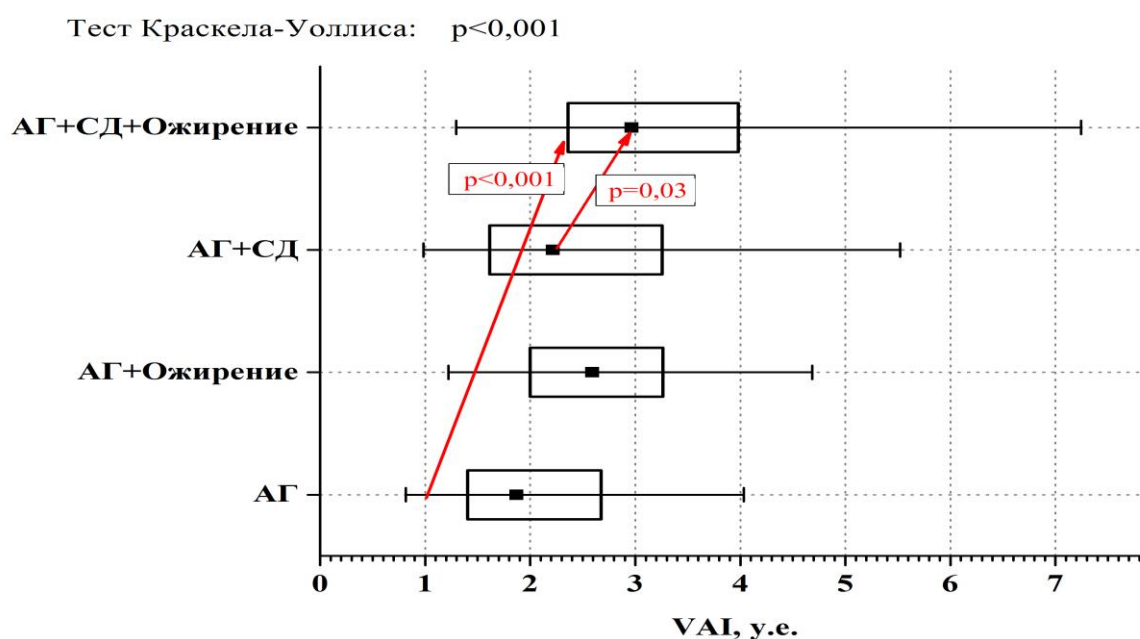


Рисунок 3.12.3. Распределение исследуемых пациентов по индексу VAI.

Выявлены достоверные ассоциации между VAI и уровнем ЭТ-1 сыворотки ($r=0,69$), САД_{аорта} сутки ($r=-0,56$) и ДАД_{аорта} сутки ($r=-0,56$) среди больных «изолированной» АГ, а также между VAI и КИ ($r=-0,52$), процентом VLF ($r=0,60$) среди лиц с АГ и СД 2 типа.

Более высокий процент лиц с нарушением функции жировой ткани отмечен во 2 и 3 группах в сравнении с 1 и 4 (75 vs 81,1 vs 41,5 vs 53,4 % соответственно, $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,023$, $p_{3-4} = 0,002$). Распределение больных по степени выраженности дисфункции жировой ткани (АТД) представлено на рисунке 3.12.4.

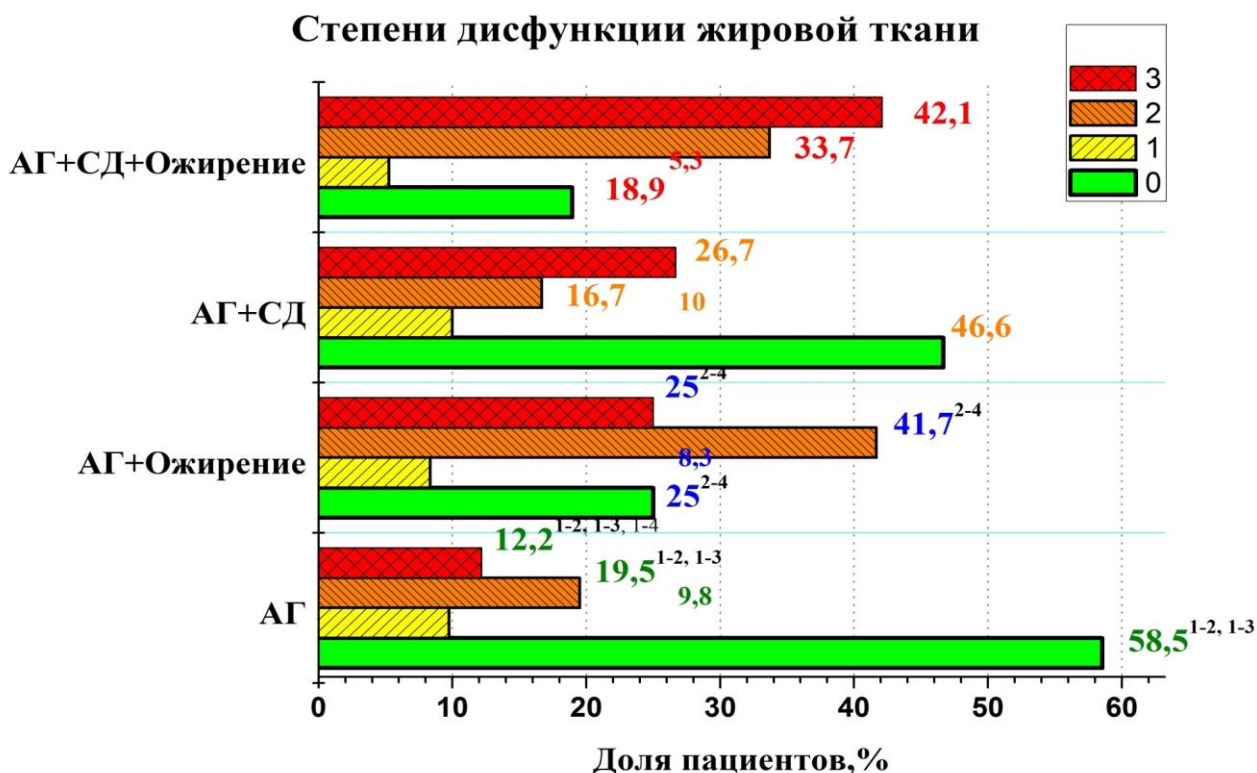


Рисунок 3.12.4. Распределение исследуемых пациентов по степени выраженности дисфункции жировой ткани.

Примечание: 0 – отсутствие дисфункции жировой ткани, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая дисфункция, 1-2, 1-3, 1-4, 2-4 – статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4 группами.

3.13. Особенности углеводного, липидного и пуринового обменов у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При оценке углеводного обмена обнаружены закономерные статистически значимые различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по уровню глюкозы (5,3 [5,0; 5,8] и 5,6 [5,0; 6,0] vs 6,9 [6,2; 8,1] и 6,5 [6,0; 7,0] ммоль/л соответственно), HbA1C (5,2 [4,9; 5,4] и 5,5 [5,3; 5,6] vs 6,6 [6,0; 7,6] и 6,5 [6,0; 7,0] % соответственно) - таблица 3.13.1.

Таблица 3.13.1.

Параметры углеводного, липидного и пуринового обменов больных, включенных в исследование (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ^{†,§} [5,0; 5,8]	5,6 ^{**,††} [5,0; 6,0]	6,9 [6,2; 8,1]	6,5 [6,0; 7,0]
HbA1C, %	5,2 ^{†,§} [4,9; 5,4]	5,5 ^{**,††} [5,3; 5,6]	6,6 [6,0; 7,6]	6,5 [6,0; 7,0]
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,1; 6,3]	5,7 [4,8; 6,6]	5,4 [4,8; 6,0]	5,2 [4,7; 5,9]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30 [1,11; 1,63]	1,20 [1,10; 1,40]	1,20 [1,00; 1,40]	1,29 [0,92; 1,44]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 [3,0; 4,4]	3,8 ^{**} [2,9; 4, 5]	3,1 [2,4; 3,9]	3,0 [2,7; 3,8]
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,70 ^{*,†} [0,55; 0,85]	0,80 [0,60; 1,00]	0,91 ^{§§} [0,72; 1,18]	0,77 [0,55; 0,89]
ИА, у.е.	3,70 [2,54; 4,71]	3,70 [3,10; 4,50]	3,50 [2,70; 4,30]	3,38 [2,66; 3,79]

ТГ, ммоль/л	1,54 ^{*,†} [1,21; 1,87]	1,80 [1,40; 2,20]	2,00 ^{§§} [1,60; 2,60]	1,70 [1,20; 2,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	275,2 ^{*,†} [263,9; 285,6]	315,2 ^{**,††} [274,6; 408,0]	380,0 ^{§§} [331,9; 445,3]	273,0 [251,7; 297,7]

Примечание: *- достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, †† - достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Отмечены корреляции между уровнем HbA1C и поражением органов-мишеней: концентрацией β 2-микроглобулинов в моче ($r=0,63$), КИ ($r=-0,78$), показателем М ($r=-0,91$), Ан/СКО ($r=0,89$), СРПВэ. ($r=0,56$), САД_{ночь} ($r=0,84$), ДАД_{ночь} ($r=0,78$), САД_{аорта} _{ночь} ($r=0,79$), ДАД_{аорта} _{ночь} ($r=0,76$), шкалами боли ($r=0,85$), общего здоровья ($r=0,73$), социального функционирования ($r=0,72$), психического здоровья ($r=0,72$), настоящей оценкой шкалы ($r=0,84$) в 1 группе; между HbA1C и СКФ ($r=-0,64$), ПУ/Кр. ($r=0,55$), β 2-микроглобулинами мочи ($r=0,79$), толщиной почек ($r=0,63$), Ан/СКО ($r=0,59$), Аэ/СКО ($r=0,55$), Ам/СКО ($r=-0,61$) во 2 группе; между HbA1C и КИ ($r=-0,97$), КСР ($r=0,60$), ИВ САД_{ночь} ($r=0,52$), СИ САД_{аорта} ($r=-0,68$), СИ ДАД_{аорта} ($r=-0,74$) в 4 группе – во всех случаях $p<0,05$.

При анализе липидного профиля группы были сопоставимы по уровню ОХС, ХС ЛПВП и ИА - таблица 3.13.1, при этом выявлены достоверные различия в концентрации ХС ЛПНП между 2 и 3 группами (3,8 [2,9; 4, 5] vs 3,1 [2,4; 3,9] ммоль/л), что можно объяснить более высоким процентом лиц 3 и 4 групп, получающих статины согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД 2 типа. Однако, несмотря на прием липидснижающей терапии, отмечены статистически значимые различия в концентрации ХС ЛПОНП между 1

группой в сравнении со 2 и 3 группами (0,70 [0,55; 0,85] vs 0,80 [0,60; 1,00] и 0,91 [0,72; 1,18] ммоль/л соответственно), а также между 3 и 4 группами (0,91 [0,72; 1,18] vs 0,77 [0,55; 0,89] ммоль/л). Уровень ТГ (рисунок 3.13.1) был выше среди лиц 2 и 3 группы в сравнении с 1 (1,80 [1,40; 2,20] и 2,00 [1,60; 2,60] vs 1,54 [1,21; 1,87] ммоль/л соответственно, $p_{1-2} = 0,03$, $p_{1-3} < 0,001$) и лиц 3 группы в сравнении с 4 группой (2,00 [1,60; 2,60] vs 1,70 [1,20; 2,0] ммоль/л, $p_{3-4} = 0,03$).

Тест Краскела-Уоллиса: $H(3, N = 296) = 27,9$ $p < 0,001$

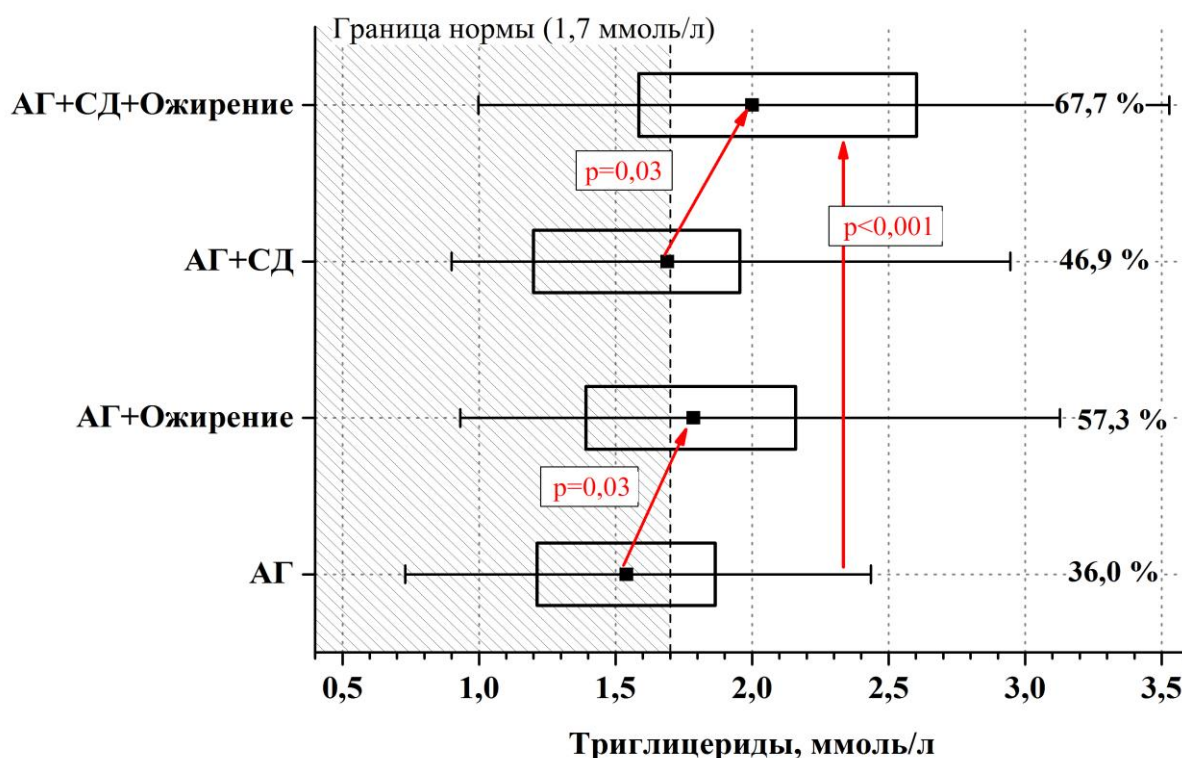


Рисунок 3.13.1. Распределение исследуемых пациентов по уровню триглицеридов сыворотки крови.

Указаны результаты множественных сравнений по Бонферрони-Дану и доля пациентов с уровнем аналита выше 1,7 ммоль/л.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил наличие статистически значимых связей концентрации ХС ЛПВП и САД_{аорта} сутки ($r = -0,61$) среди больных с «изолированной» АГ; ХС ЛПВП и уровня коллагена IV типа сыворотки крови ($r = -0,70$), СИ ДАД_{аорта} ($r = -0,56$) среди пациентов с АГ и ожирением; ХС ЛПВП и САД_{аорта} день ($r = -0,55$) среди лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения. Отмечены взаимоотношения между уровнем ТГ и ЭТ-1 сыворотки

($r=0,66$), САД_{аорта} ночь ($r=0,57$) в 1 группе; концентрацией ТГ и уровнями СРБ ($r=0,72$), ФНО- α ($r=0,57$) и КИ ($r=-0,95$) в 4 группе - $p<0,05$ во всех случаях.

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

Зарегистрированы корреляции между уровнем мочевой кислоты и концентрацией адипонектина ($r=-0,54$), нейрогенным компонентом микроциркуляции ($r=0,52$) в 1 группе; уровнем мочевой кислоты и концентрацией коллагена IV типа сыворотки крови ($r=0,60$) во 2 группе; уровнем мочевой кислоты и концентрацией адипонектина ($r=-0,98$), СРБ ($r=0,62$), ФНО- α ($r=0,70$), КИ ($r=-0,75$) и ПАД_{аорта} сутки ($r=0,70$) в 4 группе - во всех случаях $p<0,05$.

3.14. Особенности синдромов инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Уровень инсулина был достоверно ниже среди больных с «изолированной» АГ в сравнении с лицами с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа (9,8 [6,0; 12,5] vs 16,6 [12,6; 24,2] и 16,8 [13,0; 24,0] мкМЕ/мл соответственно) – рисунок 3.14.1. Он статистически значимо коррелировал с КИ ($r=-0,59$), ИВ САД_{ночь} ($r=0,61$), ПАД_{аорта} ночь ($r=0,70$), СИ САД_{аорта} ($r=-0,54$) в 1 группе; с ИН_{орто} ($r=0,58$), ПАД_{среднее} ($r=0,51$) во 2 группе; с концентрацией NO мочи ($r=-0,52$), β 2-микроглобулинов мочи ($r=0,68$), % VLF ($r=0,57$), ПАД_{аорта} сутки ($r=0,65$) и шкалой ролевого функционирования ($r=-0,54$) в 4 группе.

Тест Краскела-Уоллиса: $p < 0,001$

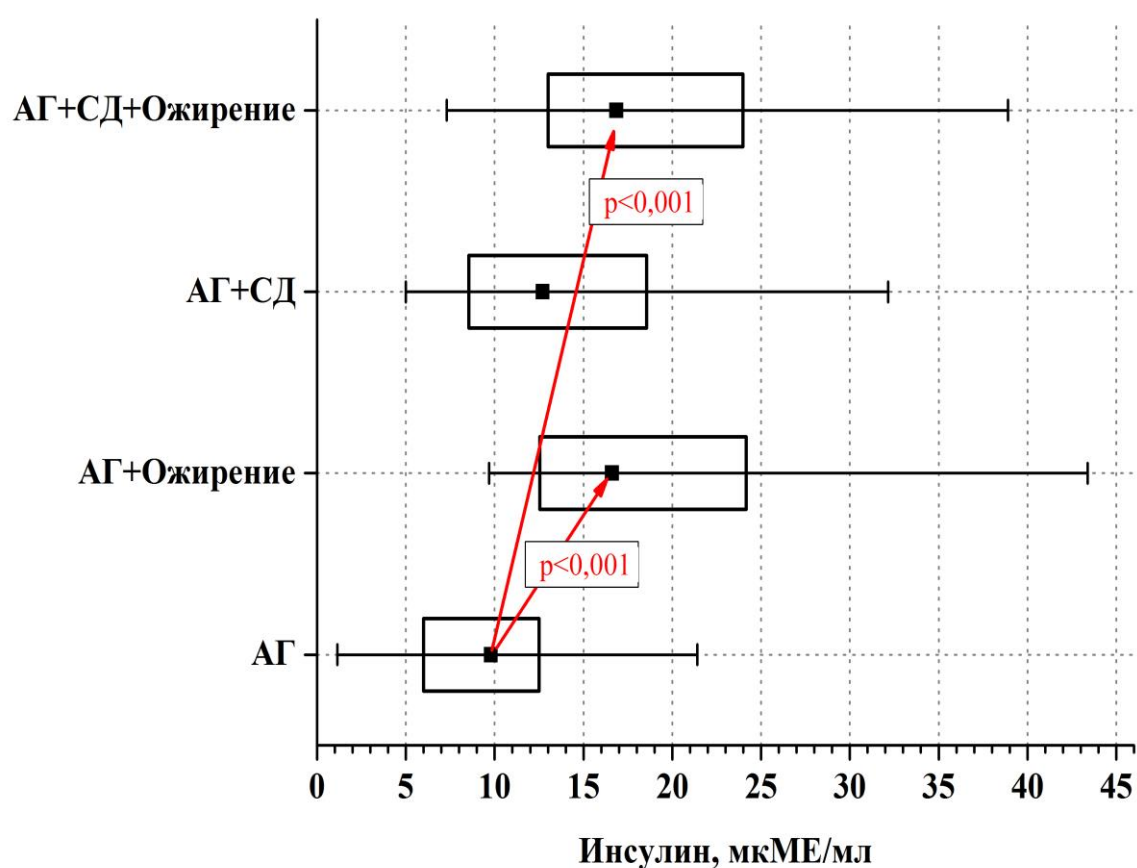


Рисунок 3.14.1. Распределение исследуемых пациентов по уровню инсулина сыворотки крови.

Примечание: различия между 1 и 2, 1 и 3 группами статистически значимы.

НОМА-IR был достоверно ниже среди больных «изолированной» АГ в сравнении с лицами 2, 3 и 4 групп (2,28 [1,49; 3,14] vs 4,58 [2,80; 6,40], 5,30 [4,22; 7,47] и 3,97 [2,45; 5,40] у.е. соответственно) – рисунок 3.14.2.

Тест Краскела-Уоллиса: $p < 0,001$

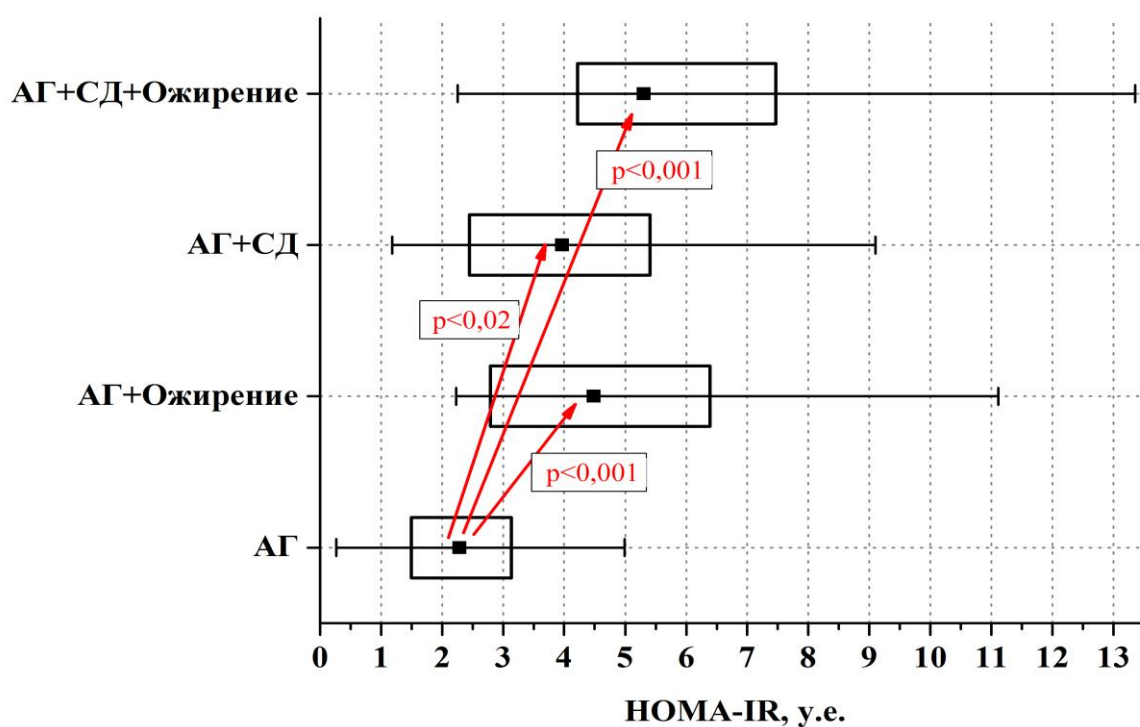


Рисунок 3.14.2. Распределение исследуемых пациентов по величине HOMA-IR.

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

Соотношение ТГ/ХС ЛПВП также было статистически значимо ниже среди пациентов 1 группы в сравнении с больными с АГ, ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа (1,17 [0,75; 1,62] vs 1,50 [1,20; 1,91] и 1,57 [1,32; 2,16] у.е. соответственно) - рисунок 3.14.3.

Тест Краскела-Уоллиса: $p < 0,001$

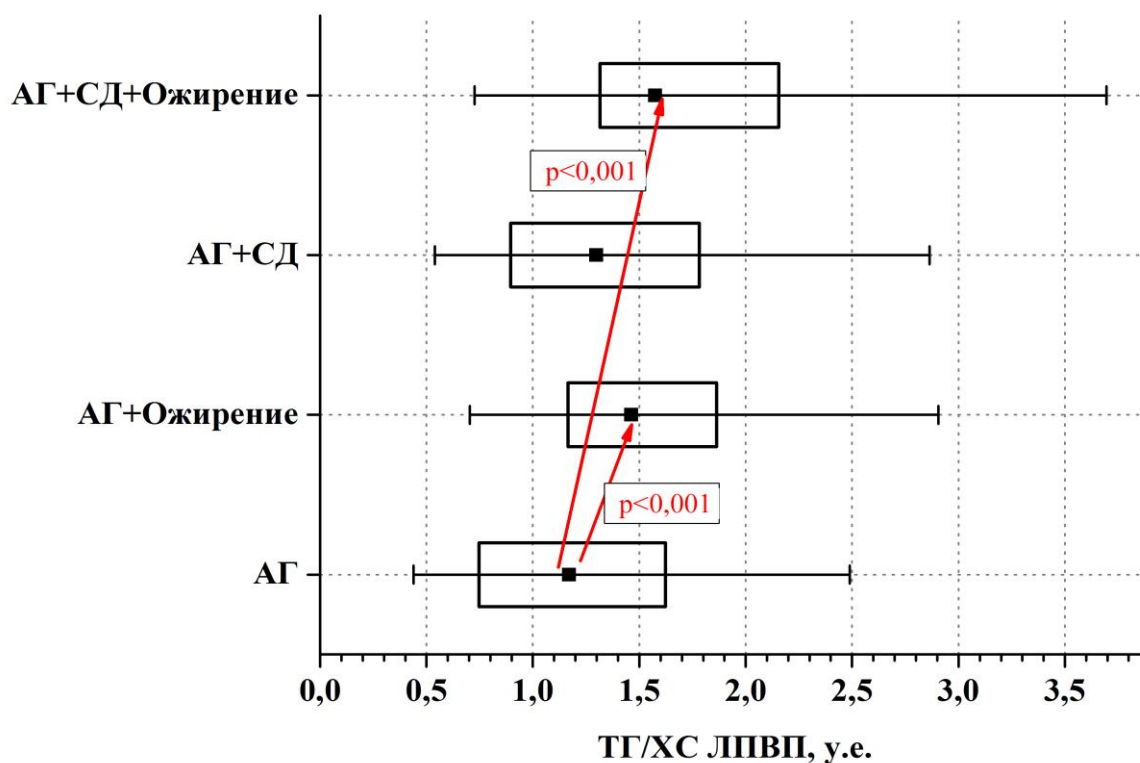


Рисунок 3.14.3. Распределение исследуемых пациентов по индексу ТГ/ХС ЛПВП.

Примечание: различия между 1 и 2, 1 и 3 группами статистически значимы.

Величина МИ закономерно увеличивалась при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа, достигая достоверных различий между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, 3 и 4 группами – рисунок 3.14.4.

Тест Краскела-Уоллиса: $p < 0,001$

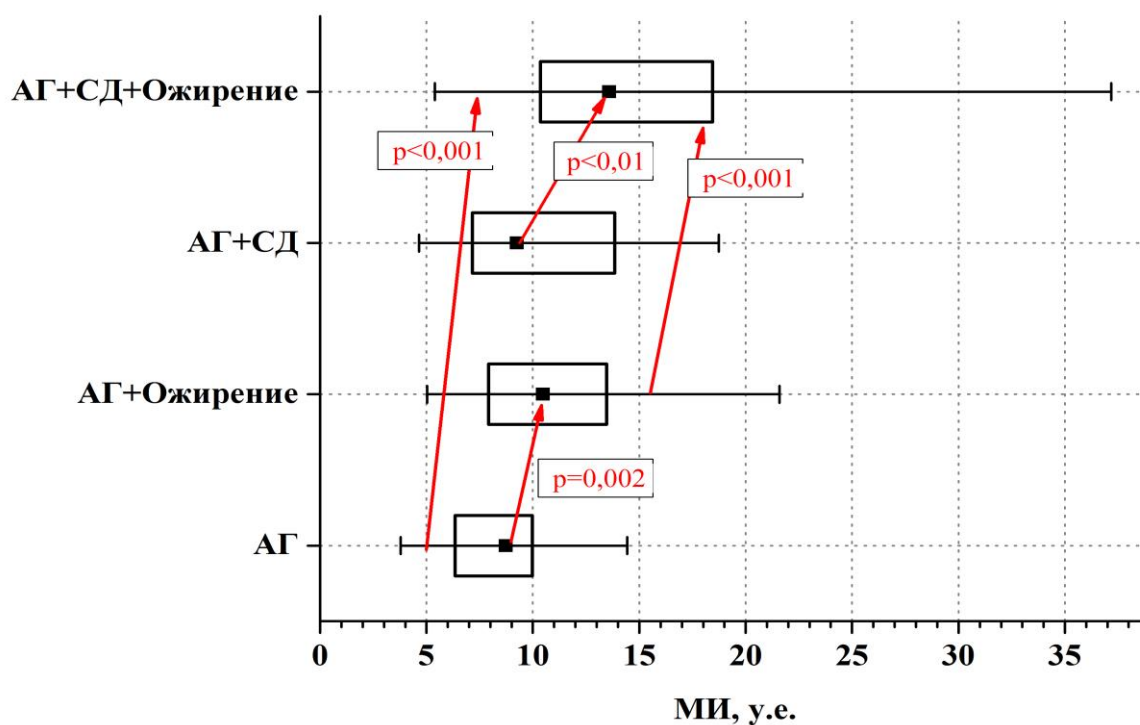


Рисунок 3.14.4. Распределение исследуемых пациентов по величине МИ.

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

При оценке лабораторных маркеров воспаления выявлено увеличение концентрации СРБ от 1 к 3 группе – таблица 3.14.1. При этом процент лиц с СРБ >3 мг/л был статистически значимо выше среди лиц с АГ и ожирением, АГ, ожирением и СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения в сравнении с больными «изолированной» АГ (100 vs 100 vs 100 vs 52,4% соответственно). Различия по концентрации ФНО- α между группами оказались недостоверными - таблица 3.14.1.

Таблица 3.14.1.

**Маркеры воспаления у больных, включенных в исследование (Ме
[25%;75%])**

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
СРБ, мг/л	3,7 [†] [1,0; 8,1]	5,4 [4,8; 11,0]	8,3 [6,4; 11,2]	7,2 [4,3; 9,8]
СРБ>3 мг/л,% больных	52,4 ^{*,†,§}	100	100	100
ФНО-α, нг/мл	0,07 [0,06; 0,26]	0,07 [0,06; 0,84]	0,07 [0,06; 0,61]	0,38 [0,07; 0,70]

Примечание: *- достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, ** - достоверность различий между 2 и 3 группами, †† - достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Отмечены корреляционные взаимоотношения между концентрацией СРБ и КИ ($r=-0,52$), вариабельностью САД_{сутки} ($r=0,60$) в 1 группе; между концентрацией СРБ и СКФ ($r=-0,74$), уровнем β2-микроглобулинов мочи ($r=0,95$), КИ ($r=-0,55$), вариабельностью САД_{день} ($r=0,68$), шкалами социального функционирования ($r=-0,63$) и психического здоровья ($r=-0,73$) во 2 группе; между концентрацией СРБ и уровнем ПУ/Кр. ($r=0,76$), СРПВэ. ($r=0,93$), LF/HF_{фон} ($r=0,53$), % LF ($r=0,76$) в 4 группе – во всех случаях $p<0,05$.

Группы были сопоставимы по концентрации калия в сыворотке крови (4,6 [4,2; 5,1] vs 4,5 [4,1; 4,8] vs 4,6 [4,1; 5,0] vs 4,5 [4,3; 4,8] ммоль/л в 1, 2, 3, 4 группах соответственно).

Обращает на себя внимание значимый рост уровня коллагена IV типа в сыворотке крови при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа – наиболее высокие значения зафиксированы среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа. Несмотря на то, что различия между изучаемыми группами не достигли статистической достоверности вследствие большого вариационного размаха параметра, процент лиц с уровнем коллагена выше 7 нг/мл был выше в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с тремя остальными группами (57,1 vs 21,4%, $p=0,001$) – рисунок 3.14.5.

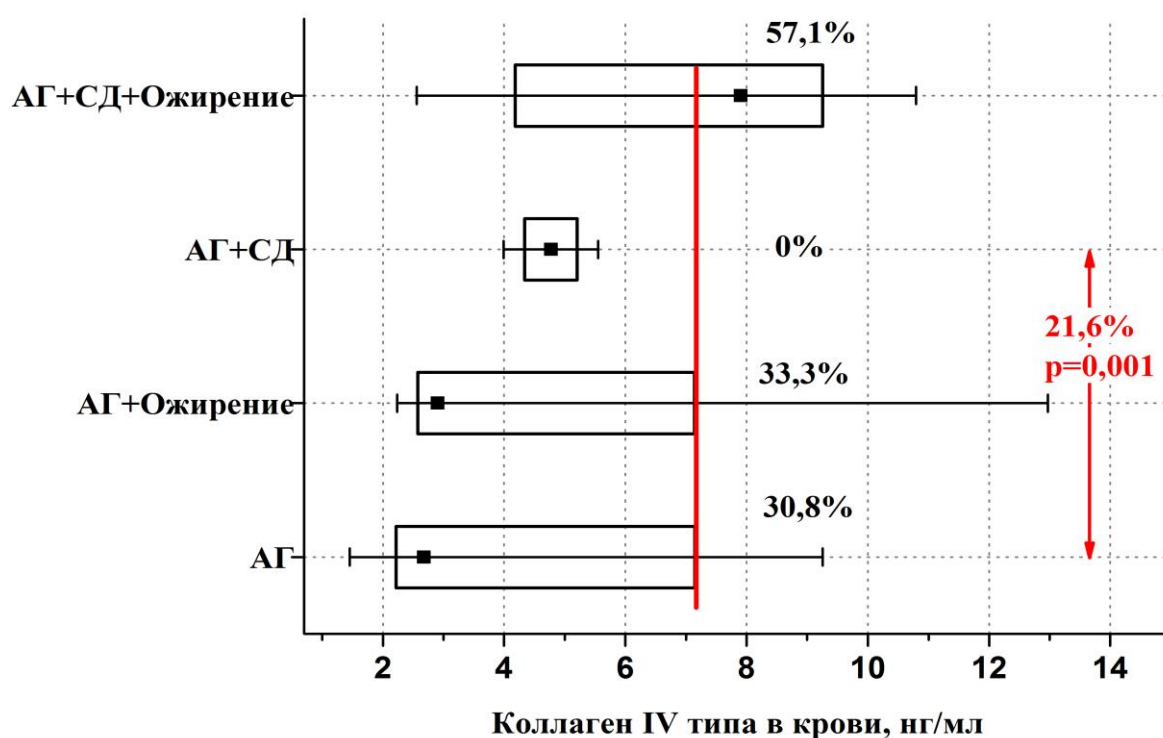


Рисунок 3.14.5. Распределение пациентов по содержанию коллагена IV типа в крови и доля пациентов с содержанием коллагена выше 7 нг/мл.

В нашем исследовании концентрация коллагена IV типа в моче не показала диагностической значимости: во всех группах определяемый уровень был меньше нижней границы референсных значений и не поддавался анализу.

3.15. Особенности показателей качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

При анализе параметров КЖ выявлены достоверные различия не только по отдельным шкалам между группами, но и по суммарной настоящей оценке шкалы: показатели были статистически значимо ниже в 3 и 4 группах в сравнении с 1 и 2 группами (90,2 [79,2; 103,2] и 89,8 [82,2; 98,9] vs 106,4 [94,1; 117,2] и 103,2 [93,4; 114,2] баллов) – таблица 3.15.1.

Таблица 3.15.1.

Показатели качества жизни больных, включенных в исследование, по данным опросника SF-36 (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Шкала физического здоровья, балл	26,0 ^{†,§} [22,0; 29,0]	24,5** [22,0; 27,0]	19,0 [16,0; 23,0]	20,5 [15,0; 25,0]
Шкала ролевого физического функционирования, балл	6,0 [†] [4,0; 8,0]	5,5** [4,0; 7,0]	4,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]
Шкала боли, балл	7,1 [†] [6,1; 8,4]	7,1** [6,1; 8,2]	6,1 [5,1; 7,2]	6,1 [5,1; 7,6]
Шкала общего	15,0	14,5	14,0	14,0

здоровья, балл	[12,0; 17,0]	[13,0; 17,3]	[12,0; 16,0]	[13,0; 15,0]
Шкала	15,0 [†]	15,0 ^{**}	13,0	15,0
жизнелюбия, балл	[13,0; 17,0]	[14,0; 17,0]	[11,0; 15,0]	[11,8; 17,0]
Шкала социального	8,0	7,5 ^{**}	7,0	7,0
функционирования,	[6,0; 9,0]	[6,3; 9,0]	[6,0; 8,0]	[6,0; 8,0]
балл				
Шкала ролевого	5,0	5,0 ^{**}	4,0	4,0
эмоционального	[3,0; 6,0]	[4,0; 6,0]	[3,0; 5,0]	[3,0; 6,0]
функционирования,				
балл				
Шкала	22,0 ^{†,§}	21,5 ^{††}	20,0	18,0
психического	[19,0; 24,0]	[18,0; 24,8]	[17,0; 22,0]	[16,0; 20,0]
здоровья, балл				
Шкала изменения	3,0	3,0 ^{**}	4,0	3,0
состояния	[3,0; 4,0]	[2,3; 4,0]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]
здоровья, балл				
Настоящая оценка	106,4 ^{†,§}	103,2 ^{**,††}	90,2	89,8
шкалы, балл	[94,1; 117,2]	[93,4; 114,2]	[79,2; 103,2]	[82,2; 98,9]

Примечание: *- достоверность различий между 1 и 2 группами, †- достоверность различий между 1 и 3 группами, § - достоверность различий между 1 и 4 группами, **- достоверность различий между 2 и 3 группами, ††- достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Значение настоящей оценки шкалы коррелировало с уровнем САД_{аортальное} сутки ($r=-0,62$) и ПАД_{аортальное} сутки ($r=-0,59$) в группе лиц с АГ и ожирением, а также с КИ ($r=0,68$) и $Alx_{\text{аорта}}$ сутки ($r=-0,52$) в группе лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения – во всех случаях $p<0,05$.

3.16. Анализ патогенетических особенностей артериальной гипертензии у больных ожирением, сахарным диабетом 2 типа

С целью выявления патогенетических особенностей АГ при ее сочетании с ожирением и СД 2 типа проводился пошаговый дискриминантный анализ. Получено несколько моделей с различными наборами функций.

На рисунке 3.16.1 показано, что смещение групп с АГ и ожирением $\pm$ СД 2 типа в сторону отрицательных значений по 1 функции связано в первую очередь с ростом ИМТ и уровня глюкозы крови натощак – исходными критериями различий при формировании групп. Несколько меньшее значение оказывали показатели ТР и ОТ. С нарастанием ИМТ и концентрации глюкозы крови натощак снижалась $TR_{\text{фон}}$.

Присоединение к АГ СД 2 типа независимо от наличия или отсутствия ожирения локализует группы в области отрицательных значений по 2 функции с максимальным дискриминантным вкладом ИММЛЖ, концентрации глюкозы и величины сосудистого возраста - рисунок 3.16.2. В пространстве двух дискриминантных функций группы располагались в разных областях (рисунок 3.16.1), что свидетельствует о существовании особых состояний системы, присущих только каждой из обсуждаемых групп.

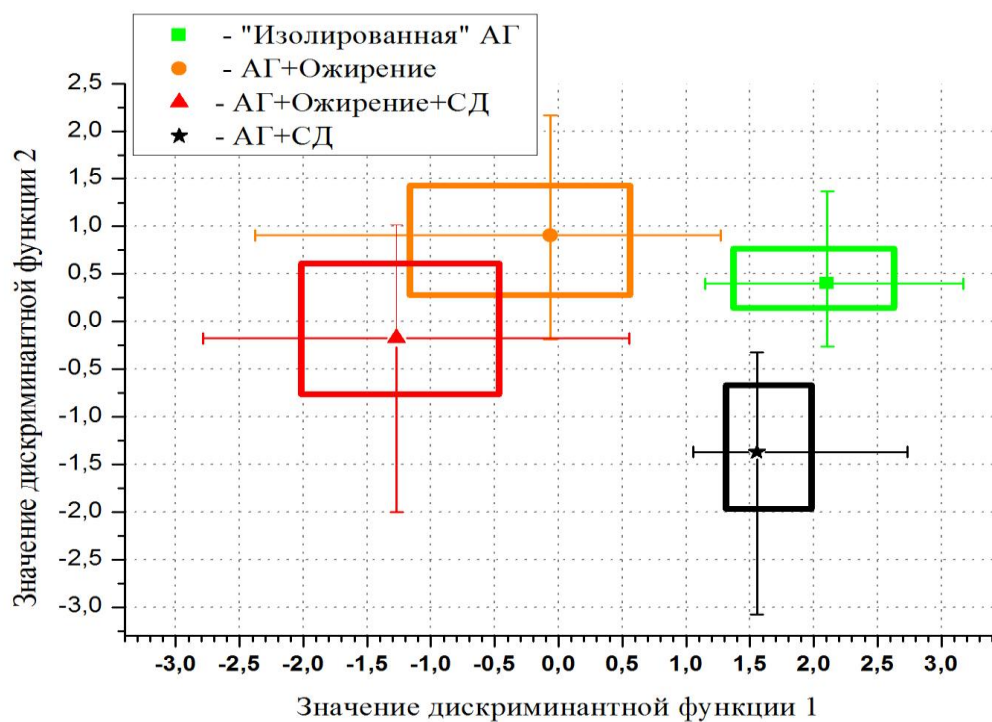


Рисунок 3.16.1. Распределение исследуемых пациентов в пространстве по значениям 1 и 2 дискриминантных функций. Модель 1.

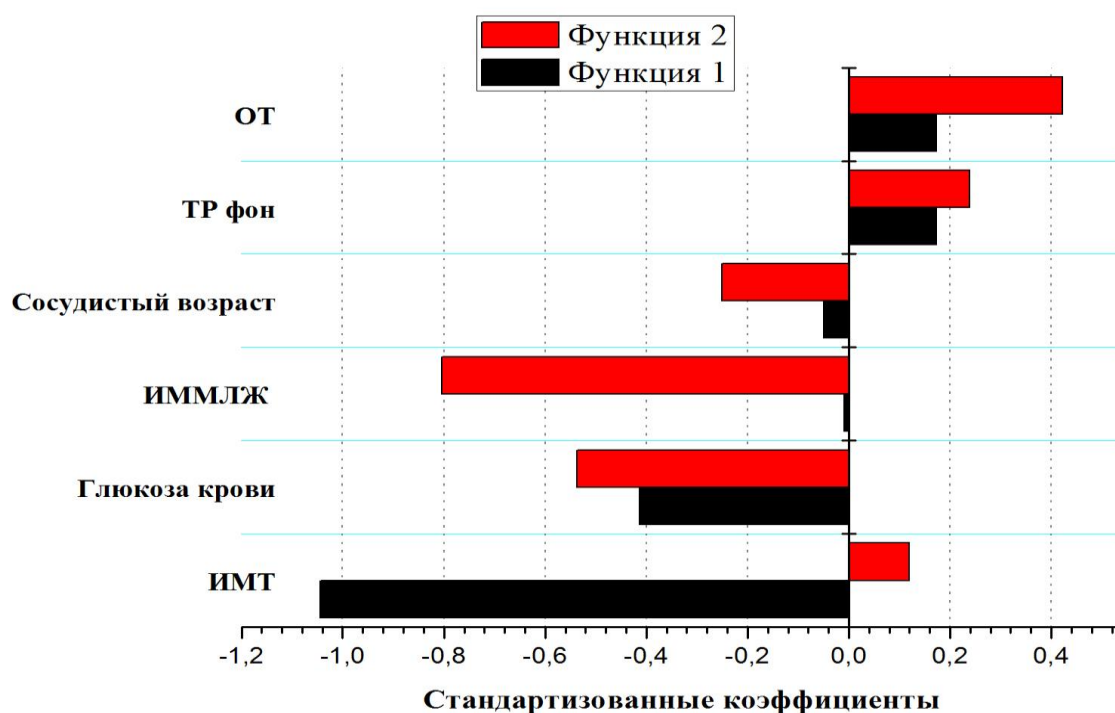


Рисунок 3.16.2. Распределение исследуемых пациентов по значениям стандартизованных коэффициентов 1 и 2 дискриминантных функций. Модель 1.

При включении в модель структурно-функциональных параметров почек - рисунок 3.16.3 - отмечено, что в изучаемых группах наибольшей дискриминантной силой по 1 функции помимо ИМТ обладали уровень креатинина крови, СКФ и ИММЛЖ, немного меньшей силой – ОТ, ПАД_{среднее} и КИ почек, а по 2 функции – соотношение АУ/Кр. мочи, СКФ, креатинин крови, сосудистый возраст и ПАД_{среднее}. - рисунок 3.16.4. Все 4 группы распределились в многомерном пространстве в неперекрываемых областях.

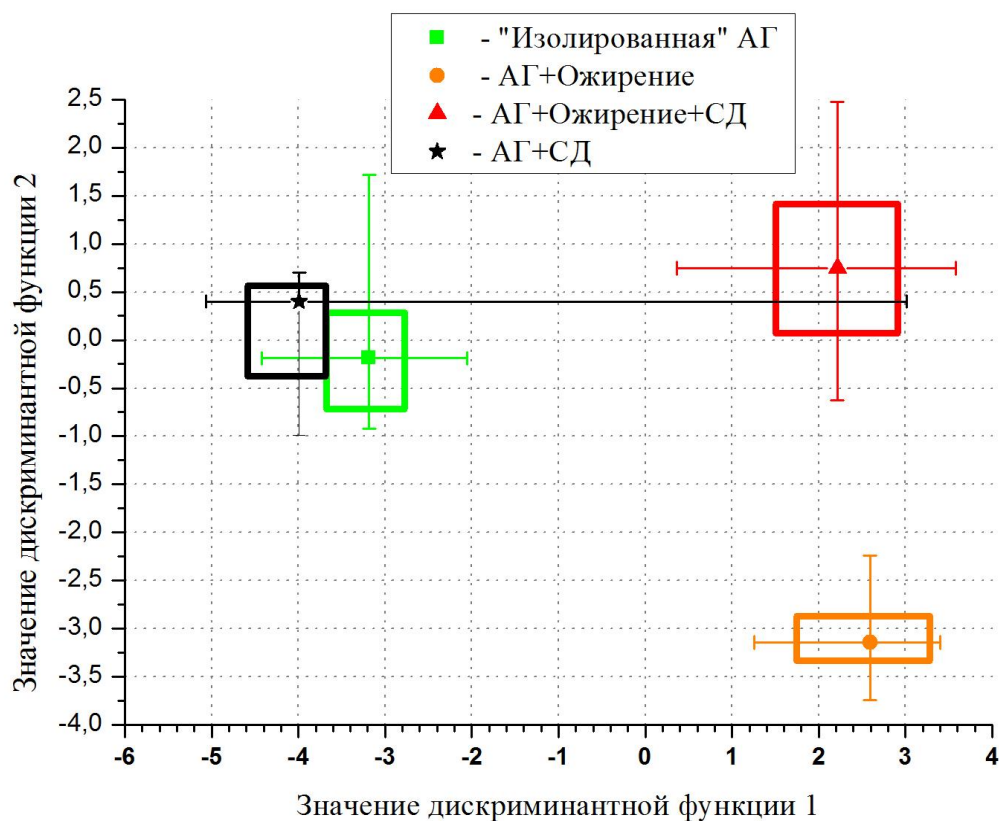


Рисунок 3.16.3. Распределение исследуемых пациентов по значениям 1 и 2 дискриминантных функций. Модель 2.

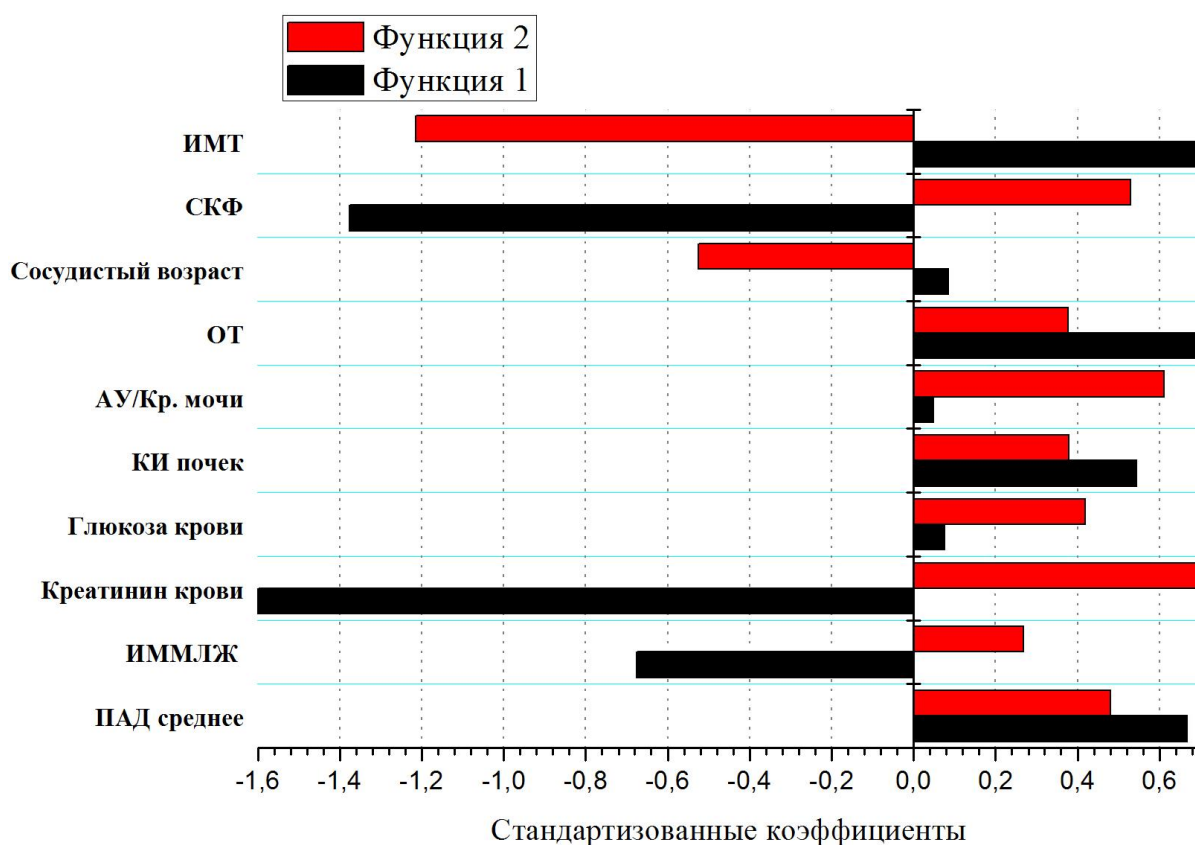


Рисунок 3.16.4. Распределение исследуемых пациентов по значениям стандартизованных коэффициентов 1 и 2 дискриминантных функций. Модель 2.

При анализе 2 и 3 дискриминантных функций с включением в модель структурно-функциональных показателей почек - рисунок 3.16.5 – показан наиболее выраженный вклад ОТ, АУ/Кр. мочи, КИ почек, креатинина крови и ИММЛЖ - рисунок 3.16.6.

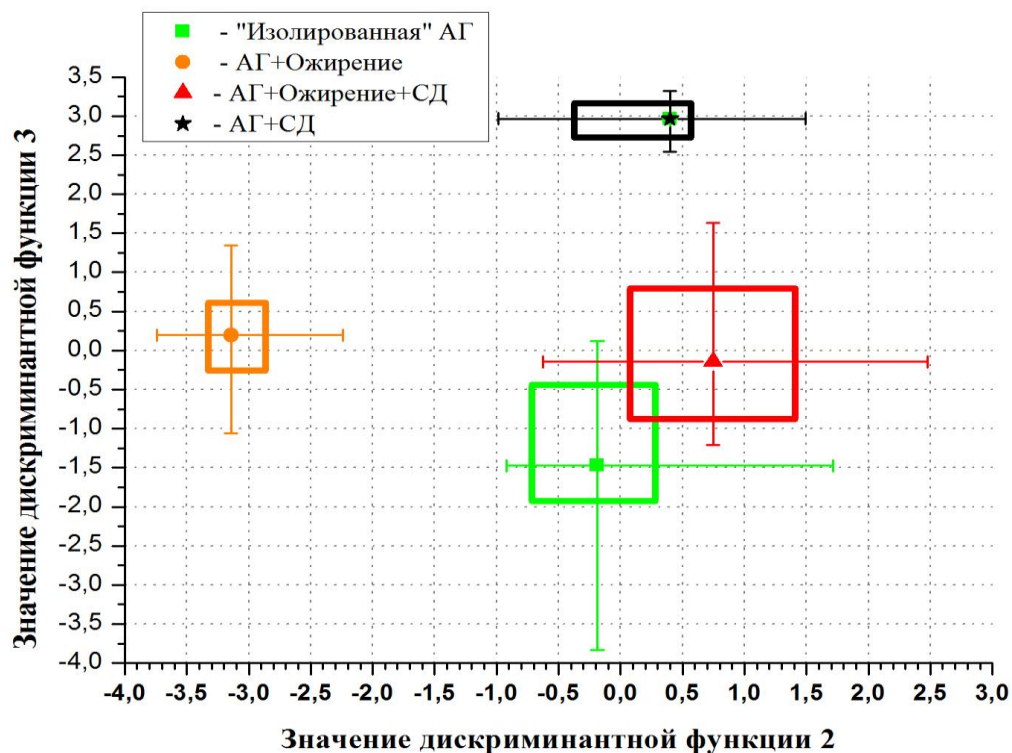


Рисунок 3.16.5. Распределение исследуемых пациентов по значениям 2 и 3 дискриминантных функций. Модель 2.

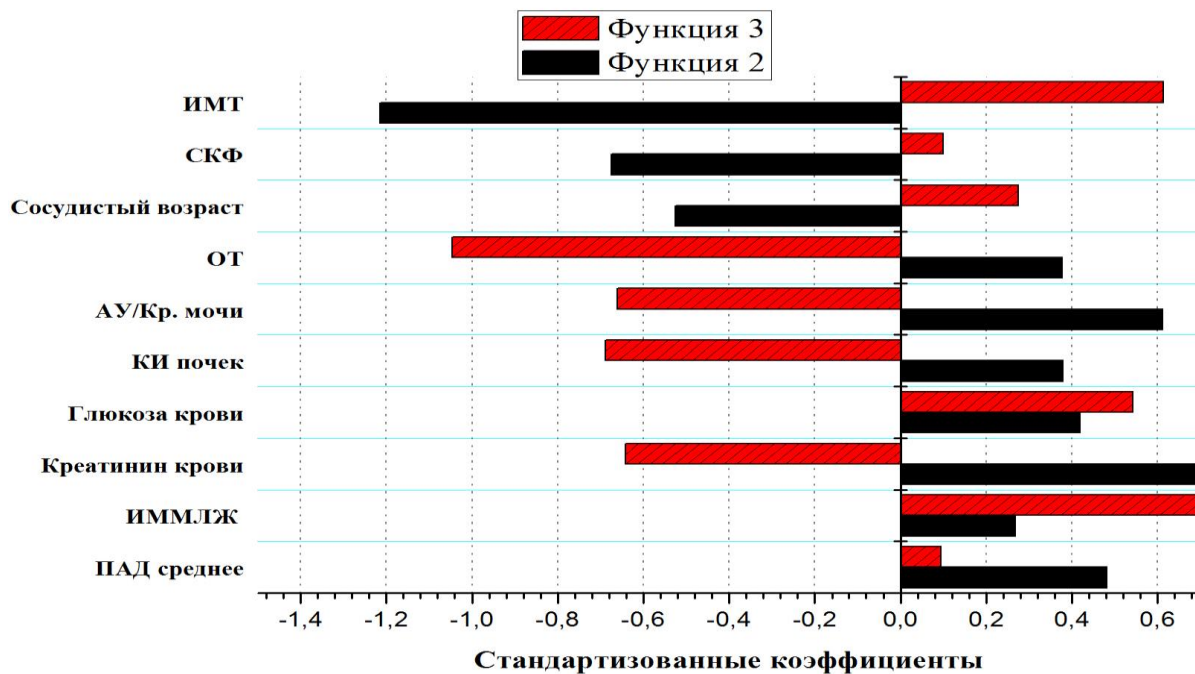


Рисунок 3.16.6. Распределение исследуемых пациентов по значениям стандартизованных коэффициентов 2 и 3 дискриминантных функций. Модель 2.

Интересными оказались результаты дискриминантного анализа структурных изменений почек пациентов с АГ и сопутствующим ожирением, СД 2 типа - рисунок 3.16.7.

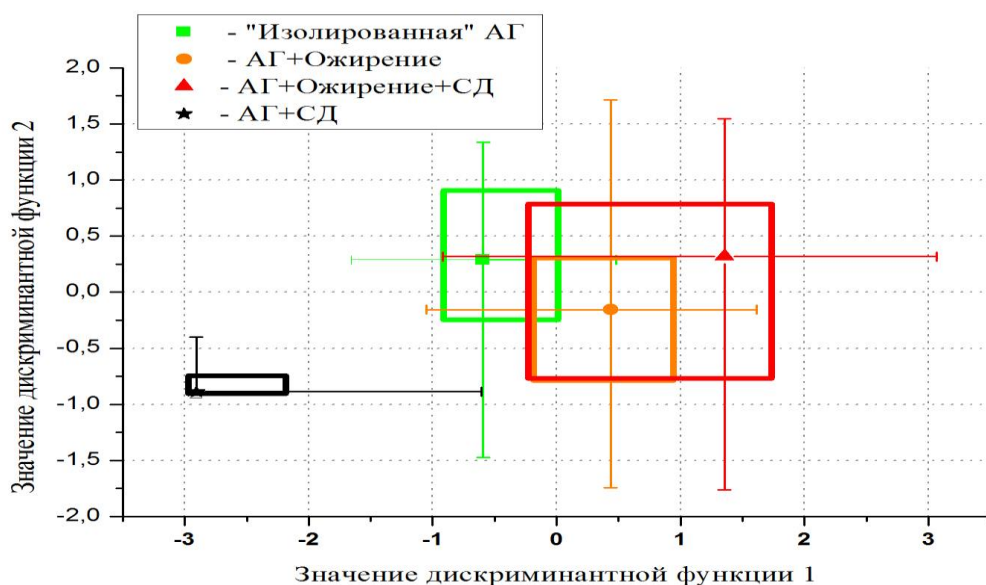


Рисунок 3.16.7. Распределение исследуемых пациентов по значениям дискриминантных функций. Модель 3.

Максимальный дискриминантный вес по 1 функции имела величина толщины почек, а по 2 функции – КИ - рисунок 3.16.8.

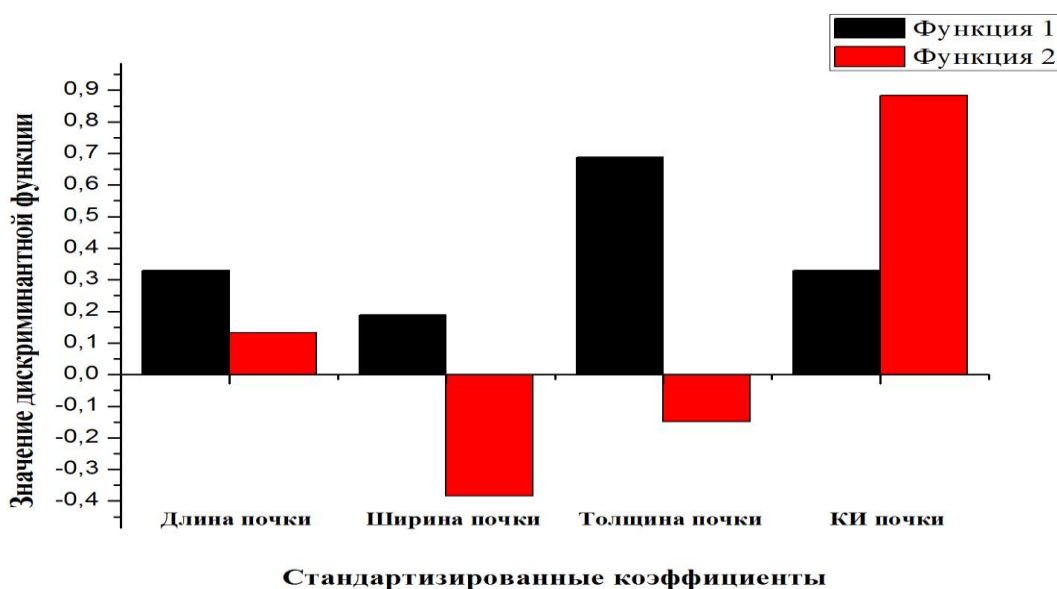


Рисунок 3.16.8. Распределение исследуемых пациентов по значениям стандартизованных коэффициентов. Модель 3.

Группы больных с АГ и ожирением, а также АГ, ожирением и СД 2 типа характеризовались нарастанием как толщины почек – вероятно за счет увеличения висцеральной жировой ткани, так и КИ почек. Обособлено в пространстве - рисунок 3.16.7 - располагалась группа больных с АГ, СД 2 типа без ожирения – у этих больных статистически значимо ниже были и значение показателя толщины почек, и КИ, что может быть объяснено уменьшением паренхимы почечной ткани.

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

3.17. Патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Для АГ в большей степени характерно формирование хронического кардиоренального синдрома 2 типа, в то время как СД обуславливает вовлечение в процесс как почек, так и сердца и чаще связан со вторичным кардиоренальным синдромом 5 типа по классификации Ronco С. и соавт. [159, 162, 218]. Сочетание АГ с ожирением может способствовать формированию клинической ситуации, при которой нарушения функции сердца и почек будут взаимно отягощаться. Формирование кардиоренальных взаимоотношений может быть связано с наличием как общих патогенетических механизмов развития этих синдромов (дисфункция эндотелия, активация РААС, СНС,

снижение СКФ), так и дополнительных, характерных СД 2 типа факторов повреждения почек и сердца, таких как ожирение, дислипидемия, ИР.

При оценке особенностей формирования кардиоренальных взаимоотношений в изучаемых группах получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,55 при $p=0,009$ – рисунок 3.17.1.

Согласно структуре функции «Кардио» её сдвиг в сторону низких значений связан с высокими ИММЛЖ и IVRT.

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

Анализ распределения пациентов 4 изучаемых групп в пространстве функций «Кардио» и «Ренальные» - рисунок 3.17.1. - показывает, что снижение медианных значений функции «Кардио» сопряжено с параллельным снижением медианных значений функции «Ренальные». При этом наиболее неблагоприятный профиль кардиоренальных взаимоотношений характерен для больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

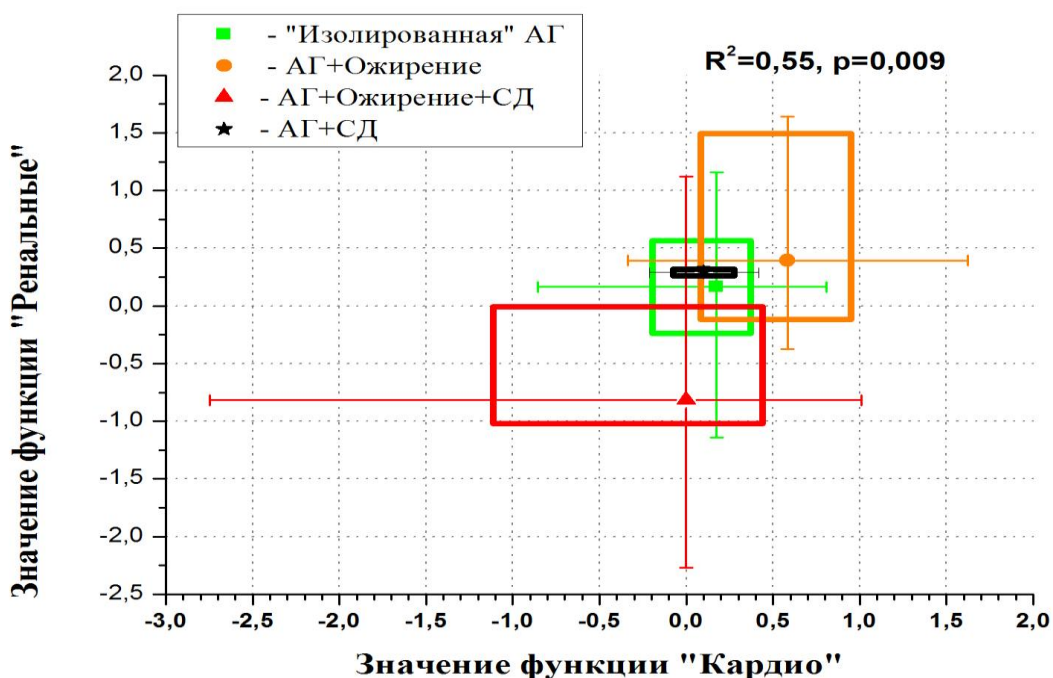


Рисунок 3.17.1. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Кардио» и «Ренальные».

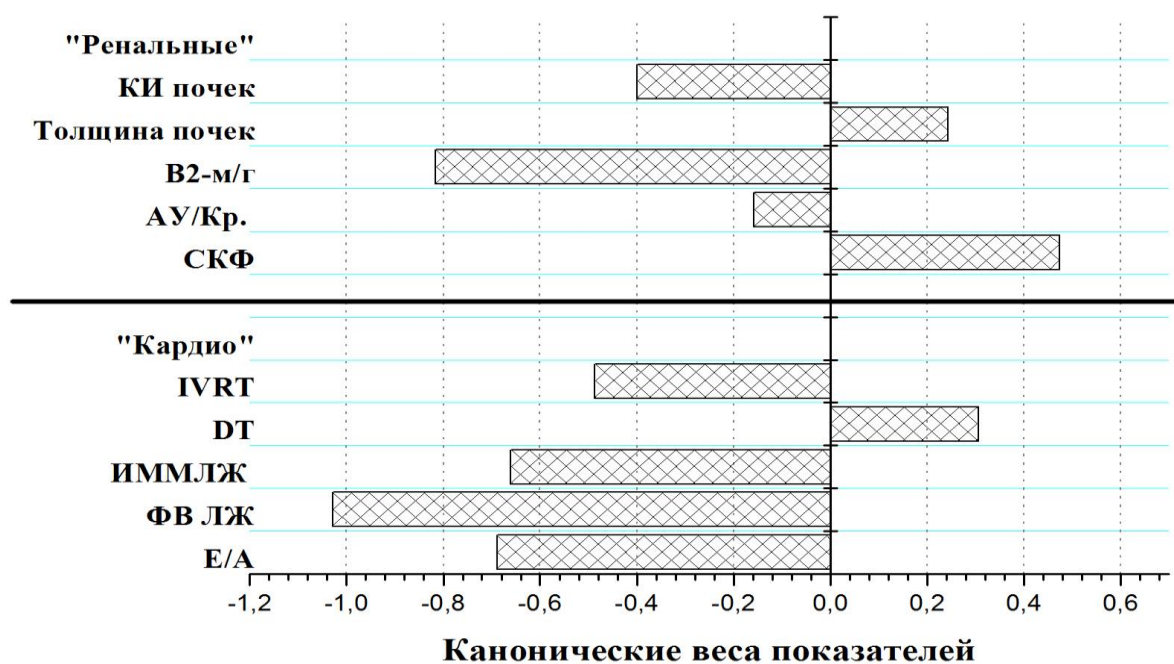


Рисунок 3.17.2. Относительный вклад показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца и почек у пациентов исследуемых групп.

3.18. Патогенетический вклад инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия, суточного профиля артериального давления в формирование поражения сердца и почек у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Следующий этап работы заключался в более детальном анализе патогенетических звеньев в формировании различий в повреждении сердца и почек при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа.

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Кардио» получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,1 при $p=0,03$ – рисунок 3.18.1.

Согласно структуре функции «Инсулинорезистентность» её сдвиг в сторону высоких значений связан с ростом индекса HOMA-IR - рисунок 3.18.2.

Согласно структуре функции «Кардио» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен или высокими ИММЛЖ и IVRT, или низким уровнем ФВ по Симпсону - рисунок 3.18.2.

Анализ распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Кардио» - рисунок 3.18.1 - показывает, что повышение медианных значений функции «Инсулинорезистентность» в группе лиц с АГ и ожирением не сопряжено со снижением медианных значений функции «Кардио». Однако при присоединении к АГ СД 2 типа происходит параллельное с увеличением функции «Инсулинорезистентность» снижение функции «Кардио» - статистически более значимое в группе больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группой лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения. При этом наиболее неоднородной выборкой с высоким разбросом по крайним значениям были пациенты с АГ, ожирением и СД 2 типа, что вероятно связано с индивидуальным течением коморбидной патологии и утяжелением прогноза в этой категории больных.

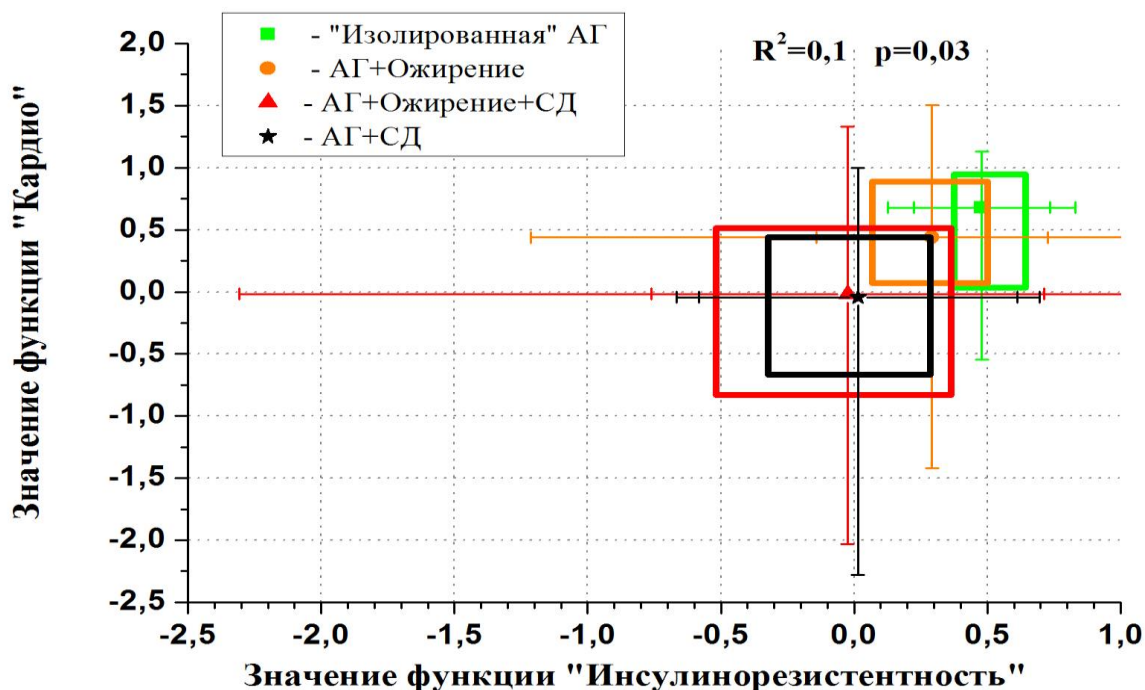


Рисунок 3.18.1. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Инсулинорезистентность» и «Кардио».

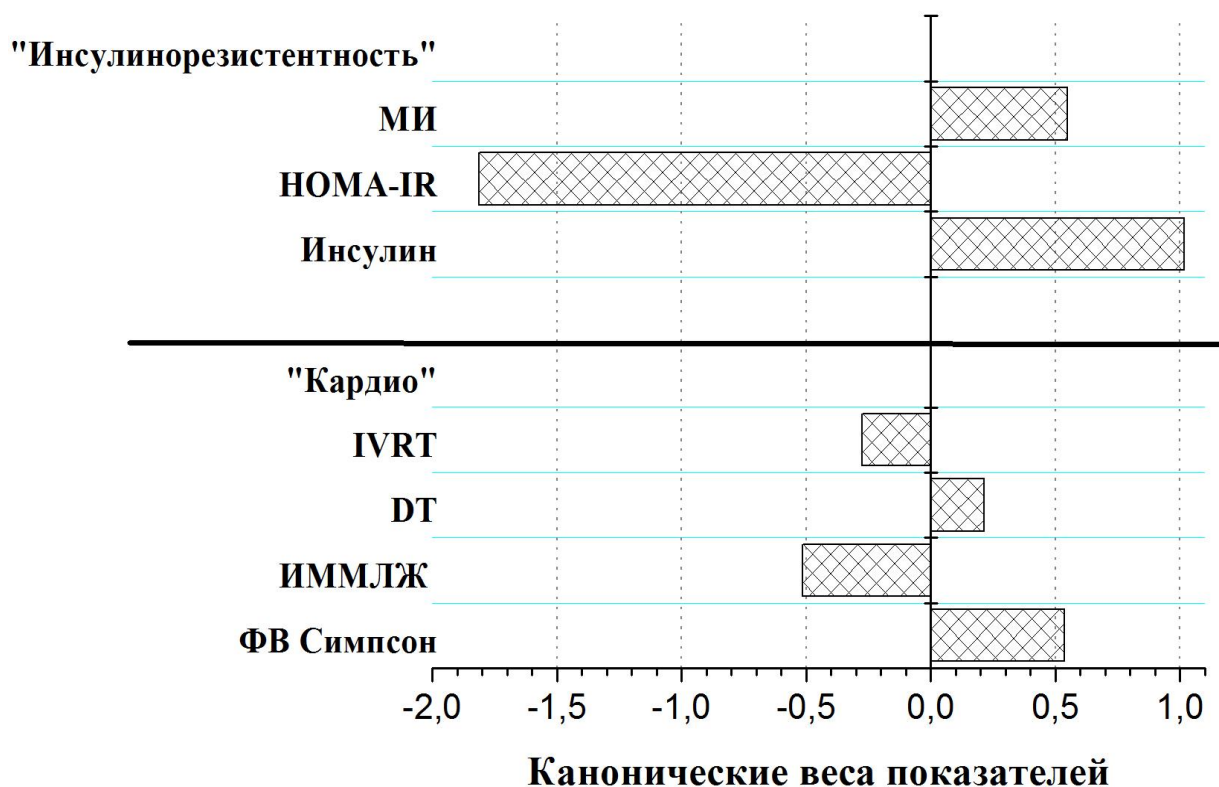


Рисунок 3.18.2. Относительный вклад показателей, характеризующих синдром инсулинорезистентности и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов исследуемых групп.

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные» получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,35 при $p=0,021$ – рисунок 3.18.3.

Согласно структуре функции «Инсулинорезистентность» её сдвиг в сторону высоких значений связан с ростом уровня инсулина и МИ - рисунок 3.18.4.

Согласно структуре функции «Ренальные» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен в первую очередь высоким соотношением АУ/Кр. мочи и толщиной почек, а также низким значением СКФ - рисунок 3.18.4.

Анализ распределения пациентов 4 групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные» - рисунок 3.18.3 - демонстрирует, что даже незначительное повышение медианы функции «Инсулинорезистентность» в группе лиц с АГ и ожирением и АГ и СД 2 типа сопровождается снижением медианы функции «Ренальные». Наиболее значимые изменения структуры и функции почек характерны для пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа и связаны с ростом степени выраженности инсулинорезистентности в этой группе больных.

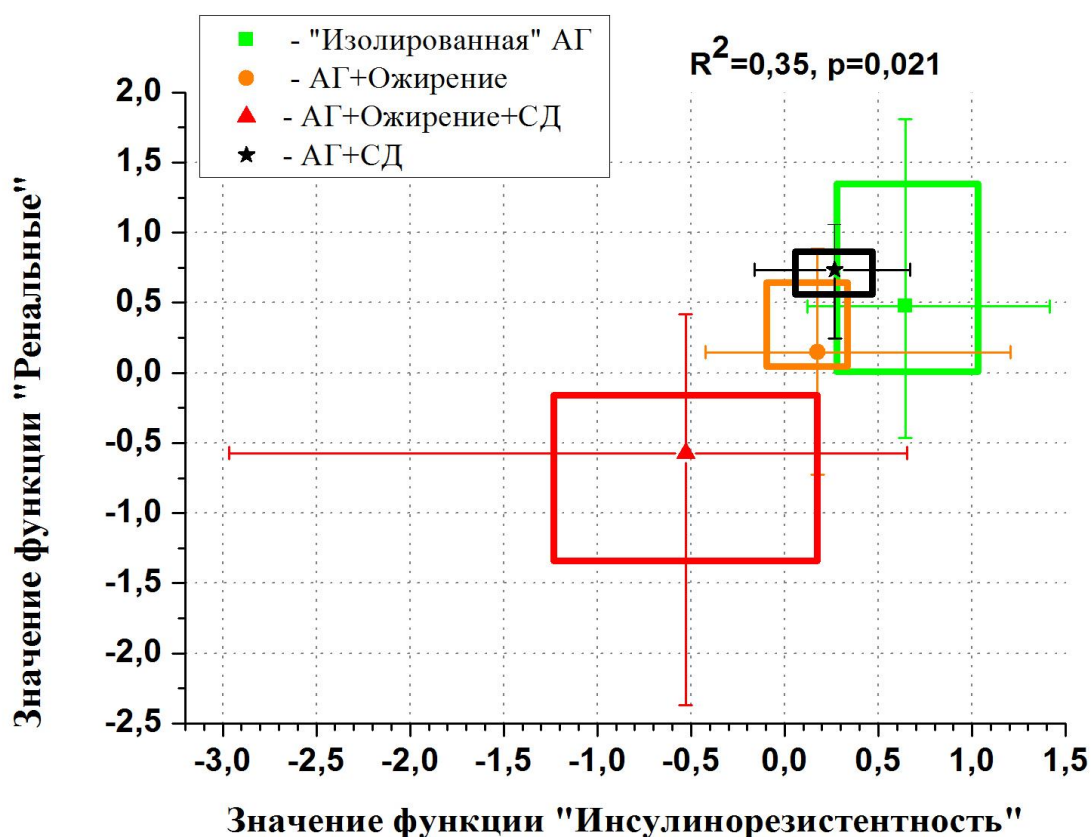


Рисунок 3.18.3. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные».

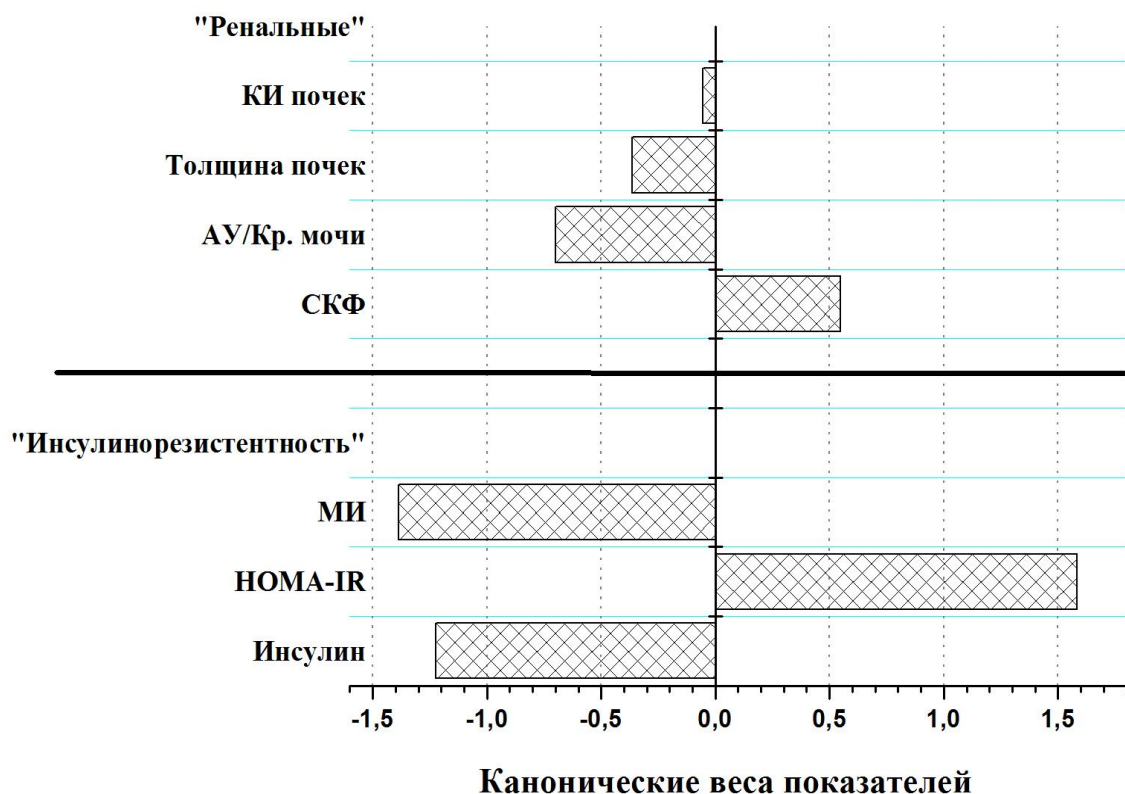


Рисунок 3.18.4. Относительный вклад показателей, характеризующих синдром инсулинорезистентности и структурно-функциональное состояние почек у пациентов исследуемых групп.

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Эндотелий» и «Ренальные» получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,62 при $p=0,024$ – рисунок 3.18.5.

Согласно структуре функции «Эндотелий» её сдвиг в сторону низких значений связан с ростом уровня ЭТ-1 сыворотки крови и в меньшей степени с ростом концентрации метаболитов NO сыворотки крови и ЭТ-1 в моче - рисунок 3.18.6.

Согласно структуре функции «Ренальные» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен преимущественно высоким соотношением АУ/Кр. мочи и толщиной почек, а также в меньшей степени низким уровнем СКФ - рисунок 3.18.6.

Распределение пациентов всех групп в пространстве функций «Эндотелий» и «Ренальные» - рисунок 3.18.5 - показывает, что снижение медианных значений функции «Эндотелий» в группе лиц с АГ и ожирением приводит к снижению медианных значений функции «Ренальные». При этом наиболее выраженное и параллельное по обеим функциям снижение характерно для пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с 3 остальными группами.

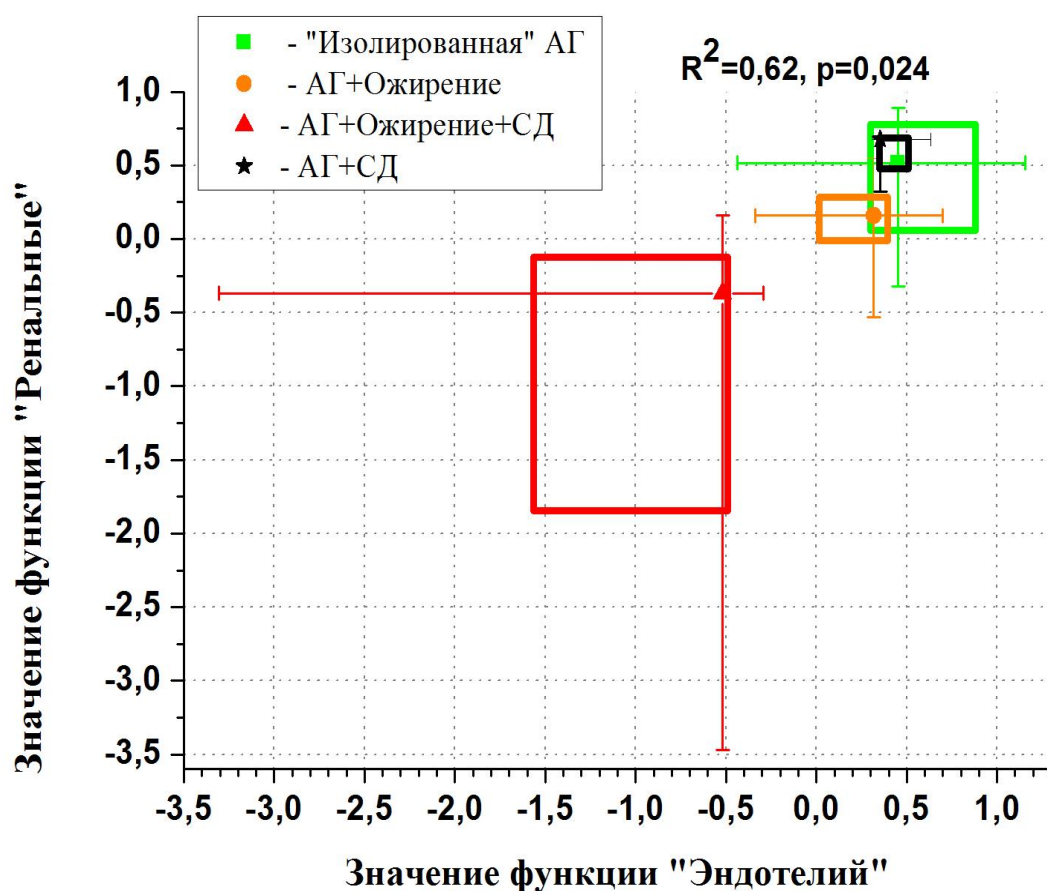


Рисунок 3.18.5. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Эндотелий» и «Ренальные».

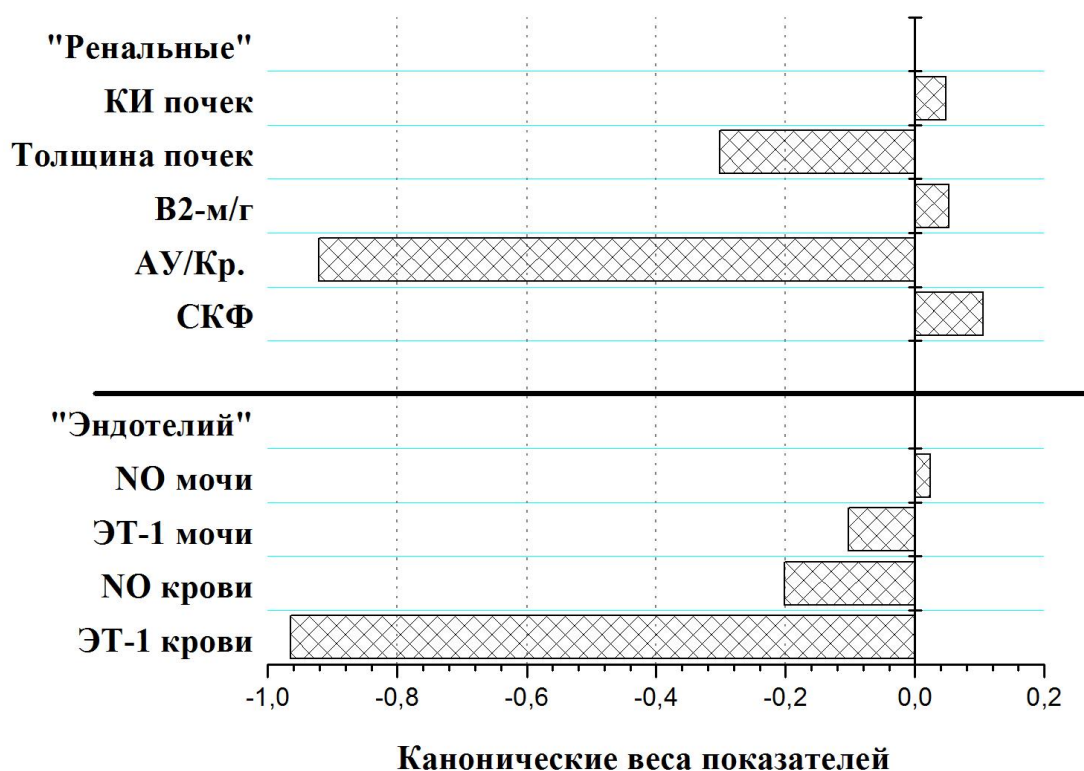


Рисунок 3.18.6. Относительный вклад показателей, характеризующих дисфункцию эндотелия и структурно-функциональное состояние почек у пациентов исследуемых групп.

При оценке распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Центральное аортальное давление» и «Ренальные» получен набор канонических функций, размер эффекта которого (R^2) равен 0,68 при $p=0,014$ – рисунок 3.18.7.

Согласно структуре функции «Центральное аортальное давление» её сдвиг в сторону высоких значений связан с ростом $Alx_{\text{аорта}}$ или в меньшей степени с ростом $ПАД_{\text{аорта}} \text{ сутки}$ и $САД_{\text{аорта}} \text{ сутки}$ - рисунок 3.18.8.

Согласно структуре функции «Ренальные» её сдвиг в сторону низких значений обусловлен в основном высоким соотношением $АУ/Кр. \text{ мочи}$ или в меньшей степени высоким уровнем β_2 -микроглобулинов - рисунок 3.18.8.

При этом рост $Alx_{\text{аорта сутки}}$ сопряжен с увеличением концентрации β_2 -микроглобулинов, в то время как рост $ПАД_{\text{аорта сутки}}$ и $САД_{\text{аорта сутки}}$ ассоциирован с повышением соотношения АУ/Кр. мочи.

Распределение пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Центральное аортальное давление» и «Ренальные» - рисунок 3.18.7 - показывает, что для группы лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа характерно в большей степени повышение $ПАД_{\text{аорта сутки}}$ и $САД_{\text{аорта сутки}}$ и параллельный с этим статистически значимый рост соотношения АУ/Кр. мочи. Среди групп лиц с АГ и ожирением, а также АГ и СД 2 типа без ожирения повышение $Alx_{\text{аорта сутки}}$ приводит к росту концентрации β_2 -микроглобулинов в моче.

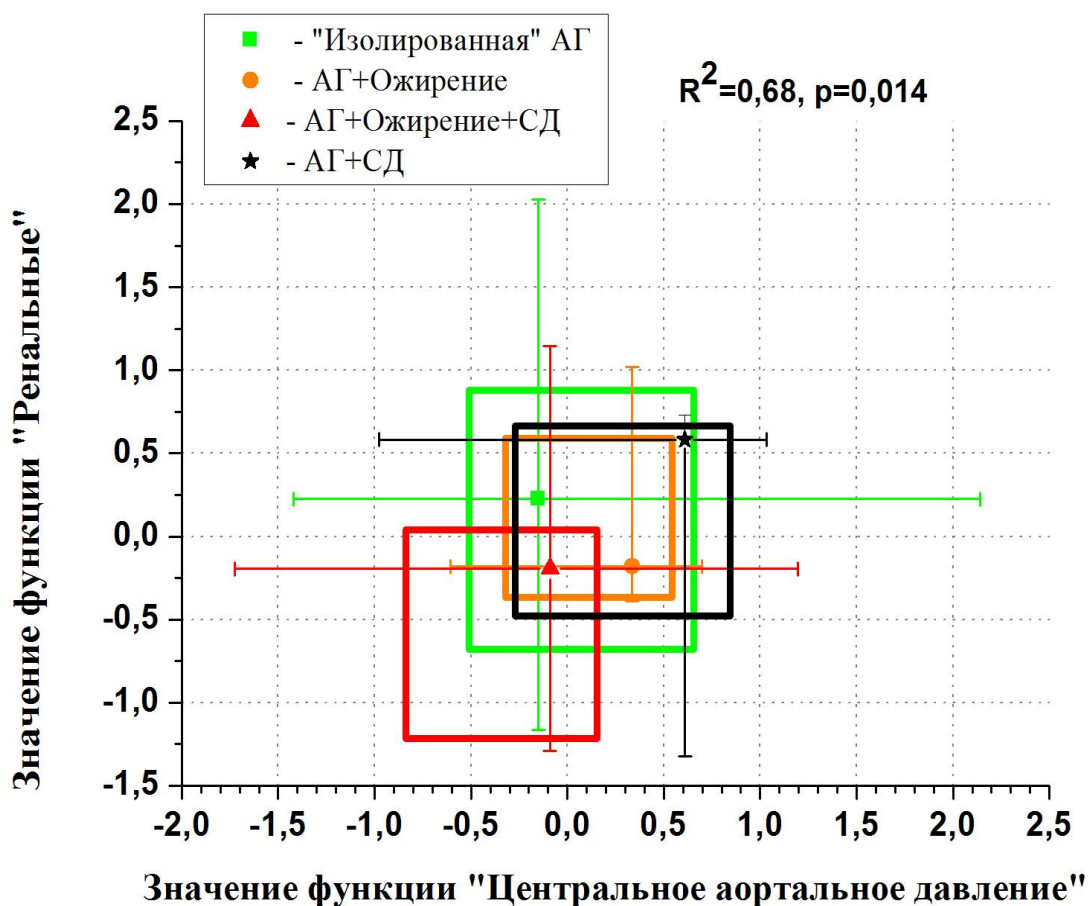


Рисунок 3.18.7. Распределение исследуемых пациентов по значениям канонических функций «Центральное аортальное давление» и «Ренальные».

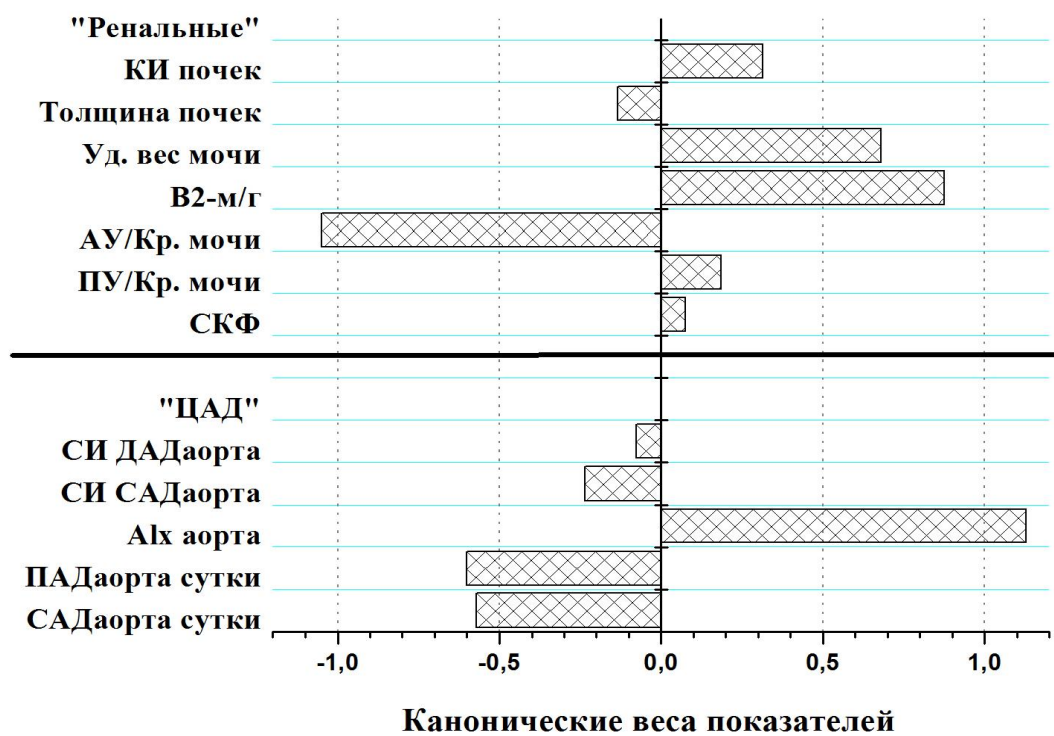


Рисунок 3.18.8. Относительный вклад показателей, характеризующих центральное аортальное давление и структурно-функциональное состояние почек у пациентов исследуемых групп.

ГЛАВА 4.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И АМЛОДИПИНОМ ИЛИ ЭНАЛАПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА И ПОЧЕК, ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ, СОСУДОВ, ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.

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

Таблица 4.1.

**Динамика клинико-демографических показателей включенных в
исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии
(Me [25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%

Количество больных, человек	30	30	0,0	30	30	0,0
Мужчины/ женщины, %	56,7/ 43,3%	56,7/ 43,3%	0,0	76,7/ 23,3%	76,7/ 23,3%	0,0
Возраст, лет	59,6 [54,0; 65,3]	59,8 [54,1; 65,3]	0,3	57,8 [53,6; 65,9]	57,9 [53,7; 66,0]	0,2
ИМТ, кг/м ²	33,9 [30,9; 37,3]	33,3 [30,2; 35,1]	-1,8	34,4 [31,2; 37,8]	34,2 [30,8; 35,9]	-0,6
ОТ, см	109,0 [101,0; 115,6]	107,0 [100,0; 114,0]	-1,8	108,0 [102,0; 116,0]	106,0 [101,0; 114,2]	-1,9
ОБ, см	115,0 [108,0; 122,0]	114,0 [106,0; 120,0]	-0,9	116,0 [108,0; 122,0]	115,0 [107,0; 120,0]	-0,9
ОТ/ОБ, у.е.	0,95 [0,89; 1,00]	0,94 [0,88; 1,00]	-1,1	0,93 [0,88; 1,00]	0,92 [0,87; 1,00]	-1,1
Количество больных с абдоминальн ым ожирением по ОТ/ОБ, %	86,7	83,3	-3,4	83,3	80,0	-3,3
Количество больных с абдоминальн	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0

ЫМ ожирением по ОТ, %						
Подкожный жир, %	44,9 [38,3; 50,2]	42,8 [38,3; 50,2]	-4,7	44,7 [38,0; 49,9]	42,7 [36,9; 49,7]	-4,5
Висцеральны й жир, %	14,1 [13,1; 17,2]	12,2* [11,1; 15,8]	-13,5	14,0 [13,0; 17,0]	12,8 [11,4; 15,9]	-8,6
Количество больных с висцеральны м ожирением, %	100,0	96,7	-3,3	100,0	100,0	0,0
Курящие, %	13,3	13,3	0,0	23,3	23,3	0,0
Наличие ХБП, %	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0
Длительность АГ, лет	18,5 [9,4; 29,3]	18,5 [9,4; 29,3]	0,0	16,9 [10,4; 22,8]	16,9 [10,4; 22,8]	0,0
Длительность СД, лет	4,5 [3,4; 7,3]	4,5 [3,4; 7,3]	0,0	4,9 [3,2; 8,8]	4,9 [3,2; 8,8]	0,0
Средняя дозировка метформина, мг/сут	1100 [850; 1500]	1100 [850; 1500]	0,0	1213 [850; 1700]	1213 [850; 1700]	0,0
Средняя дозировка гликлазида	90 [60; 120]	90 [60; 120]	0,0	90 [60; 120]	90 [60; 120]	0,0

МВ, мг/сут						
Средняя дозировка аторвастатина , мг/сут	20,0 [10; 20]	20,0 [10; 20]	0,0	20,0 [10; 20]	20,0 [10; 20]	0,0
САД «офисное», мм рт. ст.	160 [148;174]	124* [122;130]	-22,5	165 [150;176]	129* [124;132]	-21,8
ДАД «офисное», мм рт. ст.	90 [88;100]	78* [72;84]	-13,3	92 [90;104]	80* [74;84]	-13,0
ЧСС, уд./мин	70 [68;84]	66 [60;78]	-5,7	72 [68;84]	68 [60;78]	-5,6

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

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

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

ожирением по ОТ/ОБ (на 3,4 и 3,3% соответственно в 1 и 2 группах) и количества больных с висцеральным ожирением на 3,3% в 1 группе.

На фоне длительной АГТ у всех больных были достигнуты целевые значения АД. Уровень «офисного» САД снизился на 22,5% в 1 группе и 21,8% во 2 группе ($p < 0,05$ в каждой из групп в сравнении с исходными значениями), а «офисного» ДАД – на 13,3% и 13,0 % соответственно ($p < 0,05$ в каждой из групп в сравнении с исходными значениями) – таблица 4.1.1.

В обеих группах отмечено уменьшение ЧСС: на 5,7% среди больных, получающих лизиноприл и амлодипин и на 5,6% среди больных, получающих эналаприл и индапамид ($p > 0,05$ в каждой из групп в сравнении с исходными значениями).

При анализе структурно-функциональных параметров сердца - таблица 4.2 - отмечено уменьшение ТЗСЛЖ на 4,5% в 1 группе ($p < 0,05$) vs 2,7% во 2 группе ($p > 0,05$) – различия между группами недостоверны, а также всех остальных линейных и полостных размеров сердца, что привело к статистически значимому снижению ИММЛЖ на 9,8% среди больных, получающих комбинированную АГТ лизиноприлом и амлодипином, vs 7,6% среди больных, получающих терапию эналаприлом и индапамидом ($p_{1-2} > 0,05$). Процент лиц с ГЛЖ снизился на 13,3% в 1 группе ($p < 0,05$) vs 10,0% во 2 группе ($p > 0,05$) - $p_{1-2} > 0,05$ за счет увеличения количества лиц с КР ЛЖ в обеих группах.

При проведении корреляционного анализа отмечено, что уменьшение ИММЛЖ в 1 группе было сопряжено со снижением концентрации ЭТ-1 сыворотки ($r = 0,82$), $ИН_{фон}$ при анализе параметров ВРС ($r = 0,63$), а также увеличением уровня метаболитов NO сыворотки ($r = -0,43$), ТР ($r = -0,26$) - $p < 0,05$. Во 2 группе выявлены достоверные связи между концентрацией ЭТ-1 сыворотки и ФВ ЛЖ ($r = -0,55$), ИММЛЖи $ИН_{фон}$ ($r = 0,42$), а также между IVRT и $ИН_{фон}$ ($r = 0,28$).

Таблица 4.2.

**Динамика структурно-функциональных параметров сердца
включенных в исследование больных на фоне 24-недельной
антигипертензивной терапии(Ме[25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%
ФВ,%	61 [56; 68]	62 [57; 68]	1,6	62 [56; 66]	62 [57; 68]	0,0
ТЗСЛЖ, см	1,11 [1,08; 1,19]	1,06* [1,02; 1,11]	-4,5	1,10 [1,00; 1,15]	1,07 [1,00; 1,10]	-2,7
МЖП, см	1,08 [1,01; 1,12]	1,06 [0,91; 1,09]	-1,9	1,10 [1,00; 1,20]	1,09 [1,01; 1,16]	-0,9
КСР, см	3,56 [3,41; 3,62]	3,37 [3,21; 3,48]	-5,3	3,54 [3,30; 3,72]	3,38 [3,26; 3,52]	-4,5
КДР, см	5,18 [4,43; 5,32]	5,01 [4,39; 5,28]	-3,3	5,15 [4,82; 5,32]	5,09 [4,62; 5,27]	-1,2
ИММЛЖ, г/м ²	135,0 [129,3; 142,1]	121,8* [109,3; 132,8]	-9,8	134,8 [129,0; 141,8]	124,6* [111,2; 138,4]	-7,6
ОТС, %	43 [41; 45]	43 [41; 44]	0,0	43 [41; 46]	43 [41; 46]	0,0
Е/А	0,93 [0,80; 0,97]	1,0 [0,85; 1,07]	7,5	0,92 [0,82; 0,97]	0,97 [0,89; 1,05]	5,4
DT, мс	236 [230; 243]	228 [224; 233]	-3,4	232 [220; 248]	228 [218; 238]	-1,7

IVRT, мс	135 [128; 149]	124 [120; 143]	-8,1	142 [133; 151]	132 [123; 142]	-7,0
Тип геометрии ЛЖ:						
Норма, % больных	0	0	0	0	0	0
КР ЛЖ, % больных	0	13,3	13,3	0	10,0	10,0
КГ ЛЖ, % больных	53,3	40,0	-13,3	56,7	46,7	-10,0
ЭГ ЛЖ, % больных	46,7	46,7	0	43,3	43,3	0
ГЛЖ, %	100,0	86,7*	-13,3	100,0	90,0	-10,0
Стадии диастолической дисфункции:						
Норма, % больных	0	6,7	6,7	0	6,7	6,7
1 стадия, % больных	93,3	93,3	0	93,3	93,3	0
2 стадия, % больных	6,7	0	-6,7	6,7	0	-6,7
3 стадия, % больных	0	0	0	0	0	0

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

На фоне лечения в обеих группах отмечен рост процента больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ на 6,7% ($p > 0,05$) - таблица 4.2. При

этом через 24 недели комбинированной АГТ и в 1, и во 2 группах не выявлено лиц со 2 стадией диастолической дисфункции. Установлены тесные достоверные корреляционные взаимосвязи между IVRT и K30:15 ($r=-0,39$), IVRT и Кр. ($r=-0,54$) в 1 группе, а также схожие зависимости во 2 группе: между IVRT и Кр. ($r=-0,38$).

На фоне терапии в обеих группах установлено улучшение параметров ВРС: рост показателя SDNN, процента HF компонента, снижение процента VLF компонента, коэффициента LF/HF- таблица 4.3. Через 24 недели лечения больных АГ с ожирением и СД 2 типа увеличились суммарная мощность спектра по сравнению с исходными значениями (с 984,0 [411,5; 1652,8] до 1253,6 [411,5; 1652,8] мс^2 в 1 группе, $\Delta\%=27,4$ vs с 1114,0 [511,7; 1534,2] до 1324,6 [541,5; 1722,1] мс^2 во 2 группе, $\Delta\%=18,9$), хотя различия и не достигли уровня статистической значимости. Отмечено достоверное снижение ИН как при проведении фоновой записи (на 51,3% в 1 группе vs 51,5% во 2 группе), так и при АОП (на 43,5% и 42,1% соответственно).

Выявлены сильная достоверная взаимосвязь между LF/HF и уровнем β_2 -микроглобулинов в моче ($r=0,7$) и слабая обратная связь между уровнем β_2 -микроглобулинов в моче и Кр. ($r=-0,24$) в 1 группе. Во 2 группе установлены тесные статистически значимые корреляционные взаимоотношения между $\text{ИН}_{\text{фон}}$ и АУ ($r=0,37$), LF/HF и СКФ ($r=-0,28$).

При проведении АОП на 16,7% уменьшилось количество больных с патологическим (менее 1,2 у.е.) коэффициентом K30:15 в каждой из групп ($p>0,05$). Отмечена тенденция к росту Кр. на 8,6% среди лиц, получающих терапию лизиноприлом и амлодипином и на 9,4% - среди пациентов, получающих терапию эналаприлом и индапамидом.

Обнаружены статистически значимые корреляции между коэффициентом вагосимпатического взаимодействия LF/HF и СРПВ э. ($r=0,40$ в 1 группе vs $r=0,32$ во 2 группе), $\text{ИН}_{\text{фон}}$ и СРПВ э. ($r=0,34$ в 1 группе), а также K30:15 и СРПВ м. 2 группе ($r=-0,33$).

Таблица 4.3.

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Me[25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$
SDNN фон, мс	34,0 [22,0; 53,0]	37,0 [24,0; 56,0]	8,8	33,0 [24,0; 51,0]	36,0 [27,0; 55,0]	9,1
SDNN фон <50 мс, %	70,0	66,7	-3,3	73,3	70,0	-3,3
TP _{фон} , мс ² *1000	984,0 [411,5; 1652,8]	1253,6 [411,5; 1652,8]	27,4	1114,0 [511,7; 1534,2]	1324,6 [541,5; 1722,1]	18,9
LF/HF _{фон} , у.е.	1,6 [0,6; 1,8]	1,4 [0,6; 1,6]	- 12,5	1,6 [0,7; 1,9]	1,5 [0,6; 1,7]	-6,3
VLF _{фон} , %	22,4 [17,5; 27,2]	22,0 [17,6; 27,0]	-0,4	21,8 [18,2; 25,5]	21,4 [17,9; 26,0]	-0,4
LF _{фон} , %	28,0 [20,3; 38,4]	29,4 [21,5; 39,4]	1,4	27,7 [20,9; 37,1]	29,3 [21,7; 40,1]	1,6
HF _{фон} , %	23,1 [16,6; 43,1]	29,4 [18,9; 45,8]	6,3	21,9 [15,8; 44,2]	28,6 [18,3; 48,2]	6,7

ИН _{фон} , ед.	463,1 [238,6; 566,8]	225,3* [110,6; 336,7]	- 51,3	423,8 [225,2; 536,1]	205,7* [100,6; 376,9]	-51,5
ИН _{орто} , ед.	548,9 [210,1; 618,2]	310,1* [110,1; 518,2]	- 43,5	518,5 [190,3; 598,7]	300,3* [100,1; 511,9]	-42,1
ИН _{орто} /ИН _{фон} , у.е.	1,2 [0,60; 2,61]	1,4 [0,50; 2,42]	16,7	1,2 [0,67; 2,31]	1,5 [0,71; 2,47]	25,0
К30:15, у.е.	1,62 [1,18; 2,15]	1,76 [1,23; 2,35]	8,6	1,54 [1,08; 2,06]	1,68 [1,21; 2,45]	9,1
К30:15<1,2, %	36,7	20,0	- 16,7	40,0	23,3	-16,7
Кр,%	31,4 [15,9; 54,6]	34,1 [17,5; 59,2]	8,6	30,8 [13,7; 51,2]	33,7 [19,5; 53,4]	9,4
Кр<30 %, % больных	63,3	56,7	-6,6	66,6	56,7	-9,9
Нормальная реакция на ортостатическу ю пробу (%)	36,7	43,3	6,6	33,3	43,3	10,0
Сниженная реакция на ортостатическу ю пробу (%)	63,3	56,7	-6,6	66,7	56,7	-10,0
Парадоксальна я реакция на	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

ортостатическую пробу (%)						
---------------------------	--	--	--	--	--	--

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

На фоне терапии в обеих группах выявлено увеличение процента больных с нормальным исходным вегетативным тонусом на 6,7% за счет уменьшения количества лиц с гиперсимпатикотонией – таблица 4.4.

Таблица 4.4.

Динамика исходного вегетативного тонуса включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ , %	исходно	через 24 недели	Δ , %
Нормальный (%)	20	26,7	6,7	23,3	30,0	6,7
Ваготония (%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Симпатикотония (%)	20	20	0,0	23,3	23,3	0,0
Гиперсимпатикотония (%)	60	53,3	- 6,7	53,4	46,7	-6,7

Примечание: $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

У пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа обеих групп через 24 недели комбинированной АГТ преобладал нормальный тип вегетативной реактивности - таблица 4.5: 53,4% в 1 группе vs 53,3% во 2 группе, при этом уменьшилось

количество лиц с асимпатикотонической вегетативной реактивностью: на 20% в 1 и 2 группах ($p>0,05$).

Таблица 4.5.

**Динамика вегетативной реактивности включенных в исследование
больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии
(Me [25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ ,%	исходно	через 24 недели	Δ ,%
Асимпатикотоническая (%)	33,3	13,3	-20	36,7	16,7	-20
Нормальная (%)	53,4	53,4	0,0	46,7	53,3	6,6
Гиперсимпатикотоническая (%)	13,3	33,3	20	16,6	30,0	13,4

Примечание: $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4.6.

**Динамика структурных параметров почек включенных в
исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии
(Me [25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ ,%	исходно	через 24 недели	Δ ,%
Длина ПП, мм	115,0	114,9	-0,1	114,0	114,0	0,0
	[106,5; 120,7]	[106,4; 120,3]		[104,1; 121,3]	[104,2; 121,3]	
Ширина ПП, мм	59,2	59,1	-0,2	59,1	59,0	-0,2

		[57,8; 63,6]	[57,6; 63,2]		[57,7; 63,4]	[57,3; 63,0]	
Толщина ПП, мм		53,0 [50,0; 58,0]	52,8 [50,0; 57,7]	-0,4	53,3 [50,2; 59,0]	53,0 [50,1; 58,2]	-0,6
Границы ПП:							
Четкие, больных	%	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0
Нечеткие, больных	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Контур ПП:							
Ровный, больных	%		63,3	0,0		66,7	0,0
		63,3			66,7		
Бугристый, больных	%		36,7	0,0		33,3	0,0
		36,7			33,3		
Объем паренхимы ПП:							
Сохранен, больных	%			0,0			0,0
		86,7	86,7		90,0	90,0	
Снижен, больных	%			0,0			0,0
		13,3	13,3		10,0	10,0	
Повышен, больных	%			0,0			0,0
		0,0	0,0		0,0	0,0	
Паренхима ПП, мм		20,7 [19,0; 21,0]	20,7 [19,2; 21,1]	0,0	20,0 [18,9; 22,0]	20,1 [18,6; 22,1]	0,5
ЦЭК ПП, мм		10,0 [10,0;	10,0 [10,0;	0,0	10,0 [10,0; 11,0]	10,1 [10,4; 11,0]	1,0

	11,0]	11,0]				
КИ ПП, у.е.	2,0 [1,82; 2,28]	2,0 [1,82; 2,28]	0,0	2,00 [1,82; 2,28]	2,00 [1,82; 2,28]	0,0
Структура паренхимы ПП:						
Однородна, % больных	16,7	16,7	0,0	13,3	13,3	0,0
Однородна с умеренными диффузными нарушениями, % больных	76,6	80,0	3,4	80,0	83,3	3,4
Однородна с выраженными диффузными нарушениями, % больных	6,7	3,3	-3,4	6,7	3,3	-3,4
Эхогенность паренхимы ПП:						
Обычная, % больных	16,7	20,0	3,3	16,7	16,7	0,0
Умеренно повышенная, % больных	66,7	63,4	-3,3	70,0	70,0	0,0
Смешанная, % больных	16,6	16,6	0,0	13,3		0,0
Умеренно пониженная, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Паранефральная	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0

клетчатка ПП– без особенностей, % больных						
Расширение ч.л.с. ПП:						
Нет, % больных	96,7	96,7	0,0	96,7	96,7	0,0
Да, % больных	3,3	3,3	0,0	3,3	3,3	0,0
Наличие эхопозитивных образований ПП:						
Нет, % больных	90,0	90,0	0,0	86,7	86,7	0,0
Да, % больных	10,0	10,0	0,0	13,3	13,3	0,0
Наличие кист ПП:						
Нет, % больных	83,3	83,3	0,0	80,0	80,0	0,0
Да, % больных	16,7	16,7	0,0	20,0	20,0	0,0
Длина ЛП, мм	116,0 [108,5; 124,0]	115,8 [108,0; 123,0]	-0,2	115,5 [108,0; 123,0]	115,0 [107,0; 122,0]	-0,4
Ширина ЛП, мм	58,0 [56,0; 61,0]	58,0 [55,5; 61,0]	0,0	59,0 [56,5; 62,0]	58,5 [56,0; 62,0]	-0,8
Толщина ЛП, мм	52,5 [51,0; 58,5]	52,0 [50,0; 58,0]	-1,0	53,0 [50,0; 59,0]	52,5 [50,0; 58,0]	-0,9
Границы ЛП:						
Четкие, % больных	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0
Нечеткие, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Контур ЛП:						
Ровный, %	63,3	63,3	0,0	63,3	63,3	0,0

больных						
Бугристый, % больных	36,7	36,7	0,0	36,7	36,7	0,0
Объем паренхимы ЛП:						
Сохранен, % больных	83,3	83,3	0,0	86,7	86,7	0,0
Снижен, % больных	16,7	16,7	0,0	13,3	13,3	0,0
Повышен, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Паренхима ЛП, мм	20,0 [16,0; 21,0]	20,0 [16,5; 21,0]	0,0	19,0 [17,0; 22,0]	19,0 [17,0; 22,0]	0,0
ЦЭК ЛП, мм	10,0 [9,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	0,0	9,5 [8,5; 11,0]	9,5 [8,5; 11,0]	0,0
КИ ЛП, у.е.	2,00 [1,86; 2,21]	2,00 [1,86; 2,21]	0,0	2,00 [1,80; 2,20]	2,00 [1,80; 2,20]	0,0
Структура паренхимы ЛП:						
Однородна, % больных	26,6	26,6	0,0	30,0	30,0	0,0
Однородна с умеренными диффузными нарушениями, % больных	66,7	70,0	3,4	66,7	70,0	3,3
Однородна с выраженными диффузными	6,7	3,3	-3,4	3,3	0,0	-3,3

нарушениями, % больных						
Эхогенность паренхимы ЛП:						
Обычная, % больных	10,0	13,3	3,3	10,0	13,3	3,3
Умеренно повышенная, % больных	70,0	66,7	-3,3	73,3	70,0	-3,3
Смешанная, % больных	20,0	20,0	0,0	16,7	16,7	0,0
Умеренно пониженная, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Паранефральная клетчатка ЛП – без особенностей, % больных	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0
Расширение ч.л.с. ЛП:						
Нет, % больных	96,7	96,7	0,0	96,7	96,7	0,0
Да, % больных	3,3	3,3	0,0	3,3	3,3	0,0
Наличие эхопозитивных образований ЛП:						
Нет, % больных	83,3	83,3	0,0	86,7	86,7	0,0
Да, % больных	16,7	16,7	0,0	13,3	13,3	0,0
Наличие кист ЛП:						
Нет, % больных	93,3	93,3	0,0	90,0	90,0	0,0
Да, % больных	6,7	6,7	0,0	10,0	10,0	0,0

Примечание: Δ% - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

При анализе результатов УЗИ почек на фоне 24-недельной комбинированной АГТ не было отмечено достоверных изменений в структурных параметрах. Однако выявлена тенденция к снижению линейных размеров почек, незначительно уменьшилось количество пациентов с однородной с выраженными диффузными изменениями паренхимой и увеличилось число лиц с умеренными диффузными изменениями в обеих группах ($\Delta\%=3,4$ vs $3,4\%$ в 1 и 2 группах соответственно, $p>0,05$). Также статистически незначимо возрос процент больных с обычной эхогенностью паренхимы за счет уменьшения количества лиц с умеренно повышенной эхогенностью – таблица 4.6.

При оценке функционального состояния почек у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа через 24 недели комбинированной АГТ эналаприлом и индапамидом отмечено статистически значимое снижение уровня креатинина сыворотки на $16,9\%$ и закономерный рост СКФ на $26,1\%$ в сравнении с пациентами, получающими лизиноприл и амлодипин, где изменения составили $-6,2\%$ и $8,3\%$ соответственно ($p>0,05$ по обоим показателям) – различия между группами при $p<0,05$ – таблица 4.7, рисунок 4.1.

Таблица 4.7.

Динамика функциональных параметров почек включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$
Креатинин крови, мкмоль/л	103,0 [87,5; 105,6]	96,6 [83,5; 104,2]	-6,2	105,1 [89,5; 108,1]	87,3* [83,1; 103,3]	-16,9#

СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	61,2 [54,8; 70,3]	66,3 [57,1; 73,7]	8,3	63,3 [55,2; 70,9]	79,8* [65,0; 88,1]	26,1#
Стадия ХБП по СКФ:						
С1, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	3,3
С2, % больных	63,3	80,0	16,7	63,3	90,0*	26,7
С3а, % больных	30	13,3	-16,7	33,4	3,4*	-30,0
С3б, % больных	6,7%	6,7%	0,0	3,3	3,3	0,0
ПУ/Кр мг/г	500,4 [255,9; 848,4]	310,2* [175,1; 648,9]	-38,0	507,2 [235,0; 798,8]	323,1* [135,1; 623,1]	-36,3
АУ/Кр. мг/г	276,2 [99,6; 318,7]	143,0* [75,6; 170,4]	-48,2	249,1 [93,1; 320,5]	130,4* [72,0; 164,8]	-47,7
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² , % больных	46,7	36,7	-10,0	43,3	23,3	-20,0
АУ более 30 мг/г, % больных	96,7	83,3	-13,4	96,7	86,7	-10,0
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² и АУ более 30 мг/г, % больных	40,0	33,3	-6,7	36,7	26,7	-10,0
Удельный вес, г/мл	1,015 [1,010; 1,019]	1,016 [1,012; 1,022]	0,1	1,014 [1,010; 1,019]	1,017 [1,015; 1,022]	0,3

Удельный вес<1,018 г/мл, % больных	53,3	66,7	-13,4	63,3	33,3*	- 30,0 #
β 2- микроглобулины , мкг/мл	0,53 [0,22; 0,79]	0,35* [0,16; 0,59]	-34,0	0,59 [0,27; 0,75]	0,31* [0,14; 0,57]	-47,5
Глюкозурия, % больных	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями, # - различия между группами на фоне лечения достоверны при $p < 0,05$.

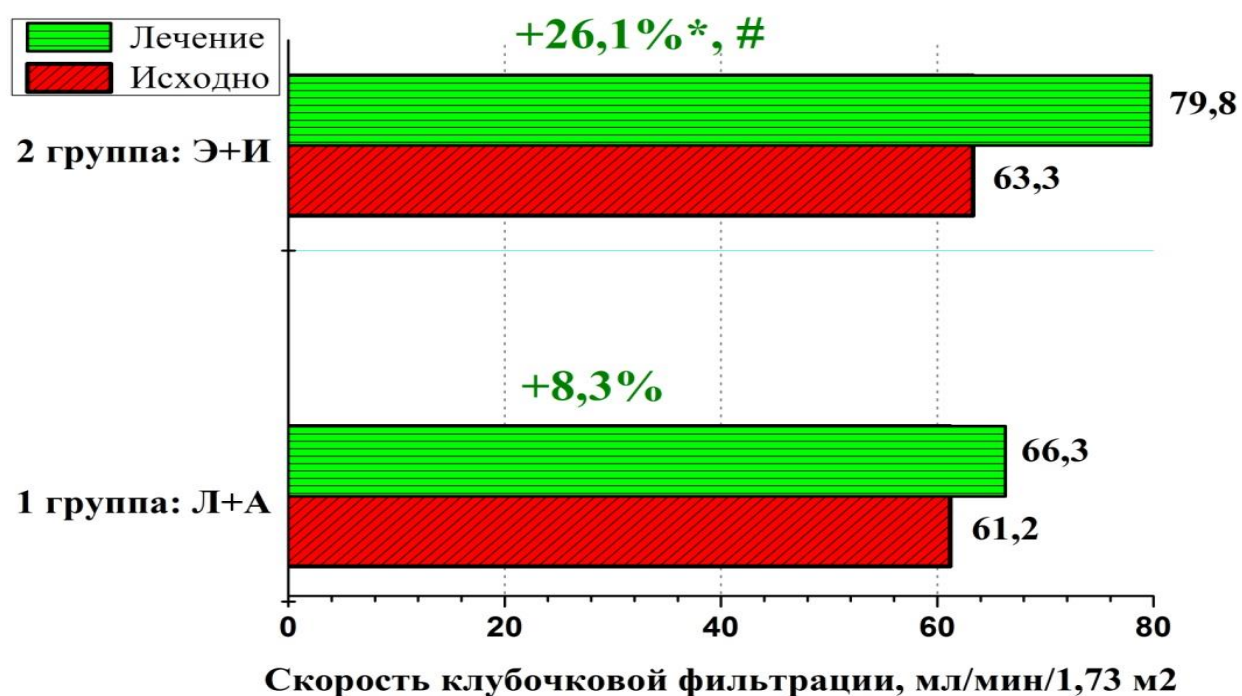


Рисунок 4.1. Динамика СКФ включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

В связи с ростом СКФ на фоне лечения достоверно увеличилось количество пациентов с ХБП С2 стадии во 2 группе в сравнении с 1 группой ($\Delta\%=26,7$ vs $16,7\%$, $p_{1-2}>0,05$) за счет уменьшения процента лиц с С3а стадией ХБП ($\Delta\%=-30,0$ в 1 группе vs $\Delta\%=-16,7\%$, $p_{1-2}>0,05$).

Обе комбинации антигипертензивных препаратов статистически значимо снижали как уровень ПУ/Кр. мочи (на $38,0$ vs $36,3\%$, $p_{1-2}>0,05$), так и АУ/Кр. мочи (на $48,2$ vs $47,7\%$, $p_{1-2}>0,05$) в 1 и 2 группах соответственно.

Динамика уровня АУ при приеме АГТ представлена на рисунке 4.2.

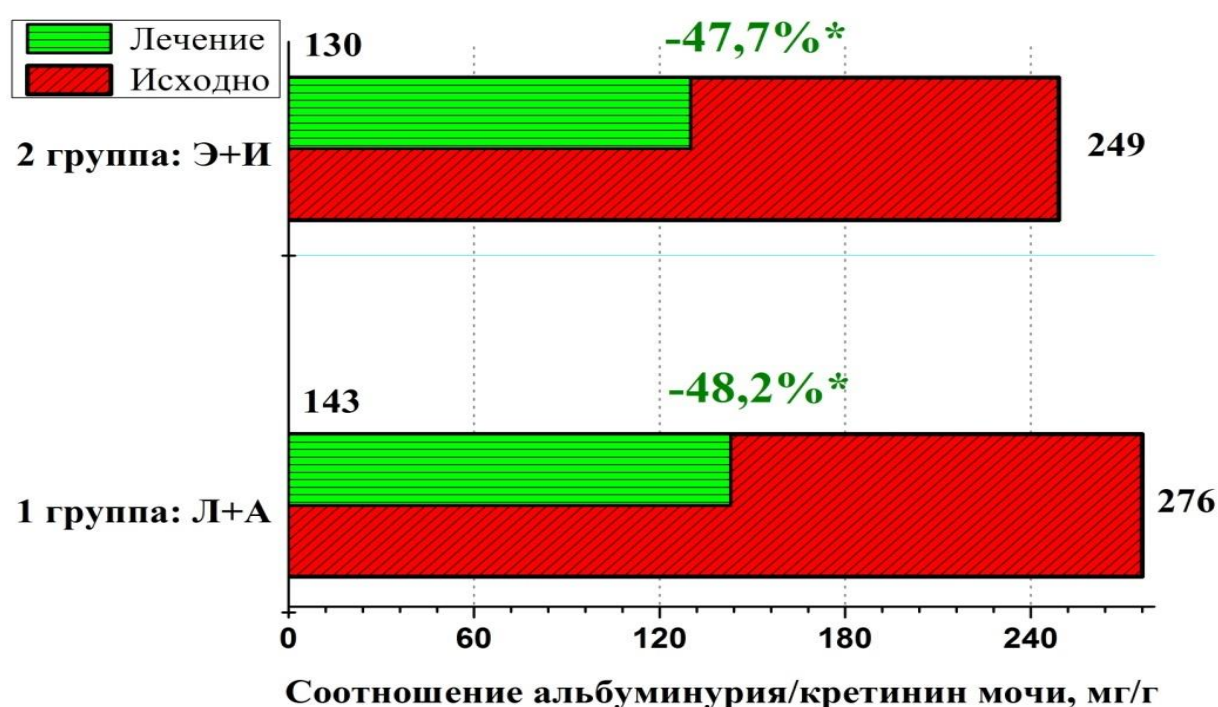


Рисунок 4.2. Динамика уровня альбуминурии включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

Параллельно с улучшением клубочковой улучшалась и канальцевая функция почек. Так, процент лиц с относительной плотностью мочи $<1,018$ г/мл уменьшился на $13,4\%$ в 1 группе и на $30,0\%$ во 2 группе (различия внутри 2 группы до и после лечения, а также между 1 и 2 группами после лечения

достоверны), а концентрация β 2-микроглобулинов в моче – на 34% vs 47,5% соответственно (различия внутри каждой из групп достоверны) через 24 недели комбинированной АГТ – рисунок 4.3 и 4.4.

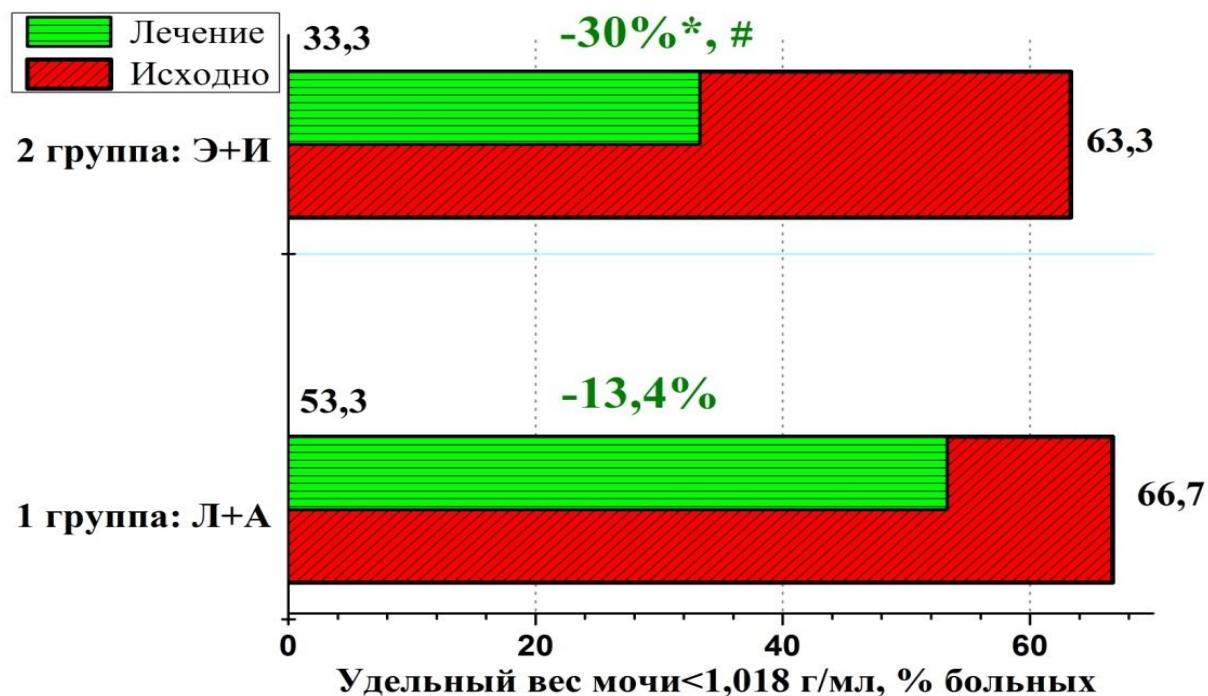


Рисунок 4.3. Динамика удельного веса мочи включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

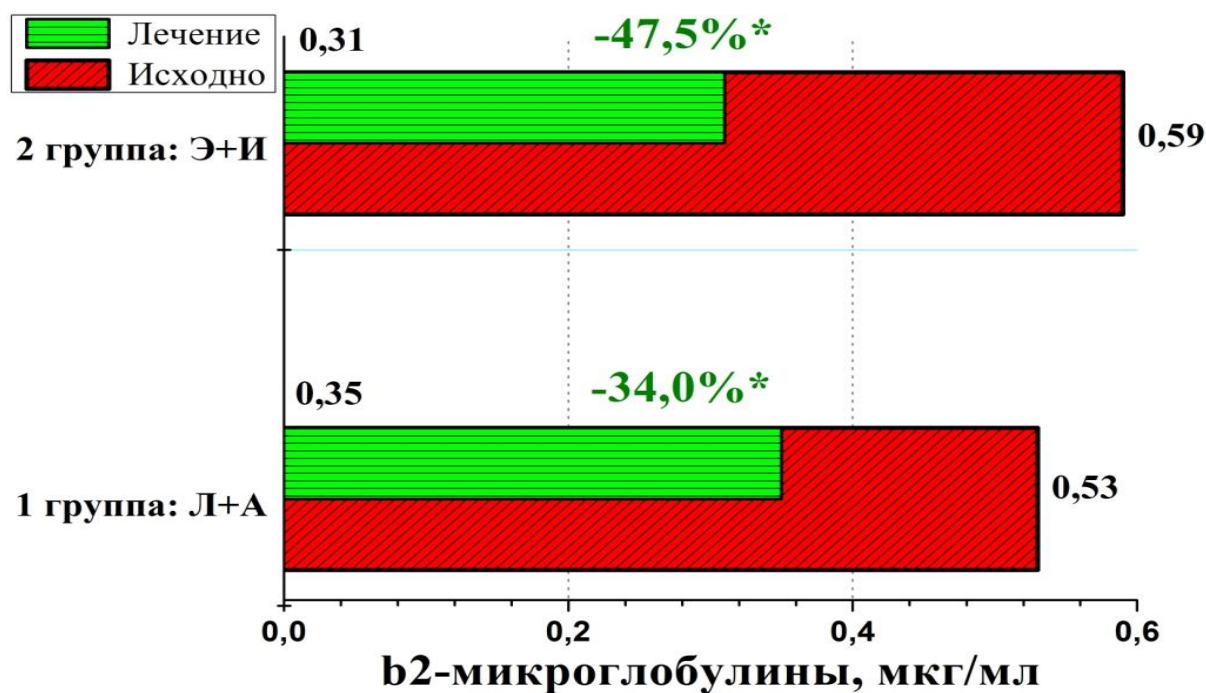


Рисунок 4.4. Динамика уровня β 2-микроглобулинов в моче включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

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

Длительная комбинированная антигипертензивная терапия достоверно снижала сочетанный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений как в 1, так и во 2 группах: на 50,0% увеличилось количество пациентов умеренного риска среди лиц, получающих лизиноприл и амлодипин и на 56,7% - среди лиц, получающих эналаприл и индапамид за счет уменьшения числа лиц высокого и очень высокого риска – рисунок 4.5.

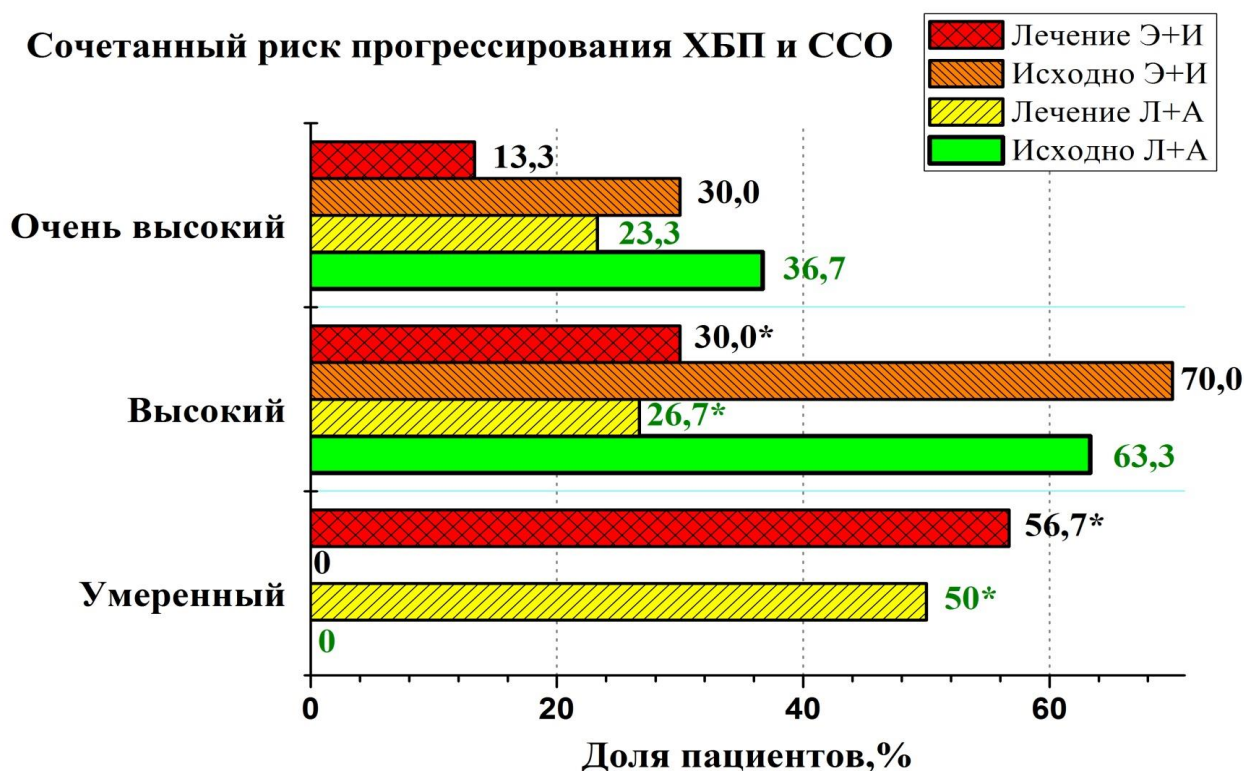


Рисунок 4.5. Динамика сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

24-недельная комбинированная АГТ достоверно улучшала эндотелиальную функцию у больных АГ, ожирением и СД 2 типа: увеличилась продукция метаболитов NO как в сыворотке крови, так и в моче: на 122,8% и 65,8% в 1 группе и 89,1% и 48,2% во 2 группе соответственно. Параллельно с этим закономерно уменьшилась секреция ЭТ-1 и в сыворотке крови, и в моче: на 26,1% и 76,1% в 1 группе и 11,3% и 47,2% во 2 группе соответственно (различия между группами на фоне лечения достигли уровня статистической значимости по показателю ЭТ-1 в моче) – таблица 4.6.

Таблица 4.8.

**Динамика эндотелиальной функции включенных в исследование
больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Ме
[25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%
ЭТ-1 в крови, пг/мл	2,49 [1,20; 2,87]	1,84* [1,05; 2,57]	-26,1	2,12 [1,32; 2,93]	1,88* [1,12; 2,75]	-11,3
Метаболиты NO в крови, мкмоль/л	12,7 [8,2; 32,7]	28,3* [16,8; 62,4]	122, 8	13,7 [12,3; 29,5]	25,9* [14,7; 49,9]	89,1
ЭТ-1 в моче, пг/мл	0,46 [0,21; 0,72]	0,11* [0,05; 0,41]	-76,1	0,36 [0,17; 0,67]	0,19* [0,04; 0,37]	-47,2#
Метаболиты NO в моче, мкмоль/л	428,2 [288,2; 632,7]	710,0* [368,7; 945,8]	65,8	377,3 [243,1; 572,6]	559,2* [363,8; 872,1]	48,2
Нормальная окклюзионная проба, %	13,3	20	6,7	16,7	23,3	6,6
Сниженная окклюзионная проба, %	13,3	13,3	0,0	3,3	6,7	3,4
Низкая окклюзионная проба, %	26,7	46,7*	20	26,6	36,7	10,1

Парадоксальная окклюзионная проба, %	46,7	20*	-26,7	53,4	33,3	-20,1
--	------	-----	-------	------	------	-------

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p<0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями, # - различия между группами на фоне лечения достоверны при $p<0,05$.

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

Установлены тесные корреляционные взаимосвязи между ЭТ-1 в моче и САД «офисное» ($r=0,7$ в 1 группе и $r=0,4$ во 2 группе, $p<0,05$), ЭТ-1 в моче и ДАД «офисное» ($r=0,79$ в 1 группе, $p<0,05$), ЭТ-1 в крови и ДАД офисное ($r=0,88$ в 1 группе и $r=0,67$ во 2 группе, $p<0,05$).

При анализе показателей микроциркуляции на фоне длительного лечения отмечены незначительное увеличение показателя микроциркуляции М на 8,4% vs 1,8% в 1 и 2 группах соответственно ($p>0,05$ внутри и между группами), а также статистически значимый рост Ам/СКО на 15% и 14,3% соответственно – таблица 4.7.

Таблица 4.9.

**Динамика параметров микроциркуляции включенных в
исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии
(Ме [25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%
М, пф.ед.	20,3 [18,6; 28,5]	22,0 [19,8; 29,8]	8,4	21,9 [17,5; 26,8]	22,3 [19,1; 27,3]	1,8
Kv, у.е.	5,4 [2,9; 6,2]	5,4 [3,0; 6,0]	0,0	5,8 [3,0; 6,7]	5,5 [2,9; 6,5]	-5,2
Ан/СКО, у.е.	0,49 [0,38; 0,59]	0,47 [0,36; 0,62]	-4,1	0,53	0,49	-7,5
Ам/СКО, у.е.	0,40 [0,34; 0,47]	0,46* [0,37; 0,52]	15, 0	0,35	0,40*	14, 3
Аэ/СКО, у.е.	0,39 [0,27; 0,48]	0,39 [0,27; 0,48]	0,0	0,42	0,42	0,0
РКК, %	145,6 [114,8; 157,6]	144,3 [115,0; 155,9]	-0,9	138,5 [112,6; 147,8]	137,4 [115,1; 152,3]	-0,8

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p<0,05$, Δ% - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

При проведении окклюзионной пробы через 24 недели комбинированной АГТ выявлено перераспределение гемодинамических типов кровоснабжения: на 50,1% увеличилось количество больных с нормоциркуляторным типом микроциркуляции среди пациентов, получающих лизиноприл и амлодипин vs $\Delta\%=10,0$ среди лиц, получающих эналаприл и индапамид (различия внутри 1 группы до и после лечения, а также между группами на фоне лечения достоверны), уменьшился процент больных с гиперемическим типом микроциркуляции на 43,4% в 1 группе и на 6,7% во 2 группе (различия внутри 1 группы до и после лечения, а также между группами на фоне лечения достоверны) – рисунок 4.6.

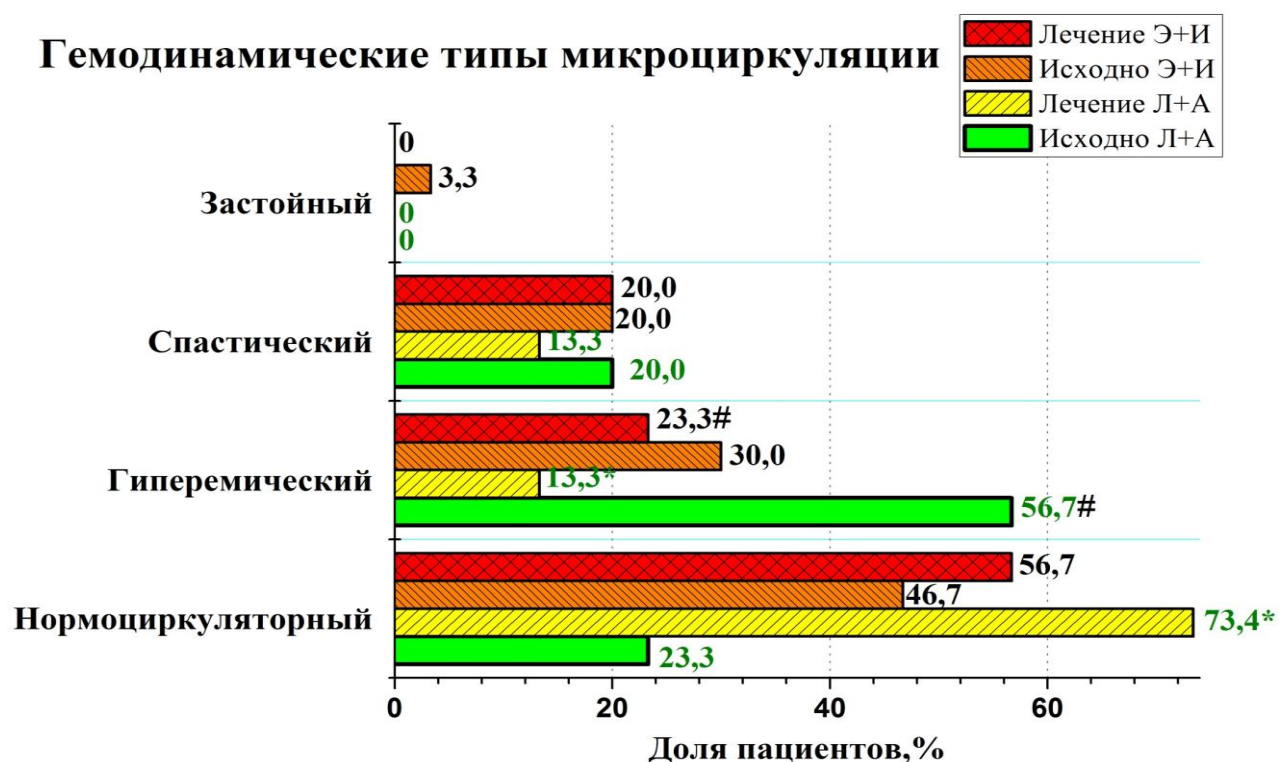


Рисунок 4.6. Динамика распределения больных по гемодинамическим типам микроциркуляции на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

При анализе влияния длительной комбинированной АГТ на показатели эластичности сосудистой стенки выявлено достоверное снижение СРПВ э. на 11,0% vs 11,1% в 1 и 2 группах и СРПВ м. на 12,6% vs 10,1% соответственно, а также статистически значимое уменьшение количества больных с СРПВ э. выше нормы на 30% среди пациентов, получающих лечение лизиноприлом и амлодипином - таблица 4.8.

Таблица 4.10.

**Динамика параметров эластичности магистральных артерий
включенных в исследование больных на фоне 24-недельной
антигипертензивной терапии (Ме [25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ, %	исходно	через 24 недели	Δ, %
СРПВм., м/с	9,5 [8,6; 12,5]	8,3* [8,2; 10,9]	-12,6	9,7 [8,8; 12,9]	8,7* [8,0; 10,7]	-10,1
СРПВм.>10 м/с, % больных	56,7	43,3	-13,4	43,3	33,3	-10,0
СРПВэ., м/с	10,9 [8,9; 13,2]	9,7* [8,3; 11,5]	-11,0	10,8 [9,0; 12,8]	9,6* [8,6; 11,3]	-11,1
СРПВэ.>10 м/с, % больных	93,3	63,3*	-30,0	76,7	66,7	-10,0
СРПВм. /СРПВэ., у.е.	0,88 [0,80; 0,97]	0,86 [0,78; 0,98]	-2,3	0,92 [0,82; 0,98]	0,91 [0,80; 0,96]	-1,1

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, Δ% - изменение показателей по сравнению с исходными значениями, # - различия между группами на фоне лечения достоверны при $p < 0,05$.

В 1 группе обнаружены корреляции между СРПВэ. и коэффициентом вагосимпатического взаимодействия LF/HF ($r=0,4$), СРПВэ. и $ИН_{фон}$ ($r=0,31$), СРПВм. и К30:15 ($r=-0,3$), а также между ригидностью магистральных артерий и функциональным состоянием почек: СРПВэ. и ПУ ($r=0,21$) - $p<0,05$ во всех случаях.

Выявлены статистически значимые связи между показателями, характеризующими состояние макро- и микрососудов: сильная обратная связь между СРПВэ. и Аэ/СКО ($r=-0,85$ в 1 группе и $r=-0,71$ во 2 группе), средней силы обратные связи между СРПВэ. и РКК ($r=-0,51$ в 1 группе). Отмечены достоверные корреляционные взаимоотношения между процентом снижения СРПВм. во время окклюзии и М ($r=0,6$), а также Kv ($r=-0,32$) в 1 группе.

Через 24 недели длительной комбинированной АГТ величина сосудистого возраста уменьшилась на 2,9 и 2,2% в 1 и 2 группах соответственно - таблица 4.9 ($p>0,05$). При этом достоверно снизился 5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений: на 18,6% среди пациентов, получающих лизиноприл и амлодипин и на 17,2% среди лиц, получающих эналаприл и индапамид. Произошло статистически незначимое перераспределение больных по степени риска: уменьшилось количество пациентов с высокой и очень высокой степенью риска на 20,1 и 3,3% в 1 группе vs на 10,0 и 6,7% во 2 группе соответственно – таблица 4.9.

Таблица 4.11.

Динамика сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%

Сосудистый возраст, лет	69,0 [62,0; 73,0]	67,0 [59,0; 71,0]	-2,9	69,0 [64,0; 73,0]	67,5 [58,0; 70,0]	-2,2
5-летний риск, у.е.	5,9 [3,9; 7,9]	4,8* [2,9; 6,8]	-18,6	5,8 [4,0; 8,3]	4,8* [3,0; 6,9]	-17,2
Степень риска:						
Низкая, % больных	0,0	3,3	3,3	3,3	3,3	0,0
Умеренная, % больных	33,3	53,4	20,1	30,0	46,7	16,7
Высокая, % больных	63,4	43,3	-20,1	56,7	46,7	-10,0
Очень высокая, % больных	3,3	0,0	-3,3	10,0	3,3	-6,7

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие высокодостоверных взаимосвязей между уровнем креатинина крови и 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,34$) в 1 группе.

При оценке взаимосвязей между параметрами, характеризующими ригидность магистральных артерий, и величиной сосудистого возраста отмечены статистически значимые прямые корреляции с СРПВэ. ($r=0,27$ в 1 группе и $r=0,23$ во 2 группе соответственно). Во 2 группе также обнаружены взаимосвязи между СРПВэ. и 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,2$, $p < 0,05$).

При анализе результатов суточного мониторингирования АД - таблица 4.10 - через 24 недели терапии и в 1, и во 2 группах выявлены достоверные изменения

среднесуточных, дневных и ночных уровней САД (на 16,7 vs 15,9%, 17,0 vs 17,4% и 13,0 vs 13,7% соответственно), среднесуточных и дневных уровней ДАД (на 16,3 vs 15,7% и 13,6 vs 14,1% соответственно), ПАД среднее (на 17,2 vs 16,2 % соответственно). Уменьшилась степень нагрузки повышенным давлением: ИВ САД в дневные часы снизился на 27,6% в 1 группе и на 28,4% во 2 группе, в ночные часы – на 33,7 и 32,5%, а ИВ ДАД ночь – на 24,2 и 23,7% соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 4.12.

Динамика параметров суточного мониторингирования артериального давления включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Ме [25%; 75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$
САД среднее, мм рт. ст.	150,0 [147,0; 155,0]	125,0* [118,0; 128,0]	-16,7	151,0 [146,0; 156,0]	127,0* [119,0; 128,0]	-15,9
ДАД среднее, мм рт. ст.	86,0 [76,5; 89,0]	72,0* [66,0; 79,0]	-16,3	83,0 [74,0; 87,0]	70,0* [64,0; 77,0]	-15,7
ЧСС среднее, уд./мин.	70,0 [68,0; 79,0]	68,0 [65,0; 74,0]	-2,9	71,0 [64,0; 78,0]	68,0 [63,0; 72,0]	-4,2
ПАД среднее, мм рт. ст.	64,0 [61,0; 73,0]	53,0* [51,0; 67,0]	-17,2	68,0 [63,0; 74,0]	57,0* [50,0; 68,0]	-16,2
САД день, мм рт. ст.	153,0 [147,0;	127,0* [121,0;	-17,0	155,0 [148,0;	128,0* [122,0;	-17,4

	159,0]	129,0]		160,0]	129,0]	
ДАД день, мм рт. ст.	88,0 [79,0; 93,0]	76,0* [73,0; 87,0]	-13,6	85,0 [78,0; 94,0]	73,0* [71,0; 85,0]	-14,1
САД ночь, мм рт. ст.	146,0 [138,0; 152,0]	127,0* [121,0; 129,0]	-13,0	146,0 [136,0; 153,0]	126,0* [122,0; 128,0]	-13,7
ДАД ночь, мм рт. ст.	76,0 [70,0; 83,5]	72,0 [69,0; 79,0]	-5,3	75,0 [72,0; 84,0]	73,0 [71,0; 78,0]	-2,7
ИВ САД день, %	66,0 [62,0; 94,5]	38,4* [28,9; 65,0]	-27,6	69,0 [64,0; 95,0]	40,6* [29,2; 63,0]	-28,4
ИВ ДАД день, %	34,9 [24,8; 64,0]	17,0 [14,5; 45,0]	-17,9	32,6 [22,5; 61,3]	19,4 [13,8; 47,0]	-13,2
ИВ САД ночь, %	95,9 [83,5; 100,0]	62,2* [49,5; 73,0]	-33,7	97,2 [80,9; 100,0]	64,7* [45,0; 76,0]	-32,5
ИВ ДАД ночь, %	40,9 [33,0; 50,0]	16,7* [13,5; 32,0]	-24,2	38,6 [31,5; 51,0]	14,9* [11,5; 30,8]	-23,7
Вариабельность САД сутки, мм рт. ст.	18,0 [15,0; 21,0]	15,5* [13,0; 19,0]	-13,9	18,7 [16,0; 22,0]	16,0* [13,0; 18,0]	-14,4
Вариабельность САД сутки > 15,0 мм рт. ст., %	76,7	40,0*	-36,7	80,0	46,7*	-33,3

больных						
Вариабельность ДАД сутки, мм рт. ст.	15,1 [11,0; 16,5]	13,6 [10,0; 15,8]	-9,9	14,6 [11,8; 17,1]	13,2 [10,5; 14,5]	-9,6
Вариабельность ДАД сутки>13,0 мм рт. ст., % больных	70,0	46,7*	-23,3	66,7	46,7	-20,0
Вариабельность САД день, мм рт. ст.	18,6 [13,5; 22,0]	15,2* [11,7; 19,0]	-18,3	18,8 [13,9; 21,7]	15,0* [12,0; 18,2]	-20,2
Вариабельность САД день>15,0 мм рт. ст., % больных	70,0	33,3*	-36,7	80,0	33,3*	-46,7
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст.	15,2 [10,0; 18,5]	13,6 [9,0; 16,0]	-10,5	14,9 [11,3; 17,0]	13,9 [9,8; 15,5]	-6,7
Вариабельность ДАД день>13,3 мм рт. ст., % больных	70,0	40,0*	-30,0	66,7	33,3*	-33,4
Вариабельность САД ночь, мм рт. ст.	14,8 [11,0; 18,0]	14,0 [10,0; 17,5]	-5,4	15,1 [11,6; 19,0]	14,7 [10,0; 16,0]	-2,6
Вариабельность САД ночь>14,8 мм рт. ст., %	53,3	40,0	-13,3	60,0	53,3	-6,7

больных						
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст.	11,0 [8,0; 13,0]	11,1 [8,0; 13,0]	0,9	11,2 [8,0; 13,5]	11,1 [9,0; 11,0]	-0,9
Вариабельность ДАД ночь>11,3 мм рт. ст., % больных	36,7	40	3,3	40,0	36,7	-3,4
ВУП САД, мм рт. ст.	53,6 [32,9; 65,0]	41,2* [22,0; 33,0]	-23,1	51,0 [35,0; 60,0]	42,8* [24,0; 35,5]	-16,1
ВУП ДАД, мм рт. ст.	41,1 [25,8; 50,0]	33,9* [15,0; 40,2]	-17,5	38,9 [23,0; 52,0]	32,4* [17,0; 41,8]	-16,7
СУП САД, мм рт. ст./ч	29,9 [13,3; 41,0]	15,5* [11,0; 31,5]	-48,2	27,0 [14,8; 43,6]	13,5* [10,0; 30,0]	-50,0
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	27,4 [12,8; 50,0]	16,2* [11,0; 43,0]	-40,9	28,0 [14,0; 51,5]	17,0* [11,0; 41,0]	-39,3
СИ САД, ед.:	9,9 [-0,5; 11,0]	10,2 [-0,5; 12,0]	3,0	9,6 [-0,5; 11,0]	9,8 [-0,5; 12,0]	2,1
От 10 до 20%, % больных	30,0	56,7*	26,7	33,3	46,7	13,4
От 0 до 9,9%, % больных	40, 0	23,3	-16,7	46, 7	40,0	-6,7
От 20 %, %	6,7	3,3	-3,4	3,3	3,3	0,0

больных						
Меньше 0%, % больных	23,3	16,7	-6,6	16,7	10,0	-6,7
СИ ДАД, ед.:	14,3	12,7	-11,2	14,0	13,1	-6,4
От 10 до 20%, % больных	63,3	80,0	16,7	56,7	76,7	20,0
От 0 до 9,9%, % больных	26,7	20,0	-6,7	33,3	23,3	-10,0
От 20 %, % больных	3,3	0	-3,3	6,7	0	-6,7
Меньше 0%, % больных	6,7	0	-6,7	3,3	0	-3,3

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

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

Комбинация лизиноприла и амлодипина оказалась более эффективной в сравнении с комбинацией эналаприла и индапамида в уменьшении процента лиц с ВДАД за сутки более 13 мм рт. ст. ($\Delta\% = -23,3$ ($p < 0,05$) vs $\Delta\% = -20,0$ ($p > 0,05$), а также в нормализации суточного профиля САД: число пациентов с СИ САД 10-20% увеличилось на 26,7% в 1 группе ($p < 0,05$) и на 13,4% во 2 группе ($p > 0,05$) – рисунок 4.7.

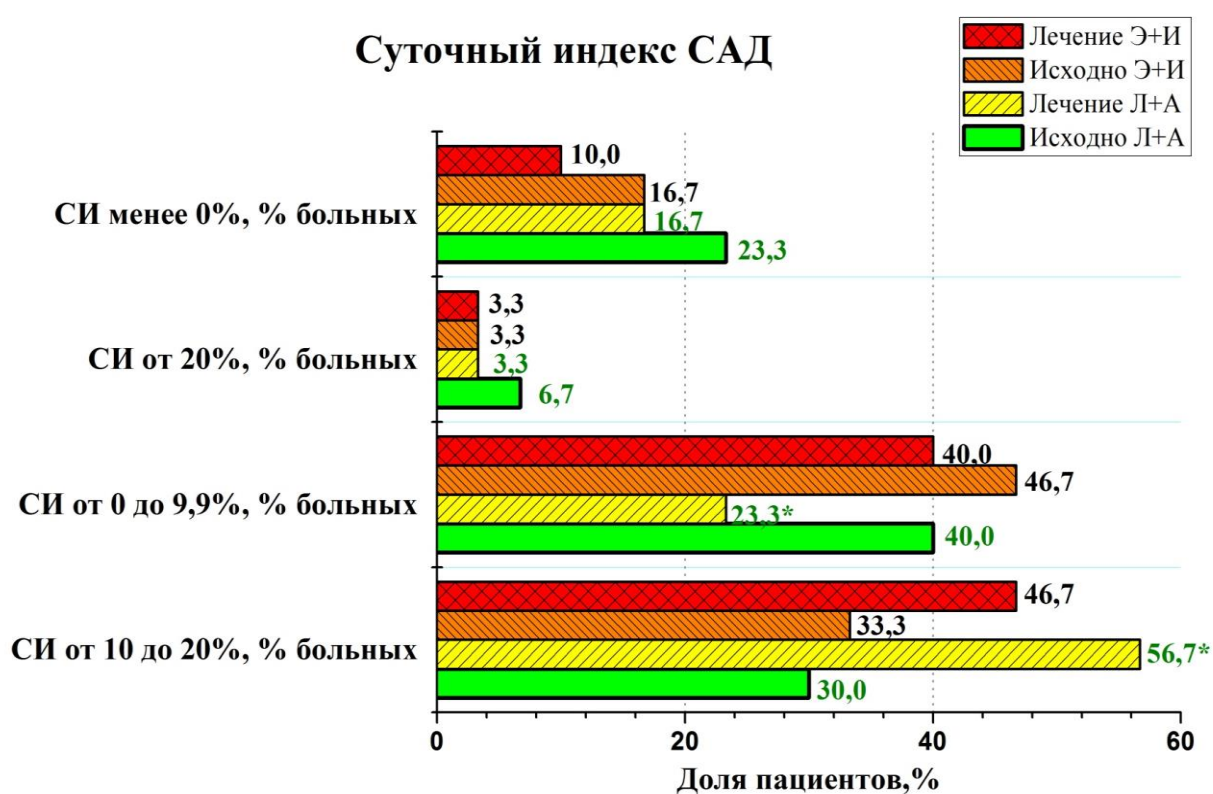


Рисунок 4.7. Динамика СИ САД включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

При этом группы были сопоставимы по влиянию на параметры ЦАД. Так, при длительной АГТ в обеих группах выявлено достоверное улучшение показателей центральной гемодинамики в виде снижения среднесуточных,

дневных и ночных значений САД_{аортальное} на 17,2% в 1 группе vs 17,7% во 2 группе, на 17,2 vs 16,8% и на 15,4 vs 14,5% соответственно; ДАД_{аортальное} на 16,7% в 1 группе vs 15,4% во 2 группе, на 16,1 vs 16,0% и на 13,6 vs 12,2% соответственно, ПАД_{аортальное} на 18,2% в 1 группе vs 21,4% во 2 группе, на 20,0 vs 18,2% и на 18,2 vs 17,9% соответственно - таблица 4.11.

Таблица 4.13.

Динамика параметров суточного мониторингирования центрального аортального давления включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Me[25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ, %	исходно	через 24 недели	Δ, %
САД _{аортальное} сутки, мм рт. ст.	145,0 [138,0; 150,0]	120,0* [117,0; 128,0]	-17,2	147,0 [137,0; 152,0]	121,0* [118,0; 128,0]	-17,7
ДАД _{аортальное} сутки, мм рт. ст.	90,0 [81,0; 96,0]	75,0* [66,0; 81,0]	-16,7	91,0 [82,0; 96,0]	77,0* [64,0; 85,0]	-15,4
ПАД _{аортальное} сутки, мм рт. ст.	55,0 [48,0; 59,0]	45,0* [39,0; 54,0]	-18,2	56,0 [48,0; 59,0]	44,0* [39,0; 54,0]	-21,4
Alx _{аорта} сутки, %	36,1 [29,0; 39,5]	29,0* [24,0; 31,0]	-19,7	36,5 [29,5; 39,8]	30,0* [25,7; 32,0]	-17,8
ВСАД _{аорта} сутки, мм рт. ст.	17,5 [14,2; 21,0]	14,4* [12,0; 19,7]	-17,7	17,7 [14,0; 22,0]	14,8* [12,3; 18,1]	-16,4

ВДАД _{аорта} сутки, мм рт. ст.	16,0 [14,2; 19,1]	14,9 [13,0; 17,5]	-7,5	16,2 [14,8; 19,6]	15,1 [13,1; 17,8]	-6,8
САД _{аортальное} день, мм рт. ст.	148,0 [134,0; 157,0]	122,0* [118,0; 129,0]	-17,6	149,0 [136,0; 158,0]	124,0* [119,0; 127,0]	-16,8
ДАД _{аортальное} день, мм рт. ст.	93,0 [84,0; 97,0]	78,0* [65,0; 82,0]	-16,1	94,0 [84,0; 97,0]	79,0* [65,0; 82,0]	-16,0
ПАД _{аортальное} день, мм рт. ст.	55,0 [49,0; 62,0]	44,0* [39,0; 53,0]	-20,0	55,0 [48,0; 60,0]	45,0* [40,0; 54,0]	-18,2
АIх _{аорта} день, %	36,1 [29,6; 39,2]	29,1* [24,1; 31,7]	-19,4	36,7 [30,4; 39,9]	29,4* [23,8; 32,0]	-19,9
ВСАД _{аорта} день, мм рт. ст.	16,5 [14,5; 21,1]	14,0 [12,8; 19,5]	-15,2	16,8 [13,9; 22,1]	14,4 [12,5; 18,3]	-14,3
ВДАД _{аорта} день, мм рт. ст.	16,3 [14,2; 20,6]	14,9 [13,1; 19,9]	-8,9	16,1 [14,0; 21,0]	15,7 [12,8; 18,2]	-2,5
САД _{аортальное} ночь, мм рт. ст.	136,0 [128,0; 141,0]	115,0* [107,0; 124,0]	-15,4	138,0 [129,0; 143,0]	118,0* [113,0; 128,0]	-14,5
ДАД _{аортальное} ночь, мм рт. ст.	81,0 [74,0; 89,0]	70,0* [64,0; 78,0]	-13,6	82,0 [76,0; 88,0]	72,0* [66,0; 77,0]	-12,2
ПАД _{аортальное} ночь, мм рт. ст.	55,0 [44,0; 59,0]	45,0* [38,0; 53,0]	-18,2	56,0 [44,0; 58,0]	46,0* [36,0; 56,0]	-17,9

		54,0]			55,0]	
$AIx_{\text{аорта}} \text{ ночь, \%}$	36,5 [27,3; 39,7]	28,7* [23,5; 29,6]	-21,4	36,4 [28,6; 39,2]	29,2* [22,8; 29,2]	-19,8
$ВСАД_{\text{аорта}} \text{ ночь, мм рт. ст.}$	14,0 [11,5; 18,0]	13,1 [11,1; 17,8]	-6,4	14,2 [10,9; 18,4]	13,0 [11,0; 16,4]	-8,5
$ВДАД_{\text{аорта}} \text{ ночь, мм рт. ст.}$	12,0 [11,5; 18,0]	12,2 [11,1; 17,8]	1,7	12,3 [11,0; 17,5]	12,0 [10,8; 16,8]	-2,4
$СИ \text{ САД}_{\text{аорта}}, \%$	9,0 [7,0; 14,0]	8,0 [6,0; 15,0]	-10,0	8,8 [6,0; 14,0]	9,0 [7,0; 14,0]	2,3
$СИ \text{ САД}_{\text{аорта}} < 10 \%$	63,3	56,7	-6,7	70,0	63,7	-6,3
$СИ \text{ ДАД}_{\text{аорта}}, \%$	13,0 [11,0; 18,0]	12,0 [10,0; 16,0]	-7,7	14,0 [12,0; 17,0]	13,0 [11,0; 18,0]	-7,1
$СИ \text{ ДАД}_{\text{аорта}} < 10 \%$	33,3	33,3	0,0	26,7	26,7	0,0

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

Динамика индекса аугментации в аорте за сутки в обеих группах на фоне АГТ представлена на рисунке 4.8.

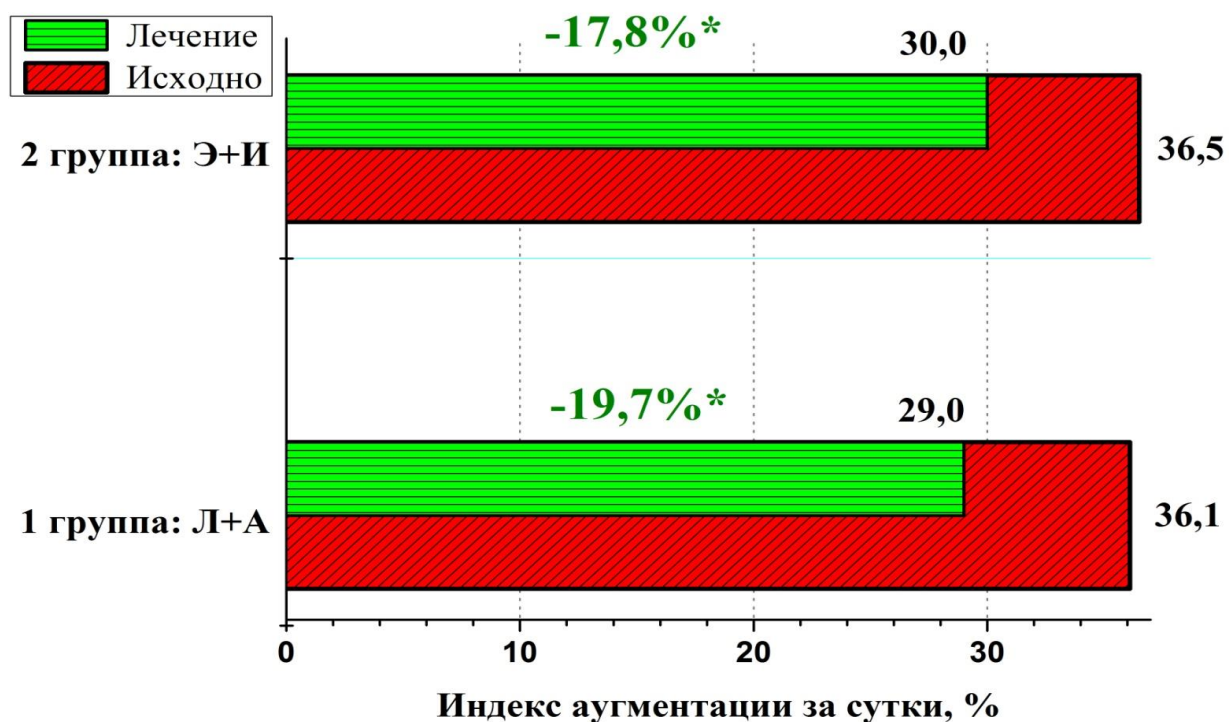


Рисунок 4.8. Динамика Alx_{aorta} сутки включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

ВСАД_{аорта} за сутки уменьшилась на 17,7% среди лиц, получающих лизиноприл и амлодипин и на 16,4% среди лиц, получающих эналаприл и индапамид ($p < 0,05$), а ВСАД_{аорта.в} дневные часы – на 15,2 и 14,3% соответственно ($p < 0,05$). Стратегически важным для больных с АГ, ожирением и СД 2 типа является статистически значимое и в 1, и во 2 группах снижение Alx_{aorta} за сутки, в дневное и в ночное время на фоне АГТ (на 19,7 vs 17,8%, 19,4 vs 19,9% и 21,4 vs 19,8% соответственно).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие тесных взаимосвязей между параметрами ЦАД и активностью висцерального ожирения на фоне лечения. Выявлены прямые средней силы высокодостоверные корреляции между VAI и ПАД_{аортальное} день, ночь ($r = 0,6$ и

$r=0,56$ в 1 группе и $r=0,53$ и $r=0,48$ соответственно), VAI и $Alx_{aорта}$ день, ночь ($r=0,58$ и $r=0,52$ в 1 группе и $r=0,43$ и $r=0,45$ соответственно), а также ATD и $ПАД_{ао.сут.}$ ($r=0,39$ в 1 группе).

На фоне АГТ лабораторные показатели ожирения в обеих группах значимо не изменились – таблица 4.12.

Таблица 4.14.

Динамика маркеров ожирения включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Ме [25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ , %	исходно	через 24 недели	Δ ,%
Лептин, нг/мл	42,6 [25,1; 54,4]	40,8 [23,7; 52,0]	- 4,2	41,0 [27,8; 58,0]	40,7 [25,0; 54,0]	-0,7
Адипонектин, нг/мл	16,7 [11,3; 20,5]	16,8 [11,2; 22,0]	0,6	16,7 [11,3; 20,5]	16,6 [11,2; 22,0]	-0,6

Примечание: $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

При анализе VAI отмечено статистически значимое сопоставимое в обеих группах снижение показателя на 22,7 и 27,6% в 1 и 2 группах соответственно – рисунок 4.9.

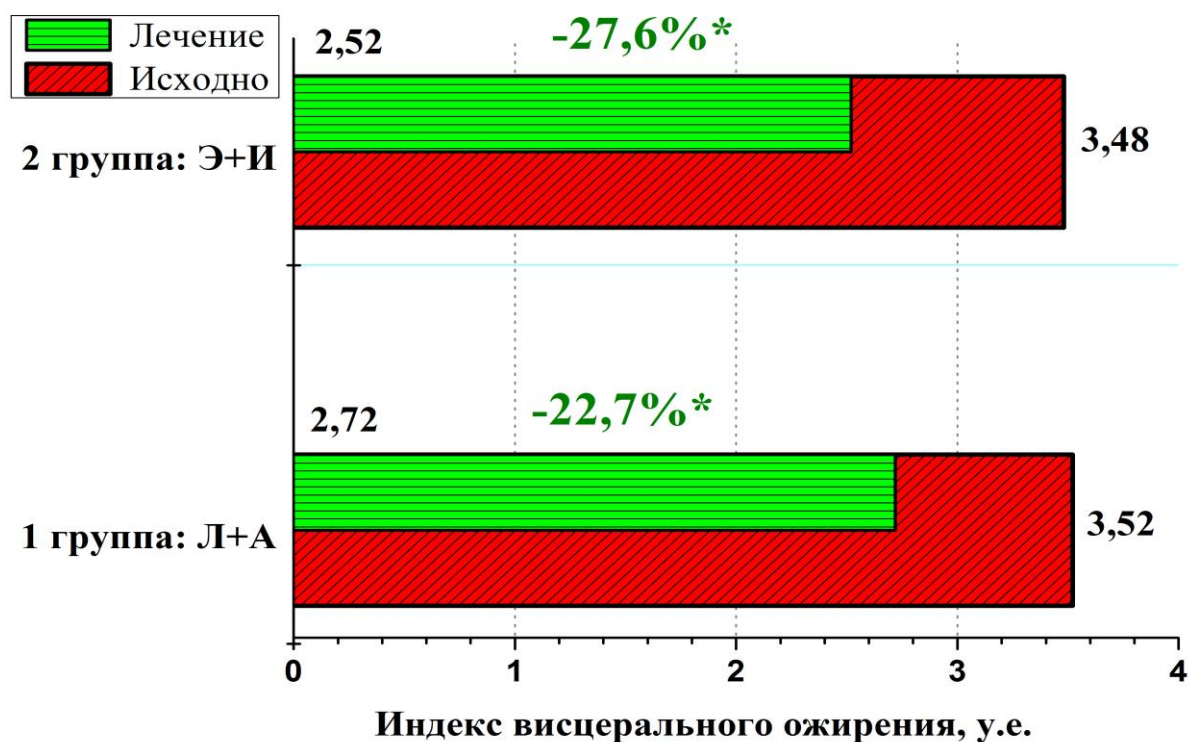


Рисунок 4.9. Динамика VAI включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

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

При оценке динамики выраженности дисфункции жировой ткани обращает на себя внимание тенденция к росту числа больных с отсутствием дисфункции ($\Delta\% = 6,6$ в 1 группе и $\Delta\% = 10,0$ во 2 группе, $p > 0,05$), а также перераспределение пациентов по степени тяжести – таблица 4.13.

Таблица 4.15.

Динамика выраженности дисфункции жировой ткани включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин	2 группа Эналаприл + индапамид
------------	------------------------------------	-----------------------------------

	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%
АТД отсутствует, % больных	6,7	13,3	6,6	3,3	13,3	10,0
АТД, % больных	93,3	86,7	-6,6	96,7	86,7	-10,0
АТД слабой степени, % больных	7,1	15,4	8,3	6,9	19,2	12,3
АТД умеренной степени, % больных	57,2	50,0	-7,2	58,6	53,8	-4,8
АТД выраженной степени, % больных	35,7	34,6	-1,1	34,5	27,0	-7,5

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, Δ% - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

Через 24 недели антигипертензивной терапии без коррекции исходной гипогликемической и гиполипидемической терапии (пациентам были даны рекомендации по соблюдению низкокалорийной диеты) отмечена положительная динамика показателей липидного спектра: значительно уменьшился ИА (на 14,3% в каждой из групп), хотя различия и не достигли уровня статистической значимости – таблица 4.14.

Таблица 4.16.

**Динамика параметров углеводного, липидного и пуринового обменов
включенных в исследование больных на фоне 24-недельной
антигипертензивной терапии (Ме [25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%
Глюкоза, ммоль/л	9,5 [6,2; 10,1]	8,4 [6,1; 8,7]	-11,6	9,4 [6,4; 9,9]	9,3 [6,2; 9,7]	-1,1
НbA1C, %	7,4 [6,6; 7,9]	7,0 [6,4; 7,5]	-5,4	7,7 [6,8; 8,2]	7,5 [6,5; 7,9]	-2,6
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,4]	5,2 [4,4; 6,0]	-8,8	5,4 [4,9; 6,3]	5,3 [4,6; 6,1]	-1,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13 [1,00; 1,20]	1,19 [1,05; 1,34]	5,3	1,10 [1,02; 1,22]	1,22 [1,04; 1,30]	10,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,8; 4,2]	3,0 [2,4; 3,9]	-14,3	3,4 [2,7; 3,9]	3,2 [2,3; 3,6]	-5,6
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,02 [0,74; 1,16]	0,98 [0,72; 1,14]	-3,9	0,91 [0,82; 1,28]	0,89 [0,70; 1,08]	-2,2
ИА, у.е.	4,2 [3,7; 4,9]	3,6 [2,7; 4,3]	-14,3	4,2 [3,6; 4,8]	3,6 [2,6; 4,4]	-14,3
ТГ, ммоль/л	2,25 [1,70; 2,80]	2,15 [1,60; 2,60]	-4,4	2,00 [1,72; 2,64]	1,87 [1,62; 2,50]	-6,5
Мочевая к-та, мкмоль/л	353,0 [249,0;	347,0 [239,0;	-1,7	348,0 [248,0;	359,0 [240,0;	3,2

	462,0]	453,0]		460,0]	464,0]	
--	--------	--------	--	--------	--------	--

Примечание: $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

На фоне длительного использования комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с индапамидом не выявлено ухудшений показателей углеводного и пуринового обменов - таблица 4.14.

Через 24 недели лечения в обеих группах отмечено уменьшение степени выраженности ИР у больных АГ, ожирением и СД 2 типа: выявлено статистически значимое снижение МИ на 32,5% в 1 группе и на 27,0% во 2 группе ($p < 0,05$ во всех случаях), а также положительное влияние на индекс НОМА-IR ($\Delta\% = -17,7$ в 1 группе и $\Delta\% = -18,4$ во 2 группе) и индекс соотношения ТГ к ХС ЛПВП ($\Delta\% = -9,1$ в 1 группе и $\Delta\% = -10,2$ во 2 группе), $p > 0,05$ в каждом случае при сравнении с исходными значениями – таблица 4.15.

Таблица 4.17.

Динамика показателей инсулинорезистентности включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Me [25%;75%])

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$	исходно	через 24 недели	$\Delta, \%$
Инсулин, мкМЕ/мл	16,9 [13,2; 24,8]	15,6 [12,7; 22,0]	-7,7	18,0 [15,2; 26,0]	16,8 [13,0; 21,0]	-6,7
НОМА-IR, у.е.	9,6 [7,6; 11,9]	7,9 [6,4; 8,5]	-17,7	9,8 [7,8; 11,2]	8,0 [6,5; 8,9]	-18,4

ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	2,08 [1,87; 3,42]	1,89 [1,48; 2,04]	-9,1	1,96 [1,83; 3,38]	1,76 [1,62; 2,15]	-10,2
МИ, у.е.	19,7 [15,1; 21,2]	13,3* [11, 5; 16,3]	-32,5	18,9 [17,2; 19,2]	13,8* [12,4; 18,3]	-27,0

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

Установлены достоверные корреляционные связи между параметрами, характеризующими ИР и функциональным состоянием почек: между индексом НОМА-IR, индексом соотношения ТГ/ХС ЛПВП, МИ и концентрацией креатинина сыворотки крови ($r=0,57$, $r=0,22$, $r=0,41$ в 1 группе и $r=0,66$, $r=0,29$, $r=0,47$ во 2 группе соответственно), индексом соотношения ТГ/ХС ЛПВП и уровнем β_2 -микроглобулинов в моче ($r=0,32$ в 1 группе), индексом НОМА-IR и уровнем β_2 -микроглобулинов в моче ($r=0,52$ во 2 группе), индексом соотношения ТГ/ХС ЛПВП и ПУ ($r=0,25$ во 2 группе), МИ и ПУ ($r=0,25$ во 2 группе), индексом соотношения ТГ/ХС ЛПВП и АУ ($r=0,25$ в 1 группе), МИ и АУ ($r=0,35$ во 2 группе).

На фоне длительной АГТ выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ в обеих группах, более выраженное – среди лиц, получающих комбинацию лизиноприла с амлодипином в сравнении с лицами, получающими комбинацию эналаприла с индапамидом: на 21,2 и 15,9% соответственно, различия между группами недостоверны - таблица 4.16.

Таблица 4.18.

**Динамика маркеров воспаления включенных в исследование
больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (Ме
[25%;75%])**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ, %	исходно	через 24 недели	Δ, %
СРБ, мг/л	8,5 [6,8; 11,6]	6,7* [4,2; 10,3]	-21,2	8,2 [5,8; 12,8]	6,9* [4,4; 10,7]	-15,9
СРБ>3 мг/л, % больных	100,0	93,3	-6,7	100,0	100,0	0,0
ФНО-α, нг/мл	0,28 [0,17; 0,67]	0,08* [0,07; 0,53]	-71,4	0,32 [0,17; 0,67]	0,18* [0,07; 0,53]	-43,8#

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p<0,05$, Δ% - изменение показателей по сравнению с исходными значениями, # - различия между группами на фоне лечения достоверны при $p<0,05$.

Процент больных с СРБ>3 мг/л, характеризующим повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, через 24 недели терапии изменилось незначительно: уменьшился на 6,7% в 1 группе и не поменялся во 2 группе - таблица 4.16.

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

лизиноприла с амлодипином в сравнении с лицами, получающими комбинацию эналаприла с индапамидом - таблица 4.16.

Через 24 недели антигипертензивной терапии достоверных различий в уровне коллагена IV типа сыворотки крови не отмечено – рисунок 4.10.

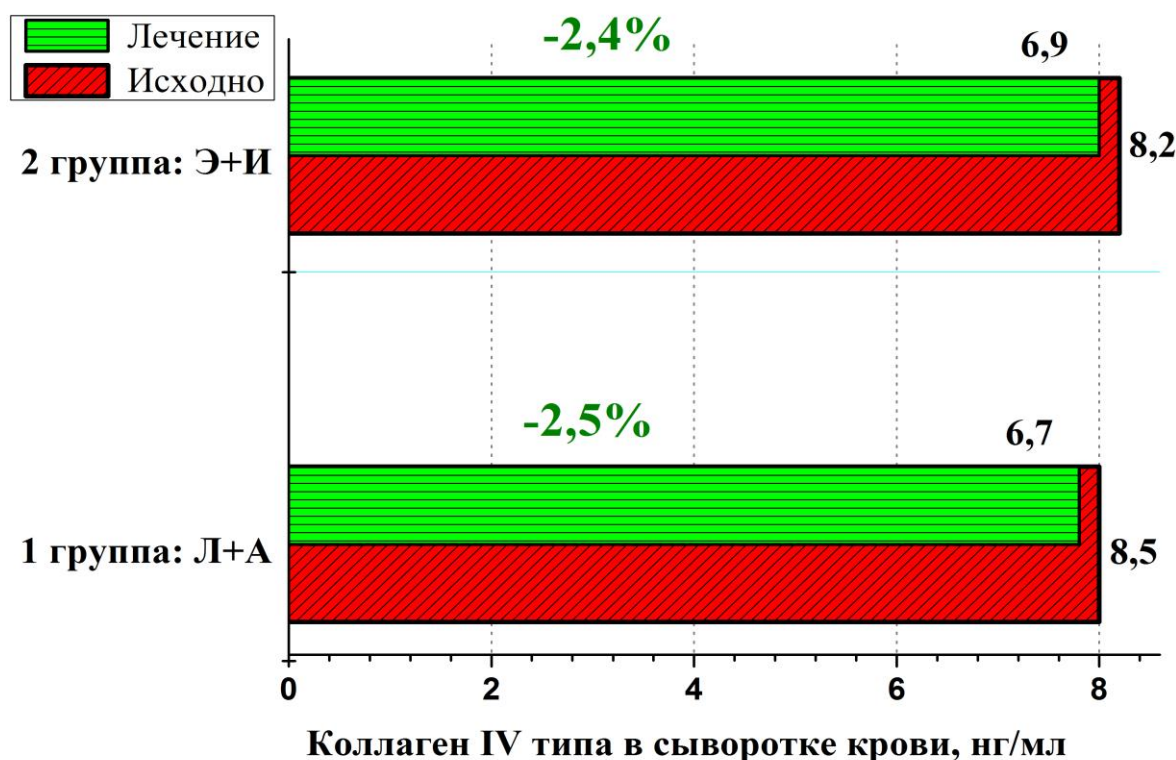


Рисунок 4.10. Динамика коллагена IV типа сыворотки крови включенных в исследование больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии.

Примечание: Л+А – лизиноприл + амлодипин, Э+И – эналаприл + индапамид.

Уровень калия сыворотки крови значимо не менялся: $\Delta\%=2,2\%$ в 1 группе (4,5 [4,1; 5,0] исходно vs 4,6 [4,3; 5,0] ммоль/л на фоне терапии) и $\Delta\%=0\%$ во 2 группе (4,5 [4,3; 4,8] исходно vs 4,5 [4,1; 5,0] ммоль/л на фоне терапии).

При анализе показателей КЖ на фоне лечения в обеих группах выявлены статистически значимые улучшения по шкалам физического здоровья (23,7% в

1 группе и 22,2% во 2 группе), ролевого физического функционирования (25,0 vs 25,0% соответственно), жизнелюбия (15,4 vs 19,2% соответственно), ролевого эмоционального функционирования (25,0 vs 25,0% соответственно), настоящей оценке шкалы (14,2 vs 15,2% соответственно) – таблица 4.17. Через 24 недели в группе лиц на комбинированной антигипертензивной терапии эналаприлом и индапамидом отмечен достоверный рост балла по шкале социального функционирования в отличие от больных, получавших сочетанную терапию лизиноприлом и амлодипином, где различия в сравнении с исходными показателями также были положительными, но не достигли уровня статистической значимости (14,3 vs 7,1% соответственно).

Таблица 4.19.

**Динамика показателей качества жизни включенных в исследование
больных на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии
(Me 25%;75%)**

Показатель	1 группа Лизиноприл + амлодипин			2 группа Эналаприл + индапамид		
	исходно	через 24 недели	Δ,%	исходно	через 24 недели	Δ,%
Шкала физического здоровья, балл	19,0 [16,0; 23,0]	23,5* [22,0; 27,0]	23,7	18,0 [15,0; 23,0]	22,0* [19,0; 26,0]	22,2
Шкала ролевого физического функционирован ия, балл	4,0 [4,0; 6,0]	5,0* [4,0; 7,0]	25,0	4,0 [4,0; 5,0]	5,0* [4,0; 6,0]	25,0
Шкала боли, балл	6,1 [5,1; 7,2]	6,5 [6,1; 7,2]	6,6	6,2 [5,0; 7,1]	6,3 [6,0; 7,2]	1,6
Шкала общего здоровья, балл	14,0 [12,0;	14,5 [13,0;	3,6	14,0 [11,0; 16,0]	14,5 [12,0;	3,6

	16,0]	17,0]			16,0]	
Шкала жизнелюбия, балл	13,0 [11,0; 15,0]	15,0* [14,0; 17,0]	15,4	13,0 [12,0; 15,0]	15,5* [14,0; 18,0]	19,2
Шкала социального функционирован ия, балл	7,0 [6,0; 8,0]	7,5 [6,3; 9,0]	7,1	7,0 [6,0; 8,0]	8,0* [6,0; 9,0]	14,3
Шкала ролевого эмоционального функционирован ия, балл	4,0 [3,0; 5,0]	5,0* [4,0; 6,0]	25,0	4,0 [3,0; 4,0]	5,0* [4,0; 6,0]	25,0
Шкала психического здоровья, балл	20,0 [17,0; 22,0]	21,0 [18,0; 24,8]	5,0	20,0 [17,0; 22,0]	21,5 [19,0; 24,0]	7,5
Шкала изменения состояния здоровья, балл	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [2,5; 4,0]	0,0	4,0 [2,0; 4,0]	4,5 [2,5; 5,0]	12,5
Настоящая оценка шкалы, балл	90,2 [79,0; 104,0]	103,0* [92,2; 111,4]	14,2	88,4 [80,0; 102,0]	101,8* [93,4; 115,4]	15,2

Примечание:* - различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$, $\Delta\%$ - изменение показателей по сравнению с исходными значениями.

Проведенный на фоне терапии корреляционный анализ обнаружил взаимосвязи между шкалой физического здоровья и уровнем NO мочи ($r=0,44$ в 1 группе и $r=0,56$ во 2 группе), КИ ($r=0,52$ в 1 группе и $r=0,67$ во 2 группе),

$ПД_{аортальное\ день}$ ($r=-0,52$ в 1 группе и $r=-0,51$ во 2 группе), шкалой жизнелюбия и концентрацией СРБ ($r=-0,72$ в 1 группе и $r=-0,77$ во 2 группе), ЭТ-1 ($r=-0,62$ в 1 группе и $r=-0,68$ во 2 группе), шкалой эмоционального функционирования и индексом НОМА ($r=-0,53$ во 2 группе), а также между интегрированной настоящей оценкой шкалы и уровнем $САД_{аортальное\ сутки}$ ($r=-0,54$ в 1 группе и $r=-0,70$ во 2 группе), $Alx_{аорта\ сутки}$ ($r=-0,43$ в 1 группе), СРБ ($r=-0,62$ в 1 группе и $r=-0,77$ во 2 группе), СКФ ($r=0,62$ во 2 группе) – во всех случаях $p<0,05$.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

5.1. Особенности клинического статуса пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам: возрасту, полу, статусу курения, длительности АГ, уровню «офисного» САД. Пациенты с СД 2 типа (3 и 4 группы) также были сопоставимы по длительности его течения и дозировкам сахароснижающих препаратов.

Статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами обусловлены дизайном исследования. С увеличением ИМТ закономерно возрастал процент подкожного и висцерального жира, соотношение ОТ и ОБ.

Практическая значимость выявления высокого процента больных с абдоминальным ожирением в группе больных с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (с нормальной или избыточной массой тела) и висцерального ожирения в группах лиц с нормальным и избыточным ИМТ заключается в необходимости оценки не только ИМТ при диагностике ожирения, но и значений ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также содержания висцерального жира в организме.

Для больных с сочетанием АГ и СД 2 типа характерны достоверно более высокие цифры «офисного» ПАД за счет снижения уровня «офисного» ДАД, что является признаком повышенной жесткости артериальной стенки и субклинического поражения органов-мишеней [22, 107].

Наличие полученных в ходе исследования статистически значимых корреляционных взаимосвязей между ИМТ, ОТ, ОБ, соотношением ОТ/ОБ, уровнями подкожного и висцерального жира и параметрами,

характеризующими структурно-функциональное состояние сердца, почек, сосудов подтверждает патогенетическую роль ожирения в прогрессировании поражения органов-мишеней. Следует отметить, что помимо общего тренда корреляционного анализа, выявлены особенности взаимосвязей в каждой из изучаемых групп, что свидетельствует о различной степени значимости звеньев патогенеза по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа.

5.2. Особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

При проведении дискриминантного анализа отмечено, что по первой функции наибольшей дискриминантной силой в формировании патогенетических различий в группах больных с АГ и АГ и ожирением, АГ и СД 2 типа, АГ, ожирением и СД 2 типа обладают следующие параметры: ИМТ и уровень глюкозы сыворотки крови натощак, а по второй функции - ИММЛЖ, концентрация глюкозы и величина сосудистого возраста.

Достоверно более высокий процент встречаемости ГЛЖ среди лиц с АГ и/или ожирением и СД 2 типа (21,5% в группе «изолированной» АГ; 53,3% - при сочетании АГ и ожирения; 52% - при сочетании АГ и СД 2 типа и 86,5% - при сочетании АГ, ожирения и СД 2 типа) связан с процессами ремоделирования миокарда вследствие негативного вклада как ожирения, так и СД 2 типа и максимально проявляющегося при их сочетании [113, 229, 251, 283, 284, 310]. Результаты исследования согласуются с данными Mancusi С. и соавт., которые при проведении многомерного логистического анализа на выборке 8815 пациентов с АГ без распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, разделенных по ИМТ, отметили, что ожирение было связано с более высокой распространенностью ГЛЖ в 6,9 раза (95% доверительный интервал 5,84-8,17, $p = 0,0001$), независимо от значимых ассоциаций с женским полом, возрастом, СД, «офисным» САД, антигипертензивным и

антиагрегантным лечением [181]. Согласно обзору литературы Sakamoto M. и соавт. в основе нарушений структуры и функции сердца у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа лежат следующие механизмы: хроническое воспаление, окислительный стресс в сердце и кровеносных сосудах, что в свою очередь приводит к повреждению эндотелия сосудов, ГЛЖ и интерстициальному фиброзу [340]. Частота выявления нами КГ ЛЖ была статистически значимо выше уже при присоединении к АГ или ожирения, или СД 2 типа и сопоставима с группой, где АГ сочеталась и с ожирением, и СД 2 типа. Полученные результаты соотносятся с данными Orhan A.L. и соавт., которые показали, что среди лиц с ожирением гипертрофия концентрического типа более распространена, чем эксцентрического типа. Возможно это связано с хронической перегрузкой левого предсердия из-за увеличения объема циркулирующей крови, вызванного ожирением и диастолической дисфункцией ЛЖ [195]. Однако в группе больных АГ с ожирением и СД 2 типа достоверно чаще встречались пациенты с ЭГ ЛЖ, что свидетельствует о наиболее неблагоприятном варианте реконструкции миокарда и ассоциировано не только с перегрузкой давлением, но и объемом [268].

Таким образом, среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с АГ без ожирения и/или СД 2 типа встречаются наиболее неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ.

При анализе особенностей функционального состояния сердца группы были сопоставимы по величине ФВ, характеризующей систолическую функцию сердца, что позволяет предположить длительную сохранность этого показателя у больных АГ даже при присоединении ожирения и СД 2 типа. Однако обращает на себя внимание не только статистически значимое различие по частоте встречаемости больных с нормальной диастолической функцией (32,8 vs 16,9 vs 4,8 и 8,7% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно), но и в целом высокий процент лиц с диастолической дисфункцией среди пациентов с АГ.

Полученные результаты согласуются с данными Avdić S. и соавт., Rodrigo N. и соавт., Messerli F.H. и соавт. [250, 268, 359].

СД 2 типа, начиная с ранней стадии заболевания, вызывает диастолическую дисфункцию ЛЖ, что в свою очередь повышает риск развития сердечной недостаточности независимо от контроля уровня глюкозы в крови и АД. Внутриклеточные метаболические нарушения и повышенный окислительный стресс из-за гипергликемии, ИР и хронического воспаления являются патогенетическими механизмами, вовлеченными в развитие диастолической дисфункции ЛЖ, вызванной СД 2 типа [232, 340]. Эти механизмы приводят к структурным изменениям в сердце, таким как ГЛЖ и интерстициальный фиброз вследствие чего развивается сердечная недостаточность. Распространенность сердечной недостаточности с сохраненной ФВ в последнее время возрастает и сообщается о ее высокой частоте у пациентов с СД 2 типа [340].

Gu J. и соавт. в своем исследовании показали взаимосвязь между низкой вариабельностью HbA1c и улучшением диастолической функции ЛЖ в течение периода наблюдения 7,3 года среди больных с АГ, СД 2 типа [134]. У одной трети пациентов с СД 2 типа с сохраненной фракцией выброса ЛЖ наблюдаются признаки субклинической диастолической дисфункции ЛЖ. Уровни HbA1c положительно связаны с ИММЛЖ и жесткостью аорты - оба показателя оказывают отрицательное независимое влияние на раннюю диастолическую скорость e' через увеличение постнагрузки. Пациенты с СД 2 типа с субоптимальным гликемическим контролем ($HbA1c \geq 6,5\%$) имеют более низкие показатели диастолической и систолической функции ЛЖ, также повышенную жесткость аорты и более высокую распространенность ГЛЖ [232].

Полученные в ходе нашего исследования результаты регрессионного анализа с построением уравнений регрессии, а также корреляционные зависимости между параметрами, характеризующими структуру и функцию

сердца и показателями углеводного, липидного обменов, маркерами ожирения, хронического воспаления подтверждают вклад указанных патогенетических звеньев в ремоделирование миокарда и его дисфункцию.

5.3. Особенности структурно-функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Достоверное увеличение длины и ширины почек у больных АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ, а также толщины почек у пациентов с АГ и ожирением; АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с пациентами с АГ без сочетанной патологии вероятно обусловлено накоплением жировой ткани в почечных пазухах, а также пролиферацией эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что опосредованно вызывает гипертрофию клубочков [387]. Статистически значимое снижение толщины почек в группе лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения в сравнении с лицами с АГ и ожирением и лицами с АГ, ожирением и СД 2 типа связано с прогрессирующим уменьшением почечной паренхимы вследствие гломерулосклероза при СД 2 типа. С процессами склерозирования также связано достоверное снижение КИ в группе больных АГ и СД 2 типа в сравнении с группой с АГ, ожирением и СД 2 типа.

Полученные в ходе исследования данные дисперсионного анализа с большим вкладом показателей толщины и КИ почек в сравнении с длиной и шириной почек важны для практического здравоохранения. Можно рекомендовать обязательное включение этих параметров в протокол УЗИ в связи с высокой прогностической значимостью в оценке структурно-функционального состояния почек.

С ростом факторов риска от ожирения к СД 2 типа процент больных АГ с неровным бугристым контуром почек увеличивался, что может также косвенно свидетельствовать о фиброзировании почечной ткани [294, 360, 387]. У больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа чаще регистрировались

изменения архитектоники паренхимы, что возможно связано с индуцированием лептином продукции коллагена I типа мезенгиальными клетками и фиброгенезом в почечной ткани [387].

Результаты исследования показывают, что по мере увеличения ИМТ статистически значимо ухудшается функциональное состояние почек: растет уровень АУ – более чем двукратно при сравнении больных «изолированной» АГ и больных с АГ и ожирением и десятикратно при сравнении больных «изолированной» АГ и больных с АГ и СД 2 типа $\pm$ ожирением, что подтверждают результаты дискриминантного анализа. Закономерный рост уровня АУ при присоединении к АГ факторов риска ожирения, СД 2 типа ассоциирован с повреждением гломерулярных эндотелиоцитов [387].

Нарушение клубочковой функции почек при ожирении (в первую очередь висцеральном) приводит к возрастанию кардиоваскулярных рисков и как следствие – повышению летальности за счет роста сердечно-сосудистых осложнений [112, 144, 152, 226, 252, 366, 367].

Повышение АУ является ранним выокочувствительным маркером прогностически неблагоприятного поражения почек, а также отражает наличие эндотелиальной дисфункции [28]. Вероятно с этим связан высокий процент встречаемости лиц с уровнем АУ более 30 мг/г уже среди больных с «изолированной» АГ (43,9%), который закономерно возрастал при присоединении к АГ ожирения (47,1%), СД 2 типа (89,7%) и достигал максимальных значений среди лиц с сочетанием АГ, ожирения и СД 2 типа (95,4%).

Присоединение ожирения и СД 2 типа к АГ достоверно снижает СКФ при сравнении как с группой лиц с АГ без коморбидной патологии, так и с группой лиц с АГ и ожирением. Исследования Framingham Heart Study и 18-летнее наблюдение пациентов показали более высокий риск развития третьей стадии ХБП по СКФ у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с избыточным весом [302]. Статистически значимый рост процента больных с

одновременным снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением АУ более 30 мг/г от 5,5% в 1 группе до 18,6% во 2 группе vs 34,5% в 4 группе vs 39,1% в 3 группе свидетельствует о прогрессивном ухудшении функционального состояния почек при сочетании АГ с ожирением. При добавлении к АГ СД 2 типа появляется более тяжелое и менее обратимое поражение почек, особенно в группе, где АГ сочетается не только с СД 2 типа, но и ожирением. Снижение СКФ обусловлено повреждением почек висцеральным жиром и потерей нефронов [294]. Для больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа характерен относительный дефицит массы нефронов в условиях повышенной общей массы тела, развитие и прогрессирование внутривисцеральной гипертензии, сопровождающейся пролиферацией клеток клубочка, гиперпродукцией компонентов межклеточного матрикса, накоплением его в области мезангиума, увеличением продукции вещества базальной мембраны клубочка и ее утолщением, нарушением ее проницаемости [214, 294, 385]. Снижение перфузии почек вследствие механического сдавления почечных вен, лимфатических сосудов и почечной паренхимы, а также повышение внутривисцерального давления способствует развитию воспалительного процесса и фиброза в интерстициальной ткани почек [264].

Полученные нами данные согласуются с выводами Garofalo С. и соавт. [110].

Повышение веса, особенно связанное с прогрессированием висцерального ожирения, увеличивает почечную канальцевую реабсорбцию натрия, ухудшает натрийурез, чем объясняется снижение концентрационной функции дистальных канальцев в нашем исследовании в группах пациентов с АГ, СД 2 типа ± ожирением в сравнении с пациентами с АГ ± ожирением. Несмотря на то, что рецепторы к лептину находятся в клетках канальцевого эпителия и можно было предположить увеличение концентрации β_2 -микроглобулинов в моче у больных АГ в сочетании с коморбидной патологией, нами не было выявлено статистически значимых различий между группами по

этому показателю, хотя и отмечена тенденция к увеличению концентрации β_2 -микроглобулинов в моче у больных АГ и ожирением, СД 2 типа по сравнению с больными «изолированной» АГ.

Результаты регрессионного анализа в группе пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа указывают на связь клубочковой функции почек с показателями жирового и липидного обмена, адипокинового статуса, микроциркуляции, ЦАД.

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

Таким образом, исследование выявило закономерные особенности изменений структурно-функциональных параметров почек у больных «изолированной» АГ и у лиц с АГ в сочетании с коморбидной патологией в виде статистически значимого увеличения ширины, толщины почек, процента больных с неровным контуром почек, нарушения структуры и изменения экзогенности паренхимы, снижения канальцевой и клубочковой функций почек при добавлении к АГ дополнительных факторов риска в виде ожирения, СД 2 типа. При этом отмеченное нарастание структурных изменений почек происходит параллельно с нарушением канальцевой и клубочковой функции почек при присоединении к АГ ожирения, СД 2 типа.

При оценке сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений обращает на себя внимание наличие статистически значимых различий не только между 1 и 2 в сравнении с 3 и 4 группами, но и

между больными с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с ожирением по частоте встречаемости лиц очень высокого сочетанного риска, что указывает на ожирение как самостоятельный фактор риска поражения почек и, как следствие повышения кардиоваскулярных рисков.

Проведенный канонический анализ выявил, что патогенетически значимыми факторами, определяющими кардиоренальные взаимоотношения у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа, являются не только суммарный показатель структуры сердца - ИММЛЖ, но и показатель диастолической дисфункции, в то время как со стороны почек важными оказались не только известный маркер клубочковой дисфункции – СКФ, но и уровень β_2 -микроглобулинов, характеризующий функцию проксимальных канальцев, а также величина КИ, отображающая соотношение толщины паренхимы почек к центральному эхокомплексу.

5.4. Особенности вегетативной дисрегуляции у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Обращает на себя внимание сопоставимо высокий процент встречаемости лиц со снижением SDNN менее 50 мс во всех исследуемых группах, что является независимым фактором риска кардиоваскулярной смертности и связано непосредственно с повышением АД [7].

Ранее установлено, что кроме РААС уровень АД активно контролирует вегетативная нервная система (ВНС) за счет достижения баланса симпатических и парасимпатических взаимодействий [12]. В клинике наиболее часто используется анализ ВРС для оценки состояния регуляторных систем организма, в частности функционального состояния различных отделов ВНС [7]. В последние годы все большее внимание уделяется изучению состояния регулирующего влияния ВНС на уровень АД у больных АГ [54, 72, 74, 187].

При сочетании АГ с ожирением и/или СД 2 типа важно оценить показатели ВРС, т.к. их снижение является ранним прогностически

неблагоприятным признаком, расценивается как эквивалент поражения органов-мишеней и описывает один из симптомов автономной кардиальной нейропатии. [88]. Так, Young J.B. и соавт. показали, что ожирение изолированно проявляет признаки адренергической активации, даже если оно не сопровождается повышением АД [390]. Сочетание ожирения и АГ связано с усилением симпатической активации [120]. Микронейрографические исследования продемонстрировали, что степень гиперсимпатикотонии выше у пациентов с висцеральным ожирением [193, 356] и существует прямая связь между активацией СНС и окружностью талии или соотношением ОТ/ОБ [211], что согласуется с полученными в ходе нашего исследования данными. Висцеральный жир является важным фактором, определяющим повышение АД [377]. При сочетании АГ и ожирения нарушение барорецепторного контроля активности симпатической иннервации в артериях происходит с участием как симпато-ингибирующих, так и симпато-возбуждающих компонентов [120, 281, 300]. Таким образом, несколько механизмов: гормональный, метаболический, рефлекторный, воспалительный и эндотелиальный способствуют модуляции симпатической активации и ее влиянию на сердечно-сосудистый гомеостаз [345].

Анализ вегетативной регуляции выявил статистически значимое снижение показателей ВРС у больных с сочетанием АГ и ожирения, СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ и больными с АГ и ожирением в виде уменьшения суммарной мощности спектра и увеличения ИН при фоновой записи. Нарушение баланса ВНС также подтверждалось более высокой частотой встречаемости патологического коэффициента K30:15 (менее 1,2 у.е.) при проведении АОП у больных с АГ и ожирением, а также АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами 1 группы (30,3 vs 30,7 vs 15,2 % соответственно).

Доказана большая частота выявления безболевого формы инфаркта миокарда у пациентов, страдающих СД 2 типа с низкими показателями ВСР по

сравнению с пациентами, имеющими нормальные или пограничные значения этих показателей [6].

Наибольшее влияние на ВРС оказывает процесс поражения нервных волокон, приводящий к «вегетативной денервации сердца». С момента появления симптомов диабетической вегетативной нейропатии смертность в течение 5 лет составляет 50% [6].

У больных с ренальной дисфункцией также выявлена связь между вегетативным дисбалансом и повышением смертности. У лиц с более низкой ВРС риск развития терминальной стадии ХБП был выше, чем у пациентов с высокими показателями ВРС [102, 225].

Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимые взаимоотношения между $SDNN_{фон}$ и маркерами воспаления; между $TP_{фон}$ и СКФ; между $IN_{фон}$ и шкалой психического здоровья, концентрацией лептина сыворотки и КИ почек, а также $SDNN_{фон}$, $TP_{фон}$, $IN_{фон}$ и параметрами ЦАД, что указывает на связь показателей ВРС и поражения органов-мишеней.

5.5. Особенности эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

В исследовании впервые проводили комплексную оценку функции эндотелия: параллельно изучали сывороточный, мочевой (органный) и сосудистый компоненты. Тенденция к росту уровня ЭТ-1 и снижению метаболитов NO в группах больных с АГ, ожирением ± СД 2 типа в сравнении с остальными группами наиболее отчетливо видна по концентрации этих показателей в крови.

В течение многих лет эндотелий считали просто избирательно проницаемым барьером между кровью и сосудистой стенкой. В настоящее время он признан одним из основных гомеостатических органов, регулирующим тонус и структуру сосудов [201]. В физиологических условиях существует сбалансированная продукция вазодилатирующих и

вазоконстрикторных факторов [199]. При АГ, ожирении, СД 2 типа происходит нарушение баланса, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции в виде снижения биодоступности NO, повышения экскреции эндотелиальными клетками мощного вазоконстриктора ЭТ-1 [200, 369]. Исследования Bruno R.M. и соавт. показали подавление периферических α -адренергических рецепторов, нарушение в нейроне обратного захвата норэпинефрина из симпатических нервных окончаний и нарушение взаимодействия в сосудистой стенке между катехоламинами, АТ II, инсулином, лептином и эндотелием при сочетании АГ и ожирения [357]. Снижение доступности NO в основном вызвано увеличением окислительного стресса в стенке сосудов [379]. При ожирении отмечены выраженные дефекты в митохондриях, приводящие к повышенной окислительной способности. Активация расщепления кислорода может способствовать увеличению воздействия жирных кислоты увеличенной продукции супероксидов [307]. Другие механизмы относятся к уменьшению активности NO синтазы-1 и увеличению ксантиноксидо-редуктазной активности [158, 263].

При сочетании АГ и ожирения, СД 2 типа степень выраженности дисфункции эндотелия увеличивается.

Почему же столь стремительно развивается патология органов-мишеней при одновременном сосуществовании АГ и ожирения, СД 2 типа? Причина заключается в том, что первым слоем клеток, берущих на себя как метаболический, так и гидравлический «удар», является слой клеток эндотелия сосудов [5, 104]. Эндотелий, подвергаясь длительному воздействию гипергликемии и дислипидемии, характерных для СД 2 типа, а также механическому давлению изнутри вследствие высокого АД, постепенно «выходит из строя». Происходит прогрессирование эндотелиальной дисфункции: нарушается биодоступность NO за счет уменьшения его образования и увеличения разрушения, снижения плотности мускариноподобных рецепторов, активация которых приводит к синтезу NO,

повышению активности ангиотензин-превращающего фермента на поверхности эндотелиальных клеток, катализирующего превращение АТ I в АТ II, а также к выработке ЭТ-1 и других вазоконстрикторных субстанций [78].

Результаты корреляционного анализа в виде наличия зависимостей между концентрацией ЭТ-1 в сыворотке и показателями углеводного, липидного обменов, адипокиновым статусом, метаболическими индексами, дисфункцией жировой ткани, маркерами воспаления, суточным профилем периферического и центрального АД, структурно-функциональными параметрами сердца и почек, а также 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений демонстрируют важную роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании поражения органов-мишеней.

Следует отметить, что показатели мочевого компонента функции эндотелия были чрезмерно вариабельны (коэффициенты вариабельности от 50 до 100%) в связи с чем мы бы не рекомендовали их применение в рутинной практике.

Выявление достоверно более высокого процента больных с патологической парадоксальной реакцией после проведения окклюзионной пробы при анализе сосудистого компонента функции эндотелия среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ (30,2% vs 16,2% соответственно) доказывает гипотезу о статистически более значимом поражении эндотелия у лиц с коморбидной патологией.

Для оценки патогенетического вклада эндотелиальной дисфункции в формирование структурно-функциональных изменений сердца и почек у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа проводили канонический анализ, результаты которого показали высокий размер эффекта (R^2) = 0,62 при $p=0,024$ для распределения пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Эндотелий» и «Ренальные». Так, в пространстве указанных функций группа лиц с сочетанием АГ, ожирения и СД 2 типа располагалась обособлено от групп с «изолированной» АГ, АГ и ожирением, а также АГ, СД 2 типа без

ожирения, что свидетельствует о наиболее выраженной дисфункции эндотелия и ее вкладе в развитие параллельного поражения как структуры, так и функции почек у этой категории пациентов.

По результатам канонического анализа наибольший относительный вклад в развитие клубочковой дисфункции оказывал уровень ЭТ-1. Являясь мощным вазоконстриктором, он запускает каскад вазоспастических реакций, что приводит к сужению приносящей и в большей степени выносящей артериолы и, как следствие, формированию внутриклубочковой гипертензии. Эти процессы сопряжены с повышением проницаемости мембраны клубочка и потери альбумина с мочой.

5.6. Особенности показателей микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Высокий процент лиц с неустойчивой регуляцией кровотока (71,9 vs 78,9 vs 75,6 vs 69,0% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно обусловлен микроциркуляторными нарушениями, характерными для больных АГ.

Mangoni A.A. и соавт. считают, что микрососуды в большей степени по сравнению с крупными вовлечены в патогенез ишемических церебральных явлений, ишемической болезни сердца и терминальной почечной недостаточности [320] и оказывают соответствующее неблагоприятное прогностическое влияние при заболеваниях, связанных с АГ [317, 350]. Для пациентов с ожирением характерны тенденция к сужению артериол и расширению венул – эти данные получены параллельно на небольшой выборке тучных больных в исследовании Seravalle G. и соавт. [345] и в метаанализе на 44 тысячах страдающих ожирением лиц [287], а также утолщение стенки просвета мелких сосудов с нарушением эндотелий-зависимой вазорелаксации [354].

Микрососудистые паттерны сетчатки показывают, что процесс сужения артерий на ранней стадии АГ протекает параллельно с увеличением САД.

Обсуждается роль гиперлептинемии, эндотелиальной дисфункции и симпатической активации в микрососудистых нарушениях [353]. Несколько исследований с использованием различных методов оценки микроциркуляции при АГ у животных и человека продемонстрировали структурные, механические и функциональные изменения в небольших сосудах и характеризовались уменьшением внутреннего просвета и увеличением сосудистого сопротивления [10, 34, 37, 96, 205, 223, 274, 343]. Этими механизмами можно объяснить статистически значимые различия между 2 и 3 группами по встречаемости спастического типа: 16,2 vs 6,7% соответственно при распределении пациентов по типам микроциркуляции.

Работы Wong T.Y. и соавт. показали, что неблагоприятные изменения в микрососудистом русле сетчатки глаза связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [132, 319]. АГ определяет процессы ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях, что обуславливает высокий риск развития не только сердечно-сосудистых осложнений [68], но и терминальной стадии ХБП.

По мнению многих ученых, микроциркуляторные нарушения играют ведущую роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ [4]. Показано, что изменения структуры и плотности микрососудов характерны для ГЛЖ. Предполагается, что изменения микрососудов миокарда имеют большое значение в развитии ишемической болезни сердца, а также сердечной недостаточности на фоне гипертонической болезни [85, 270, 355]. Неотъемлемой частью системы микроциркуляции являются клубочковые капилляры почек [4]. Нарушения нейрогуморальной регуляции тонуса микрососудов и изменения проницаемости базальной мембраны по мере эволюции АГ сменяются структурной перестройкой сосудистого ложа с исходом в нефроангиосклероз и почечную недостаточность [142, 270, 355, 389, 392].

При присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа степень дисфункции микроциркуляторного русла увеличивается.

Одним из признаков СД является микрососудистая болезнь и ее осложнения [241, 247]. Действительно, изменения плотности и распределения микрососудов в различных органах, а также ремоделирование и потеря микроциркуляторного русла были обнаружены в ходе эволюции СД. В диабетической почке микрососудистые изменения связаны со снижением функции и плотности внутривисцеральных микрососудов, а также с их прогрессирующим повреждением и потерей [237, 279].

На сегодняшний день малоизученными остаются вопросы о роли микроциркуляторных нарушений в развитии и прогрессировании поражения почек и сердца при сочетании АГ и СД 2 типа, а также о наличии взаимосвязей между ремоделированием микрососудов и функциональным состоянием почек. Вероятнее всего микроваскулярная болезнь у таких пациентов является следствием нескольких одновременно реализующихся патогенетических механизмов, таких как гипергликемия, ИР, дисфункция эндотелия, повышение АД, липидотоксичность, усиление секреции цитокинов и факторов роста. Активация этих процессов исходно повреждает микроциркуляторное русло, а уже позднее приводит к изменению функции и структуры почек в виде АУ, ПУ, компенсаторной гиперfiltrации, а впоследствии снижения СКФ, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

Тенденция к уменьшению величины ИДП по мере присоединения к АГ ожирения и, особенно, СД 2 типа, а также выявленный рост числа больных со снижением дыхательной пробы (различия между лицами с «изолированной» АГ и лицами с АГ и СД 2 типа без ожирения достигли уровня достоверности: 34 vs 55,2% соответственно) связаны не только с изменениями микроциркуляции, но и прогрессирующим нарушением вегетативного баланса у больных с коморбидной патологией.

Установленные достоверные корреляции между интегральным показателем микроциркуляции - М - и концентрацией HbA1C, коллагена IV типа в 1 группе; между М и уровнем ФНО- α в 3 группе; между М и длительностью АГ, концентрацией СРБ, ФНО- α , КИ почек, ПАД_{среднее} и вариабельностью ДАД_{день} в 4 группе свидетельствуют о важном вкладе дисфункции микроциркуляторного русла в развитие структурно-функциональных изменений сердца, почек, сосудов, а также метаболизма.

5.7. Особенности состояния магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Ригидность магистральных артерий - один из доминирующих патофизиологических механизмов развития АГ [107]. Статистически значимое увеличение СРПВэ. среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении как с лицами с «изолированной» АГ, так и лицами с АГ и ожирением (10,4 [9,1; 12,4] vs 8,9 [8,2; 10,2] и 8,8 [7,7; 10,6] м/с соответственно) связано с формированием у больных с АГ и коморбидной патологией ускоренного развития структурно-функциональных изменений магистральных артерий вследствие ряда патогенетических механизмов, в числе которых ИР, липотоксичность, глюкозотоксичность, выработка метаболически активной жировой тканью провоспалительных медиаторов, ангиотензиногена, ангиотензина II и многих других гормонов и цитокинов.

Процент лиц с СРПВ э.>10 м/с - признак бессимптомного поражения сосудов и независимый прогностический маркер в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [126, 380] - закономерно чаще встречался среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (77,0 vs 57,9 и 55,3% соответственно, $p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,006$). Он свидетельствует об увеличении артериальной ригидности и позволяет оценить истинное повреждение артериальной стенки [249].

Понятие ригидности магистральных артерий тесно связано с понятием сосудистого возраста, которое получило широкое обсуждение в 2008 году после публикации работы D'Agostino, где обсуждалась возможность оценки сердечного возраста на основании Фрамингемской шкалы риска [92, 216]. В 2013 году по результатам 5-летнего наблюдения за участниками исследования ASCOT-BPLA без анамнеза предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [316] был предложен новый алгоритм анализа риска у пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию - ASCORE [128], а в 2015 году на основании шкалы ASCORE был разработан калькулятор сосудистого возраста ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015). Данный калькулятор учитывает демографические параметры, статус курения, уровень САД, наличие предшествующей АГТ и СД, уровень ОХС, ЛПВП, глюкозы и креатинина.

Статистически значимое увеличение сосудистого возраста отмечено в 3 и 4 группах в сравнении с 1 группой (69,0 [62,0; 73,0] и 69,5 [66,0; 74,3] vs 64,0 [57,8; 71,0] лет соответственно), а также во 2 группе в сравнении с 4 (64,0 [56,5; 70,5] vs 69,5 [66,0; 74,3] лет) было сопряжено с ростом 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа и больных с АГ и СД 2 типа без ожирения в сравнении и с пациентами с «изолированной» АГ, и с лицами с АГ и ожирением (5,9 [3,9; 7,9] и 6,5 [4,7; 8,7] vs 4,4 [2,7; 6,8] и 3,6 [2,4; 5,8] у.е. соответственно) и связано с каскадом взаимообусловленных патогенетических механизмов у больных АГ в сочетании с СД 2 типа [233]. При распределении пациентов по степени риска закономерно и статистически значимо суммарный процент больных с высоким и очень высоким риском был выше среди лиц 3 и 4 групп в сравнении с лицами 1 и 2 групп, что определяет высокую кардиоваскулярную смертность среди лиц с сочетанием АГ и СД 2 типа и/или ожирения.

Существует гипотеза, согласно которой, адипокины могут не только влиять на сосудистую функцию, но и способствовать усилению взаимосвязи между ожирением и АГ [168].

Параллельно со снижением эластических свойств крупных сосудов происходило увеличение уровня лептина и уменьшение уровня адипонектина при нарастании ИМТ у пациентов с АГ. Один из патогенетических механизмов повышения жесткости магистральных артерий связан с выработкой метаболически активной жировой тканью гормонов и цитокинов, в т.ч. ангиотензиногена, ангиотензина II. Обсуждаются защитная роль адипонектина и негативная роль лептина в повреждении органов-мишеней, в том числе и крупных сосудов [116, 120, 227, 253, 265, 292, 321, 344]. Полученные данные сопоставимы с результатами зарубежных коллег, которые указывают, что концентрация адипокинов в сыворотке может быть предиктором артериальной ригидности у пациентов с АГ [168, 347]. Имеются публикации о возможности активации лептина симпатической нервной системой при ожирении [294]. В дополнение к хронической гиперлептинемии вследствие резистентности тканей к лептину локальный синтез ангиотензиногена адипоцитами и гиперинсулинемия способствуют развитию и прогрессированию АГ при ожирении [276].

Адипонектин является противовоспалительным адипокином и сенситизатором инсулина [394]. Защита адипонектином сосудов может быть связана с улучшением эндотелиальной дисфункции, снижением окислительного стресса и усилением экспрессии синтазы эндотелиального NO за счет активации аденозиновой 5'-монофосфат-активированной протеинкиназы с помощью AdipoR1 и действия рецептора, активированного пролифератором пероксисом (PPAR) - α сигнальным путем AdipoR2 [394].

Установленные корреляционные взаимоотношения между СРПВэ. и концентрацией HbA1C, лептина, АТД в 1 группе; между СРПВэ. и показателями СМАД и ЦАД во 2 группе; между СРПВэ. и концентрацией адипонектина, ФНО- α , СРБ, ЧСС_{среднее}, СМАД и ЦАД в 4 группе ($p < 0,05$ во всех случаях) указывают на наличие патогенетической связи между эластичностью сосудистой стенки и параметрами углеводного обмена,

хронического низкоинтенсивного воспаления, адипокинового статуса в изучаемых группах гипертензивных пациентов.

5.8. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Данные метаанализов проспективных исследований, проведенных в популяции нормотензивных и гипертензивных больных показывают, что изменение показателей суточного мониторинга АД являются лучшими предикторами кардиоваскулярных событий по сравнению с офисным измерением АД [107]. Результаты нашего исследования демонстрируют прогностически более неблагоприятные изменения суточного профиля АД у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа по сравнению с больными с «изолированной» АГ: достоверно более высокий уровень САД_{среднее} среди больных с 3 группы в сравнении с больными с 1 и 2 групп при сопоставимости САД_{офисное} во всех изучаемых группах приводил к повышению ПАД_{среднее} среди лиц 3 и 4 групп в сравнении с лицами 1 и 2 групп. Среди больных с сочетанием АГ с ожирением и СД 2 типа нагрузка давлением в дневные часы была статистически значимо выше по сравнению с пациентами «изолированной» АГ, а в ночные часы еще и в сравнении с лицами с АГ и ожирением. Полученные данные указывают на перегрузку сосудов давлением, что приводит к ухудшению эластичности артериальной стенки. Кроме того, бессимптомное поражение сосудистой стенки у больных с сочетанием АГ с СД 2 типа может быть связано с дополнительным повреждающим действием гипергликемии и воздействием конечных продуктов гликирования на сосуды [209].

Для лиц с АГ и ожирением $\pm$ СД 2 типа было отмечено статистически значимое увеличение процента пациентов с повышенными значениями ВСАД сутки и ВДАД сутки, что по данным литературы приводит к субклиническому,

а затем и клиническому поражению ЛЖ, почек и сосудов [363]. Статистически значимое увеличение СУП ДАД в 3 группе в сравнении со 2 свидетельствует о росте риска сердечно-сосудистых катастроф в ранние утренние часы [133].

СИ САД был ниже среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с пациентами с «изолированной» АГ. При распределении пациентов по суточному профилю обнаружен более высокий процент лиц с нормальным снижением САД в ночное время среди больных 1 группы в сравнении с пациентами 3 и 4 групп (45,5 vs 30,7 и 20,0 соответственно, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} = 0,010$). Согласно данным Gökdeniz Т. и соавт., недостаточное снижение АД ночью нарушает ротационные механизмы и геометрию ЛЖ [196].

Выявленные корреляционные взаимоотношения между показателями суточного мониторирования АД и маркерами эндотелиальной дисфункции, воспаления, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, параметрами ЦАД, ВРС, концентрацией адипонектина, лептина, коллагена IV типа, ИР, углеводным и липидными обменах, а также структурно-функциональным состоянием сердца и почек отображают вклад патогенетических механизмов в поражение органов-мишеней.

5.9. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

В последние годы растет интерес к исследованию некоторых параметров ЦАД с целью изучения их вклада в патогенетические механизмы сердечно-сосудистого континуума [21]. Пульсовое ЦАД может служить основной гемодинамической детерминантой сердечно-сосудистых исходов [183].

Исследования ASCOT, SEARCH, ACCT, FIELD, CAERPHILLY, CORD, STRONG HEART показали, что ЦАД и $AIx_{\text{аорта}}$ имеют самостоятельную прогностическую ценность в качестве факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [84, 126]. Доказано, что увеличение $AIx_{\text{аорта}}$ и

величины центрального пульсового давления негативно сказывается на прогнозе для жизни пациента и риске развития осложнений.

При анализе особенностей показателей суточного мониторирования ЦАД отмечен неблагоприятный профиль ЦАД в виде достоверно более высоких цифр САД_{аортальное сутки, день} у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в сравнении с больными «изолированной» АГ; увеличения ПАД_{аортальное сутки} среди лиц 3 группы в сравнении с лицами 1 и 2 групп, ПАД_{аортальное день} среди лиц 3 группы в сравнении с лицами 1 групп и $Alx_{\text{аорта}}$ сутки, день среди больных с АГ, ожирением СД 2 типа в сравнении с больными «изолированной» АГ.

Обращает на себя внимание, что САД_{аортальное ночь} и ПАД_{аортальное ночь} статистически значимо выше у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в сравнении не только с больными «изолированной» АГ, но и лицами с АГ и ожирением, что указывает на самостоятельную роль ожирения как фактора риска прогрессирования дисфункции магистральных сосудов. $Alx_{\text{аорта}}$ ночь достоверно выше среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 группы. Согласно результатам исследования Strong Heart substudy (2007), центральное пульсовое давление является лучшим предиктором развития кардиоваскулярных заболеваний, чем соответствующее плечевое АД, так как позволяет более точно определить степень нагрузки на миокард ЛЖ и стенки магистральных артерий [99].

Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по медианным значениям СИ САД_{аорта}, процент больных с нормальным суточным профилем был ниже в 4 группе по сравнению со всеми остальными группами, что указывает на более агрессивное поражение стенки аорты при АГ и СД 2 типа и может быть связано с выраженными процессами гликозилирования.

Таким образом, данные суточного профиля ЦАД свидетельствуют о повышении факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в сочетании с ожирением, наиболее неблагоприятные в плане кардиоваскулярного прогноза характеристики ЦАД имеют пациенты с

сочетанием АГ с ожирением и СД 2 типа, а также лица с АГ и СД 2 типа без ожирения.

Полученные в ходе исследования многочисленные корреляционные связи между показателями ЦАД и маркерами эндотелиальной дисфункции, воспаления, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, параметрами суточного мониторирования АД, ВРС, адипокинового статуса, коллагена IV типа, ИР, углеводным и липидными обменами, а также структурно-функциональным состоянием сердца и почек указывают на роль патогенетических звеньев в поражении органов-мишеней.

Проведенный канонический анализ предполагает статистически значимый вклад ЦАД в изменение структуры и функции почек. Рост $Alx_{\text{аорта}}$ сопряжен с увеличением концентрации β_2 -микроглобулинов, в то время как рост $ПАД_{\text{аорта}} \text{ сутки}$ и $САД_{\text{аорта}} \text{ сутки}$ ассоциирован с повышением соотношения АУ/Кр. мочи.

Распределение пациентов изучаемых групп в пространстве функций «Центральное аортальное давление» и «Ренальные» показывает, что для группы лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа характерно в большей степени повышение $ПАД_{\text{аорта}} \text{ сутки}$ и $САД_{\text{аорта}} \text{ сутки}$ и параллельный с этим статистически значимый рост соотношения АУ/Кр. мочи. Среди групп лиц с АГ и ожирением, а также АГ и СД 2 типа без ожирения повышение $Alx_{\text{аорта}}$ приводит к росту концентрации β_2 -микроглобулинов в моче.

5.10. Оценка маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Висцеральное ожирение является мощным фактором риска и АГ, и СД 2 типа. Это связано с продукцией адипоцитами различных гормонов и медиаторов – адипокинов (лептин, ФНО- α , резистин и другие), большинство из которых обладает тканедеструктивным действием, способностью индуцировать

хроническое неинфекционное воспаление и, как следствие, фиброз [1, 91, 117, 388].

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

Известно, что лептин регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя ткани от эктопического накопления липидов (липотоксикоза). У пациентов с ожирением выявлена гиперлептинемия и резистентность к данному гормону (подобно инсулинорезистентности), в связи с чем и формируется его стойкая гиперпродукция [276]. При лептинорезистентности активируется перекисное окисление липидов, что стимулирует развитие липотоксических нарушений: ИР, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, что подтверждают результаты нашего исследования. При висцеральном ожирении и лептинорезистентности этот гормон влияет на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина клетками сосудистой стенки, повышение тонуса СНС.

Рецепторы к лептину обнаруживаются в клетках канальцевого эпителия. Следствием их стимуляции являются увеличение диуреза и натрийуреза, при этом уровень АД и экскреции калия с мочой не изменяются. В работах последних лет показано, что при ожирении лептин индуцирует продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [28]. Избыток лептина способен непосредственно активировать пролиферацию мезангиоцитов и продукцию ими медиаторов фиброгенеза, обладает антинатрийуретическим действием и значительно усиливает ИР [258].

Данный гормон экскретируется почками. В терминальной стадии ХБП его уровень повышается. Этому способствуют такие факторы, как тучность и воспаление [80]. В экспериментах на животных показано, что лептин вызывает быстрое увеличение клубочковых эндотелиальных клеток, экспрессию трансформирующего фактора роста $\beta 1$, повышение образования РНК коллагена IV типа. Эти факторы приводят к гломерулосклерозу и протеинурии. Кроме того, лептин связан с адренергической активацией, повышением АД, тахикардией, что объединяет повреждение почек и АГ при ожирении. С увеличением ИМТ прогрессирует увеличение концентрации лептина в сыворотке крови, достигая максимальных значений у пациентов с морбидным ожирением [70]. Аналогичные результаты продемонстрированы в нашем исследовании.

Механизм повреждающего действия лептина на ткань почек при ожирении и метаболическом синдроме до конца не ясен. Эффекты лептина реализуются через рецепторы, расположенные преимущественно во внутренней зоне мозгового вещества, пирамидах, канальцах и собирательных трубочках [28]. Возможно он оказывает прямое повреждающее действие на структуру и функции почек [305]. В эксперименте было показано, что введение рекомбинантного лептина стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток клубочка и увеличивает продукцию коллагена I и IV типа, приводя к формированию гломерулосклероза и развитию ПУ даже при нормальном уровне АД. Опосредованное влияние лептина на почку описано в работах Chdek J. и соавт. [118].

Обращает на себя внимание уменьшение концентрации адипонектина сыворотки при присоединении к АГ ожирения, СД 2 типа, а особенно сочетания ожирения и СД 2 типа: отмечен достоверный рост процента лиц со снижением уровня адипонектина менее 14,6 нг/мл среди больных с сочетанием АГ с СД 2 типа $\pm$ ожирением (суммарно 45% по 3 и 4 группам) в сравнении с больными с АГ без СД 2 типа $\pm$ ожирением (суммарно 22,5% по 1 и 2 группам).

У пациентов с ожирением наблюдается снижение активности и концентрации адипонектина в плазме крови [346]. Низкие уровни адипонектина также наблюдаются при СД 2 типа, воспалении и атеросклерозе [62]. Установлено, что адипонектин оказывает тормозящее действие на процессы дифференцировки преадипоцитов, препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, трансформации макрофагов в пенистые клетки, пролиферации миграции миоцитов, захвату ЛПНП при формировании атеросклеротической бляшки, что указывает на его антиатерогенное и противовоспалительное действие [117]. Существует обратная взаимосвязь между уровнем адипонектина и массой жировой ткани, показателем отношения ОТ/ОБ. Значительное уменьшение его уровня в крови протекает параллельно со снижением экспрессии рецепторов к адипонектину, в результате чего защитные механизмы адипонектина в отношении развития атеросклероза утрачиваются. Адипонектин уменьшает активность миеломоноцитов, фагоцитов, уменьшает синтез ФНО- α макрофагами, тормозит обусловленную ростовыми факторами пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте. Его противовоспалительные свойства реализованы благодаря способностям увеличивать уровни интерлейкина-10, интерлейкина-1 и снижать концентрацию в крови интерлейкина-6. Несомненным признается тот факт, что адипонектин оказывает положительный эффект на метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину миоцитов и гепатоцитов [11].

Данные литературных источников и полученные нами в ходе исследования подтверждаются наличием отчетливых связей между уровнями адипокинов и показателями углеводного, липидного, пуринового обменов, маркерами воспаления, функцией эндотелия, дисфункцией жировой ткани, суточным профилем периферического и центрального АД, структурой и функцией сердца, почек, параметрами КЖ, а также определяют их вклад в прогрессирование поражения органов-мишеней.

При оценке дисфункции жировой ткани VAI был закономерно статистически значимо выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с «изолированной» АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения. Важным в понимании патогенетической роли ожирения является отмеченный более высокий процент лиц с нарушением функции жировой ткани во 2 и 3 группах в сравнении с 1 и 4.

5.11. Особенности углеводного, липидного и пуринового обменов у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Статистически значимые различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по уровню глюкозы и HbA1C были закономерными и обусловлены дизайном исследования. В обзоре Rossetti L. и соавт. описаны механизмы токсического воздействия глюкозы на органы-мишени, в т.ч. сердце и почки, что приводит к их повреждению [167, 337]. Giri B. и соавт. в 2018 г. опубликовали большой анализ литературных источников о роли глюкозотоксичности в повреждении и дисфункции различных органов и систем. Так, гипергликемия может вызывать окислительный стресс, повышать полиольный путь, активировать протеинкиназу C, усиливать биосинтетический путь гексозамина, стимулировать образование конечных продуктов гликирования и, наконец, изменять экспрессию генов. Длительное гипергликемическое состояние приводит к утяжелению течения СД, повреждая β -клетки поджелудочной железы и вызывая резистентность к инсулину. Дисрегуляция в сердечно-сосудистой и репродуктивной системах наряду с нефропатией, ретинопатией, невропатией, синдромом диабетической стопы может возникнуть на поздних стадиях диабета. Высокий уровень глюкозы также способствует пролиферации раковых клеток, развитию остеоартрита и потенцирует подходящую среду для инфекций [167].

Высокое содержание глюкозы само по себе, а также побочные продукты глюкозы вызывают эндотелиальную дисфункцию как в крупных сосудах, так и в микроциркуляторном русле. Токсичные побочные продукты глюкозы включают в себя конечные продукты гликирования, группу модифицированных белков и / или липидов, которые становятся гликированными после воздействия сахаров, и метаболиты глюкозы, образующиеся по пути полиолов. Эти связанные с глюкозой эндотелиотоксины вызывают не только дисфункцию кардиомиоцитов, но и, в частности, гломерулярного фильтрационного барьера, увеличивая проницаемость клубочковых эндотелиальных клеток, изменяя эндотелиальный гликокаликс, и, наконец, индуцируя апоптоз эндотелиальных клеток. Гломерулярная эндотелиальная дисфункция приводит к АУ. Кроме того, высокое содержание глюкозы и побочных продуктов ухудшает способность к эндотелиальному восстановлению, уменьшая количество и функцию эндотелиальных клеток-предшественников [185].

Отмеченные высокодостоверные взаимоотношения между уровнем HbA1C и поражением органов-мишеней: концентрацией β 2-микроглобулинов в моче, КИ, показателем M, СРПВэ., САД_{ночь}, ДАД_{ночь}, САД_{аорта} _{ночь}, ДАД_{аорта} _{ночь}, шкалами боли, общего здоровья, социального функционирования, психического здоровья, настоящей оценкой шкалы в 1 группе; между HbA1C и СКФ, ПУ/Кр. мочи, β 2-микроглобулинами мочи, толщиной почек, Ан/СКО, Аэ/СКО, Ам/СКО во 2 группе; между HbA1C и КИ, КСР, ИВ САД_{ночь}, СИ САД_{аорта}, СИ ДАД_{аорта} в 4 группе указывают на проявления глюкозотоксичности и на связь этого феномена с поражением органов-мишеней. Данные корреляционного анализа демонстрируют нарастание роли повышенного уровня глюкозы в ухудшении структурно-функционального состояния сердца, почек и сосудов при добавлении к АГ ожирения и/или СД 2 типа.

При анализе липидного профиля группы были сопоставимы по уровню ОХС, ХС ЛПВП и ИА, при этом выявлено достоверное увеличение концентрации ХС ЛПНП во 2 группе в сравнении с 3, что можно объяснить

более высоким процентом лиц 3 и 4 групп, получающих статины согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД 2 типа. Обращает на себя внимание, что несмотря на прием липидснижающей терапии, отмечены статистически значимые различия в концентрации наиболее атерогенной фракции - ХС ЛПОНП между 1 группой в сравнении со 2 и 3 группами (0,70 [0,55; 0,85] vs 0,80 [0,60; 1,00] и 0,91 [0,72; 1,18] ммоль/л соответственно), а также между 3 и 4 группами (0,91 [0,72; 1,18] vs 0,77 [0,55; 0,89] ммоль/л). Уровень ТГ был выше среди лиц 2 и 3 группы в сравнении с 1 и лиц 3 группы в сравнении с 4 группой. Полученные результаты согласуются с данными Смирнова А.В. и соавт., которые показали, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности липидов при снижении ХС ЛПВП, увеличением концентрации ТГ, ОХС, ХС ЛПОНП в сочетании с гиперлептинемией и нарушением толерантности к глюкозе [81]. Обсуждается дефект в системе периферической утилизации низкоплотных липопротеидов при гломерулопатиях [81]. Избыток жирных кислот в условиях накопления ТГ в паренхиматозных клетках целого ряда тканей, включая кардиомиоциты, ренальный эпителий, приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [93]. В почках метаболиты ТГ (керамиды и диацилглицеролы) вызывают и усугубляют повреждение гломерулярного и канальцевого аппарата, что ведет к развитию ПУ как результату функциональной перегрузки мембран нефронов липидами, возникновению и прогрессированию нефропатии.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил наличие статистически значимых связей концентрации ХС ЛПВП и САД_{аорта} сутки среди больных с «изолированной» АГ; ХС ЛПВП и уровня коллагена IV типа сыворотки крови, СИ ДАД_{аорта} среди пациентов с АГ и ожирением; ХС ЛПВП и САД_{аорта} день среди лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения. Отмечены достоверные взаимоотношения между уровнем ТГ и ЭТ-1 сыворотки, САД_{аорта} ночь в 1 группе; концентрацией

ТГ и уровнями СРБ, ФНО- α и КИ в 4 группе, что указывает на роль дислипидемии в формировании поражения сосудов.

Выявленные статистически значимые различия между группами по концентрации мочевой кислоты: более высокие значения лабораторного показателя, характеризующего пуриновый обмен, отмечены среди лиц с АГ и ожирением и лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа, а также отмеченные корреляции между уровнем мочевой кислоты и концентрацией адипонектина ($r=-0,54$), нейрогенным компонентом микроциркуляции ($r=0,52$) в 1 группе; уровнем мочевой кислоты и концентрацией коллагена IV типа сыворотки крови ($r=0,60$) во 2 группе; уровнем мочевой кислоты и концентрацией адипонектина ($r=-0,98$), СРБ ($r=0,62$), ФНО- α ($r=0,70$), КИ ($r=-0,75$) и ПАД_{аорта} сутки ($r=0,70$) в 4 группе - свидетельствуют о неблагоприятном вкладе гиперурикемии в поражение органов-мишеней. Это может быть связано с формированием ИР при ожирении, которая способна стимулировать и усиливать реабсорбцию натрия и уратов на уровне собирательных трубочек [155]. Takahashi S. и соавт. показали, что количество висцерального жира коррелировало с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке ($r=0,37$) и соотношением между мочевой кислоты/креатинин мочи ($r=0,65$) [171].

С другой стороны существует гипотеза о том, что повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке может являться причиной развития АГ. Perlstein T.S. и его коллеги в своем исследовании отметили, что в течение периода наблюдения продолжительностью 21,5 года мочевая кислота в сыворотке крови представляет собой достоверный независимый прогностический маркер развития АГ и снижения СКФ (с поправкой на возраст) [375], а Mortada I. продемонстрировал, что гиперурикемия – независимый фактор риска развития не только АГ, но и СД 2 типа [272].

5.12. Особенности синдромов инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у больных артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

При присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа уровень инсулина статистически значимо возрастал в сравнении с лицами с «изолированной» АГ параллельно с индексами, характеризующими степень выраженности ИР. Полученные результаты согласуются с данными Reaven G.M., Seravalle G., Sironi A.M. и соавт. [322, 344, 377]. Постпрандиальная гиперинсулинемия не в состоянии ингибировать липолиз, что приводит к большому выделению свободных жирных кислот, которые способствуют метаболическим нарушениям, окислительному стрессу и сосудистой дисфункции [322]. Острая гиперинсулинемия способна вызвать увеличение активности СНС [182], в то время как распространение норадреналина в почках не изменяется [362]. Это приводит к ухудшению функции почек при сочетании АГ и ожирения [41, 78, 327] и может быть связано с антинатриуретическим эффектом инсулина, расширенным ответом на эндогенные вазоконстрикторы, нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и стимуляцией роста гладкомышечных клеток сосудов [100, 322].

Инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка, тем самым способствуя повышению внутриклубочкового давления [28]. Также участие этого гормона в развитии гипертрофии клубочков и гломерулосклероза при ожирении реализуется и через активацию синтеза некоторых факторов роста (инсулиноподобный фактор роста 1 и 2) и фиброгенеза [114]. Ensling M. и соавт. на основании проведенного анализа баз данных PubMed с 1961 по 2010 гг. утверждают, что почки могут быть непосредственной мишенью для повреждающего воздействия всех компонентов метаболического синдрома, включая ИР [228].

Таким образом, развитие ИР приводит к целому ряду негативных патофизиологических процессов, способных инициировать механизмы

дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая сердце и почки, вызывая в них структурно-функциональные нарушения [339] и повышая риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений [151, 289].

Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых связей концентрации инсулина и индексов, характеризующих степень выраженности ИР, с поражением органов-мишеней, а канонический анализ определил вклад синдрома ИР в прогрессирование структурно-функциональных нарушений как сердца, так и почек в группах лиц с «изолированной» АГ, АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа. Отмечено, что наибольшее значение функция «Инсулинорезистентность» играет в группе больных с СД 2 типа. При этом среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группой лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения снижение функции «Кардио» было статистически более значимым, что указывает на дополнительный вклад ожирения в патогенез поражения сердечно-сосудистой системы. Неоднородность выборки пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа с высоким разбросом по крайним значениям была, вероятно, связана с индивидуальным течением коморбидной патологии и утяжелением прогноза в этой категории больных. Что касается поражения почек, то сдвиг функции «Ренальные» в сторону низких значений обусловлен в первую очередь высоким соотношением АУ/Кр. мочи и толщиной почек, а также низким значением СКФ. Анализ распределения пациентов 4 групп в пространстве функций «Инсулинорезистентность» и «Ренальные» демонстрирует, что даже незначительное повышение медианы функции «Инсулинорезистентность» в группе лиц с АГ и ожирением и АГ и СД 2 типа сопровождается снижением медианы функции «Ренальные». Наиболее значимые изменения структуры и функции почек характерны для пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа и связаны с ростом степени выраженности ИР в этой группе больных.

Увеличение концентрации СРБ от 1 к 3 группе было связано с нарастанием степени выраженности хронического неинфекционного

низкоинтенсивного воспаления. Статистически значимый рост процента лиц с СРБ >3 мг/л среди лиц с АГ и ожирением, АГ, ожирением и СД 2 типа, АГ и СД 2 типа без ожирения в сравнении с больными «изолированной» АГ указывает на возрастание риска сердечно-сосудистых осложнений при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа (включающего метаболические показатели и показатели вялотекущего воспаления), величина которого приближается к таковой для классических факторов риска [52]. При ожирении и особенно при присоединении СД развивается воспалительный процесс, связанный с инфильтрацией макрофагов, которая становится источником повышения числа целого ряда медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , интерлейкин-6, СРБ, хемоаттрактантный протеин-1 моноцитов и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [245]. ФНО- α , являясь одним из основных индукторов ИР, стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза ЭТ-1 и активацией процессов пролиферации и склероза в миокарде и почечной ткани [349], что подтверждается полученными в ходе исследования данными в виде статистически значимого увеличения процента лиц с уровнем коллагена IV типа в крови выше 7 нг/мл в группе больных с сочетанием АГ с ожирением и СД 2 типа в сравнении с остальными 3 группами.

Отмечены корреляционные взаимоотношения между маркерами воспаления и структурно-функциональным состоянием сердца, почек, сосудов, что определяет вклад низкоинтенсивного воспаления в патогнез АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

5.13. Особенности показателей качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, сахарным диабетом 2 типа

Анализ параметров КЖ выявил закономерные статистически значимые различия не только по отдельным шкалам между группами, но и по суммарной настоящей оценке шкалы: показатели были ниже в 3 и 4 группах в сравнении с

1 и 2. Значение настоящей оценки шкалы коррелировало с уровнем САД_{аорта} сутки ($r=-0,62$) и ПАД_{аорта} сутки ($r=-0,59$) в группе лиц с АГ и ожирением, а также с КИ ($r=0,68$) и $Alx_{аорта}$ ($r=-0,52$) в группе лиц с АГ и СД 2 типа без ожирения – во всех случаях $p<0,05$, что указывает на роль патофизиологических процессов, протекаемых при присоединении к АГ ожирения и/или СД 2 типа в снижении КЖ пациентов указанных групп.

Таким образом, I этап исследования выявил особенности клинического статуса, структурно-функционального состояния сердца и почек, а также параметров КЖ у пациентов с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа; изучил особенности вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, нарушений липидного, углеводного обменов, ИР, степени выраженности фиброза миокарда у больных с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также оценил взаимоотношения между изучаемыми параметрами и структурно-функциональным состоянием сердца, почек. Оценен патогенетический вклад вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, нарушений липидного, углеводного обменов, ИР в формирование структурно-функциональных изменений сердца, почек у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа; выявлены особенности кардиоренальных, кардиометаболических и ренометаболических взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа.

II этап исследования определил особенности влияния комбинированной АГТ лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, показатели микроциркуляции, эластичности

магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР, а также параметры КЖ у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Современная комбинированная АГТ у больных с ожирением и СД 2 типа должна обеспечивать [57]:

1. Достижение целевого АД и улучшение прогноза
2. Уменьшение гиперволемии
3. Выраженную кардио-, нефро- и ангиопротекцию
4. Стабилизацию массы тела
5. Коррекцию метаболических нарушений
6. Уменьшение ИР
7. Снижение гиперактивации СНС и РААС

Обе комбинации показали высокую сопоставимую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Патогенетически важным является не только незначительное снижение ИМТ и процента лиц с абдоминальным ожирением, но и уменьшение висцерального жира, обладающего высокой метаболической активностью. При этом в группе больных, получающих лизиноприл с амлодипином отмечено статистически значимое снижение указанного параметра на 13,5% в сравнении с группой больных, получающих эналаприл с индапамидом, где изменения были положительными, но недостоверными ($\Delta\% = -8,6$, $p > 0,05$) при сопоставимом улучшении значения индекса жировой ткани VAI ($\Delta\% = -22,7\%$ в 1 группе vs $\Delta\% = -27,6\%$ во 2 группе, $p < 0,05$ в каждом случае).

Благоприятное влияние применяемых режимов АГТ на показатели висцерального ожирения и степень его активности может быть объяснено несколькими потенцирующими механизмами указанных комбинаций. Так, лизиноприл, и эналаприл, в отличие от периндоприла, рамиприла и ряда других

липофильных иАПФ, являются гидрофильными. Из-за своей низкой липофильности они не накапливаются в жировом депо, поэтому показаны больным с избыточной массой тела и ожирением. В ряде исследований продемонстрировано равенство способности нелипофильных и липофильных иАПФ проникать в сосудистую стенку и инактивировать тканевый АПФ [27]. И липофильный квиналаприл, и гидрофильные лизиноприл и эналаприл обладают сходной способностью подавлять тканевую конверсию ангиотензина. При этом следует отметить, что нелипофильные лизиноприл и эналаприл из-за отсутствия связи с белками плазмы крови безопаснее других иАПФ в связи с меньшим накоплением тканевого брадикинина, с которым связано появление некоторых побочных эффектов, включая кашель [27].

Несколько более выраженное влияние на висцеральное жировое депо в изучаемых группах возможно связано со вторым компонентом АГТ в комбинации с лизиноприлом - высоколипофильным антагонистом кальция амлодипином. Он проявляет свое положительное действие на параметры висцерального ожирения за счет уменьшения агрегации липопротеидов низкой плотности с мембранными липидами клеток, тем самым не только уменьшая расчетный индекс VAI и степень дисфункции жировой ткани, но и предотвращая повреждение клеток, препятствуя прогрессированию дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления [27].

Обе комбинации обладали выраженными кардиопротективными свойствами: при длительном лечении статистически значимо уменьшался ИММЛЖ и, следовательно, снижалась степень выраженности ГЛЖ – маркера поражения сердца, улучшалась геометрия ЛЖ, не ухудшались систолическая и диастолическая функции сердца. В 1 группе процент лиц с ГЛЖ снизился несколько больше, чем во 2 группе и достиг уровня достоверности в сравнении с исходными значениями ($\Delta\% = -13,3\%$ в 1 группе ($p < 0,05$) vs $\Delta\% = -10,0\%$ во 2 группе ($p > 0,05$)). В исследовании «ДИРИЖЕР» у больных с АГ, метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени

отмечен более выраженный антигипертензивный эффект лизиноприла в сравнении с периндоприлом при сопоставимом уменьшении ГЛЖ и размеров предсердий, улучшении показателей диастолической функции ЛЖ и инсулинового обмена [25].

Сопоставимое улучшение показателей ВРС в виде роста параметров SDNN, % HF компонента (сопряжено с активацией парасимпатического звена регуляции), суммарной мощности спектра (характеризует повышение активности регуляторных механизмов в целом), снижения VLF, коэффициента LF/HF в обеих группах свидетельствует о снижении гиперсимпатикотонии в первую очередь за счет блокады АПФ, а также вазодилатирующих свойств амлодипина и индапамида. Прирост значений этих показателей в ходе лечения подтверждает его высокую эффективность, а снижение говорит о прогрессировании «вегетативной денервации сердца» и диабетической вегетативной нейропатии [6]. Также на улучшение состояния ВНС указывает достоверное снижение ИН как при проведении фоновой записи (на 51,3% в 1 группе vs 51,5% во 2 группе), так и при АОП (на 43,5% и 42,1% соответственно), уменьшение количества пациентов со сниженной реакцией на АОП и с асимпатикотонической вегетативной реактивностью, увеличение процента лиц с нормальным исходным вегетативным статусом.

Обе комбинации обладали выраженными нефропротективным свойствами: на фоне 24-недельной АГТ выявлена тенденция к улучшению структурного состояния почек. Отмеченный рост СКФ и связанное с этим закономерное перераспределение больных по стадиям ХБП по СКФ были статистически значимо более выраженными во 2 группе в сравнении с 1. Данный факт может быть объяснен дополняющим друг друга положительным влиянием сочетанного назначения иАПФ эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида, обладающего дополнительно вазодилатирующим свойством [45].

Увеличение СКФ в обеих группах по-видимому связано с влиянием как эналаприла, так и лизиноприла в большей степени на эфферентную артериолу,

что приводит к снижению внутриклубочковой гипертензии. Аддитивный положительный эффект у больных, получающих комбинацию эналаприла с индапамидом, обусловлен прямым сосудорасширяющим действием индапамида. СКФ относят к умеренно чувствительным к лечению очень медленно меняющимся (в течение нескольких лет) параметрам. Несмотря на то, что различия исходных и показателей после 6 месяцев лечения в 1 группе не достигли статистической достоверности, данный эндотелиотропный и нефропротекторный эффект терапии, на наш взгляд, является наиболее важным почечным предиктором долгосрочного прогноза развития кардиоваскулярных событий и терминальной хронической почечной недостаточности, т.к. СКФ характеризует не только клубочковую функцию, но и состояние нефрона в целом.

Сочетанное назначение лизиноприла с амлодипином и эналаприла с индапамидом приводило к статистически значимому сопоставимому уменьшению уровня ПУ и АУ и вероятно сопряжено с действием не только иАПФ, которые снижают давление в капиллярах клубочков, но и вторых компонентов: амлодипина и индапамида [203].

Важным для понимания патогенетических процессов в почках при сочетании АГ с ожирением и СД 2 типа является параллельность процессов улучшения не только клубочковой, но и канальцевой функции почек. Обе комбинации были сопоставимо эффективны по способности достоверно снижать концентрацию β_2 -микроглобулинов в разовой порции мочи, что свидетельствует об улучшении состояния проксимальных почечных канальцев. В дополнение к этому, среди пациентов 2 группы отмечено статистически значимое в сравнении с больными 1 группы уменьшение процента лиц с нарушением функции дистальных почечных канальцев. Более выраженное положительное влияние сочетания эналаприла с индапамидом по сравнению с лизиноприлом и амлодипином на канальцевую функцию в целом возможно обусловлено действием индапамида на кортикальный сегмент восходящей

части петли Генле и на начальную часть проксимальных канальцев - индапамид блокирует активность специального натриево-хлорного транспортера.

24-недельное комбинированное лечение продемонстрировало достоверное снижение риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах пациентов, что является конечной целью лечения.

Эндотелий – одна из важных мишеней АГТ. Особенностью дизайна исследования было то, что впервые проводился одномоментный комплексный анализ всех трех компонентов функции эндотелия: сывороточный, мочевого и сосудистый. Статистически значимое улучшение эндотелиальной функции было сопоставимым в обеих группах, несколько более выраженное в 1 группе, хотя различия не были достоверными, кроме показателя ЭТ-1 в моче. Происходило снижение концентрации ЭТ-1 в крови и моче параллельное с повышением уровня метаболитов NO как в крови, так и в моче, что приводило к нормализации баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами.

И в 1, и во 2 группах отмечено сопоставимое по величине эффекта снижение числа пациентов с парадоксальной окклюзионной пробой за счет увеличения процента лиц с нормальной и низкой окклюзионной пробой, что является маркером улучшения реактивности крупных артерий (на 26,7 ($p<0,05$) и 20,1 ($p>0,05$) % соответственно).

Улучшение сосудистого компонента эндотелиальной функции в виде увеличения процента пациентов с нормоциркуляторным типом микроциркуляции в обеих группах обусловлено уменьшением процента больных с патологическими типами микроциркуляции (гиперемическим и спастическим и застойным) [96]. Достижение уровня достоверности при сравнении распределения процента больных исходно и на фоне лечения по типам микроциркуляции говорит о более выраженном положительном влиянии комбинации лизиноприла и амлодипина на состояние микрососудистого звена.

Статистически значимый рост миогенного фактора регуляции микроциркуляции сопряжен с увеличением амплитуды колебаний кровотока в

миогенном спектре флуксуций, что свидетельствует о стимуляции активных механизмов микрокровотока и о повышении резерва микроциркуляторной продуктивности [10].

Уменьшение выраженности дисфункции эндотелия на фоне АГТ привело к замедлению прогрессирования органов-мишеней: сердца, почек и сосудов.

Обе комбинации антигипертензивных средств достоверно и сопоставимо друг с другом улучшали эластичность крупных сосудов, что отражалось снижением СРПВ как мышечного, так и эластического типов. Достоверное уменьшение жесткости сосудистой стенки артерий возможно обусловлено дополнительным вазодилатирующим влиянием индапамида или амлодипина к действию иАПФ. Следует отметить, что на фоне сочетания лизиноприла с амлодипином статистически значимо снизился процент лиц с СРПВэ.>10 м/с, что является маркером бессимптомного поражения сосудов.

Прогностически важным является снижение величины сосудистого возраста и достоверное уменьшение 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений как в 1, так и во 2 группах с закономерным перераспределением больных в группы более низкого риска.

Оба режима АГТ благоприятно влияли на параметры суточного мониторирования АД и ЦАД, приводя к сопоставимому статистически значимому улучшению основных показателей центральной гемодинамики.

24-недельная терапия лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом достоверно улучшала не только уровни «офисного» САД и ДАД, но и суточный профиль периферического и центрального АД в изучаемых группах пациентов. Уменьшение ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы свидетельствует о снижении нагрузки давлением. Для лиц с АГ и ожирением, СД 2 типа важно уменьшение процента пациентов с повышенными значениями ВСАД сутки, т.к. превышение нормальных величин ВСАД приводит к субклиническому, а затем и клиническому поражению ЛЖ, почек и сосудов [363]. Недостаточное снижение

АД ночью нарушает ротационные механизмы и геометрию ЛЖ [196]. В ходе исследования отмечено положительное влияние комбинированной АГТ на тип суточной кривой. Статистически значимое снижение СУП САД и СУП ДАД, а также ВУП САД и ВУП ДАД свидетельствует об уменьшении риска сердечно-сосудистых катастроф в ранние утренние часы [133].

Эффективность обеих комбинаций в улучшении показателей центральной гемодинамики в виде снижения среднесуточных, дневных и ночных значений САД_{аортальное}, ДАД_{аортальное}, ПАД_{аортальное}, ВСАД_{аорта} сутки, $Alx_{аорта}$ сутки, в дневное и в ночное время связана с блокадой РААС иАПФ лизиноприлом или эналаприлом и вазодилатирующим действием амлодипина или индапамида, что приводит к улучшению эластических свойств аорты.

Высокая антигипертензивная эффективность терапии в обеих группах была сопряжена с улучшением липидного профиля и снижением степени выраженности ИР у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Длительное лечение лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом не оказывало негативного влияния на параметры углеводного и пуринового обменов. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал благоприятное влияние иАПФ на метаболический профиль пациентов с СД 2 типа (ИР, липидный, пуриновый обмены), что связано с блокированием ренин-ангиотензиновой системы [262, 342].

Ранее в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TROPHY (The Treatment in Obese Patients with Hypertension): у пациентов с АГ и сопутствующим ожирением были показаны преимущества лизиноприла перед гидрохлортиазидом по влиянию на углеводный обмен [257]. С.В. Недогода и соавт. считают, что комбинация иАПФ с антагонистом кальция обладает наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов [57].

Исследование МИНОТАВР (пациенты с метаболическим синдромом – эффективность и переносимость арифона ретард в лечении АГ)

продemonстрировало улучшение липидного спектра и гликемического профиля через год терапии индапамидом [49].

Индапамид в отличие от тиазидных диуретиков обладает не только мочегонным эффектом (на уровне дистальных канальцев в почках), но и прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простациклина в эндотелии и простагландина E₂ в почках, а также благоприятным метаболическим профилем [45, 87, 89, 90, 341, 371]. Тиазидоподобный диуретик индапамид, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилататора, в меньшей степени влияет на метаболические факторы риска. По данным литературы, при длительной терапии индапамид не оказывает отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, не ухудшает функцию почек, что делает его препаратом выбора у пациентов с АГ и ожирением, СД 2 типа [87, 341]. Безопасность сочетанной терапии эналаприлом и индапамидом продемонстрированы в исследованиях ЭПИГРАФ (2005) и ЭПИГРАФ-2 (2005) [103].

Статистически значимое уменьшение МИ в обеих группах подтверждает снижение степени выраженности ИР у больных АГ и ожирением, СД 2 типа на фоне АГТ. Мамедов М.Н. и соавт., Стрелкова С.Н. и соавт. указывают на отсутствие негативного влияния индапамида на ИР у больных с метаболическим синдромом [60, 16]. Полученные данные сопоставимы с результатами Ксеновой С.И. и соавт., показавшими метаболическую нейтральность иАПФ в сочетании с индапамидом в отношении ИР, а также липидного, углеводного и пуринового обменов [53].

Патогенетически важным для больных с сочетанием АГ с ожирением и СД 2 типа является статистически значимое снижение уровня высокочувствительного СРБ и ФНО-α в обеих группах через 24 недели лечения, подтверждающее уменьшение степени выраженности низкоинтенсивного воспаления на фоне комбинированной АГТ.

Длительная терапия лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом привела к улучшению показателей КЖ пациентов обеих групп по шкалам физического здоровья, ролевого физического функционирования, жизнелюбия, ролевого эмоционального функционирования и настоящей оценке шкалы согласно опроснику SF-36, что также является важным показателем эффективности проводимого лечения.

Работа продемонстрировала улучшение прогноза в виде снижение сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений, а также 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа на фоне обеих комбинаций антигипертензивных препаратов.

Таким образом, исследование выявило особенности влияния комбинированной АГТ лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, показатели микроциркуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и ЦАД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, ИР, а также параметры КЖ у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, что позволило разработать алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в зависимости от их влияния на указанные параметры – рисунок 5.1.

Персонализированный выбор антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

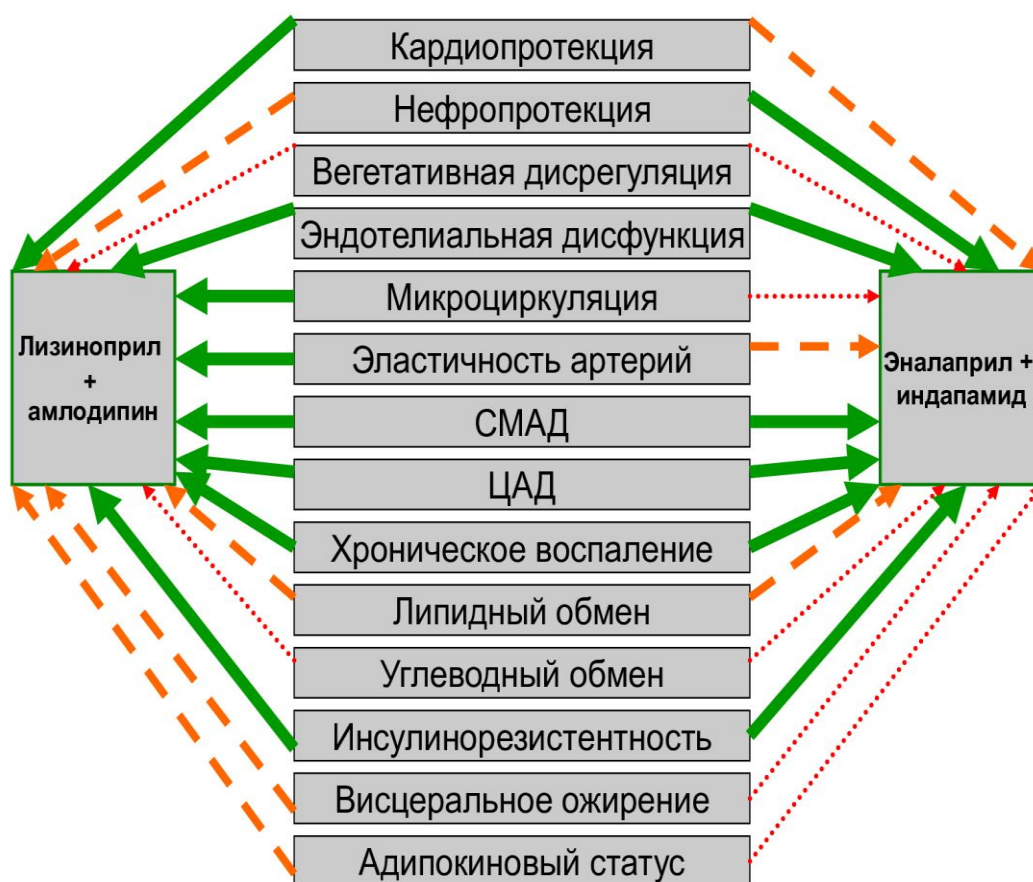


Рисунок 5.1. Алгоритм дифференцированного назначения комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом + амлодипином или эналаприлом + индапамидом у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

с прогрессированием нарушений структурно-функциональных параметров сердца и почек.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

адипонектин), липидного, углеводного обменов, инсулинорезистентности для выявления поражения органов-мишеней (сердца, почек).

8. Рекомендовано дифференцированное назначение комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа с учетом предложенного алгоритма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия	ПП – правая почка
АГТ – антигипертензивная терапия	ПУ – протеинурия
АД - артериальное давление	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АУ - альбуминурия	РКК – резерв капиллярного кровотока
АУ/Кр. мочи – соотношение уровня альбуминурии к креатинину мочи	САД - систолическое артериальное давление
Ам./СКО - миогенный компонент регуляции микроциркуляции	СД – сахарный диабет
Ан./СКО - нейрогенный компонент регуляции микроциркуляции	СИ – суточный индекс
АОП – активная ортостатическая проба	СКФ - скорость клубочковой фильтрации
Аэ./СКО - эндотелиальный компонент регуляции микроциркуляции	СНС – симпатическая нервная система
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину	СРБ – С-реактивный белок
ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления	СРПВм. – скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа
ВНС – вегетативная нервная система	СРПВэ. – скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа
ВСАД – вариабельность систолического артериального давления	СУП – скорость утреннего подъема
	ТГ – триглицериды

ВРС – вариабельность ритма сердца	ТГ/ЛПВП – соотношение триглицеридов к липопротеидам высокой плотности
ВУП – величина утреннего подъема артериального давления	ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка	УЗИ – ультразвуковое исследование
ДАД - диастолическое артериальное давление	ФВ – фракция выброса
ИА – индекс атерогенности	ФК – функциональный класс
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
ИВ – индекс времени	ХБП – хроническая болезнь почек
ИДП – индекс дыхательной пробы	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИМТ - индекс массы тела	ЦАД – центральное аортальное давление
ИН – индекс напряжения регуляторных систем	ЦЭК – центральный эхокомплекс
ИР - инсулинорезистентность	Ч.л.с. – чашечно-лоханочная система
К30:15 – коэффициент 30:15	ЧСС – частота сердечных сокращений
КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка	ЭГ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР – конечно-диастолический размер	ЭКГ – электрокардиограмма
КЖ – качество жизни	ЭТ-1 – эндотелин-1
	Alx – индекс аугментации в аорте

КИ – кортикальный индекс	ATD – дисфункция жировой ткани
Кр. – коэффициент реакции	CV – коэффициент вариации
КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка	DT – время замедления трансмитрального кровотока
КРС – кардиоренальный синдром	HbA1c - гликозилированный гемоглобин
КСР – конечно-систолический размер	HF – мощность высокочастотного компонента вариабельности ритма сердца
ЛЖ – левый желудочек	НОМА-IR – индекс НОМА
ЛП – левое предсердие	IVRT – время изоволюметрического расслабления
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	LF – мощность низкочастотного компонента вариабельности ритма сердца
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности	LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия
МЖП – межжелудочковая перегородка	М – показатель микроциркуляции
МИ – метаболический индекс	NO – оксид азота
НГ ЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка	SDNN – стандартное отклонение кардиоинтервалов
ОБ - окружность бедер	S тела – площадь поверхности тела
ОТ - окружность талии	TP – суммарная мощность спектра
ОТС – относительная толщина стенки	VAI – индекс висцерального ожирения
ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер	VLF – мощность очень низкочастотного
ОХС – общий холестерин	

ПАД – пульсовое артериальное компонента variability ритма сердца
давление

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Бояринова М. А., Орлов А. В., Баранова Е. И. [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 8. – С. 40-45.
2. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией / [С. В. Недогода, Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради [и др.]] - Санкт-Петербург, 2019. – 88 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2019. – (Сахарный диабет. 2019;22(S1)). – ISBN 978-5-91487-136-6.
4. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопротекции / В. И. Подзолков, В. А. Булатов, Е. А. Сон, В. И. Маколкин // Системные гипертензии. – 2004. – № 1. – С. 40-43.
5. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: современная лечебная тактика / И. И. Смирнов, И. А. Ильченко, Е. Ю. Шеменева [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1. – С. 46-50.
6. Бабунц, И.В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. – Ставрополь: Принтмастер, 2002. – 112с.
7. Баевский Р.М. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (анализ «коротких» записей) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.]. – Москва, 2001. – 48 с.

8. Батюшин, М. М. Клинические проявления поражения почек при хронической сердечной недостаточности / М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 27-30.
9. Бикбов, Б.Т. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преимущества в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Российский медицинский журнал. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 12-17.
10. Васильев, А.П. Возрастные особенности микрогемоциркуляции / Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 23-27.
11. Ваулин, Н. А. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина: с чего начать лечить гипертензию / Н. А. Ваулин // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 21-27.
12. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
13. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда / Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В., Шевляков И.В // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 13–19.DOI 10.15829/1560-4071-2019-4-13-19.
14. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 7-14.
15. Висцеральное ожирение как маркер риска мультиорганного поражения / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко [и др.] //

Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1(61). – С. 10-15.

16. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления и инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом / С. Н. Стрелкова, Л. Л. Кириченко, К. В. Овсянников [и др.] // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 19. – С. 1321-1324.

17. 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. – Т. 10, № 3. – С. 264-274.

18. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 4-10.

19. Делорм, С. Руководство по ультразвуковой диагностике / С. Делорм, Ю. Дебю, К.-В. Йендерка. – Москва : Медпресс-информ, 2016. – 408 с.

20. Дзяк, Г. В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Дзяк Г. В., Каплан П. А. // Почки. – 2012. – № 1. – С. 9-19.

21. Дзяк, Г. В. Центральное аортальное давление на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Э.Л. Колесник // Украинский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/39559/centralnoe-aortalnoe-davlenie-na-fone-dlitelnoj-kombinirovannoj-antigipertenzivnoj-terapii> (дата обращения 09.02.2020)

22. Диагностика и лечение артериальной гипертонии : Клинические рекомендации / Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31.
23. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
24. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации / под ред. Бойцова С. А. и Чучалина А. Г. – Москва, 2014. — 112 с.
25. Драпкина, О.М. Диротон в лечении артериальной гипертонии у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (исследование «ДИРИЖЕР») / Драпкина О.М., Корнеева О.Н. // Российские медицинские вести. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 41-49.
26. Драпкина, О.М. Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // Фарматека. - 2010. – № 15. – С. 61-65.
27. Драпкина, О. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла: преимущества применения при метаболическом синдроме / О. Драпкина, О. Корнеева // Врач. – 2012. – № 12. – С. 42-45.
28. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.Н. Афонина [и др.] // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 25-38.
29. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7-122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.

30. 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. – Т. 76, № 6. – С. 39-46.
31. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков[и др.] // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 24- 33.
32. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.
33. Кобалава Ж. Д. Кардиоренальный синдром / Кобалава Ж. Д., Дмитрова Т. Б. // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 12. – С. 699-702.
34. Козлов, В. И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения / Козлов В. И. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 84-101.
35. Коморбидность у больных сахарным диабетом типа 2 / Е. Волошинова, О. Лобанова, М. Куницына [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29, № 1. – С. 38-39.
36. Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска, как инструмент прогнозирования развития хронической болезни почек / А. А. Галушкин, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев, Ю. Ю. Горблянский // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 5. – С. 49-54.
37. Крупаткин, А. И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции / Крупаткин А. И. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83-99.
38. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – Москва, 2005. – 256 с.

39. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Е. И. Баранова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 7. – С. 17.
40. Лямина, Н. П. Кардиоренальная концепция и современные позиции нефропротекции лерканидипина / Н. П. Лямина, А. В. Наливаева // Фарматека. – 2016. – № 9 (322). – С. 60-65.
41. Маколкин В. И. Применение современных бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом / В. И. Маколкин // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 41-42.
42. Метаболический синдром: распространенность среди амбулаторных больных с артериальной гипертензией, эффективность лечения / Нестеров Ю. И., Полтавцева О. В., Лазарева О. А., Тепляков А. Т. // Клиническая медицина (Москва). – 2008. – Т. 86, № 2. – С. 67-70.
43. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В.И. Маколкина. – Москва : Визарт, 2004. – 135 с.
44. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения / В. М. Михайлов. – Иваново : Иванов. гос. мед акад., 2002. – 288 с.
45. Морозова, Т. Е. Комбинированная антигипертензивная терапия артериальной гипертензии / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрушина // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 12. – С. 38-44.
46. Мухин, Н. А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 5-10.
47. Мухин, Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. – Москва : Литтерра, 2006. – 238 с.

48. Мухин, Н. А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев // Вестник РАМН. – 2003. - № 11. – С. 50-55.
49. Мычка, В.Б. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова// Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 46-50.
50. Наточин, Ю. В. Нефрология и фундаментальная наука / Ю. В. Наточин // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 9-21.
51. Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации : [сайт]. – Москва, 2013. URL: <http://www.gnicpm.ru> (дата обращения 08.02.2020).
52. Недогода, С.В. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы / С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 134-140.
53. Низкодозовая комбинация периндоприла аргинина с индапамидом в коррекции метаболического синдрома / Ксенева С.И., Бородулина Е.В., Семиглазова Т.А. [и др.] // Терапевтический Архив. – 2011. –Т. 83, № 10. – С. 40-45.
54. Оганов, Р.Г. Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях и способы коррекции / Р. Г. Оганов, С. Ю. Марцевич, И. Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 27-31.
55. Оганов, Р. Г. Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики / Р. Г. Оганов //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 4-7.

56. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть I: снижение веса и нормализация артериального давления / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, У.А. Брель [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 105-115.

57. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении / С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, Т. А. Чаляби [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 88-98.

58. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией / Галушкин А. А., Батюшин М. М., Терентьев В. П. [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 1. – С. 35-38.

59. Особенности течения гипертонической нефропатии у пациентов с метаболическим синдромом / А.А. Галушкин, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев [и др.] // Клиническая нефрология. – 2010. – № 6. – С. 19-24.

60. Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность [и др.] / М. Н. Мамедов, Н. В. Перова, О. В. Косматова // Кардиология. – 2003; - Т. 43, № 3. – С. 13-19.

61. Половозрастные особенности распространенности артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением различной степени / Фишман Б. Б., Фишман М. Б., Куприн П. Е. [и др.] // Сердце. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 187-189.

62. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты / Е. Краснова, Е. Федорова, И. Кутырина, В. Фомин // Врач. – 2005. – № 6. – С. 6-9.

63. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии / / М. М. Батюшин, И. М. Кутырина, С. В. Моисеев [и др.] // Нефрология. Национальное руководство / под редакцией Н.А. Мухина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 434-446.
64. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ) / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, Е.И. Баранова [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2017. — Т. 23, № 3. — С. 243-252.
65. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Серов В. А., Шутов А. М., Сучков В. Н. [и др.] // Нефрология и диализ. — 2008. — Т. 10, № 3-4. — С. 214–218.
66. Распространенность артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующим ожирением в зависимости от возраста и пола / Казымов М. С., Фишман Б. Б., Вебер В. Р. [и др.] // Терапевтический Архив. — 2009. — Т. 81, № 4. — С. 73-75.
67. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных хронической болезнью почек в Нижегородской области / Н. А. Яркова, Н. Н. Боровков, Е. Н. Соловьянова, Л. В. Филина / Клиническая нефрология. 2014. — №.1. — С. 24-27.
68. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертонией: возможности диагностики и коррекции / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология. — 2012. — Т. 52, № 6. — С. 62-72.
69. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ / Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Баранова Е. И. [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 22, № 9. — С. 13-20.

70. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме / Крячкова А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г. [и др.] // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 34-38.
71. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний : [сайт]. – Москва, 2015 - . URL: <http://www.ropniz.ru> (дата обращения 08.02.2020).
72. Рябыкина, Г.В. Вариабельность ритма сердца / Рябыкина Г.В., Соболев А.В. – Москва : Оверлей, 2001. – 200 с.
73. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / [Дедов И. И., Шестакова М. В., Куницына М. А. [и др.]] ; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Москва : МИА, 2016. – 218 с. – ISBN 978-5-9986-0250-4.
74. Селивоненко, С.В. Спектральный анализ сердечного ритма как показатель вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы / С. В. Селивоненко // Терапевтический Архив. – 2002. – № 1. – С. 59-61.
75. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции : национальные рекомендации / Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. [и др.]. – Москва, 2013. – С. 1-59.
76. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Моисеев В.С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8. – С. 7-37.
77. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 16-18.
78. Смирнов, В. В. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом / В. В. Смирнов, И. С. Мавричева, А. Е. Гаврилова // Лечащий врач. – 2009. – № 11. – С. 38-44.

79. Смирнов, А. В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. С. 7-15.
80. Смирнов, А. В. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек 2019 / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А.В. Ватазин [и др.]. – // 2019. С.1-169. Режим доступа: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidlines_CKD_24.11_final-3-3.pdf (дата обращения 09.02.2020)
81. Смирнов, А. В. Характеристика дислипотеинемий у больных гломерулонефритом / А. В. Смирнов // Нефрология. – 1998. – Т. 2, № 3. – С. 76-83.
82. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни / А. В. Смирнов, В. М. Седов, Лхаахуу Од-Эрдэнэ [и др.] // Нефрология 2006; Т. 10, № 4. – С. 7-17.
83. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида / Конради А. О., Недогода С. В., Лямина Н.П. [и др.] / Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 89-97.
84. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4-19.
85. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В. И. Павлов, В. В. Самойленко // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 5. – С. 60-67.
86. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В. И. Павлов [и др.] // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 7. С. 36–40

87. Стаценко, М.Е. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на 24-часовой профиль артериального давления, морфофункциональные параметры сердца, вариабельность сердечного ритма, функциональное состояние почек и качество жизни у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с метаболическим синдромом / Стаценко М.Е., Землянская М.М. // Кардиология. – 2007. – № 47(8). – С. 40-43.
88. Стаценко, М.Е. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешенные проблемы / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 3 (11). – С. 57-62.
89. Стаценко, М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.42 / Стаценко Михаил Евгеньевич. – Волгоград, 1999. – 40 с.
90. Стаценко, М.Е. Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии индапамидом / Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4 (60). – С. 54-59.
91. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением / Бровин Д. Л., Беляева О. Д., Баранова Е. И. [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 29-36.
92. Троицкая, Е. А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171.
93. Тюзиков, И. А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек / Тюзиков И. А. // Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С. 47–56.

94. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности / Кутырина И. М., Руденко Т. Е., Швецов М. Ю., Кушнир В. В. // Терапевтический Архив. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 45-51.
95. Федорова, Е. Ю. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении / Е. Ю. Федорова, И. М. Кутырина // Нефрология и диализ. – 2006. – № 2. – С. 3-12.
96. Функциональные особенности микроциркуляторной картины у больных артериальной гипертонией и их прогностическое значение / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 14–19.
97. Харченко, Е. П. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах / Е. П. Харченко// Терапевтический Архив. – 2013. № 1. – С. 85-91.
98. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, С. В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 9. – С. 5-11.
99. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, В.В. Цома [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 20. – С. 30-37.
100. Шестакова, М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / Шестакова М. В. // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 88-101.
101. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М. В. Шестакова, И. И. Дедов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2009. – 482 с.

102. Шугушев, Х. Х. Сердечно-сосудистая система и хроническая болезнь почек / Х. Х. Шугушев, Ф. М. Багова, М. Ж. Аттаева // Архивъ внутренней медицины. – 2012. – № 2 (4). – С. 56-59.
103. Эналаприл плюс индапамид в лечении артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 / Беленков Ю.Н., Агеев Ф. Т, Бойцов С. А. [и др.] // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 277–286.
104. Эндотелиальная дисфункция и методы ее диагностики / Мартынов А. И., Аветяк А. И., Акатова Е. В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 94-98.
105. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики / Хрипун И. А., Моргунов М. Н., Терентьев В. П. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 59-63.
106. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint Recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM)/ Ramon C. Hermida, Mikhail H. Smolensky, Diana E. Ayala [et al.] // Chronobiol. Int.– 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 355-410.
107. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

- / Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.
108. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / Francesco Cosentino, Peter J. Grant, Victor Aboyans [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 255-323.
109. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / Stephen S. Lim, Theo Vos, Abraham D. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2224-2260.
110. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population / Carlo Garofalo, Silvio Borrelli, Roberto Minutolo [et al.] // Kidney Int. – 2017. – Vol. 91, № 5. – P. 1224-1235.
111. Abbott, K. C. Treatment of the diabetic patient: focus on cardiovascular and renal risk reduction / Kevin C. Abbott, George L. Bakris // Progress in brain research. – Elsevier, 2002. – Vol. 139. – P. 289-298.
112. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / Caroline S. Fox, Joseph M. Massaro, Udo Hoffmann [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 1. – P. 39–48.
113. Abel, E. D. Cardia remodeling in obesity / E. Dale Abel, Sheldon E. Litwin, Gary Sweeney // Physiol Rev. – 2008. – № 88. – P. 389-419.
114. Adamczak, M. The adipose tissue as an endocrine organ / Marcin Adamczak, Andrzej Wiecek // Semin. Nephrol. – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 2-13.

115. Adelman, R. D. Obesity and renal disease / Raymond D. Adelman // Current opinion in nephrology and hypertension. – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 331-335.
116. Adipokines and blood pressure control / Frederique Yiannikouris, Manisha Gupte, Kelly Putnam, Lisa Cassis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 195-200.
117. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis / Caroline M. W. van Stijn, Jason Kim, Grant D. Barish [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 86-94.
118. Adipose tissue as an endocrine organ - a nephrologist's perspective / Jerzy Chudek, Marcin Adamczak, Teresa Nieszporek, Andrzej Wiecek // Obesity and kidney / G. Wolf (ed.). – Basel : Karger, 2006, - P. 70-90.
119. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium / Alex R. Chang, Morgan E. Grams, Shoshana H. Ballew [et al.] // BMJ. – 2019. – Vol. 364. – P. k5301.
120. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension / Guido Grassi, Gino Seravalle, Raffaella Dell'Oro [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 538-542.
121. Afkarian, M. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes / Maryam Afkarian, Michael C. Sachs, Bryan Kestenbaum [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 302-308.
122. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies/ Prospective Studies Collaboration // Lancet. – 2002. – Vol. 360, № 9349. – P. 1903-1913.
123. Ahima, R. S. Linking adiponektin to proteinuria / Rexford S. Ahima // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118, № 2. – P. 1619-1622.

124. Albuminuria as a marker of arterial stiffness in chronic kidney disease patients / Rigas G Kalaitzidis, Despina P Karasavvidou, Athina Tatsioni [et al.] // *World J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 406-414.
125. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy / Dick de Zeeuw, Giuseppe Remuzzi, Hans-Henrik Parving [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 921-927.
126. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / Stéphane Laurent, Pierre Boutouyrie, Roland Asmar [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 1236-1241.
127. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy / Hirofumi Suzuki, Yosuke Kayama, Masaya Sakamoto [et al.] // *Diabetes.* – 2015. – Vol. 64, № 2. – P. 618-630.
128. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data / D Prieto-Merino, J Dobson, A K Gupta [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 492-496.
129. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population / Cesare Russo, Zhezhen Jin, Shunichi Homma [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101, № 12. – P. 1787-1791.
130. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis / Rakesh Malhotra, Hoang Anh Nguyen, Oscar Benavente [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2017. – Vol. 177, № 10. – P. 1498-505.
131. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Wang, X. Chen, Y. Song [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73, № 1. – P. 19-33.

132. Association between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study / Tien Yin Wong; Bruce B. Duncan; Sherita Hill Golden [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – -2004. – Vol. 45, № 9. – P. 2949-2954.
133. Association between the rate of the morning surge in blood pressure and cardiovascular events and stroke / Yu Luo, Yan-li Wang, Ying-biao Wu [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2013. – Vol. 126, № 3. – P. 510-514.
134. Association of hemoglobin A1c variability and the incidence of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension / Jun Gu, Yu-Qi Fan, Jun-Feng Zhang, Chang-Qian Wang // Hellenic J. Cardiol. – 2018. – Vol. 59, № 2. – P. 91-97.
135. Association of increased arterial stiffness and inflammation with proteinuria and left ventricular hypertrophy in non-diabetic hypertensive patients / Wei-Chuan Tsai, Chih-Chan Lin, Yao-Yi Huang [et al.] // Blood Press. – 2007. – Vol.16, № 4. – P. 270-275.
136. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Wan-Chuan Tsai, Hon-Yen Wu, Yu-Sen Peng [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2017. – Vol. 177, № 6. – P. 792-799.
137. Association of morning hypertension subtype with vascular target organ damage and central hemodynamics / Jaewon Oh, Chan Joo Lee, In-Cheol Kim [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. e005424.
138. Attenuation of hyperlipidemia - and diabetes-induced early-stage apoptosis and late-stage renal dysfunction via administration of fibroblast growth factor-21 is associated with suppression of renal inflammation / Chi Zhang, Minglong Shao, Hong Yang// PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82275.

139. Autonomic nervous function and baroreflex sensitivity in hypertensive diabetic patients / Wei Ding, Linuo Zhou, Yuanyuan Bao [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 465-470.
140. Bäckdahl, L. Inflammatory signalling as mediator of epigenetic modulation in tissue-specific chronic inflammation / Liselotte Bäckdahl, Andrew Bushell, Stephan Beck // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 176-184.
141. BASP1 promotes apoptosis in diabetic nephropathy / Maria Dolores Sanchez-Niño, Ana Belen Sanz, Corina Lorz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 610-621.
142. Baumann, M. Microcirculatory marker for the prediction of renal end points: a prospective cohort study in patients with chronic kidney disease stage 2 to 4 / Marcus Baumann, Klaus Burkhardt, Uwe Heemann // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, № 2. – P. 338-346.
143. Bell, D. S. Hypertension and diabetes: a toxic combination / David Bell // *Endocr Pract.* – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 1031-1039.
144. Bellamy, M. Anaesthesia for the Overweight and Obese Patient / Mark C. Bellamy, Michel Struys. – Oxford: Oxford University Press; 2007. – 108 p.
145. Beltowski, J. Leptin and the regulation of renal sodium handling and renal Na-transporting ATPases: role in the pathogenesis of arterial hypertension / Jerzy Beltowski // *Curr .Cardiol. Rev.* – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 31-40.
146. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies / Enrique Morales, M. Angeles Valero, Miguel León [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 319-327.
147. Berl, T. Kidney-Heart Interactions: Epidemiology, pathogenesis, and Treatment /Tomas Berl, William Henrich // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 8-18.

148. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / Dena Ettehad, Connor A. Emdin, Amit Kiran [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10022. – P. 957-967.
149. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study / Peter Sleight, Salim Yusuf, Janice Pogue [et al.] // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 358, № 9299. – P. 2130-2131.
150. Bock, J. S. Cardiorenal syndrome: new perspectives / Jeremy S. Bock, Stephen S. Gottlieb // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 23. – P. 2592-2600.
151. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality / Kathryn A. Britton, Joseph M. Massaro, Joanne M. Murabito [et al.] // *J .Am. Coll. Cardiol*. – 2013. – Vol. 62, № 10. – P. 921-925.
152. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort / D. M. Freedman, E. Ron, R. Ballard-Barbash [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 822-829.
153. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects / Renate J. Bosma, Jaap J. Homan van der Heide, Eric J. Oosterop [et al.] // *Kidney Int*. – 2004. – Vol. 65. – P. 259-265.
154. Bolignano, D. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review / Davide Bolignano, Carmine Zoccali // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2013. – Vol. 28, Suppl. 4. – P. iv82–iv98.
155. Borghi,C. Serum uric acid and cardiometabolic disease. Another brick in the wall?/ Claudio Borghi, Arrigo Francesco Giuseppe Cicero // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P.1036-1044.
156. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy / Mohanraj Rajesh,Partha Mukhopadhyay,Sándor Bátkai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 56, № 25. – P. 2115-2125.

157. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure / Yosuke Kayama , Tohru Minamino , Haruhiro Toko [et al.] // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, № 7. – P. 1565-1574.
158. Cardiac contractile dysfunction in Lep/Lep obesity is accompanied by NADPH oxidase activation, oxidative modification of sarco(endo)plasmicreticulum Ca²⁺-ATPase and myosin heavy chain isozymeswitch / S.-Y. Li, X. Yang, A. F. Ceylan-Isik [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 1434-1446.
159. Cardiorenal syndrome / ClaudioRonco, MikkoHaapio, Andrew A.House [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 19. – P. 1527-1539
160. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure / Sachin S. Soni, Yuan Fahuan, Claudio Ronco, Dinna N. Cruz // Biomarkers Med. – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 549-560.
161. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association / Janani Rangaswami, Vivek Bhalla, John E.A. Blair [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 16. – P. e840-e878.
162. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / Claudio Ronco, Peter McCullough, Stefan D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 703-711.
163. Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance / Kazuko Masuo, Hiromi Rakugi, Toshio Ogihara [et al.] // Curr. Diabetes Rev. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 58-67.
164. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy / Jianxun Wang, Ye Song, Qianwen Wang [et al.] // Rev. Diabet. Stud. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 108-117.
165. Chalmers L, Kaskel FJ, Bangbola O. The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease / Laura

Chalmers, Fredrick J. Kaskel, Oluwatoyin Bamgbola // Adv. Chronic. Kidney Dis. – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 352-364.

166. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease / Roland E. Schmieder, Johannes F. E. Mann, Helmut Schumacher [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 1353-1364.

167. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucosetoxicity / Biplab Giri, Sananda Dey, Tanaya Das [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2018. – Vol. 107. – P. 306-328.

168. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort / Justin P. Zachariah, Susan Hwang, Naomi M. Hamburg [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 294-300.

169. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis / Manuel Praga, Eduardo Hernández, Enrique Morales [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol.16, № 9. – P. 1790-1798.

170. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy / Nobuo Tsuboi, Kentaro Koike, Keita Hirano [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 379-385.

171. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men / S. Takahashi, T. Yamamoto, Z. Tsutsumi [et al.] // Metabolism. – 1997. – Vol. 46, № 10. – P. 1162-1165.

172. Cohort profile: the Gubbio Population Study / Massimo Cirillo, Oscar Terradura-Vagnarelli, Mario Mancini [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 43, № 3. – P. 713-720.

173. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis / Suetonia C Palmer, Dimitris Mavridis, Eliano Navarese [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9982. – P. 2047-2056.
174. Contractile dysfunction in hypertrophied hearts with deficient insulin receptor signaling: possible role of reduced capillary density / Alfred P. McQueen, Dongfang Zhanga, Ping Hua [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – Vol. 39, № 6. – P. 882-892.
175. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population / Marco C Amato, Carla Giordano, Maria Pitrone, Aldo Galluzzo // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 183.
176. Davy, K. P. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / Kevin P. Davy, John E. Hall // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. R803-R813.
177. De Buyzere, M. L. Management of hypertension in peripheral arterial disease / Mark L. De Buyzere, Denis L. Clement // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 50. – P. 238-263.
178. Determinants of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients / R.Nazário Leão, P.Marques da Silva, R.Marques Pocinho [et al.] // *Hipertens Riesgo Vasc.* – 2018. – Vol. 35, № 4. – P. 160-168.
179. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart / Hoong Sern Lim; Robert J. MacFadyen; Gregory Y. H. Lip // *Archives of internal medicine.* – 2004. – Vol. 164, № 16. – P. 1737-1748.
180. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress / Yosuke Kayama, Uwe Raaz, Ann Jagger [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 25234-25263.
181. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network) / Costantino

- Mancusia, Eva Gerdtza, Maria Angela Losia [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 244. – P. 260-264.
182. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans / P Vollenweider, L Tappy, D Randin [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. Vol. 92, № 1. – P. 147-154.
183. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / The CAFE Investigators ; Bryan Williams, Peter S. Lacy, Simon M. Thom [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 9. – P. 1213-25.
184. Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits / Terry M. Dwyer, Shandra A. Banks, Magdalena Alonso-Galicia [et al.] // *KidneyInt.* - 2000. – Vol. 58, № 2. – P. 721-729.
185. Dou, L. Endothelial toxicity of high glucose and its by-products in diabetic kidney disease / Laetitia Dou, Noémie Jourde-Chiche // *Toxins (Basel).* – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. E578.
186. Down regulation of kidney protective factors by inflammation: role of transcription factors and epigenetic mechanisms / Olga Ruiz-Andrés, Maria Dolores Sanchez-Niño, Juan Antonio Moreno [et al.] // *American Journal of Physiology. Renal Physiology.* – 2016. – Vol. 311, № 6. – P. F1329-F1340.
187. Effect of angiotensin II receptor blockade on autonomic nervous system function in patients with essential hypertension / Henry Krum, Elisabeth Lambert, Emma Windebank [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 4. – P. H1706–H1712.
188. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM / G. Penno, N.

- Chaturvedi, P. J. Talmud [et al.]// Diabetes. – 1998. – Vol. 47, № 9. – P. 1507-1511.
189. Effect of paricalcitol on endothelial function and inflammation in type 2 diabetes and chronic kidney disease / Tina K. Thethi, Muhammad A. Bajwac, Husam Ghanim [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 433-437.
190. Effect of Rosiglitazone and Ramipril on β -Cell Function in People With Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose The DREAM trial / Anthony J. Hanley, Bernard Zinman, Patrick Sheridan[et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 608–613.
191. Effects of a 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 / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9590. – P. 829-840.
192. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study / George L. Bakris, Matthew R. Weir, Shahnaz Shanifar [et al.] // Archives of internal medicine. – 2003. – Vol. 163, № 13. – P. 1555–1565.
193. Effects of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensive / Guido Grassi, Raffaella Dell'Oro, Annalisa Facchini [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, № 12. – P. 2363-2369.
194. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Jicheng Lv, Parya Ehteshami, Mark J. Sarnak [et al.] // CMAJ. – 2013. – Vol. 185, № 11. – P. 949-957.

195. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study / Ahmet L. Orhan, Nevzat Uslu, Sennur U. Dayi [et al.] // *Echocardiography*. – 2010. – Vol. 27, № 3. – P. 236-243.
196. Effects of non-dipper blood pressure pattern on left ventricular rotational mechanics in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle tracking study / Tayyar Gökdeniz, Ezgi Kalaycıoğlu, Ahmet Çağrı Aykan [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 57-65.
197. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy / Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355, № 9200. – P. 253-259.
198. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders / Wilfried Dinh, Reiner Füh, Werner Nickl [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2009. – Vol. 8. – P. 58.
199. Endothelial dysfunction in hypertension / P. Puddu, G. M. Puddu, F. Zaca, A. Muscari // *Acta Cardiol*. – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 221-232.
200. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / Hanspeter Brunner, John Cockcroft, John Deanfield [et al.] // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23, № 2. – P. 233-246.
201. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension / Daniele Versari, Elena Daghini, Agostino Virdis [et al.] // *Br. J. Pharmacol*. – 2009. – Vol. 157, № 4. – P. 527-536.
202. Epigenetic Modification Mechanisms Involved in Inflammation and Fibrosis in Renal Pathology / Jose Luis Morgado-Pascual, Vanessa Marchant, Raul Rodrigues-Diez [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 2931049.

203. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study / Michel Marre, Juan Puig, Franciszek Kokot [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, № 8. – P. 1613-1622.
204. Evaluation of metabolic risk marker in obesity-related glomerulopathy / Hui-Mei Chen, Yan Chen, Yi-De Zhang [et al.] // J. Ren. Nutr. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 309-315.
205. Evaluation of microvascular structure in humans: a “state of the art” document of the Working Group on Macrovascular and Microvascular Alterations of the Italian Society of Arterial Hypertension / Agostino Virdis, Carmine Savoia, Guido Grassi [et al.] // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32, № 11. – P. 2120-2129.
206. Evans R. G. Role of the kidney in the pathogenesis of hypertension: time for a neo-Guytonian paradigm or a paradigm shift? / Roger G. Evans, Peter Bie // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 3. – P. R217-R229.
207. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents / Ippei Shimizu, Tohru Minamino, Haruhiro Toko [et al.] // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 1506-1514.
208. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals / Nora Straznicky, Mariee Grima, Elisabeth Lambert [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 553-564.
209. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / Luc Van Bortel, Stephane Laurent, Pierre Boutouyrie [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 445-448.

210. Farag, Y. M. Diabetes: an overview of arising epidemic / Youssef M.K. Farag, Mahmoud R. Gaballa // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 28-35.
211. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) study / Dexter Canoy, Robert Luben, Ailsa Welch [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, № 11. – P. 2067-2074.
212. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations / Sanjeev Sethi, Ladan Zand, Samih H. Nasr [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 531-537.
213. Forbes J. M. Mechanisms of diabetic complications / Josephine M. Forbes, Mark E. Cooper // *Physiol Rev.* – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 137-188.
214. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity / Jeffrey R. Henegar, Steven A. Bigler, Lisa K. Henegar [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, № 6. – P. 1211-1217.
215. Garrido, A. M. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. / Abel MartinGarrido, Kathy K.Griendling // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 302, № 2. – P. 148-158.
216. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / Ralph B. D'Agostino, Ramachandran S. Vasan, Michael J. Pencina [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 6. – P. 743-753.
217. Genetic factors and systemic sclerosis / Giuseppe Murdaca, Miriam Contatore, Rossella Gulli [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2016. – Vol. 15, № 5. – P. 427-432.
218. Goh, C. Y. Cardio-renal syndromes / Ching Yan Goh, Claudio Ronco // *Journal of Renal Care.* – 2010. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 9-17.

219. Haffner, S. M. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease /Steven M. Haffner // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97, № 2, Suppl. 1. – P. 3A–11A.
220. Hall, J. E. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity / John E. Hall, Michael W. Brands, Jeffrey R. Henegar // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 892, № 1. – P. 91–107.
221. Hall, J. E. The kidney, hypertension, and obesity / John E. Hall // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 625–633.
222. Halpern, A. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications / A. Halpern, M. C. Mancini // Obes. Rev. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 25-42.
223. Heagerty, A. M. Predicting hypertension complications from small artery structure / Anthony M. Heagerty // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 939-940.
224. Health Effects of Over weight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / The GBD 2015 Obesity Collaborators// N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, 1. – P. 13-27.
225. Heart Rate Variability Predicts ESRD and CKD-Related Hospitalization / Daniel J. Brotman, Lori D. Bash, Rehan Qayyum [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 9, № 21. – P. 1560-1570.
226. High visceral fat with low subcutaneous fat accumulation as a determinant of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / Ryotaro Bouchi, Takato Takeuchi, Momoko Akihisa[et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2015. –Vol. 14. – P. 136.
227. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study / F. Galletti, L. D’Elia, G. Barba [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 10. – P. 3922-3926.
228. Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome) /

Myriam Ensling, William Steinmann, Adam Whaley-Connell // *Cardiorenal. Med.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 67-74.

229. Iacobellis, G. True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction / Gianluca Iacobellis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 11. – P. 2257-2258.

230. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial / Tomas Berl, Lawrence G. Hunsicker, Julia B. Lewis [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 2170-2179.

231. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population / John J. Sim, Jiaxiao Shi, Csaba P. Kovesdy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 6. – P. 588-597.

232. Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in type 2 diabetes mellitus / Michaela Kozakova, Carmela Morizzo, Alan G. Fraser, Carlo Palombo // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 78.

233. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus / Bernard I. Levy, Ernesto L. Schiffrin, Jean-Jacques Mourad [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, № 9. – P. 968-976.

234. Increased hyaluronic acid in the inner renal medulla of obese dogs / Magdalena Alonso-Galicia, Terry M. Dwyer, Guillermo A. Herrera, John E. Hall // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 888-892.

235. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy / Manuel Praga, Eduardo Hernández, Juan Carlos Herrero [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58, № 5. – P. 2111-2118.

236. Insulin resistance and risk of congestive heart failure / Erik Ingelsson, Johan Sundström, Johan Ärnlöv [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294, № 3. – P. 334-341.
237. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in human diabetic nephropathy / Maja T. Lindenmeyer, Matthias Kretzler, Anissa Boucherot [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 1765-1776.
238. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis / Vivek P. Singh, Bao Le, Renu Khode [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, № 12. – P. 3297-3306.
239. Iwanaga, Y. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers – An Integrated Viewpoint –/ Yoshitaka Iwanaga, Shunichi Miyazaki // Circ. J. – 2010. – Vol. 74, № 7. – P. 1274-1282.
240. Joint statement of the European association for the study of obesity and the European society of hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension/ Jens Jordan, Volkan Yumuk, Markus Schlaich [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30, № 6. – P. 1047-1055.
241. Karalliedde, J. Future state giesto prevent renal microvascular disease complications in diabetes / Janaka Karalliedde, Luigi Gnudi // Future Cardiol. – 2008. – Vol. 4. – P. 77-83.
242. Kaushik P., Anderson J. T. Obesity: epigenetic aspects / Prashant Kaushik, James T. Anderson // Biomolecular Concepts. – 2016. –Vol. 7, № 3. – P. 145-155.
243. Keating, S. T. Glycemic memories and the epigenetic component of diabetic nephropathy / Samuel T. Keating, Assam El-Osta // Current Diabetes Reports. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 574-581.

244. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment / Niels Olsen Saraiva Câmara, Kunitoshi Iseki, Holly Kramer [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2017. – Vol. 13. – P. 181-190.
245. King, G. L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications / George L. King // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, Suppl. 8. – P. 1527-1534.
246. Kohan, D. E. Endothelins in the normal and diseased kidney / Donald E. Kohan // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 29, № 1. – P. 2-26.
247. Krentz, A. J. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications / Andrew J. Krentz, Geraldine Clough, Christopher D. Byrne // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 781-791.
248. Kuhlmann, U. Can we influence the progression of chronic kidney disease? / U. Kuhlmann, J. Hoyer // *Urologe*. – 2009. – Vol. 48, № 7. – P. 793-805.
249. Laurent, S. The Noninvasive assessment of vascular aging / Stéphane Laurent, Louise Marais, Pierre Boutouyrie // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 669–79.
250. Left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension / Sevleta Avdić, Zulfo Mujčinović, Mensura Aščerić [et al.] // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 15-20.
251. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic study / Cesare Cuspidi, Marta Rescaldani, Carla Sala, Guido Grassi // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 16-25.
252. Lenz, M. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review/ Matthias Lenz, Tanja Richter, Ingrid Mühlhauser [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106, № 40. – P. 641-648.

253. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study / Camilla Asferg, Rasmus Møgelvang, Allan Flyvbjerg [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 327-333.
254. Levey, A. S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / Andrew S. Levey, Lesley A. Stevens, Christopher H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604-612.
255. Ling, C. Epigenetic markers to further understand insulin resistance / Charlotte Ling, Tina Rönn // *Diabetologia.* – 2016. – Vol. 59, № 11. – P. 2295-2297.
256. Lipopolysaccharide induces chronic kidney injury and fibrosis through activation of mTOR signaling in macrophages / Huihui Chen, Jiefu Zhu, Yu Liu [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 305-317.
257. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group / Efrain Reisin, Matthew R. Weir, Bonita Falkner [et al.] // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 140-145.
258. Locatelli, F. Renal manifestations in the metabolic syndrome / Francesco Locatelli, Pietro Pozzoni, Lucia Del Vecchio // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, № 4 Suppl. 2. – P. 81-85.
259. Lohmeier, T. E. The sympathetic nervous system in obesity hypertension / Thomas E. Lohmeier, Radu Iliescu // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 409-416.
260. Long-term complications and mortality in young onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes / Maria I. Constantino, Lynda Molyneaux, Franziska Limacher-Gisler [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, № 12. – P. 3863-3869.
261. Longhini, C. Cardiorenal syndrome: still not a defined entity / Carlo Longhini, Christian Molino, Fabio Fabbian // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 12-21.

262. Mahmood, I. H. Effects of blocking of angiotensin system on the prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients / Isam Hamo Mahmood, Mohammed Najim Abed, Marwan Mohammed Merkhan // Pak. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29, № 1. – P. 140-143.
263. Major role for hypoxia in ducible factor-1 and endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea / Elise Belaidi, Marie Joyeux-Faure, Christophe Ribuot [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, № 15. – P. 1309-1317.
264. Manifestation of renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction of the kidney / John A. D'Elia, Bijan Roshan, Manish Maski, Larry A. Weinrauch // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2009. – Vol. 2. – P. 39-49.
265. Mark, A. L. Selective leptin resistance revisited / Allyn L. Mark// Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 305. – P. R566-R581.
266. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease / John E. Hall, Errol D. Crook, Daniel W. Jones [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2002. – Vol. 324, № 3. – P. 127-137.
267. Merhaut, S. Cardiorenal dysfunction / Merhaut S., Trupp R. J. // AACN Advanced Critical Care. – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 357-366.
268. Messerli, F. H. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update / Franz H. Messerli, Stefano F. Rimoldi, Sripal Bangalore// JACC Heart Fail. – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 543-551.
269. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin-angiotensin system on proteinuria in renal disease / Regina Kunz, Chris Friedrich, Marcel Wolbers, Johannes F.E. Mann // Ann. Intern. Med.– 2008. – Vol. 148, № 1. – P. 30-48
270. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? / B. I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries, H.A.J. Struijker-Boudier// Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 6. – P. 735-740.

271. Mogensen, C. E. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension / C. E. Mogensen // J. Hypertens. Suppl. – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. S25-S30.
272. Mortada, I. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension: an Emerging Association / Ibrahim Mortada // Curr. Hypertens. Rep. – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 69.
273. Mravec, B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathway in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response / B. Mravec // Endocr. Regul. – 2011. – Vol. 53, № 45. – P. 37-41.
274. Mulvany, M. J. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension / Michael J. Mulvany // News Physiol. Sci. – 2002. – Vol. 17. – P. 105-109.
275. Myocardial cell death in human diabetes / Andrea Frustaci, Jan Kajstura, Cristina Chimenti [et al.] // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87, № 12. – P. 1123-1132.
276. Nasrallah, M. P. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney / Mona P. Nasrallah, Fuad N. Ziyadeh // Semin. Nephrol. – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 54-65.
277. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease / Nora E. Zois, Emil D. Bartels, Ingrid Hunter [et al.]. // Nat. Rev. Cardiol. – 2014. – Vol. 11, № 7. – P. 403–412.
278. Navarro Díaz, M. Consequences of morbid obesity on the kidney. Where are we going? / Maruja Navarro Díaz // Clin. Kidney J. – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. 782-787.
279. Nawroth, P. P. Mechanisms of diabetic nephropathy – old buddies and new comers. Part 2 / P. P. Nawroth, B. Isermann // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2010. – Vol. 118, № 10. – P. 667-672.

280. Neeland, I. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management / Ian J. Neeland, Paul Poirier, Jean-Pierre Després // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 13. – P. 1391-1406.
281. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome / G. Grassi, R. Dell'Oro, F. Quarti-Trevano [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1359-1365.
282. Neurohormonal profile of patients with heart failure and diabetes / I.C.C. van der Horst, R. A. de Boer, H.L. Hillege [et al.] // *Neth. Heart J*. – 2010. – Vol. 18, № 4. – P. 190-196.
283. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, Metabolism / Paul Poirier, Thomas D. Giles, George A. Bray [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. 898-918.
284. Obesity and ECG left ventricular hypertrophy / Maria Muiesan, Massimo Salvetti, Augusto Di Castelnuovo [et al.] // *J. Hypertens*. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 162-169.
285. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic / Kovesdy C.P., Furth S.L., Zoccali C. // *Am. J. Nephrol*. – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 283-291.
286. Obesity and overweight : [Fact sheets] / World Health Organization : [site]. – Newsroom. – 2018, Febr., 16. - URL: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 08.02.2020)
287. Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis / Adrien Boillot, Sophia Zoungas, Paul Mitchell [et al.] // *Plos One*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e52708.

288. Obesity and the risk of heart failure / Satish Kenchaiah, Jane C. Evans, Daniel Levy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 5. – P. 305-313.
289. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study / Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 9497. – P. 1640-1649.
290. Obesity indices and inflammatory markers in obese non-diabetic normo- and hypertensive patients: a comparative pilot study / Mariusz Stępień, Anna Stępień, Rafał N Wlazeł [et al.] // *LipidsHealthDis.* – 2014. – Vol. 13. – P. 29.
291. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease / Michael E. Hall, Jussara M. do Carmo, Alexandre A. da Silva [et al.] // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 75-88.
292. Obesity-associated hypertension: new in sights into mechanisms / Kamal Rahmouni, Marcelo L.G. Correia, William G. Haynes, Allyn L. Mark// *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 9-14.
293. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption / Avry Chagnac, Michal Herman, Boris Zingerman [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. –Vol. 23, № 12. – P. 3946-3952.
294. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / John E. Hall, Jussara M. do Carmo, Alexandre A. da Silva [et al.] // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 991-1006.
295. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins / John E. Hall¹, Alexandre A. da Silva, Jussara M. do Carmo [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 17271–17276.
296. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients / Hui-Mei Chen, Shi-Jun Li, Hui-Ping Chen [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 1. –P. 58-65.

297. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic / Neeraja Kambham, Glen S. Markowitz, Anthony M. Valeri [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1498-1509.
298. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis / Vivette D. D'Agati, Avry Chagnac, Aiko P.J. de Vries [et al.] // *Nature Reviews Nephrology.* – 2016. – Vol. 12. – P. 453-471.
299. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples / Yichao Wu, Zhihong Liu, Zhaoying Xiang [et al.] // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, № 1. – P. 44-50.
300. Obstructive sleep apnea - dependent and independent adrenergic activation in obesity / Guido Grassi, Anna Facchini, Fosca Quarti Trevano [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 321-325.
301. Ogawa, T. Clinical impact of left ventricular diastolic dysfunction in chronic kidney disease / Ogawa T., Nitta K. // *Contrib. Nephrol.* – 2018. – Vol. 195. – P. 81-91.
302. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study / Meredith C. Foster, Shih-Jen Hwang, Martin G. Larson [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 39-48.
303. Oxidative stress: a key contributor to diabetic cardiomyopathy / Madhu Khullar, Abd Al-Rahman S. Al-Shudiefat, Ana Ludke [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 88, № 3. – P. 233-240.
304. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload / Masanori Sano, Tohru Minamino, Haruhiro Toko [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 446, № 7134. – P. 444–448.
305. Pabafragkaki, D. K. Obesity and renal disease: A possible role of leptin / Dafni-Kalliopi Papafragkaki, George Tolis // *Hormonse.* – 2005. – Vol. 4, № 2. – P. 90-95.
306. Patient awareness, prevalence, and risk factors of chronic kidney disease among diabetes mellitus and hypertensive patients at Jimma University

Medical Center, Ethiopia / Kabaye Kumela Goro, Amare Desalegn Wolide, Fantu Kerga Dibaba [et al.] // BioMed. Res. Int. – 2019. -Vol. 2019. - P. 2383508.

307. Plasma free fatty acids and peroxisome proliferator - activated receptor alpha in the control of myocardial uncoupling protein levels / Andrew J. Murray, Marcello Panagia, David Houton [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 12. – P. 3496-3502.

308. Potential impact of carbohydrate and fat intake on pathological left ventricular hypertrophy / Naveen Sharma, Isidore C. Okere, Monika K. Duda [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 73, № 2. – P. 257-268.

309. Prevalence and predictors of chronic kidney disease among Ghanaian patients with hypertension and diabetes mellitus: A multicenter cross-sectional study / Elliot K. Tannor, Fred Stephen Sarfo, Linda M. Mobula [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2019. - Vol. 21, № 10. – P. 1542-1550.

310. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals / Arttu Lehtonen, Pauli Puukka, Juha Varis [et al.] // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 959-966.

311. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care / Grupo de Investigación ERC Aragón ; L.M. Lou Arnal, B. Campos Gutiérrez, M. Cuberes Izquierdo [et al.] // Nefrologia. - 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 552-556.

312. Prevalence of chronic kidney disease in turkish adults with obesity and metabolic syndrome: a post hoc analysis from chronic renal disease in Turkey study / Turgay Arinsoy, Serpil Muge Deger, Kenan Ates [et al.] // J. Ren. Nutr. – 2016. – Vol. 26, № 6. – P. 373-379.

313. Prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and their additive effects on myocardial infarction and stroke: a cross-sectional study in Nanjing, China / Shan Lu, Ming-Yang Bao, Shu-Mei Miao [et al.] // Ann. Transl. Med. – 2019. – Vol. 7, № 18. – P. 436.

314. Prevalence of obesity and risk of chronic kidney disease among young adults in Egypt / M. Fouad, M. I. Ismail, A. Gaballah [et al.] // *Indian J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 26, № 6. – P. 413-418.
315. Prevalence of obesity, hypertension, and diabetes, and cascade of care in sub-Saharan Africa: a cross-sectional, population-based study in rural and urban Malawi / Alison J. Price, Amelia C. Crampin, Alemayehu Amberbir [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 208-222.
316. 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 (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial / Björn Dahlöf, Peter S. Sever, Neil R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 948. – P. 895-906.
317. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension / Damiano Rizzoni, Enzo Porteri, Gianluca E.M. Boari [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 18. – P. 2230-2235.
318. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis / Tazeen H. Jafar, Paul C. Stark, Christopher H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, № 4. – P. 244-452.
319. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension / Tien Yin Wong, Anoop Shankar, Ronald Klein [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329, № 7457. – P. 79.
320. Radial artery compliance in young, obese, normotensive subjects / Arduino A. Mangoni, Cristina Giannattasio, Amelia Brunani [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26, № 6. – P. 984-988.
321. Rasouli, N. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity / Neda Rasouli, Philip A. Kern // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. s64-s73.

322. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease : Banting Lecture 1988 / Gerald M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, № 12. – P. 1595-1607.
323. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39.e14.
324. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Sherif F. Nagueh, Otto A. Smiseth, Christopher P. Appleton [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277-314.
325. Reddi, A. S. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF-beta1 in normal and diabetic rats / Alluru S. Reddi, Jaya S. Bollineni // Kidney Inter. – 2001. – Vol. 59, № 4. – P. 1342-1353.
326. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity / Sihem Boudina, Sandra Sena, Brian T. O'Neill // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 17. – P. 2686-2695.
327. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects / Mario Vaz, Garry Jennings, Andrea Turner [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 10. – P. 3423-3429.
328. Relationships between urinary electrolytes excretion and central hemodynamics, and arterial stiffness in hypertensive patients / Weizhong Han, Xiao Han, Ningling Sun [et al.] // Hypertens Res. – 2017. – Vol. 40, № 8. – P. 746-751.
329. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population-based study/ Cynthia L. Leibson,

- Peter C. O'Brien, Elizabeth Atkinson [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 146, № 1. – P. 12-22.
330. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive and obese rats / Daniel Villarreal, Garry Reams, Ronald H. Freeman, Amir Taraben // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, № 6. – P. 2056-2060.
331. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function / A. Serra, R. Romero, D. Lopez [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73, № 8. – P. 947-955.
332. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial / George L. Bakris, Pantelis A. Sarafidis, Matthew R. Weir [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9721. – P. 1173-1181.
333. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk / Roland E. Schmieder, Karl F. Hilgers, Markus P. Schlaich, Bernhard M. W. Schmidt // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369, № 9568. – P. 1208-1219.
334. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease / Shinichiro Niizuma, Yoshitaka Iwanaga, Takaharu Yahata, Shunichi Miyazaki // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 10.
335. Role of mitogen-activated protein kinase in cardiac hypertrophy and heart failure / Weihua Zhang, Vijayan Elimban, Mohinder S. Nijjar // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2003. – Vol. 8, № 4. – P. 173–183.
336. Roshan, B. A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy / Bijan Roshan, Robert C. Stanton // *J. Nephropathol.* – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 234-240.
337. Rossetti, L. Glucosetoxicity / Luciano Rossetti, Andrea Giaccari, Ralph A DeFronzo // *DiabetesCare.* – 1990. – Vol. 13, № 6. – P. 610-630.

338. Ruiz-Hurtado, G. Microvascular injury and the kidney in hypertension / G. Ruiz-Hurtado, L.M. Ruilope // *Hipertens. RiesgoVasc.* – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 24-29.
339. Rustenbeck, I. Desensitization of insulin secretion / Ingo Rustenbeck // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 63, № 11. – P. 1921-1935.
340. Sakamoto, M. Possibility of a New Therapeutic Strategy for Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes / Masaya Sakamoto, Daisuke Matsutani, Yosuke Kayama// *J. Clin. Med. Res.* – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 799-805.
341. Sassard, J. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release / J. Sassard, A. Bataillard, H. McIntyre// *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 19, № 6. – P. 637-645.
342. Scheen, A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials / A. J. Scheen // *Diabetes Metab.* – 2004. – Vol. 30, № 6. – P. 487-496.
343. Schiffrin, E. L. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment / Ernesto L. Schiffrin// *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 12. – P. 1192-1200.
344. Seravalle, G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity, and metabolic syndrome / Gino Seravalle, Guido Grassi // *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* – 2016. – Vol. 23. – P. 175-179.
345. Seravalle, G. Obesity and Hypertension / Gino Seravalle, Guido Grassi // *Pharmacological Research.* – 2017. – Vol. 122. - P. 1-7.
346. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes/ Markku Saraheimo, Carol Forsblom, Lena Thorn [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 1165-1169.
347. Serum leptin is a predictor for central arterial stiffness in hypertensive patients / Jen-Pi Tsai, Bang-Gee Hsu, Chung-Jen Lee [et al.] // *Nephrology (Carlton).* – 2017. – Vol. 22, № 10. – P. 783-789.

348. Shah, B. N. The Cardiorenal Syndrome: A Review / B. N. Shah, K. Greaves // Intern. J. Nephrol. – 2010. – Vol. 2011. – P. 920195.
349. Sharma, K. Diabetic kidney disease in the db/db mouse / Kumar Sharma, Peter McCue, Stephen R. Dunn // Am. J. Renal. Physiol. – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. 1138-1144.
350. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension / Ole Mathiassen, Niels Buus, Inger Sigmund [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 1021-1026.
351. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is associated with diminished estimated glomerular filtration rate in colombian patients with type 2 diabetes / Nicolás Gómez-Banoy, Virginia Cuevas, Andrea Higuera [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 852-857.
352. Stanton, R. C. Diabetic Kidney Disease and Hypertension / R. C. Stanton // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2016. – Vol. 124, № 02. – P. 93-98.
353. Structural alterations of the retinal microcirculation in the "prehypertensive" high-normal blood pressure state / Guido Grassi, Silvia Buzzi, Raffaella Dell'Oro [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19, № 13. – P. 2375-2381.
354. Structural and functional alterations of subcutaneous small resistance arteries in severe human obesity / Guido Grassi, Gino Seravalle, Francesco Scopelliti [et al.] // Obesity. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 92-98.
355. Struijker Boudier, H. A. J. Hypertension and the microcirculation / H. A. J. Struijker-Boudier, Bart F. J. Heijnen // Special Issues in Hypertension / Adel E. Berbari, Giuseppe Mancia (eds.). – Milan : Springer, 2012. – P. 213-214.
356. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation / Guy E. Alvarez, Tasha P. Ballard, Stacy D. Beske, Kevin P. Davy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287, № 1. – P. H414-H418.

357. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease / Rosa M. Bruno, Lorenzo Ghiadoni, Gino Seravalle [et al.] // *Front. Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 284-290.
358. Synergistic Interaction of Hypertension and Diabetes in Promoting Kidney Injury and the Role of Endoplasmic Reticulum Stress / Zhen Wang, Jussara M. do Carmo, Nicola Aberdein [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 879-891.
359. Systolic time ratio measured by impedance cardiography accurately screens left ventricular diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension / Rodrigo Nazário Leão, Pedro Marques Silva, Luísa Branco [et al.] // *Clin. Hypertens.* – 2017. – Vol. 23. – P. 28.
360. The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity / Terry M. Dwyer, Steven A. Bigler, Norman A. Moore[et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 251-257.
361. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy / Edmund J. Lewis, Lawrence G. Hunsicker, Raymond P. Bain [et al.] // *The New England journal of medicine.* – 1993. – Vol. 329, № 20. – P. 1456-1462.
362. The effects of metformin and insulin on sympathetic nerve activity, norepinephrine spillover and blood pressure in obese, insulin resistant, normoglycemic, hypertensive men / Soffia Gudbjörnsdottir, Peter Friberg, Mikael Elam [et al.] // *BloodPress.* – 1994. – Vol. 3, № 6. – P. 394-403.
363. The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes / Andrea O Ciobanu, Carmen Lucia Gherghinescu, Raluca Dulgheru [et al.] // *Maedica (Buchar).* – 2013. – Vol. 8, 2. – P. 129-36.
364. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study / Jennifer E. Liu, Vittorio

Palmieri, Mary J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 7. – P. 1943-1949.

365. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature / Ferruh Artunc, Erwin Schleicher, Cora Weigert [et al.] // Nature Reviews Nephrology. – 2016. – Vol. 12, № 12. – P. 721-737.

366. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis / Daphne P. Guh, Wei Zhang, Nick Bansback [et al.] // BMC Public Health. – 2009. – Vol. 9. – P. 88.

367. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications / J. P. Després, S. Lemieux, B. Lamarche [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1995. – Vol. 19, Suppl 1. – P. S76-S86.

368. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension / Janice Lea, Tom Greene, Lee Hebert [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165, № 8. – P. 947-953.

369. The role of endothelin-1 and nitric oxide in the pathogenesis of hypertension in diabetic patients / Monika Tomić, Kresimir Galesić, Jadranka Morović-Vergles [et al.] // Coll. Antropol. – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 93-98.

370. Townsend, R. R. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization / Townsend R.R. // Pulse (Basel). – 2017. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 3-7.

371. Treating hypertension by rational use of diuretics: results of the Russian ARGUS-2 study / Z. D. Kobalava, Y. V. Kotovskaya, S. V. Villevalde // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – Vol. 25, № 9. – P. 2229-2237.

372. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR) / Peter M. Nilsson, Jan Cederholm, Björn Zethelius [et al.] // Blood Press. – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 348-354.

373. Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells / Laurent Baud, Bruno Fouqueray, Carole Philippe, Abdelaziz Amrani // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 41, № 3. – P. 600-603.
374. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes / Tomoyuki Yokoyama, Masayuki Nakano, John L. Bednarczyk [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 5. – P. 1247-1252.
375. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study / Todd S. Perlstein, Olga Gumieniak, Gordon H. Williams [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1031-1036.
376. Van Buren, P. N. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management / Peter N. Van Buren, Robert Toto // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 28-41.
377. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and B-cell function / Anna Maria Sironi, Amalia Gastaldelli, Andrea Mari [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, № 2. – P. 127-133.
378. Viswanathan, G. The Cardiorenal syndrome: making the connection / Gautham Viswanathan, Scott Gilbert // *Intern. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 2011. – P. 283137.
379. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitricoxide activity in essential hypertension / Stefano Taddei, Agostino Virdis, Lorenzo Ghiadoni [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, № 22. – P. 2222-2229.
380. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / Charalambos Vlachopoulos, Konstantinos Aznaouridis, Christodoulos Stefanadis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 13. – P. 1318-1327.
381. Weber, M. A. Angiotensin receptor blockers and the cardiovascular continuum: what future is indicated by recent successes? / M. A. Weber // *European Heart Journal Supplements.* – 2003. – Vol. 5, Suppl C. – P. C1-C4.

382. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts / Farsad Afshinnia, Timothy J. Wilt, Sue Duval [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1173-1183.
383. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Sankar D. Navaneethan, Hans Yehnert, Fady Moustarah [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 10. – P. 1565–1574.
384. Weinberg, J. M. Lipotoxicity/ J. M. Weinberg // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 1560-1566.
385. Wickman, C. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. / Christopher Wickman, Holly Kramer // *Semin. Nephrol.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 14-22.
386. Witteles, R. M. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options / Ronald M. Witteles, Michael B. Fowler // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 93–102.
387. Wolf, G. Leptin and renal fibrosis / Gunter Wolf, Fuad N. Ziyadeh // *Obesity and the kidney* / Wolf G. (ed.). – Basel : Karger, 2006. – P. 175-183
388. Wolf, G. Obesity and Renal Disease: Introduction / Gunter Wolf // *Semin. Nephrol.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 1.
389. Wong, T. Y. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research / T.-Y. Wong // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, № 2. – P. 233-234.
390. Young, J. B. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980 / Young J. B., Macdonald I. A. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1992. – Vol. 16, № 12. – P. 959-967.
391. Young, M. E. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms / Martin E. Young, Patrick McNulty, Heinrich Taegtmeyer // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 15. – P. 1861-1870.

392. Yudkin, J. S. Microalbumiuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington. Diabetes Surv. / John S. Yudkin, Richard D. Forrest, Caroline A. Jackson // Lancet. – 1988. – Vol. 2, № 8610. – P. 530-533.
393. Zarzour, A. Understanding Obesity-Related Cardiovascular Disease. It's All About Balance / Abdalrahman Zarzour, Ha Won Kim, Neal L. Weintraub // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – P. 64-66.
394. Zha, D. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential / Dongqing Zha, Xiaoyan Wu, Ping Gao // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158, № 7. – P. 2022-2034.