

На правах рукописи

Титаренко Марина Николаевна

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

14.01.04 Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Стаценко Михаил Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Лямина Надежда Павловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского»
Минздрава России.

Дроботя Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиоревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Защита состоится « » 2018 г. в .00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградском государственном медицинском университете» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1 и на сайте организации www.volgmed.ru, с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

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

В европейских (2007) и российских рекомендациях (2008) по диагностике АГ впервые было отмечено, что сосудистая стенка является одним из органов – мишеней, поэтому функцию ее необходимо оценивать в реальной клинической практике. Повреждение микро - и макрососудистого русла определяют патогенетические особенности повреждения любого органа-мишени и при СД 2 типа. При этом, для пациентов с АГ и СД 2 типа характерно не только гемодинамическое, но и метаболическое поражение сосудистой стенки (Rask-Madsen C., et al., 2013). Гипергликемия является основной причиной развития микроваскулярных поражений, играет важную роль в развитии диабетических макроангиопатий. Обсуждается последовательность вовлечения сосудов в патологический процесс. Предполагают, что повреждение микро- и макрососудистого русла у пациентов с АГ и СД 2 типа развиваются как континуум (AasthaChawla, et al., 2016). Однако особенности нарушений состояния магистральных сосудов и микроциркуляторном звене кровотока у пациентов с АГ и СД 2 типа остается недостаточно изученной. В настоящее время нет убедительных данных, которые позволили бы оценить влияние нарушений микроциркуляции и эластических свойств сосудов на структурно-функциональное состояние сердца и почек у больных с АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией (ДН), усугубляющей течение любого сердечно-сосудистого заболевания и существенно ухудшающего его прогноз. Во всем мире ДН и развивающаяся вследствие неё почечная недостаточность стоит на втором месте среди причин преждевременной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории больных по сравнению с общей популяцией.

Согласно рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации (2017) все пациенты с СД, имеющие АГ из группы высокого риска с уровнем артериального давления (АД) более 160/100 мм рт. ст. должны, помимо изменения образа жизни,

получать комбинированную антигипертензивную терапию, которая будет не только снижать риск сердечно – сосудистых катастроф у данной категории больных, но и обладать органопротективными свойствами (степень доказательности А). По этим рекомендациям ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами первой линии для лечения АГ у пациентов с СД 2 типа. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда предпочтительно используются в качестве препарата второго выбора в комбинированной терапии. Результаты исследований ASCOT, ACOMPLISH свидетельствуют о перспективности этой комбинации, как при достижении целевых уровней АД, так и ее органопротективных эффектов (Dahlöf B., et al., 2005). Однако влияние фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата на показатели артериальной жесткости и микроциркуляции у больных АГ и СД 2 типа с ДН до сих пор не изучено. Полученные результаты исследования позволили бы оптимизировать раннюю диагностику сосудистых, в том числе микроциркуляторных, нарушений у больных АГ и СД 2 типа с ДН различной степени тяжести. Все вышесказанное определяет важность и актуальность проведения данной работы. Таким образом, оценка нарушений эластических свойств сосудов и микроциркуляции, а также возможности коррекции выявленных нарушений у этой категории больных, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

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

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

Задачи исследования

1. Выявить особенности эластических свойств магистральных артерий у больных АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.
2. Определить особенности состояния микроциркуляции у пациентов с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.
3. Оценить особенности показателей СМАД, ЦАД у больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.
4. Выявить корреляционные взаимосвязи между показателями эластических свойств сосудов, состоянием микроциркуляторного русла и параметрами СМАД, ЦАД у больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.
5. Оценить особенности эластических свойств магистральных сосудов и микроциркуляции, а также суточного профиля АД, ЦАД во взаимосвязи с показателями структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек у больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от стадии ДН.
6. Изучить состояние эластических свойств магистральных артерий, микроциркуляции, показателей СМАД, ЦАД, структурно-функционального состояния сердца, функционального состояния почек, углеводного, липидного обменов на

фоне 12 - ти недель применения фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата у больных АГ и СД 2 типа с ДН.

Научная новизна исследования

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Методология исследования

Выполнение научной работы включало 2 части - теоретическую и экспериментальную. Теоретическая часть была посвящена сбору и анализу данных литературных источников об имеющейся на данный момент информации об особенностях поражения макро – и микрососудистого русла у больных АГ и СД 2 типа с ДН. Кроме того, были изучены результаты ранее проводимых исследований по эффективности применения антигипертензивных препаратов у больных с этой сочетанной патологией.

Экспериментальная часть научной работы была разделена на 2 этапа. На I этапе изучались особенности эластических свойств магистральных артерий, состояние микроциркуляции, структурно - функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек у пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН. Определялось клиническое

значение и взаимосвязь показателей, характеризующих эластичность крупных артерий и микрокровооток, с показателями СМАД, ЦАД.

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

Положения, выносимые на защиту

1. По данным оценки скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в группе больных АГ и сопутствующим СД 2 типа с ДН отмечено достоверно более выраженное снижение эластических свойств магистральных артерий по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ. У больных АГ с ДН II стадии СРПВ в артериях как эластического, так и мышечного типов была достоверно выше по сравнению с пациентами с АГ и ДН I стадии при сопоставимом уровне «офисного» АД.
2. По данным оценки состояния микроциркуляторного русла в группе больных с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с «изолированной» АГ достоверно чаще встречаются патологические гемодинамические типы микроциркуляции. Отмечено снижение нутритивного кровотока и средней перфузии тканей, активизация шунтового кровообращения, выраженная эндотелиальная дисфункция, коррелирующие с тяжестью ДН.
3. У пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ при сопоставимом «офисном» АД наблюдаются значимые неблагоприятные изменения параметров СМАД, суточного профиля ЦАД, что отражает повышение жесткости магистральных артерий и свидетельствует о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.
4. Показатели эластичности магистральных артерий, микроциркуляции, суточного профиля АД, ЦАД статистически значимо коррелируют с параметрами, характеризующими состояние сердца, почек, определяя тяжесть поражения органов – мишеней.
5. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргината и амлодипина безилата в течение 12 – ти недель у больных АГ и СД 2 типа с ДН не только позволяет достичь целевых уровней «офисного» АД, но и статистически значимо благоприятно влияет на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий, частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции, оказывает положительное влияние на микрососудистое русло, показатели СМАД и ЦАД, структурно - функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам группам наблюдения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Материалы диссертации были представлены и

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем материала и методы исследования (глава 2)

В первый этап исследования было включено 180 больных от 45 до 65 лет, из них 76 мужчин и 104 женщины, средний возраст – $60,9 \pm 5,7$ лет. 1-я группа – основная ($n=110$) была представлена пациентами с АГ II-III стадии СД 2 типа (46 мужчин, 64 женщины, средний возраст – $62,1 \pm 5,4$ лет). Из них 50 человек составляли группу пациентов с АГ и СД без ДН, 30 человек - больные с АГ и СД 2 типа с ДН I стадии, 30 человек - с ДН II стадии. 2-я группа – контрольная ($n=70$) включала пациентов с АГ (30 мужчин, 40 женщин, средний возраст - $59,7 \pm 5,9$ лет). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, длительности артериальной гипертензии, уровню офисного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), индексу массы тела (ИМТ). На момент включения в исследование у пациентов с АГ и СД 2 типа уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял $<8,0\%$, достигнутый с помощью диеты и пероральных сахароснижающих средств, в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными и рекомендованными Российской ассоциацией эндокринологов (2017г.)

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

исследуемых параметров; злокачественные и аутоиммунные заболевания; зависимость от алкоголя и/или наркотиков; психическое заболевание или недееспособность; прием алкоголя в дозе более 20 г чистого алкоголя в сутки, систематический и/или эпизодический прием препаратов потенциально способных повлиять на течение заболевания; любые заболевания, способные затруднить проведение любого этапа исследования; пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца. Исходная характеристика групп отражена в таблице 1.

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

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

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

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

Во II этап исследования включались 30 пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН, целью которого было изучение эффективности фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина, а также ее влияние на эластические свойства магистральных сосудов и микроциркуляцию у данной группы пациентов. У всех больных, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.). До включения в исследование пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период» в течение 5-7 дней) с последующим назначением фиксированной комбинации

периндоприла с амлодипином (оригинальный препарат Престанс, АО Сервье) в виде таблеток (периндоприла аргинат / амлодипина безилат) в течение 12 недель 1 раз в сутки. Доза препарата назначалась исходя из «офисного» уровня АД на момент включения в исследование, с последующей коррекцией дозы.

Физикальное обследование включало антропометрию, оценку жалоб и общего состояния больных, клиническое измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) по стандартной методике.

Жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла оценивали методом определения скорости распространения пульсовой волны с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия) для регистрации и анализа скорости распространения пульсовой волны.

Состояние микроциркуляторного русла исследовали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (Россия) с определением гемодинамического типа микроциркуляции и оценкой показателей, характеризующих микрокровоток (Крупаткин А.И., 2005; Маколкин В.И., 2004).

Для определения показателей *суточного профиля АД* использовали монитор артериального давления БиПиЛаб (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, 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.

Исследование параметров *ЦАД* осуществляли с помощью монитора АД БиПиЛаб с использованием технологии Вазотенз Офис, позволяющий измерять параметры в режиме, пригодном для клинического (офисного) измерения (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) осциллометрическим методом. Для табулирования данных использовалась программа, обрабатывающая множество BPW-файлов, БиПи-Стат (ООО Петр Телегин, Нижний Новгород, Россия).

Для изучения *структурно-функционального состояния миокарда* всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполняли на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия) с доплеровским датчиком с оценкой структурных и функциональных параметров (ESC Guidelines, 2016), массу миокарда рассчитывали по формуле R.V. Devereux (1986).

Изучение *функционального состояния почек* включало определение относительной плотности в утренней порции мочи, отношения альбумин / креатинин (А / Кр) в утренней порции мочи; расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКДЕРІ. *Количественную оценку содержания альбумина в моче* проводили путем определения экскреции альбумина с мочой (Микроальбумин-12/22, ОАО «Витал Девелопмент Корпорейшн», иммунотурбидиметрический метод, С.-П., Россия при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного (фотометр КФК-3, Россия). *Концентрацию креатинина в сыворотке крови* определяли методом Яффе (КФК-3, Россия) и набора реактивов PLIVA-Lachema a.s. (Чехия).

Уровень глюкозы крови исследовался в капиллярной крови натошак с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия) унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом. *Показатель HbA1c* изучали иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке с сенсibilизацией частицами и непосредственным

определением HbA1c без измерения общего гемоглобина с помощью теста DiaSysone HbA1c FS, Германия.

Базальный уровень инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов для определения инсулина DIAMEB-ELISA, производства Diagnosis-related group (DRG) USA. *Инсулинорезистентность* оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) по следующей формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мЕ/мл) /22,5.

Показатели липидного спектра определяли по стандартным методикам (Наборы реактивов ООО «ОльвексДиагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург). Рассчитывался метаболический индекс (МИ) (Ройтберг Г.Е., 2014).

Мочевая кислота (МК) определялась унифицированным колориметрическим методом депротенизации с фосфорно-вольфрамовым реактивом «АГАТ» ООО «АГАТ-Мед» (Россия, г. Москва).

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На I этапе исследования (глава 3) проводилась оценка особенностей эластических свойств артерий, состояния микроциркуляции у больных с АГ II-III стадии, показателей суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления, структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек у пациентов с АГ и СД 2 типа и ДН.

Результаты первого этапа позволили выделить следующие особенности эластических свойств магистральных артерий у больных АГ и СД 2 типа. При анализе исходных данных СРПВ в артериях эластического типа (СРПВэ) было выявлено достоверное увеличение значения СРПВэ относительно возрастных норм СРПВ (для возраста 51-70 лет – СРПВэ = 8,3 м/с) в основной группе больных ($10,9 \pm 2,7$ м/сек vs $9,4 \pm 2,4$ м/сек в контрольной группе), что свидетельствует о большей степени ригидности магистральных артерий у больных АГ и СД 2 типа с ДН. Обращает на себя внимание то, что СРПВ в артериях эластического типа у больных с АГ и СД 2 типа с ДН I стадии СРПВэ составляла $10,3 \pm 2,6$ м/с, у больных АГ и СД 2 с ДН II стадии – $13,9 \pm 3,4$ м/с (при $p < 0,05$), тогда как у больных без ДН – $9,3 \pm 3,04$ м/с (при $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о более неблагоприятном прогнозе для больных АГ и СД 2 типа и ДН, так как повышение СРПВ в артериях эластического типа ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности (Илюхин О.В., и др, 2014; Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике, 2016). При исследовании показателя СРПВ в сосудах мышечного типа было так же выявлено различие в зависимости от стадии ДН. У больных АГ и СД без ДН СРПВм была на уровне $7,9 \pm 0,9$ м/с, при ДН I ст. СРПВм зарегистрирована на уровне $9,2 \pm 2,4$ м/с, тогда как в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадии СРПВм составила $11,1 \pm 0,3$ м/с ($p < 0,05$) (рис. 1).

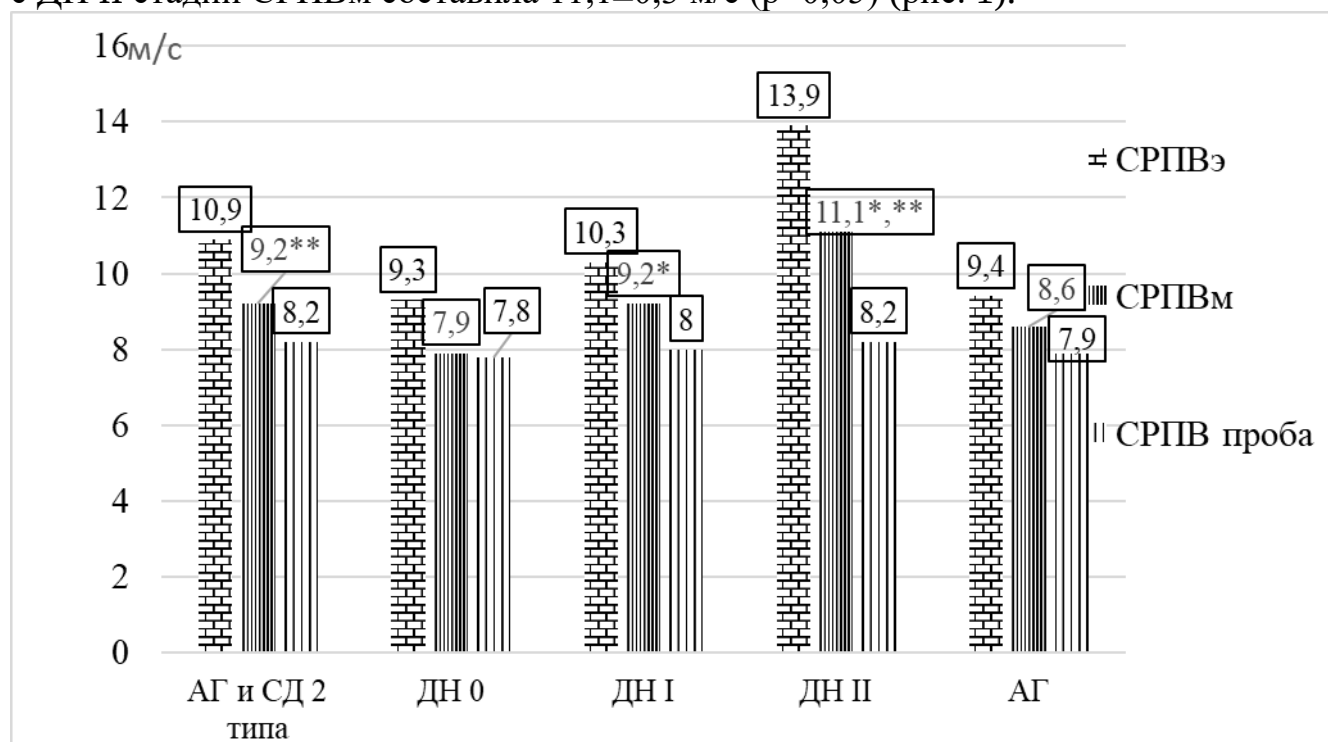


Рисунок 1. Эластические свойства магистральных артерий у больных, включенных в исследование. Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$, ** - достоверность различий внутри группы АГ+СД 2 типа при $p < 0,05$

При анализе отношения СРПВм/СРПВэ в обеих группах пациентов было выявлено, что оно менее 1,0. Это свидетельствует о значимом увеличении степени жесткости сосудистой стенки (отношение СРПВм/СРПВэ в норме = 1,1-1,3) как в группе

пациентов с АГ и СД 2 типа, так и «изолированной» АГ. Более выраженное снижение СРПВм/СРПВэ было отмечено в первой группе по сравнению с показателем в группе больных с «изолированной» АГ: $0,75 \pm 0,2$ vs $0,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

При проведении окклюзионной пробы с целью регистрации наличия эндотелиальной дисфункции высокий процент парадоксальных проб был выявлен в обеих группах (51 vs $47,7$ %, $p > 0,05$), что свидетельствует о присутствии выраженной эндотелиальной дисфункции как в группе пациентов с АГ и СД 2 типа, так и АГ. Таким образом, оценка особенностей эластических свойств магистральных артерий у больных с АГ и СД 2 типа с ДН выявила достоверно более значимое повышение жесткости сосудистой стенки в группе пациентов с АГ и СД 2 типа по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ, максимально выраженное в группе больных с ДН II ст., что свидетельствует об увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

Оценка состояния микроциркуляторного русла (МКЦ) и анализ встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ) показал, что в группе больных с АГ и СД 2 типа с ДН нормоциркуляторный тип выявлен в $47,6$ % vs $52,7$ % в контрольной группе ($p > 0,05$). В основной группе пациентов достоверно чаще встречался прогностически более неблагоприятный спастический тип МКЦ (25 % vs $13,9$ % во 2-й группе ($p < 0,05$)). В 1-й группе больных доля гиперемического типа МКЦ составила $25,9$ % vs $33,3$ % в группе контроля ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание выявление застойно-стазического типа МКЦ у $1,5$ % больных основной группы. При анализе частоты распределения по ГТМ в зависимости от стадии ДН было отмечено, что нормоциркуляторный тип МКЦ достоверно чаще встречался у больных АГ и СД 2 типа с ДН I, чем у больных ДН II стадии ($68,6$ % vs $54,5$ %, при $p < 0,05$), а гиперемический тип МКЦ у больных ДН II ($36,4$ % vs $22,9$ %, при $p < 0,05$). Кроме того, частота встречаемости застойно-стазического ГТМ была достоверно выше у пациентов ДН II стадией по сравнению с группой больных с ДН I ст. ($4,09$ % vs $0,8$ % ($p < 0,05$)).

Оценка показателей резервного капиллярного кровотока (РКК) и индекс дыхательной пробы (ИДП) при спастическом и гиперемическом типах МКЦ показала, что в основной группе пациентов отмечены более низкие показатели ($127,6 \pm 15$ % и $25,8 \pm 23,1$ %; $126 \pm 35,6$ % и $37,8 \pm 29$ % vs $145,2 \pm 30,7$ % и $36,4 \pm 22,6$ %; $129,9 \pm 24,8$ % и $47,1 \pm 23,7$ % соответственно), что свидетельствует о более выраженных застойных явлениях в венах, об уменьшении нутритивного кровотока у пациентов с АГ, СД 2 типа с ДН. О чрезмерном перенапряжении эндотелиального регуляторного механизма тонуса сосудистой стенки при спастическом ГТМ у пациентов основной группы свидетельствуют более высокий уровень соотношения амплитуды эндотелиального фактора регуляции микрокровоотока к среднеквадратическому отклонению (Аэ/СКО) по сравнению с гиперемическим типом МКЦ ($0,6 \pm 0,2$ vs $0,5 \pm 0,1$ перф. ед., соответственно) АГ с СД 2 типа. При анализе компонентов, отражающих формирование ГТМ, при гиперемическом типе микроциркуляции была выявлена более значимая роль нейрогенного и миогенного компонента (Ан, Ам) у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (Ам был на $33,3$ % ниже в контрольной группе, Ан на 22 % выше), что говорит о снижении

нутривного кровотока в тканях при закрытии прекапиллярных сфинктеров в микроциркуляторном русле. При спастическом типе МКЦ амплитуда нейрогенных колебаний у больных группы с сопутствующим СД 2 типа превышала значения Ан в группе контроля на 22 %. Достоверно более низкие показатели коэффициента вариации (K_v) при спастическом типе МКЦ у больных основной группы, РКК при всех гемодинамических типах микроциркуляции по сравнению с пациентами с изолированной АГ характеризуют низкий уровень кровоснабжения тканей, низкую изменчивость кровотока в ответ на стрессовые условия. Снижение показателя средней величины перфузии в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени микроциркуляции (M) в контрольной группе может быть связано с уменьшением перфузии. Достоверные различия в показателе эндотелий зависимого компонента тонуса (ЭЗКТ) при спастическом и нормоциркуляторном ГТМ ($14,2 \pm 5,4$ ед. vs $21,0 \pm 5,0$ ед. и $17,9 \pm 10,6$ ед. vs $23,1 \pm 19,0$ ед. соответственно) свидетельствуют о чрезмерном перенапряжении в секреторной работе эндотелия у больных АГ и СД 2 типа, что указывает на возможную эндотелиальную дисфункцию. Показатель шунтирования (ПШ) при гиперемическом типе МЦ в основной группе больных достоверно выше по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ ($1,4 \pm 0,6$ vs $1,09 \pm 0,3$ ед., при $p < 0,05$).

При анализе показателей МКЦ у больных АГ и СД 2 типа обращает на себя внимание статистически значимые различия ИДП, РКК и ЭЗКТ в зависимости от стадии ДН. Отмечается, что ИДП и РКК был значимо ниже у больных АГ и СД 2 типа с ДН II ст. по сравнению с больными без ДН и с ДН I ст. ($34,9 \pm 25,2$ % vs $53,9 \pm 29,4$ % vs $45,7 \pm 36,5$ % и $117 \pm 40,3$ % vs $144,8 \pm 21,7$ % vs $131,5 \pm 31,6$ % соответственно). Выявлено, что ЭЗКТ достоверно выше в группе больных АГ и СД 2 типа с ДН I ст. по сравнению с пациентами с ДН II ст. ($14,2 \pm 6,7$ vs $11,5 \pm 4,2$ соответственно). Таким образом, у больных АГ и СД 2 типа по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ наблюдаются достоверно более выраженные нарушения в микроциркуляторном русле кровотока, которые свидетельствуют об ухудшении питания тканей и прогрессировании эндотелиальной дисфункции. Отмеченные изменения максимально выражены у больных с диабетической нефропатией II стадии.

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

По данным оценки показателей СМАД среднее систолическое АД (САД) и пульсовое АД (ПАД) было достоверно выше в группе больных АГ и СД 2 типа в сравнении с больными АГ без СД 2 типа при сопоставимых цифрах «офисного» АД ($153,1 \pm 13,2$ vs $150,6 \pm 13,3$ мм рт. ст. и $63,1 \pm 14,1$ vs $60,2 \pm 7,2$ мм рт. ст. соответственно). ЧСС ночью у пациентов с АГ без СД 2 типа было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с АГ и СД 2 типа ($62,6 \pm 10,9$ vs $69,6 \pm 8,3$ уд/мин. соответственно, $p < 0,05$) при отсутствии достоверных различий средних офисных

показателей ЧСС в группах при проведении физикального обследования. Кроме того, как индекс времени (ИВ) диастолического АД (ДАД), так и ИВ САД в течение суток как в основной, так и в контрольной группах были повышены по сравнению с нормальными значениями. Однако в первой группе ИВ САД был статистически значимо выше по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ ($64,5 \pm 19,1$ vs $60,5 \pm 18,7\%$ соответственно, при $p < 0,05$). Выявлено, что вариабельность САД (ВСАД) в течении суток и днем были достоверно выше у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа по сравнению с больными с «изолированной» АГ ($18,1 \pm 5,1$ vs $15,7 \pm 3,8$ и $16,5 \pm 5,7$ vs $14,5 \pm 4,4$ мм рт. ст. соответственно). Установлено, что скорость утреннего подъема (СУП) САД выше среди больных основной группы по сравнению с больными с АГ без СД 2 типа ($36,2 \pm 19,1$ vs $28,8 \pm 20,5$ мм рт. ст./ч соответственно, $p < 0,05$).

В группе больных АГ и СД 2 типа по сравнению с группой больных АГ без СД 2 типа преобладали пациенты с суточным индексом (СИ) САД и СИ ДАД менее 10% (non-dipper и night-peaker) – $75,3\%$ vs $53,8\%$ и $65,3\%$ vs $30,3\%$ соответственно ($p < 0,05$).

При оценке показателей суточного мониторирования АД у больных АГ и СД 2 типа с ДН обращает на себя внимание, что ЧСС в течении дня у больных ДН II ст. было достоверно выше, чем у больных ДН I ст. ($82,6 \pm 7,7$ уд/мин vs $76,4 \pm 9,6$ уд/мин соответственно), а так же САД в течении ночи, ИВ САД и ДАД в течении суток ($153,4 \pm 21,3$ vs $149,5 \pm 24,1$ мм рт.ст.; $70,4 \pm 25$ vs $66,1 \pm 31,4\%$; $45,7 \pm 20,0$ vs $35,1 \pm 20,1\%$ соответственно, при $p < 0,05$).

Выявлено, что время утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, СУП САД было достоверно выше в группе с ДН I стадией ($56,5 \pm 17,8$ vs $48,5 \pm 14,5$ мм рт. ст.; $46,9 \pm 23,2$ vs $29,6 \pm 13,7$ мм рт. ст.; $36,2 \pm 19,1$ vs $28,8 \pm 20,5$ мм рт. ст./ч соответственно), а СУП ДАД в группе с ДН II стадией ($31,9 \pm 13$ vs $25,7 \pm 7,7$ мм рт.ст./ч). В группе больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадией по сравнению с группой больных АГ и СД 2 типа без ДН и с ДН I стадией преобладали пациенты с СИ САД и СИ ДАД менее 10% (non-dipper и night-peaker) – $48,5$ vs $24,9$ vs $26,8\%$ и $53,9$ vs $8,4$ vs $9,6\%$ соответственно ($p < 0,05$).

При анализе показателей суточного мониторирования ЦАД было отмечено, что общее ПАДао было статистически значимо выше в группе больных с АГ и СД 2 типа, чем у пациентов с «изолированной» АГ ($54,0 \pm 10,1$ vs $47,3 \pm 6,7$ мм рт. ст. соответственно). Это связано с достоверным увеличением ПАДао в течение дня в основной группе больных по сравнению с контрольной группой ($53,2 \pm 9,9$ vs $48,1 \pm 4,9$ мм рт. ст. соответственно, при $p < 0,05$). При оценке общего индекса аугментации (ИАао) обнаружено, что он оказался статистически значимо ниже в контрольной группе больных, чем в группе больных АГ и СД 2 типа ($25,8 \pm 13,7$ vs $33,9 \pm 7,3\%$ соответственно) за счет достоверного увеличения ИАао в течение ночи у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-ой группой ($37,2 \pm 9,8\%$ vs $22,6 \pm 10,7\%$ соответственно). При анализе показателей ЦАД у больных АГ и СД 2 типа обращает на себя внимание статистически значимые изменения ДАД и ИАао в зависимости от стадии ДН. Выявлено, что уровень ДАДао общее и ИАао были достоверно выше у больных в группе АГ и СД 2 типа с ДН II ст. по сравнению с больными с ДН I ст.

и больными без ДН ($90,1 \pm 5,9$ vs $89,5 \pm 5,5$ vs $87,2 \pm 6,9$ мм рт.ст. и $33,1 \pm 8,5$ % vs $29,3 \pm 8,8$ % vs $27,5 \pm 8,4$ % соответственно) (рис. 2).

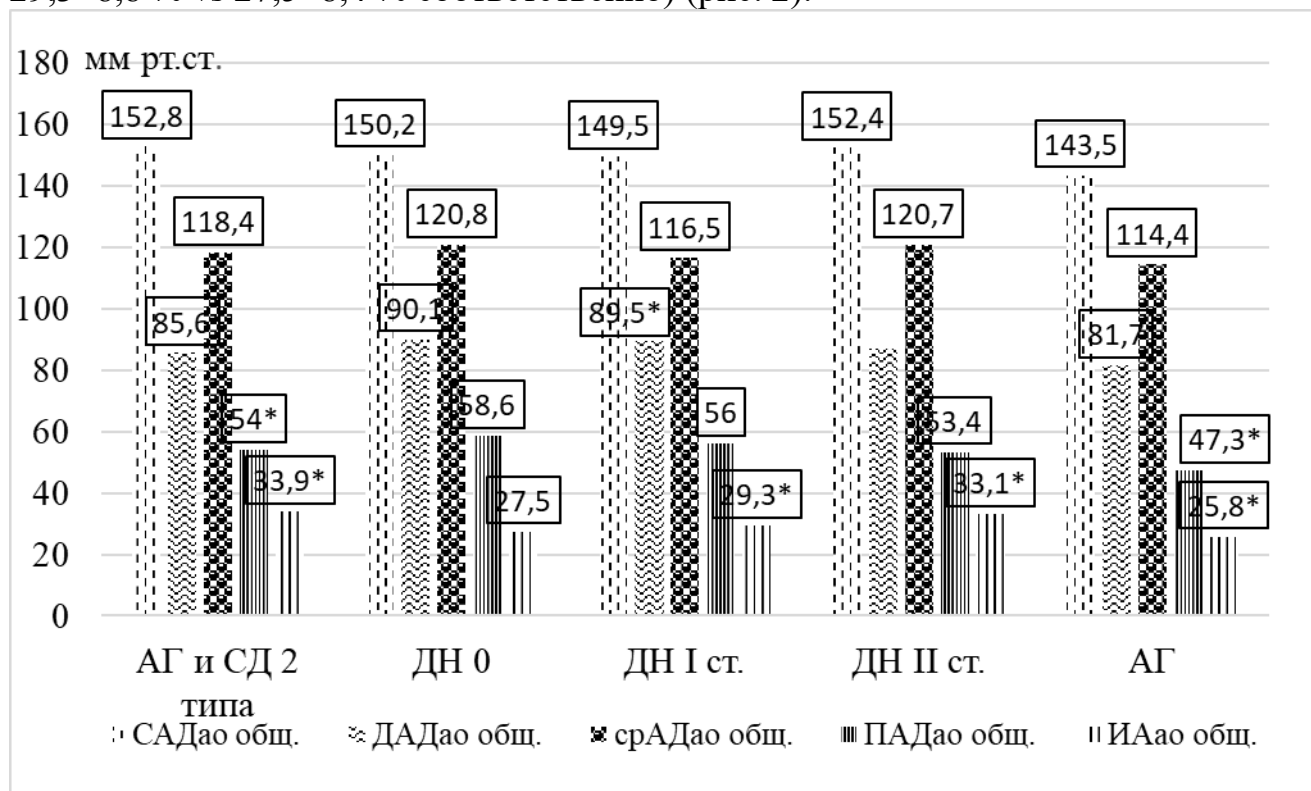


Рисунок 2. Показатели ЦАД у больных, включенных в исследование. Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$

Обращает на себя внимание, что изменение показателей, характеризующих состояние эластичности магистральных артерий, микроциркуляции в группе больных АГ и СД 2 типа зависела от выраженности ДН. У больных с ДН I стадии отмечена тесная взаимосвязь между ДАДао день и K_v , $Ан/СКО$ ($r=0,3$ при $p < 0,05$). В группе больных с ДН II ст. обнаружена взаимосвязь между амплитудой эндотелиальных колебаний и ПАДао день, САДао общ. ($r=0,8$ и $r=0,7$ соответственно при $p < 0,05$), а также коэффициентом вариации и САДао день ($r=0,6$ при $p < 0,05$). Обращает на себя внимание слабая положительная корреляционная взаимосвязь у больных с ДН I стадией между СРПВм и РКК ($r=0,2$ при $p < 0,05$), а также между СРПВэ и ЭЗКТ ($r=-0,3$ при $p < 0,05$). Обнаружены тесные корреляционные связи сильной силы между СРПВм и $Аэ/СКО$, K_v ($r=0,78$ и $r=0,79$ соответственно при $p < 0,05$), СРПВэ и $Ан/СКО$, ПШ ($r=0,83$ и $r=0,73$ соответственно при $p < 0,05$).

Оценка показателей структурно – функционального состояния сердца показал, что в группе больных с АГ и СД 2 типа конечно – систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) ($3,6 \pm 0,5$ см vs $3,05 \pm 0,4$ см соответственно) и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ($232,2$ vs 217 м/с) были значимо выше в основной группе по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) был достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($138 \pm 20,9$ г/м² vs $102,1 \pm 18,9$ г/м² соответственно). У пациентов с АГ и СД 2 типа встречаемость гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)

составила 76,2 % vs 23,8 % пациентов с «изолированной» АГ ($p < 0,05$). При анализе типов ремоделирования ЛЖ отмечалось, что у 53,3 % пациентов с АГ и СД 2 типа имела эксцентрическая ГЛЖ (vs 20 % в группе «изолированной» АГ, концентрическая ГЛЖ в 16,7% случаев (vs 13 % в группе контроля), а концентрическое ремоделирование у 10 % больных. Число больных с нормальной геометрией (НГ) было достоверно ниже среди пациентов основной группы, чем контрольной (20% vs 37%, $p < 0,05$). Среди больных АГ в сочетании с СД 2 типа диастолическая дисфункция (ДД) I стадии (замедленная релаксация) встречалась в 94,1 % vs 50,5 % среди больных с изолированной АГ ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что только у пациентов основной группы встречали ДД II стадии (псевдонормализации) – в 5,9 % случаев.

При изучении функционального состояния почек обнаружено, что относительная плотность мочи в утренней порции была достоверно ниже у пациентов с АГ и сопутствующим СД 2 типа, чем в контрольной группе ($1014 \pm 0,7$ vs $1022 \pm 0,6$). Выявлено, что более высокие значения соотношения А / Кр в моче были в основной группе по сравнению с контрольной (33,0 мг/г vs 27,9 мг/г, $p < 0,05$). Уровень протеинурии (ПУ) был также статистически значимо выше в основной группе пациентов $345,1 \pm 19,8$ мг vs $272,8 \pm 19,4$ мг в группе «изолированной» АГ. По уровню креатинина крови группы статистически значимо не отличались друг от друга. Однако, рСКФ у пациентов с АГ и СД 2 типа была статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($60,5 \pm 12,9$ мл/мин/1,73м² vs $68,9 \pm 11,6$ мл/мин/1,73м² соответственно). Частота встречаемости клинически значимого снижения рСКФ в основной группе составила 44%, в контрольной 33,5% ($p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими эластичность сосудистой стенки магистральных сосудов, микроциркуляцию, СМАД и ЦАД и выраженностью структурно – функциональных изменений сердца и функционального состояния почек. Выявлена достоверная взаимосвязь между эластичностью сосудов и функцией почек. Низкая реактивность при проведении окклюзионной пробы достоверно коррелировала с рСКФ ($r=0,3$ при $p < 0,05$). Обнаружена достоверная взаимосвязь между СРПВм и уровнем ПУ ($r=0,27$, $p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН отмечены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями парадоксальной пробы и снижением пробы с реактивной гиперемией с ИММЛЖ ($r=0,4$ при $p < 0,05$ и $r=-0,3$ при $p < 0,05$ соответственно), СРПВэ и частотой выявляемости ГЛЖ ($r= 0,5$ при $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа обнаружены статистически значимые взаимосвязи между параметрами МЦ кожи и функциональным состоянием почек. Так, выявлены достоверные корреляционные зависимости между уровнем А / Кри М ($r=-0,15$, $p < 0,05$), уровнем ПУ и М ($r=-0,35$, $p < 0,05$), ПУ и потреблением тканями кислорода (I) ($r=-0,34$, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями микроциркуляции и структурно-функциональным состоянием сердца: Кв, нейрогенным тонусом (НТ) и КДР ЛЖ ($r=-0,4$ при $p < 0,05$ соответственно), ударным объемом (УО) сердца и Аэ/СКО,

Ан/СКО ($r=-0,5$ и $r=-0,3$, $p<0,05$ соответственно), взаимосвязь между М и частотой ГЛЖ ($r=0,29$, $p<0,05$).

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

Обнаружена достоверная взаимосвязь между показателями ЦАД и функциональным состоянием почек: рСКФ и ИАао ночью, и ПАДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$), так же между рСКФ и САДао ночью, ДАДао ночью ($r=-0,3$ при $p<0,05$). Отмечены достоверные корреляционные связи средней силы между уровнем креатинина крови и ДАДао в течение суток и САДао ночью ($r=-0,3$, $p<0,05$). Обращает на себя внимание достоверная корреляционная связь между соотношением А/Кр и ИАао в течение суток, и САДао днем ($r=0,3$ и $r=-0,4$ соответственно при $p<0,05$).

Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между показателями ЦАД и структурно - функциональным состоянием сердца: САДао в течение суток и ИММЛЖ ($r=0,4$ соответственно при $p<0,05$), ДАДао в течение суток и ММЛЖ ($r=0,4$ при $p<0,05$). Обращает на себя внимание достоверная корреляционная связь между ИАао ночью и ИММЛЖ ($r=-0,3$ соответственно при $p<0,05$). Отмечены корреляционные связи между толщиной задней стенкой (ТЗСЛЖ) и САДао в течение суток, ДАДао в течение суток ($r=0,3$ при $p<0,05$). У пациентов с АГ и СД 2 типа ИАао днем достоверно коррелировал с относительной толщиной стенки (ОТС) ($r=0,3$, $p<0,05$), частотой встречаемости концентрической ГЛЖ с ПАДао течение суток ($r=-0,4$ при $p<0,05$), эксцентрическая ГЛЖ с ИАао в течение суток ($r=0,3$, $p<0,05$).

Обращает на себя внимание статистически достоверная корреляционная связь между показателями липидного обмена и ЦАД: САДао ночь и ТГ, ЛПОНП ($r=-0,3$ при $p<0,05$), отрицательная корреляционная связь средней силы между ПАДао ночь и ТГ, ЛПОНП ($r=-0,3$ при $p<0,05$).

Таким образом, у больных АГ и СД 2 типа нарушения микроциркуляции и снижение эластических свойств магистральных сосудов, неблагоприятный профиль показателей СМАД и ЦАД тесно взаимосвязаны со структурно-функциональным состоянием сердца, функциональным состоянием почек, что свидетельствует об увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

II этап проведенного исследования включал оценку влияния 12 – ти недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на эластические свойства магистральных артерий, параметры микроциркуляции, СМАД и ЦАД, структурно-функционального состояния сердца, функциональное состояние почек, показатели углеводного, липидного обменов, инсулинорезистентности у больных АГ и СД 2 типа и ДН.

В ходе проводимой терапии *отмечено положительное влияние этой фиксированной комбинации на параметры эластичности магистральных сосудов у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа и ДН.* Исходно, у всех пациентов, включенных в

исследование, отмечалось увеличение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов ($10,6 \pm 2,1$ м/с vs $8,7 \pm 1,7$ м/с соответственно). На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинации периндоприлом и амлодипином отмечено достоверное снижение средних значений СРПВ по сосудам эластического типа на 8,5%, по сосудам мышечного типа на 10,3% ($p < 0,05$). Исходно при проведении пробы с реактивной гиперемией у 26,6 % пациентов с АГ и СД 2 типа зафиксирована нормальная окклюзионная проба, у 6,7% сниженная реактивность крупных артерий. 26,7% имели низкую и 40% парадоксальную окклюзионную пробу. Через 12 недель комбинированной терапией периндоприлом и амлодипином процент пациентов с нормальной и сниженной пробой не изменился, но отмечалось уменьшение количества с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой ($p > 0,05$).

12 недельная терапия комбинированным препаратом периндоприла аргинат / амлодипина безилат у больных АГ и СД 2 типа с ДН сопровождалась статистически значимым положительным влиянием на показатели микроциркуляции у этой категории пациентов. По данным оценки состояния МКЦ, исходно, обращало на себя внимание снижение показателя средней величины перфузии ($23,4 \pm 4,2$ перф. ед.), регистрировались повышенные цифры миогенного (МТ) и нейрогенного тонусов (НТ) ($20,5 \pm 19,3$ перф. ед. и $16,7 \pm 10,9$ перф. ед. соответственно), и как следствие увеличение показателя шунтирования ($1,4 \pm 0,6$ перф. ед.), а так же статистически достоверное снижение нейрогенной амплитуды осцилляций кровотока.

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

Исходно, у всех пациентов, включенных в исследование, определялись высокие цифры «офисного» САД и ДАД: 163,8 мм рт. ст. и 92,2 мм рт. ст. соответственно. На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинации периндоприлом и амлодипином отмечено достижение целевых значений АД у 100 % больных. Уровень САД офисного снизился на 19,4 %, а ДАД офисного на 13,1 % и составил 132 мм рт. ст. и 80,1 мм рт. ст. соответственно. При обработке результатов суточного

мониторирования АД у больных АГ и СД 2 типа с ДН на фоне 12 – ти недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина были выявлены достоверные изменения САД среднее, ДАД среднее, ИВ САД и ИВ ДАД днем ($\Delta\%$ = -14,7, -13,9, -43,8 и -67,3 соответственно). Кроме того, отмечалось положительное влияние проводимой терапии на показатели ИВ САД и ИВ ДАД ночь, ВУП и СУП САД, а также СУП ДАД ($\Delta\%$ = -22,5, -48,2, -36, 50 и -57,6 соответственно). Отмечалось снижение процента больных с неблагоприятным типом суточной кривой (non-dipper, night-peaker) (СИ САД и СИ ДАД <10%, $\Delta\%$ = -2,3 и -1,8 соответственно, $p > 0,05$) за счет снижения процента лиц over-dipper с высоким риском развития сердечно - сосудистых осложнений.

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

Отмеченная положительная динамика состояния эластичности сосудов магистральных артерий, МКЦ, стабилизация показателей СМАД и ЦАД сопровождалась положительной динамикой со стороны функционального состояния почек и структурно – функционального состояния сердца у пациентов с АГ и СД 2 типа. В ходе 12 – ти недельного приема комбинированного препарата периндоприл + амлодипин отмечалось снижение уровня соотношения альбумин / креатинин мочи на 10,5%, увеличением рСКФ (СКД-ЕРІ) на 10,1% ($p > 0,05$), что имеет важное прогностическое значение для пациентов с АГ и СД 2 типа. Через 12 недель терапии статистически значимо уменьшился процент больных с ДН II ст. (-6,6 %), а ДН I ст. на 6,3 %. На фоне 12 – недельной терапии фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина отмечено достоверное уменьшение ИММЛЖ ($129,7 \pm 24$ г/м² vs $117,3 \pm 24,7$ г/м²) и тенденция к уменьшению встречаемости ГЛЖ.

При проведении корреляционного анализа параметров МКЦ кожи с показателями углеводного, липидного обмена у больных АГ и СД 2 типа с ДН были выявлены достоверные связи между HbA1c и средней величиной перфузии, потреблением кислорода тканями (I) ($r = -0,33$ и $r = -0,27$ при $p < 0,05$ соответственно), Ам/СКО и ХС ЛПНП, ОХС ($r = 0,5$ и $r = 0,34$ при $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, отмечена тесная взаимосвязь между СРПВэ и ХС ЛПВП ($r = 0,34$ при $p < 0,05$), СРПВм с уровнем глюкозы ($r = 0,6$ при $p < 0,05$).

Оценка профиля метаболической безопасности использования фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин продемонстрировал не только отсутствие отрицательного влияния на показатели углеводного и липидного обмена, но и благоприятную динамику метаболических показателей по сравнению с исходными данными. Так, уровень глюкозы натощак достоверно уменьшился на 14,5 % ($p < 0,05$), а гликированного гемоглобина - на 16 %. Отмечено достоверное снижение содержания общего холестерина на 10,5 % и индекса атерогенности на 24,4 %, а также благоприятное влияние проводимой терапии на пуриновый обмен: уменьшение уровня мочевой кислоты на 9,3 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ:

1. В группе больных АГ и сопутствующим СД 2 типа с ДН отмечено достоверно более выраженное снижение эластических свойств магистральных артерий по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ. У больных АГ и СД 2 типа с ДН II стадией СРПВ в артериях как эластического, так и мышечного типов была достоверно выше по сравнению с пациентами с ДН I стадии ($13,9 \pm 3,4$ м/с vs $10,3 \pm 2,6$ м/с и $11,1 \pm 0,3$ м/с vs $9,2 \pm 2,4$ м/с).
2. В группе больных АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с «изолированной» АГ достоверно чаще встречаются патологические гемодинамические типы микроциркуляции (гиперемический и спастический ГТМ). Установлено, что у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа с ДН II стадии показатели ИДП, РКК и ЭЗКТ достоверно выше по сравнению с группой больных АГ и СД 2 типа с ДН I стадией ($\Delta \% = -35, -11$ и -19% соответственно).
3. В группе больных с АГ и СД 2 типа с диабетической нефропатией наблюдался неблагоприятный профиль показателей СМАД, кроме того, параметры центрального аортального давления были статистически значимо выше в группе больных с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ. Наиболее значимое ухудшение показателей профиля ЦАД отмечалось у больных при наличии диабетической нефропатии II ст.
4. В группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН отмечены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими состояние эластичности сосудистой стенки магистральных сосудов и показателями МКЦ, суточного мониторирования артериального давления и центрального АД, максимально выраженные при наличии диабетической нефропатии II стадии.
5. В группе больных АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ выявляются достоверно более значимые изменения уровня триглицеридов ($2,36 \pm 1,2$ vs $2,0 \pm 1,1$ ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности ($1,01 \pm 0,3$ vs $1,01 \pm 0,3$ ммоль/л, $3,6 \pm 1,1$ vs $3,2 \pm 1,1$ ммоль/л, $1,2 \pm 0,6$ vs $0,87 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно), мочевой кислоты (324 ± 77 vs $309 \pm 75,1$ ммоль/л). Отмечено, что в группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН показатели углеводного и липидного обменов достоверно коррелируют с параметрами, характеризующими состояние МКЦ.
6. В группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с группой больных с «изолированной» АГ выявлено достоверно более выраженное поражение органов-мишеней сердца и почек, коррелирующее с показателями, характеризующими состояние макро и микрососудистого русла, параметрами СМАД и ЦАД.
7. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргината и амлодипина безилата в течение 12 – ти недель у больных АГ и СД 2 типа с ДН достоверно снижает СРПВ по сосудам эластического типа на $8,5\%$, по сосудам мышечного типа на $10,3\%$, уменьшает количество пациентов с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой, оказывает положительное влияние на состояние микрососудистого русла: наблюдается статистически значимое уменьшение

ПШ на 21 %, МТ на 33,6 %, а так же ЭЗКТ (21,5 перф. ед vs 13,7 перф. ед. исходно), нарастание средней величины перфузии (23,4 перф. ед. vs 28 перф. ед. исходно), отмечается достоверное увеличение ИДП на $\Delta\% = 4,5\%$.

8. В ходе терапии в течении 12 – недель фиксированной комбинацией периндоприла аргинат и амлодипина безилат у больных АГ и СД 2 типа с ДН отмечено достижение целевых значений «офисного» АД у 100% больных, а так же статистически достоверно положительное влияние на параметры СМАД (САД среднее, ДАД среднее, ИВ САД и ИВ ДАД днем - $\Delta\% = -14,7, -13,9, -43,8$ и $-67,3$ соответственно; ИВ САД и ИВ ДАД ночь, ВУП и СУП САД, а также СУП ДАД - $\Delta\% = -22,5, -48,2, -36, 50$ и $-57,6$ соответственно) и центрального аортального давления (САДао общ., ДАДао общ. и ИАао общ. - 150,3 и 134,2 мм рт. ст.; 83,7 и 72,5 мм рт. ст.; 31,9% и 18,8% до и после лечения соответственно, а также дневных и ночных значений САДао, ДАДао, ИАао - $\Delta\% = -12,5, -12,3, -11,1$ и $-9,8, -13,4, -14,7$ соответственно).
9. Использование фиксированной комбинации периндоприла аргинат и амлодипина безилат в течении 12 – ти недель у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа и ДН благоприятно влияет на структурно - функциональное состояние сердца – наблюдается достоверное снижение ИММЛЖ на 10,3 %, на функциональное состояние почек - снижение уровня соотношения альбумин / креатинин мочи на 10,5%, увеличение рСКФ (СКД-EPI) на 10,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики нарушений и предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений больным с АГ и СД 2 типа с ДН рекомендуется оценка эластичности магистральных сосудов (СПРВэ, СРПВм, СРПВм/СРПВэ), показателей функционирования микроциркуляторного русла (М, К, Ан, Ам, Аэ, ИДП, РКК, ПШ), а так же проведение СМАД и оценка показателей ЦАД.
2. Выявление нарушений эластичности сосудистой стенки и микроциркуляторных нарушений, изменение суточного профиля АД и ЦАД является показанием для активного скрининга изменений структурно – функционального состояния сердца и почек.
3. Применение фиксированной комбинации периндоприл+амлодипин у пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН приводит не только к достижению целевых уровня «офисного» АД, но и к улучшению профиля суточного артериального давления, ЦАД и показано для коррекции расстройств макро- и микрогемодинамики, для нефро- и кардиопротекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В., Титаренко М.Н., Швец М.К., Бондарев А.М. Дисфункция эндотелия - мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа **Терапевтический архив.** 2013. Т. 85. № 9. С. 63-68.

2. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., **Титаренко М.Н.**, Михалева А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели вариабельности ритма сердца и состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа **Терапевтический архив**. 2013. Т. 85. № 12. С. 21-26.
3. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., **Титаренко М.Н.**, Пастухова О.Р. Эндотелиотропные и нефропротекторные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. 2014. Т. 10. № 3. С. 283-287.
4. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., **Титаренко М.Н.**, Пастухова О.Р. Кардиоренальные взаимоотношения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа **Нефрология**. 2014. Т. 18. № 5. С. 44-51.
5. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., **Титаренко М.Н.**, Пастухова О.Р. Функциональное состояние эндотелия и почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа **Архивъ внутренней медицины**. 2015. № 4 (24). С. 31-33.
6. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., **Титаренко М.Н.**, Пастухова О.Р. Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек **Нефрология**. 2015. Т. 19. № 5. С. 57-63.
7. Пастухова О.Р., Деревянченко М.В., **Титаренко М.Н.** Особенности вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом типа 2 в зависимости от стадии хронической болезни почек **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. 2015. № 4 (56). С. 119-121.
8. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Шилина Н.Н., **Титаренко М.Н.**, Пастухова О.Р. Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением **Нефрология**. 2016. Т. 20. № 5. С. 43-49.
9. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., **Титаренко М.Н.**, Туркина С.В. Особенности показателей суточного мониторингирования центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. Выпуск 4 (64). 2017 С. 46-49.
10. Стаценко М. Е., Туркина С. В., **Титаренко М. Н.** Влияние терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели эластичности магистральных сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа **Кардиология**. 2018;58(5):32–39.
11. Стаценко М.Е., Туркина С.В., **Титаренко М.Н.** Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 **Системные гипертензии**. 2018. Т. 15. № 1. С. 51-55.

Другие работы по теме диссертации

12. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. /Л.В. Полетаева, М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.Н. Титаренко, М.А. Косивцова //Сборник материалов Юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». –Москва.-2013.-С.128-129.
13. Особенности нарушений микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией. / М.Н. Титаренко, М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.В. Деревянченко, О.Р. Пастухова // Сборник материалов Российского национального конгресса кардиологов. - Москва.- 2015. С. 613-614.
14. Особенности микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии хронической болезни почек.М.Е.Стаценко, М.В.Деревянченко, Б.А.Лемперт, М.Н.Титаренко, О.Р.Пастухова // Сборник материалов IV Съезда терапевтов Южного федерального округа. Материалы съезда Посвященного 140 -летию со дня рождения М. П. Кончаловского. Ростов на Дону.- 2015. С. 110-111.
15. Поражение почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.М.Е.Стаценко, М.В.Деревянченко, М.Н.Титаренко, О.Р. Пастухова // Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. - Москва.-2016. С. 137.
16. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Показатели микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Кардиология Узбекистана. 2016. № 1-2 (39-40). С. 208-209.
17. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. М.В.Деревянченко, М.Е.Стаценко, М.Н.Титаренко, О.Р. Пастухова // Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. Москва. - 2016. С. 45-46.
18. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 21. № S4-1 (132). С. 79-80.
19. Титаренко М.Н. Висцеральное ожирение и нарушения микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. /М.Н. Титаренко // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ.-2017. С. 32-33.
20. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на параметры центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. / М.Н. Титаренко // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. Санкт-Петербург.-2017. С.205.
21. Особенности корреляционных взаимосвязей между показателями функционального состояния почек и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. / М.Е.Стаценко, М.Н.Титаренко,

С.В.Туркина // Сборник тезисов XII Национального конгресса терапевтов. Москва.- 2017. С. 127-128.

22. Особенности жесткости сосудистой стенки и показателей центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа./ Стаценко М.Е., Титаренко М.Н., Туркина С.В. // Сборник тезисов V съезда терапевтов южного федерального округа. Ростов на Дону.-2017. С. 101-102.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЯ

I - потребление тканями кислорода
Kv - коэффициент вариации
А/Кр - соотношение альбумин / креатинин
АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
Ам – амплитуда миогенных колебаний
Ан – амплитуда нейрогенных колебаний
Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний
Аэ/СКО - соотношения амплитуды эндотелиального фактора регуляции микрокровотока к среднеквадратическому отклонению
ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления
ВСАД – вариабельность систолического артериального давления

ГЛЖ - гипертрофии левого желудочка
ГТМ - гемодинамический тип микроциркуляции
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте
ДД- диастолическая дисфункция
ДН - диабетическая нефропатия
ИАао – индекс аугментации
ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИВ - индекс времени
ИДП - индекс дыхательной пробы
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ - индекс массы тела
ИР - инсулинорезистентность
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ - конечно–систолический размер левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
М – средняя величина перфузии в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени микроциркуляции
МИ - метаболический индекс
МК - мочевая кислота
МКЦ – микроциркуляторное русло
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МТ – миогенный тонус
НГ - нормальная геометрия
НТ – нейрогенный тонус
ПАД -пульсовое артериальное давление
ПАДао – пульсовое артериальное давление в аорте
ПУ -протеинурия
ПШ -показатель шунтирования
РКК - резервный капиллярный кровоток
РФ - Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
САДао – систолическое артериальное давление в аорте
СД - сахарный диабет
СИ – суточный индекс
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СМАД - суточное мониторирование артериального давления
СРПВ - скорость распространения пульсовой волны
СРПВм - скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа
СРПВэ - скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа
СУП – скорость утреннего подъема
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

УО – ударный объем

ФК – функциональный класс

ЦАД - центральное аортальное давление

ЦНС - центральная нервная система

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭЗКТ - эндотелий зависимый компонент тонуса

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиографическое исследование

ТИТАРЕНКО МАРИНА НИКОЛАЕВНА

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

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

14.01.04 Внутренние болезни

Подписано в печать 2018.
Формат 60х84/16. Тираж 100 экз.
Бумага офс. Уч.-печ. л. 1,0. Заказ № .

Волгоградский государственный медицинский университет.
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.
Издательство ВолгГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.