

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**АРШАВСКАЯ ИРИНА АЛЕКСЕЕВНА**

**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИЗОЛИРОВАННОЙ  
СИСТОЛИЧЕСКОЙ И СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.18. Внутренние болезни

**Диссертация**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор  
Багрий Андрей Эдуардович

Донецк, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ	стр.
ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА (обзор литературы).....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
2.1 Методы исследования .....	38
2.2 Характеристика больных .....	49
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	59
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	76
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	103
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	139
ВЫВОДЫ .....	169
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	171
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	173
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	175

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа часто сочетаются и взаимно усиливают неблагоприятное влияние на сосудистый и почечный прогноз [8; 31; 60; 110]. АГ представлена примерно у 50% больных с СД 2 типа, а диабет в свою очередь выявляется приблизительно у 20% лиц с АГ [8; 32; 38; 60; 137]. В одном из недавних представительных регистров, среди лиц с СД 2 типа уровни АД более 140 / 90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов были представлены в 71% случаев [120]. Риск развития АГ у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие АГ увеличивает риск формирования СД 2 типа [90; 137]. АГ и диабет взаимно отягощают течение друг друга: с одной стороны, наличие АГ существенно увеличивает вероятность развития диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая диабетические нефропатию и ретинопатию); с другой стороны, СД 2 типа, как классический независимый фактор сердечно-сосудистого риска, примерно в 2 раза повышает риск осложнений, присущих АГ [9; 24; 31; 122; 137; 170; 197; 218]. Важными представляются данные о том, что тщательное лечение диабета с поддержанием целевых значений гликемии в течение длительного времени может быть ассоциировано со снижением вероятности развития АГ на 24% в сравнении с менее адекватным контролем гликемии [4; 8; 27; 156]. Полагают, что АГ при СД 2 типа может иметь ряд особенностей, которые отличают таких больных от общей популяции лиц с АГ. К таким особенностям, рассматриваемым сейчас как самостоятельные дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, могут относиться более высокий удельный вес изолированной систолической АГ (ИСАГ) и резистентной АГ (РАГ), определенных типов нарушений циркадного ритма артериального давления (АД) (категорий «non-dipper» и «night-peaker»), частое сочетание с альбуминурией, нередкие высокая солечувствительность, объем-зависимый характер АГ и другие [19; 40; 45; 64; 194; 196]. ИСАГ

рассматривается как обособленный вариант АГ, характеризующийся повышением уровней систолического АД (САД)  $> 140$  мм рт. ст. при отсутствии повышения диастолического АД (ДАД), величины которого составляют  $< 90$  мм рт. ст. [146; 232]. Эти особенности отличают ИСАГ от систоло-диастолической АГ, при которой повышены уровни как САД, так и ДАД. ИСАГ считают характерной для пожилых, ее развитие связывают с уменьшением податливости стенки артерий [51; 111; 166; 192; 232]. Присущие диабету метаболические нарушения, включая инсулинорезистентность, дислипидемии, активацию провоспалительных и протромботических факторов, эндотелиальную дисфункцию, нарушения регуляции сосудистого тонуса, высокую солечувствительность, дефекты выведения натрия почками, способны дополнительно повышать жесткость сосудистой стенки у лиц с СД 2 типа [3; 36; 64; 80; 150; 177; 205; 240; 243]. Все это еще более увеличивает темп прогрессирования сосудистых поражений и способствует дальнейшему нарастанию сердечно-сосудистого риска. Некоторые авторы полагают, что при СД 2 типа развитие ИСАГ может происходить в более молодом возрасте в сравнении с лицами без диабета [8; 17; 31; 83].

Лечение АГ у лиц с СД 2 типа нередко представляет достаточно сложную задачу. Перечисленные выше особенности, имеющиеся у таких больных, включая варианты ИСАГ, систоло-диастолической АГ, РАГ, объем-зависимой АГ диктуют потребность в использовании дифференцированного подхода к выбору гипотензивных лекарственных средств.

### **Степень разработанности темы**

Последние десятилетия характеризовались значительными достижениями в отношении лечения как АГ, так и СД 2 типа, однако многие аспекты проблемы их сочетания требуют продолжения исследований [23; 31; 146]. Дискутабельными остаются вопросы связи особенностей АГ с давностью и степенью компенсации диабета, инсулинорезистентностью, глюкозотоксичностью, значениями провоспалительных биомаркеров, субклиническим гиперальдостеронизмом [3; 23; 164; 177]. У лиц с СД 2 типа

недостаточно изучены такие варианты АГ, как ИСАГ, систоло-диастолическая АГ и РАГ, включая характер распределения циркадных ритмов АД, геометрические особенности гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической дисфункции, структурно-функциональные параметры стенки сосудов, состояние функции почек [111; 119; 143; 148; 212; 232]. Имеется дефицит данных о дифференцированных подходах к лечению ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ у лиц с СД 2 типа. Если при АГ с резистентностью к лечению в целом полноправным компонентом комбинированной гипотензивной тактики сейчас признаются препараты из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) [77; 130], то их место у лиц с диабетом, имеющих различные варианты АГ, остается недостаточно ясным. Учитывая нередко присутствующий при СД 2 типа объем-зависимый характер АГ, перспективным может явиться включение в состав лечебной программы препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2, обладающих умеренным диуретическим и самостоятельным гипотензивным эффектом [220].

С учетом этого, продолжение изучения проблемы сочетания АГ и СД 2 типа представляет значительную актуальность, поскольку будет способствовать улучшению подходов к прогнозированию и лечению этой категории больных.

**Связь работы с научными программами, планами и темами.** Диссертационная работа является составной частью совместной научно-исследовательской работы №УН21.02.10 кафедр внутренних болезней №1 и №2, терапии ФИПО им. А.И. Дядыка, хирургии ФИПО, офтальмологии ФИПО ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клинико-лабораторные и инструментальные особенности и лечебная тактика». Автор является исполнителем данной темы.

**Цель исследования:** повысить качество прогнозирования развития изолированной систолической, систоло-диастолической и резистентной АГ, а

также выбора комбинированной гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа.

### **Задачи исследования.**

1. Оценить у лиц с АГ и СД 2 типа демографические, клинико-лабораторные и инструментальные особенности, изучить характер имеющихся сердечно-сосудистых нарушений, макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также гипотензивное, сахароснижающее и органопротекторное лечение.

2. При различных вариантах АГ у лиц с СД 2 типа оценить данные амбулаторного мониторинга АД (включая категории циркадных ритмов АД), данные ультразвуковых и доплерографических исследований, структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы (наличие, выраженность и геометрические модели гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), типы его диастолической дисфункции), изменения толщины стенки и скоростных показателей брахиоцефальных артерий, реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, сопоставить полученные данные с характеристиками течения АГ и диабета.

3. У больных с АГ и СД 2 типа изучить уровни в крови высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , цистатина С и альдостерона, сопоставить полученные данные с особенностями АГ, включая ее длительность, степень, стадию, ИСАГ, РАГ, а также с особенностями диабета, включая давность, характер компенсации, индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, наличие диабетической нефропатии.

4. По данным выполненных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений разработать и обосновать критерии прогнозирования развития ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ у лиц с СД 2 типа.

5. В рандомизированном проспективном наблюдении у больных с различными вариантами АГ при СД 2 типа изучить эффективность и

безопасность использования антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона и агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина.

6. Оценить возможности применения при АГ и СД 2 типа в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозина.

7. Установить критерии оптимального выбора в составе комбинированной гипотензивной терапии спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина у больных с различными вариантами АГ при СД 2 типа.

**Научная новизна исследования.** В диссертационной работе при АГ с СД 2 типа установлена связь ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ с клинико-лабораторными характеристиками больных, параметрами амбулаторного мониторинга артериального давления (АМАД), индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, степенью компенсации и длительностью диабета, наличием диабетической нефропатии, концентрациями изученных биомаркеров. С учетом результатов проведенных сопоставлений впервые разработаны и обоснованы критерии прогнозирования развития ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ у больных с СД 2 типа. Среди лиц с СД 2 типа впервые определены более значительные гипотензивные эффекты, позитивное влияние на циркадный ритм АД, кардио-, вазо- и ренопротекторные эффекты для спиронолактона – при ИСАГ и РАГ, для моксонидина – при систоло-диастолической АГ. Впервые продемонстрировано, что использование дапаглифлозина в составе комбинированного гипотензивного лечения у лиц с СД 2 типа, имеющих РАГ, ассоциировано с развитием дополнительного гипотензивного действия, улучшением циркадного ритма АД и метаболических индексов, а также органопротекторными эффектами. Показано, что отмечаемые у части больных на фоне приема дапаглифлозина дискомфортные ощущения при мочеиспускании без лейкоцитурии могут быть устранены добавлением в рацион приема свежевыжатого лимонного сока в течение 2-3 недель. Впервые при СД 2 типа установлены критерии оптимального выбора в составе

комбинированной гипотензивной терапии антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона, агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина и ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозина.

### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов.**

Полученные в диссертационной работе результаты, свидетельствующие о наличии связи ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ с клинико-лабораторными характеристиками больных, параметрами АМАД, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, степенью компенсации и длительностью диабета, наличием диабетической нефропатии, концентрациями биомаркеров позволили дополнить существующие представления о формировании различных видов АГ и сопутствующего ей сердечно-сосудистого ремоделирования при СД 2 типа, а также улучшить прогнозирование развития АГ у этой категории больных. Выполненное проспективное изучение эффективности и безопасности разных режимов комбинированной гипотензивной терапии позволило установить критерии оптимального выбора спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина при АГ в сочетании с СД 2 типа.

**Методология и методы исследования:** общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, общеклинические, биохимические и иммуноферментные исследования, изучение параметров гликемии, липидемии, провоспалительных цитокинов); инструментальные (электрокардиография, АМАД, эхокардиография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий); статистические.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Установленные значимые связи ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных свидетельствуют о существенной роли гемодинамических факторов (хроническая перегрузка ЛЖ давлением, нарушения циркадного ритма АД), метаболических нарушений (гипергликемия, инсулинорезистентность,

глюкозотоксичность, снижение функции почек), провоспалительных механизмов, субклинического гиперальдостеронизма в формировании различных видов АГ и сопутствующего ей сердечно-сосудистого ремоделирования при СД 2 типа.

2. Развитию ИСАГ при СД 2 типа способствуют такие факторы, как пожилой возраст, женский пол, выраженная глюкозотоксичность, повышенные концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и IL-6, категория АМАД «non-dipper», значительное утолщение толщина комплекса интимамедиа (КИМ) общей сонной артерии и отсутствие вазодилатирующего ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Отсутствие этих характеристик определяет формирование систоло-диастолического варианта АГ при СД 2 типа.

3. Риск развития РАГ ассоциирован со значительной давностью диабета, неудовлетворительным контролем гликемии, гиперурикемией, выраженной инсулинорезистентностью и глюкозотоксичностью, повышенными уровнями цистатина С и альдостерона, снижением скорости клубочковой фильтрации, категорией АМАД «night-peaker».

4. Применение в составе комбинированного гипотензивного лечения при разных вариантах АГ у лиц с СД 2 типа спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина удовлетворительно переносится и ассоциировано с развитием дополнительного гипотензивного действия, улучшением циркадного ритма АД и органопротекторными эффектами.

5. Выбор в качестве компонентов комбинированного гипотензивного лечения при СД 2 типа является наиболее оправданным для спиронолактона – при наличии ИСАГ и/или РАГ, выраженной гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ (II и III типов), альбуминурии и сохранной или умеренно сниженной функции почек; для моксонидина – при систоло-диастолической АГ, неудовлетворительном контроле гликемии, выраженном снижении функции почек, значительном утолщении КИМ общей сонной артерии, выраженной инсулинорезистентности; для дапаглифлозина – при РАГ,

неудовлетворительном контроле гликемии, выраженной гипертрофии ЛЖ, диабетической нефропатии, выраженной инсулинорезистентности и глюкозотоксичности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме проанализированного материала по изучаемой теме, использовании современных методик, соответствующих поставленным задачам и применении адекватных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2022); 22-м Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 14-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология»; 23-ем Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 15-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Саранск, 2022); XI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2021); XVIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (Москва, 2022); XI Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии-2018» (Москва, 2018); 82-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической медицины» (Донецк, 2020); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней и семейной медицины. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Донецк, 2022).

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики – Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, Дорожной клинической больницы станции Донецк, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 и терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ. Из них 1 глава «Артериальная гипертония при сахарном диабете» в монографии «Сахарный диабет», 4 статьи, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 10 тезисов в материалах научно-практических конференций, конгрессов, форумов.

**ГЛАВА 1**  
**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ**  
**ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ**  
**ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА**  
**(обзор литературы)**

Сердечно-сосудистые поражения являются ведущей причиной смерти у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа [10; 30; 38, 83; 209]. Одним из наиболее распространенных и весомых факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированных с диабетом, является артериальная гипертония (АГ) [137; 209]. При СД 2 типа факторы сердечно-сосудистого риска нередко представлены в различных комбинациях (кластерах), АГ в этих случаях обычно сочетается с центральным ожирением, дислипидемией, альбуминурией, коагуляционными нарушениями [17; 106; 124; 122; 185; 199; 240]. Подобные ассоциации факторов риска у больных с СД 2 типа, а также у лиц с близким к нему метаболическим синдромом существенно усиливают неблагоприятные эффекты друг друга, ускоряя развитие и прогрессирование разнообразных макро- и микрососудистых осложнений [17; 62; 67; 109; 136; 210; 218].

АГ представляет собой серьезную нерешенную проблему современной клиники внутренних болезней, что обусловлено как ее высокой распространенностью, так и значительным неблагоприятным влиянием на прогноз [5; 7; 43; 146]. АГ присутствует у 30-45% взрослых лиц в общей популяции [6; 88; 114]. Ее частота увеличивается с возрастом, при этом не менее 60% лиц в возрасте > 60-65 лет имеют повышенное артериальное давление (АД) или получают гипотензивные препараты [7; 56; 167]. Вероятность развития АГ в течение последующей жизни у молодых взрослых людей в возрасте 20-40 лет, по данным эпидемиологических исследований, может достигать 90-95% [7; 43; 146; 167].

Всемирная Организация Здравоохранения рассматривает АГ как наиболее важную из потенциально предотвратимых причин смерти в мире [104; 167]. АГ

ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистой смертности и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений во всех возрастных группах. Имеется также независимая связь между наличием АГ, с одной стороны, и риском развития сердечной недостаточности, поражений периферических артерий и снижения функции почек, с другой стороны [7; 48; 112; 163; 176]. Риск перечисленных осложнений считается наименьшим при значениях АД около 115 / 75 мм рт. ст. [56; 189]. При уровнях АД выше этой величины дальнейшее его увеличение на каждые 20 / 10 мм рт. ст. ассоциировано с двукратным повышением риска сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений [6; 56; 189; 239]. Так, например, показано, что при значениях систолического АД (САД) около 180 мм рт. ст. у лиц в возрасте 50-59 лет риск смертельного инсульта примерно в 16 раз, а смертельного инфаркта миокарда – в 8 раз выше, чем при САД около 120 мм рт. ст. [102; 146; 162; 180]. Кроме того, АГ рассматривается и как ведущий фактор риска почечной смертности [182]. Так, при уровнях АД, близких к 160 / 100 мм рт. ст., без адекватного гипотензивного лечения ежегодно утрачивается (в силу процессов гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза) до 12 мл/мин скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [76; 110; 155; 176; 182]. При исходных нормальных значениях этого показателя около 90-120 мл/мин, через 8-9 лет у такого больного функция почек настолько снижается, что будет требоваться диализное лечение [39; 48; 76; 155]. Среди классических органов-мишеней при АГ эксперты мировых и отечественных сердечно-сосудистых ассоциаций выделяют головной мозг (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторные ишемические атаки, сосудистую деменцию), сетчатку (ретинопатию, геморрагические осложнения, отек зрительного нерва), сердце (гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), его диастолическую дисфункцию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нарушения ритма), почки (хроническую болезнь почек (ХБП) 0-5 стадий), сосуды (аневризмы и расслоения аорты, атеросклероз артерий конечностей) [5; 2; 9; 28; 41; 48; 102; 132; 147; 162; 163; 186].

Явная зависимость сердечно-сосудистого и почечного прогноза продемонстрирована как от уровней АД, полученных при его измерении в кабинете врача (так называемое «офисное» АД), так и от значений АД, полученных при его амбулаторном или домашнем мониторинге [2].

Наиболее тесную связь с увеличением сердечно-сосудистого риска демонстрируют уровни САД. Это в особенности верно для лиц в возрасте старше 50 лет [95]. Значения САД имеют тенденцию к увеличению на протяжении жизни; в то же время, величины диастолического АД (ДАД) с возраста 50-60 лет начинают снижаться [5; 95; 146; 160; 166; 180]. Процесс увеличения САД и уменьшения ДАД (с повышением значений так называемого «пульсового» АД, под которым понимают разницу между САД и ДАД) отражает прогрессирующее увеличение жесткости стенки сосудов артериального русла [41; 111; 112]. Точные механизмы этого процесса остаются недостаточно изученными. Важно отметить, что повышенные уровни САД у лиц пожилого возраста представляют важнейший независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений, а также прогрессирования поражений почек [95; 166; 175; 176]. У лиц в возрасте до 50 лет отчетливую связь со степенью сердечно-сосудистого риска демонстрируют величины ДАД [7; 43; 114].

Успехи в лечении АГ, несмотря на использование современных диагностических и лечебных подходов, остаются скромными: во многих странах мира значительно менее половины лиц с АГ достигают контроля АД в пределах целевых цифр [102]. По эпидемиологическим данным, в странах Западной Европы примерно 50% больных АГ не знают о наличии у них повышенного АД (т. е. диагноз АГ у них не установлен) [6; 99; 146]; среди лиц с АГ лишь 10-15% имеют удовлетворительный контроль АД [6; 5; 99; 130].

СД 2 типа – хроническое метаболическое заболевание связанное с прогрессирующим снижением адекватной секреции инсулина  $\beta$ -клетками островкового аппарата поджелудочной железы, обычно вследствие наличия инсулинорезистентности (дефекта ответа тканей на образованный инсулин) [2;

83; 145; 241]. СД 2 типа является преобладающей формой СД в мире, составляя 90-95% всех случаев диабета [10; 168; 241]. Эпидемический характер повышения распространенности СД 2 типа затрагивает все страны – как развитые, так и развивающиеся (это во многом связано с «вестернизацией» образа жизни: навязываемыми населению этих стран извне изменениями пищевых привычек (транс-жиры, рафинированные углеводы, «добавленные сахара»), малоподвижного образа жизни, курения, связанного с этим увеличением частоты ожирения, ухудшением общего состояния здоровья) [23; 62; 94; 116; 217; 229].

Интернациональная Федерация Диабета (International Diabetes Federation – IDF) регулярно публикует эпидемиологические оценки и прогнозы в отношении СД; последний такой отчет представлен в 2020 г. Приведем отсюда некоторые примечательные данные. В 2019 г. население земного шара составляло около 7,7 млрд человек (из них  $\approx$  5 млрд взрослых). К 2030 г. ожидаемое количество жителей планеты составляет 8,6 млрд, к 2045 г. – 9,5 млрд. По оценкам экспертов IDF, в 2019 г. в мире было  $\approx$  463 млн человек с диабетом (это – 9,3% от всего населения; из них почти 462 млн – с СД 2 типа) [168]. Прогнозируется, что к 2030 г. больных с диабетом в мире будет 578 млн (10,2% населения), к 2045 – 700 млн (10,9%) [30; 82; 83; 168; 241]. Как видим, ожидают рост как абсолютного, так и относительного количества больных с СД.

С 2019 по 2045 г. общемировой прирост абсолютного числа лиц с диабетом может составить 51% [87; 168; 241]. По отдельным регионам эта величина широко варьирует: в Европе – 15%, Северной Америке – 33%, Южной и Центральной Америке – 55%, Юго-Восточной Азии – 74%, Ближнем Востоке и Северной Африке – 94%, остальной части Африки – 143% [83; 168]. Наиболее значимый прирост количества случаев диабета эксперты ожидают в странах с низким и средним уровнем дохода на душу населения [53; 83; 87]. Среди 463 млн больных с СД в мире, по мнению экспертов, примерно 1/2 не знает о наличии у них диабета [159; 168]. Неосведомленность о наличии СД в странах

с высоким уровнем дохода населения составляет 38,5%, со средним доходом – 52,6%, с низким – 66,8% [53; 168; 241]. Еще у 374 млн человек в мире (7,5% населения планеты) имеется нарушение толерантности к глюкозе, к 2030 г. их будет  $\approx$ 54 млн (8,0%), к 2045 – 548 млн (8,6%) [3; 168; 240; 243]. И наконец, приводятся данные о том, что до 1/3 всех взрослых лиц в возрасте  $>$  20 лет имеют состояние, обозначаемое как «предиабет» (см. ниже), что позволяет относить их к категории высокого риска развития манифестного СД 2 типа [193].

По оценкам специалистов American Diabetes Association, диабет имеется у 14% населения США (из них у 30,7% он не диагностирован), еще у 34% присутствует предиабет [187; 193; 203]. Под этим термином понимают такой вариант нарушения углеводного обмена, при котором не достигаются критерии диагностики СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе – эти лабораторные особенности зарубежными авторами обозначаются как «дисгликемия») [3; 84; 145; 234; 240]. Ожидаемый риск развития СД 2 типа в течение жизни для мужчин составляет 32,8%, для женщин – 38,5% [145; 168].

В Российской Федерации число лиц с установленным диагнозом СД составляет около 4,5 млн (3,1% населения). Считается, что примерно у такого же (если не более значительного) числа больных диабет остается недиагностированным, что влечет за собой значительные недостатки в лечебной помощи [30; 82; 83; 87].

СД 2 типа ассоциирован с высокой частотой развития тяжелых инвалидизирующих осложнений, он представляет весомый фактор повышения смертности [83; 139; 145; 207; 214]. В западных странах диабет – ведущая причина слепоты, он составляет до 40% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности [15; 35; 98; 131; 140; 219; 230]. Риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта у больных с СД 2 типа считается в 2-4 раза более высоким, чем у лиц того же пола и возраста, но без диабета [38; 123; 133;

162]. Частота ампутаций нижних конечностей при СД 2 типа примерно в 20 раз выше, чем в отсутствие диабета [34; 67]. Развитие СД 2 типа снижает ожидаемую продолжительность жизни  $\approx$  на 10 лет, эта величина еще выше при развитии диабета в возрасте до 55 лет [2; 83; 87; 145].

Следует отметить, что в государствах, располагающих достаточными экономическими ресурсами для массового внедрения современных подходов к профилактике и лечению СД 2 типа и его осложнений (изменения образа жизни, самоконтроль, адекватная органопротекция, возможность широкого применения аналогов инсулина, новых классов пероральных сахароснижающих препаратов), наблюдается тенденция к уменьшению частоты связанных с диабетом случаев инфаркта миокарда, инсультов, ампутаций, терминальной стадии почечной недостаточности [67; 87; 97; 135; 162; 193]. Степень этого снижения весьма впечатляет – она достигает 30% за 10 летний период; в масштабах больших стран это – огромный успех [140; 193]. В менее обеспеченных государствах такого снижения не наблюдается и наоборот, фиксируется нарастание этих осложнений диабета [17; 35; 38; 109; 163; 230].

Экономические затраты, требуемые для лечения диабета, характеризуются как «колоссальные». Подсчитано, что затраты системы здравоохранения на человека с СД примерно в 2,3 раза выше, чем на лицо такого же пола и возраста, но без диабета; в мировом масштабе ежегодные затраты на лечение таких больных составляют громадную цифру  $> 1,3$  трлн долл. США (около 1,8% глобального валового внутреннего продукта – ВВП) [53]. Не останавливаясь в деталях на этом болезненном для отечественной медицины вопросе, отметим, что даже экономика богатейших стран испытывает «перегрузку» растущими затратами на лечение различных состояний, одно из первенствующих мест среди которых отводят СД 2 типа [30; 53].

АГ и СД 2 типа часто сочетаются и взаимно усиливают неблагоприятное влияние на сосудистый и почечный прогноз. Полагают, что около 50% больных с СД 2 типа имеют АГ, в то же время, примерно у 20% лиц с АГ регистрируется диабет [8; 32; 38; 60; 137]. В одном из недавних представительных регистров,

среди лиц с СД 2 типа уровни АД более 140 / 90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов были представлены в 71% случаев [120]. Риск развития АГ у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие АГ увеличивает риск формирования СД 2 типа [90; 137]. АГ и диабет взаимно отягощают течение друг друга: с одной стороны, наличие АГ существенно увеличивает вероятность развития диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая диабетические нефропатию и ретинопатию); с другой стороны, СД 2 типа, как классический независимый фактор сердечно-сосудистого риска, примерно в 2 раза повышает риск осложнений, присущих АГ [9; 24; 31; 122; 137; 170; 197; 218]. Важными представляются данные о том, что тщательное лечение диабета с поддержанием целевых значений гликемии в течение длительного времени может быть ассоциировано со снижением вероятности развития АГ на 24% в сравнении с менее адекватным контролем гликемии [4; 8; 27; 156].

Высокая частота сочетания СД 2 типа и АГ определяется общностью целого ряда патофизиологических механизмов при этих состояниях. Среди них – инсулинорезистентность, дислипидемии, активация провоспалительных и протромботических факторов, эндотелиальная дисфункция, нарушения регуляции сосудистого тонуса, высокая солечувствительность, дефекты выведения натрия почками и другие [3; 36; 64; 80; 150; 177; 205; 240; 243]. Так, среди больных с эссенциальной АГ частота выявления инсулинорезистентности достигает 50%, причем у лиц с таким сочетанием одновременно регистрируется 2-3 кратное увеличение степени выраженности сердечно-сосудистого риска (при подсчете с использованием распространенной в европейских странах шкалы SCORE) [3; 240]. Отмечено, что уровни инсулинемии при АГ демонстрируют прямую корреляцию с величинами АД, что позволяет ряду специалистов рассматривать эссенциальную АГ как инсулинорезистентное состояние [17; 21; 172; 178]. В свою очередь, нередко присутствующие при инсулинорезистентности (у лиц с СД 2 типа, предиабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе) повышенные

уровни инсулина воздействуя на инсулин-чувствительные ткани (особенно почки), могут способствовать становлению АГ (например, в почках – усиливая задержку натрия и воды) [14; 15; 127]. Также высказывается предположение о том, что АГ и инсулинорезистентность могут иметь общую генетическую основу [188; 154]. Эта концепция базируется, в частности, на обнаружении более высокой частоты нарушений гликемического баланса у нормотензивных потомков больных с АГ, в сравнении с детьми лиц без АГ [188; 217].

Перед рассмотрением особенностей течения АГ у лиц с сопутствующим СД 2 типа, а также связанных с ними лечебных подходов, кратко остановимся на характеристике изменений образа жизни и целевых значений АД и гликемии для таких больных. Изменениям образа жизни отводят кардинальное место в лечении как АГ и СД 2 типа по отдельности, так и, естественно, в случаях их комбинации. Не вдаваясь в подробности, отметим здесь лишь наиболее важные моменты. Несомненное значение имеет соблюдение требований к здоровому рациону, включая уменьшение употребления насыщенных жиров (жиров животного происхождения) и увеличение употребления свежих фруктов и овощей (лучше несладких или мало сладких, суммарно желательно около 300 г/сутки) [23; 37; 50; 73; 94]. Снижение массы тела для пациентов с ожирением (если индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>): у подобных лиц стойкое уменьшение массы тела на 1 кг сопровождается снижением САД на 1,5-3 мм рт. ст., ДАД – на 1-2 мм рт. ст. [52; 199]. Регулярные физические нагрузки на воздухе (для гемодинамически стабильного пациента – не менее 150 (а лучше – не менее 300) минут в неделю; у многих больных достаточно быстрой ходьбы на протяжении 30-45 минут ежедневно или не реже 5 раз в неделю) [23]. Изометрические нагрузки (например, подъем тяжестей) способствуют повышению АД, их желательно исключить [23; 73; 94; 173; 193]. Показано, что снижение потребляемой соли до 5,0 г/сут. (столько ее содержится в 1/2 чайной ложке) ассоциируется со снижением САД на 4-6 мм рт. ст., ДАД – на 2-3 мм рт. ст. [42; 64]. Снижение АД вследствие уменьшения употребления соли более выражено у лиц пожилого возраста [64]. В качестве достаточно действенной

меры (способствующей снижению приема соли примерно на 30%) может быть использована рекомендация убрать со стола солонку. Универсально принято понятие 1 дозы алкоголя (около 120 мл сухого вина или 360 мл пива или 30 мл крепкого спиртного). В сердечно-сосудистом отношении считаются достаточно безопасным употребление  $< 1$  дозы/сутки для женщин и  $< 2$  доз/сутки для мужчин [94]. Вопрос о пользе употребления небольших количеств спиртного остается недостаточно ясным. Алкоголь рекомендуют полностью исключить беременным, лицам с заболеваниями печени, с алкоголизмом. Необходимым компонентом таких рекомендаций является прекращение курения. Даже небольшие количества выкуриваемых сигарет (1-3 в сутки и даже не каждый день) значительно увеличивают сосудистый риск. Существенное повышение риска отмечается также при «пассивном курении». Степень риска начинает снижаться уже через несколько недель после отказа от курения, максимум такого снижения отмечается спустя 2-3 года. Чем в более раннем возрасте пациент бросает курить, тем больше благоприятный эффект отказа от курения на прогноз [7; 23; 38; 94].

Желательные уровни АД (т. е. те целевые цифры, к которым следует стремиться привести больного в процессе гипотензивной терапии и которые рекомендуется поддерживать в долгосрочной перспективе) составляют обычно 130-139 / 80-89 мм рт. ст., ближе к нижней из этих границ [138]. Указанных значений АД следует достигать постепенно; эксперты указывают, что обычно это может потребовать около 3 месяцев лечения [171]. При невозможности достижения этих значений приемлемым на этом начальном этапе у лиц с СД и АГ считают и снижение АД на 20 / 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным [5; 7; 8; 95; 146; 195].

Для некоторых категорий больных (например, для лиц с диабетической нефропатией, а также для постинфарктных больных), при условии удовлетворительной переносимости могут быть приемлемы более низкие целевые уровни АД (121-129 / 71-79 мм рт. ст.); полагают, что поддержание АД в этих пределах может обеспечить более значительную степень вазо- и

ренопротекции при достаточной безопасности [146; 190; 195]. Эксперты подчеркивают, что для любой категории больных не следует стремиться к снижению САД до уровней  $\leq 120$  мм рт. ст., т. к. столь низкие величины могут ассоциироваться с ухудшением прогноза [4; 5; 44; 102; 146].

Для лиц с СД и АГ в возрасте  $\geq 65$  лет при удовлетворительной переносимости целевыми могут быть уровни 130-139 / 70-79 мм рт. ст. Достигать этих значений АД у пожилых больных следует не быстро, но постепенно, в течение 2-3 месяцев, что позволяет обеспечить достаточную адаптацию церебрального и коронарного сосудистых бассейнов, поддержать необходимый уровень органный перфузии, сохранить комфортность и безопасность гипотензивного лечения [7; 146]. Выбор целевого уровня АД требует индивидуального подхода: указанные выше величины не рассматриваются как обязательные, но, скорее, служат ориентиром при установлении желательных значений АД для конкретного больного. Следует учитывать риск развития побочных эффектов лечения, риск гипотонии, особенности сопутствующих заболеваний, ожидаемую продолжительность жизни больного, экономические возможности и другие факторы [11; 75; 115; 226]. Например, для пожилых больных с многочисленными сопутствующими заболеваниями, уже получающих сложные лекарственные режимы (полипрагмазия), вполне может быть приемлемым выбор менее жестких целевых величин АД (САД – 140-149 мм рт. ст.) [11; 95; 102].

Стандартной величиной гликозилированного гемоглобина (HbA1C), рекомендуемой международными и отечественными специалистами для большинства больных с СД 2 типа, является уровень менее 7% (т. е. 6,5-7,0%) [18; 157]. Для некоторых лиц, с недавним началом диабета, значительной ожидаемой продолжительностью жизни, при отсутствии существенных сердечно-сосудистых и иных сопутствующих заболеваний, может резервироваться более жесткая цель HbA1C –  $< 6,5\%$  (6-6,5%), если этой цели можно достичь без развития гипогликемии и иных побочных эффектов лечения [18, 27; 157]. Для другой части больных может быть приемлема и менее жесткая

цель HbA1C, а именно 7,0-8,0% – это лица с наличием эпизодов тяжелой гипогликемии в анамнезе, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями, а также те, кто несмотря на все усилия, не достигает стандартных целевых величин HbA1C [18; 74; 82; 145; 157].

В литературе обсуждаются особенности АГ у больных с СД 2 типа. Точки зрения по этому вопросу достаточно неоднородны. Ряд специалистов указывает на то, что характер АГ у таких лиц в целом близок к таковому у людей без диабета и каких-либо специальных особенностей не имеет. В то же время, другие исследователи указывают на целый ряд аспектов, которые могут отличать больных с АГ в сочетании с СД 2 типа от общей популяции лиц с АГ. К числу таких, более характерных для комбинации АГ с СД 2 типа, особенностей могут быть отнесены склонность к солечувствительности (в силу чего АГ чаще приобретает характер «объем-зависимой»), более высокая частота нарушений циркадного ритма АД (с увеличением удельного веса категорий «non-dipper» и «night-peaker»), изолированной систолической АГ, резистентной АГ, сочетания с альбуминурией, эпизодов ортостатической гипотонии [19; 40; 45; 64; 194; 196]. Все эти особенности рассматриваются сейчас как самостоятельные дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска. Кроме того, их наличие может оказывать влияние на выбор тактики лечения АГ. Так, например, при объем-зависимом характере АГ более оправданным является использование тиазидоподобных диуретиков, а у лиц с альбуминурией для ренопротекции первоочередное место занимают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны [14; 65; 92; 101; 107]. Рассмотрим эти возможные особенности АГ при СД 2 типа более подробно.

Более высокая солечувствительность считается присущей ряду категорий больных с АГ, включая пожилых, имеющих диабет, ожирение, сниженную функцию почек, низкую активность ренина плазмы [29; 37; 40; 64; 116; 240]. Также отмечают повышенную солечувствительность у лиц афроамериканской

расы [129]. Механизм более высокой солечувствительности у лиц с СД 2 типа остается недостаточно ясным. Солечувствительность может быть генетически обусловленной и связанной с наследственным уменьшением количества функционирующих нефронов (их в норме около 1 миллиона в каждой из почек), что приводит к снижению способности почек к выведению натрия и воды [40; 64; 109]. АД у таких лиц демонстрирует значительно более высокую склонность к повышению при употреблении избыточных количеств поваренной соли и воды; АГ в таких случаях хорошо реагирует на диетическое уменьшение потребления соли, а также на прием диуретиков [55; 65; 148; 181]. В случае с СД 2 типа среди диуретиков обычно предпочтительными являются тиазидоподобные (индапамид, хлорталидон) в силу их метаболической нейтральности и достаточно выраженных органопротекторных свойств [63; 101]. Тиазидные препараты (такие как гидрохлортиазид) менее желательны ввиду возможного неблагоприятного эффекта на гликемический профиль (хотя международные эксперты считают их применение возможным и при диабете, если отсутствуют тиазидоподобные препараты) [55; 83; 101]. При сниженной функции почек (особенно с уровнем СКФ < 30-60 мл/мин) в качестве компонента гипотензивного лечения из диуретических препаратов рекомендуются петлевые диуретики [15]. Для лиц с АГ и СД 2 типа, с учетом их возможной более высокой солечувствительности, перспективным лечебным подходом может явиться новый класс сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) [220; 221; 223]. Этот класс лекарственных средств в нескольких крупных РКИ продемонстрировал многообразные органопротекторные свойства и способность улучшать сердечно-сосудистый и почечный прогноз у больных с СД 2 типа (в особенности при ХСН и диабетической нефропатии) [20; 220; 221; 223; 227]. Серьезным преимуществом этих препаратов у рассматриваемой здесь категории больных с АГ и СД 2 типа является их способность к увеличению выведения натрия, благодаря чему они оказывают и значимый

гипотензивный эффект [211]. На механизме этого действия иНГЛТ-2 считаем целесообразным остановиться.

Препараты этого класса воздействуют на натрий-глюкозный ко-транспортер-2, являющийся транспортным протеином глюкозы, расположенным в начальной части проксимальных канальцев нефрона; он отвечает за реабсорбцию 80-90% глюкозы из первичной мочи [220]. Глюкоза переносится через мембрану клеток канальцев из просвета канальца с использованием градиента натрия. Увеличение диуреза при использовании иНГЛТ-2 связывают с осмотическим эффектом глюкозурии и натрийуреза [83; 211; 220; 221; 223; 227]. Некоторые авторы считают это влияние препаратов настолько существенным, что отводят ему одно из наиболее важных мест среди благоприятных механизмов иНГЛТ-2 при ХСН [20; 231]. Показано, что иНГЛТ-2 могут потенцировать эффекты петлевых диуретиков при ХСН [227]. Имеются предположения, что применение иНГЛТ-2 ассоциировано с менее выраженной (в сравнении с петлевыми и тиазидовыми диуретиками) степенью рефлекторной нейрогуморальной активации. С натрийуретическим и диуретическим эффектом препаратов этого класса связывают развитие гипотензивного эффекта при их применении [20; 211; 221; 223]. Выраженность этого эффекта иНГЛТ-2 достаточно отчетлива (она сравнима с таковой у тиазидовых диуретиков, бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, по некоторым данным, даже превосходит ее) [20; 227; 233]. И если в действующие в настоящее время рекомендации по лечению АГ иНГЛТ-2 в качестве гипотензивного препарата пока не вошли, то подобные предложения в целом ряде сообщений авторитетными специалистами уже сделаны [142; 211; 221; 223]. Отметим здесь, что этот класс лекарственных средств уже включен в обновленные рекомендации по лечению не только СД 2 типа, но и ХСН с низкой, промежуточной и сохранной фракцией выброса ЛЖ (как с диабетом, так и без него), а также с ХБП (включая как диабетическую нефропатию, так и недиабетические гломерулопатии) [91; 142; 163; 233]. В завершение рассмотрения возможностей иНГЛТ-2 отметим также их многообразные

дополнительные органопротекторные и плейотропные эффекты, к которым относят противовоспалительные, снижение оксидативного стресса и симпатического тонуса, улучшение вазодилатации, улучшение метаболизма энергии в миокарде, замедление ремоделирования сердца, уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, снижение урикемии, улучшение аутофагии и лизосомальной деградации, уменьшение массы тела [72; 83; 190; 211; 220].

Второй рассматриваемой здесь возможной особенностью АГ при СД 2 типа является более высокая частота нарушений циркадного ритма АД. В норме при амбулаторном мониторинге АД (АМАД) его цифры являются более высокими в дневное время, в то время как ночью регистрируется их снижение на 10-20% в сравнении с дневными (вариант «dipper») [6; 119]. Менее выраженное снижение АД ночью (на < 10% от дневных величин) обозначается как «non-dipper», а повышение ночных значений АД в сравнении с дневными определяется термином «night-peaker» [119]. Два последних варианта циркадного ритма АД считаются патологическими. По данным некоторых работ, они чаще выявляются у больных с АГ и СД 2 типа, чем при АГ без диабета, в других сообщениях мнение о связи патологических циркадных ритмов АД с СД 2 типа подтверждения не находит [58; 102; 110; 119]. Известно, что нарушения циркадного ритма АД ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистой смертности независимо от пола, возраста, индекса массы тела, курения, а также наличия сердечно-сосудистых нарушений ранее [19; 119; 236]. Ночные уровни АД в нескольких эпидемиологических исследованиях оказывались более надежными предикторами общей смертности при АГ, чем дневные величины АД, а также данные измерения АД в кабинете врача. Причины более частого выявления патологических циркадных ритмов АД у лиц с АГ и СД 2 типа в сравнении с больными с АГ без диабета остаются недостаточно изученными [19; 54; 58; 119].

Следующей обсуждаемой особенностью АГ при СД 2 типа является резистентная АГ (РАГ). Этим понятием обозначают случаи, когда уровни АД

удерживаются выше целевых, несмотря на то, что пациент придерживается рекомендаций по изменению стиля жизни (в т. ч. по ограничению поваренной соли); принимает 3 класса хорошо сочетающихся между собой антигипертензивных препаратов в полных дозах; один из этих 3-х классов препаратов является диуретиком [77; 79; 130; 212]. Распространенность резистентной АГ среди всех лиц с АГ (по данным некоторых регистров США) достигает около 9% [212]. Причины РАГ многообразны и включают низкую приверженность больного к врачебным рекомендациям, наличие симптоматических АГ (например, ренопаренхиматозных, реноваскулярных, эндокринных и др.) [89; 172]; более часто в сравнении с другими популяциями больных с АГ, РАГ развивается у лиц с ожирением, у пожилых, а также, возможно, и при СД 2 типа [79; 199; 212]. Механизмы более высокой частоты резистентности АГ к лечению при диабете не вполне выяснены, активно обсуждается роль эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности [25; 79; 130; 212; 240]. Для преодоления резистентности АГ к лечению рекомендуют тщательное изучение приверженности больного к лечению с соответствующей коррекцией в случае необходимости, исключение симптоматического характера АГ (при наличии субклинического гиперальдостеронизма важную роль отводят применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как спиронолактон или эплеренон) [164; 172; 188; 204]; более широко используют четырех-, пяти- и более компонентные схемы лечения (например, включающие блокатор кальциевых каналов, тиазидовый или тиазидоподобный диуретик, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или сартан, антагонист минералокортикоидных рецепторов, возможно, в сочетании с препаратом центрального действия, бета-адреноблокатором, альфа-адреноблокатором и др.) [5; 7; 167; 206]. Место сложных многокомпонентных комбинаций гипотензивных средств у таких больных, их полезность и безопасность достаточно сложно оценить. В последнее время в лечении РАГ ограниченное применение находят инвазивные лечебные процедуры

(катетерная почечная денервация; имплантация устройств, активирующих каротидные адренорецепторы и др.) [212].

С учетом важного места, которое сейчас отводится в развитии РАГ скрытому гиперальдостеронизму, а в преодолении резистентности АГ к лечению – назначению антагонистов минералокортикоидных рецепторов, кратко рассмотрим возможности их использования при АГ, в т. ч. у лиц с СД 2 типа [89; 164; 204]. Эти препараты до недавнего времени применялись главным образом в лечении лиц с ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ и у постинфарктных больных [133; 163; 174]. Сейчас они все более широко востребованы в комплексной терапии АГ в качестве четвертого препарата (в добавление к традиционным «тройным» комбинациям, составленным из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента или сартана, тиазидного / тиазидоподобного диуретика и блокатора кальциевых каналов) [92; 102; 152; 167]. Спиринолактон является неселективным представителем этого класса, в лечении АГ находит применение главным образом в невысоких «субдиуретических» дозах – 25-50 мг/сут. Благодаря использованию столь небольших дозировок, ассоциированные с его применением такие побочные эффекты, как гинекомастия, снижение либидо и дисменорея развиваются достаточно редко [146; 180]. Препараты этого класса эффективно снижают АД как при комбинированном применении с препаратами других классов, так и в виде монотерапии, при этом более высокую гипотензивную эффективность отмечают у спинолактона в сравнении с эплереноном [92; 195]. В недавнем исследовании PATHWAY-2 (335 больных, из них 46 с СД 2 типа) спинолактон в дозе 25-50 мг/сут, добавленный к трехкомпонентной комбинированной гипотензивной терапии с использованием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (или сартана), блокатора кальциевых каналов и диуретика, по сравнению с доксазонином и бисопрололом показал более выраженную гипотензивную эффективность при отсутствии случаев развития гинекомастии, гиперкалиемии и снижения функции почек [121; 152]. У лиц с СД 2 типа его гипотензивная эффективность и переносимость оказались

сравнимыми с таковыми у больных без диабета [24; 31; 38]. Органопротективный эффект спиронолактона связывают с регрессом гипертрофии ЛЖ, антифибротическими влияниями на миокард и, возможно, сосудистую стенку, а также с уменьшением микроальбуминурии [12; 72; 107; 208].

Еще один вариант АГ при СД 2 типа – это изолированная систолическая АГ (ИСАГ). Этим понятием обозначают ситуацию, когда имеется повышение уровней САД  $> 140$  мм рт. ст. при отсутствии повышения ДАД, величины которого составляют  $< 90$  мм рт. ст [146; 232]. Большинство мировых экспертов ИСАГ рассматривается как обособленное патологическое состояние, в значительной степени присущее пожилым, и связанное с уменьшением податливости стенки артерий [51; 111; 166; 192; 232]. Повышение САД является важным патофизиологическим фактором, способствующим развитию гипертрофии ЛЖ; снижение ДАД может приводить к ухудшению коронарного кровотока [111; 162]. Распространенность ИСАГ увеличивается с возрастом; у пожилых лиц это – наиболее частая форма АГ (по оценкам западных специалистов, может составлять до 80-90% всех случаев АГ среди лиц в возрасте 65 лет и старше) [166; 192; 232]. У пожилых лиц наличие ИСАГ сопряжено с более значимым увеличением степени сердечно-сосудистого риска, чем наличие систоло-диастолической АГ (при сравнимых величинах САД) [111; 166; 192; 239]. Для оценки степени дополнительного сердечно-сосудистого риска при ИСАГ рекомендуют использовать те же уровни САД, те же обозначения факторов риска, поражений органов-мишеней и сопутствующих заболеваний, что и при систоло-диастолической АГ [95; 239]. При этом эксперты отмечают, что особенно низкие уровни ДАД (60-70 мм рт. ст. и ниже) ассоциированы с дополнительным повышением риска [95; 114; 228]. В лечении лиц с ИСАГ используют стандартные классы гипотензивных средств, некоторое предпочтение при этом отдают диуретикам и блокаторам кальциевых каналов [63; 166; 232].

Вопрос о взаимосвязи ИСАГ и СД 2 типа недостаточно изучен, это касается как эпидемиологии, так и аспектов патогенеза, и особенностей лечебных подходов. Учитывая, что многие больные с СД 2 типа относятся к старшим возрастным группам, естественно ожидать весьма высокую распространенность у них именно этого варианта АГ, хотя надежные эпидемиологические данные на этот счет не представлены. Поскольку в развитии ИСАГ ведущая роль отводится ассоциированному с возрастом повышению жесткости стенки аорты и крупных артерий, весьма существенными являются данные о том, что дополнительно увеличивать жесткость сосудистой стенки могут присущие диабету метаболические нарушения [12; 51; 111; 112; 149; 196]. Важную роль при этом отводят эндотелиальной дисфункции, активации локальных и системных провоспалительных и профибротических механизмов, которые взаимосвязаны с инсулинорезистентностью, глюкозотоксичностью, липотоксичностью и накоплению в тканях конечных продуктов гликирования [3; 57; 149; 177; 200; 244]. Уменьшению эластичности и демпфирующих свойств сосудистой стенки способствуют также сопряженные с СД 2 типа более раннее развитие и более быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений сосудистой стенки [22; 51; 61; 103; 149]. Обусловленное повышенной жесткостью стенки сосудов увеличение систолической скорости кровотока с повышением САД и снижением ДАД (из-за уменьшения ее «пружинящих» возможностей) приводит к увеличению пульсового АД, усилению механической нагрузки на стенку сосудов с повышением «срезающей силы» («shear stress») [22; 144; 149; 222; 238]. Все это дополнительно увеличивает темп прогрессирования сосудистых поражений и способствует дальнейшему нарастанию сердечно-сосудистого риска. Примечательно, что при СД 2 типа развитие ИСАГ происходит в более молодом возрасте в сравнении с лицами без диабета [8; 17; 31; 83]. В то же время, следует признать, что у лиц среднего возраста с СД 2 типа АГ чаще относится к систоло-диастолическому типу (при котором повышены цифры как САД, так и ДАД) [17; 60; 78; 178; 184].

С учетом недостаточной изученности проблемы связи ИСАГ с СД 2 типа в целом, естественным является и дефицит литературных данных по вопросам особенностей лечебной тактики при их сочетании. По данным РКИ SHEP, ADVANCE, ACCORD, эксперты международных и отечественных рекомендаций для лиц с ИСАГ целевыми значениями САД считают, как и для АГ в целом, значения 130-139 мм рт. ст., при этом оговариваются, что этих значений следует достигать постепенно, с аккуратным титрованием дозирования гипотензивных препаратов и обязательным учетом самочувствия этого нередко уязвимого пожилого контингента (особенно в отношении создания дефицита церебрального и коронарного кровотока в случае небережного и чрезмерного снижения САД) [125; 138; 179; 194; 237]. При этом ряд экспертов считает, что для лиц, которые плохо переносят (из-за головокружения, вялости, шаткости, ухудшения ментальных функций) снижение АД к столь низким величинам, более приемлемыми являются значения САД 140-149 мм рт. ст. [5; 11; 56; 120; 138]. Некоторые авторы полагают, что при достаточно удовлетворительной переносимости у лиц с ИСАГ при наличии СД 2 типа и сопутствующей диабетической нефропатии более значимый ренопротекторный эффект может быть достигнут при поддержании САД в пределах 120-129 мм рт. ст. [69; 110; 138; 190]. Среди гипотензивных средств у таких больных могут использоваться различные классы препаратов, определенное преимущество могут иметь сартаны, блокаторы кальциевых каналов (в первую очередь, дигидропиридиновые), тиазидоподобные диуретики [55; 63; 65; 69; 96; 101]. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов (таких как спиронолактон) при ИСАГ у лиц с СД 2 типа остается неопределенным.

Обсуждая возможности лечения ИСАГ (в особенности у лиц с СД 2 типа), отдельно следует остановиться на рассмотрении препарата центрального действия моксонидина. Он является агонистом имидазолиновых I<sub>1</sub>-рецепторов, расположенных в nucleus reticularis бульбарного вазомоторного центра; моксонидину также присуще небольшое альфа-2-адреноблокирующее действие [191; 235]. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы, моксонидин

снижает центральный симпатический тонус, тем самым уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и способствует снижению АД [235]. Препарат также оказывает целый ряд ценных эффектов на метаболизм глюкозы, что в особенности важно при диабете [49; 78; 235]. Так, он может увеличивать высвобождение инсулина бета-клетками островкового аппарата поджелудочной железы, усиливать доставку глюкозы и инсулина к скелетным мышцам, повышать активность трансмембранных переносчиков глюкозы [8; 24; 49; 83]. Все эти эффекты обеспечивают препарату возможность вызывать умеренное дозо-зависимое снижение уровней гликемии натощак, а также повышение инсулиночувствительности [49; 157]. На липидный профиль препарат влияния не оказывает. Гипотензивное действие моксонидина сравнимо с таковым у основных классов гипотензивных препаратов. Стандартные дозы в лечении АГ составляют 0,2-0,6 мг/сут, обычно достаточным считают однократное в течение суток применение [49; 59; 235]. Следует отметить, что в процессе проведения крупных исследований с моксонидином этот препарат постигла досадная неудача, возможно, связанная с чересчур вольным подходом к планированию протокола его применения. В 2003 г. в РКИ МОХСОН (4533 больных) моксонидин попытались применить у довольно непростой категории больных с ХСН II-IV функциональных классов (с низкой фракцией ЛЖ), без АГ, в огромной дозе 3 г/сут. (т. е. аналог 15 стандартных таблеток, правда, в форме с пролонгированным высвобождением). Использование препарата в таких необычно высоких дозах привело к повышению сердечно-сосудистого риска, ввиду чего исследование было преждевременно прекращено [242]. Это привело в последующем к снижению популярности препарата; международными экспертами он сейчас признается лишь в качестве одного из вспомогательных гипотензивных средств [5; 46; 59; 146]. Он находит применение в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения (нередко как 4-5-й препарат) у лиц с СД 2 типа, метаболическим синдромом, при сниженной функции почек, резистентной АГ, ИСАГ у пожилых, постменопаузальной АГ [114; 130].

Моксонидин имеет удовлетворительный профиль переносимости, в отличие от родственного ему клонидина, не вызывает седативного эффекта, а также синдромов отмены или рикошета [158]. При его применении отмечается значимый регресс гипертрофии ЛЖ, уменьшается выраженность эндотелиальной дисфункции и альбуминурии [191]. Возможности его сочетания при АГ с СД 2 типа с сартанами, иНГЛТ-2 и спиронолактоном требуют дополнительного изучения.

Альбуминурия, как маркер почечного поражения, при АГ в сочетании с СД 2 типа выявляется чаще, чем при АГ без диабета [108; 124; 126; 127]. В настоящее время термин «микроальбуминурия» считается устаревшим, и в нефрологической литературе заменен на понятие «альбуминурия», хотя на практике первый из них еще продолжает использоваться. Наиболее часто альбуминурия у обсуждаемой категории больных является проявлением специфического для диабета поражения почек – диабетической нефропатии (с преимущественным вовлечением клубочков в виде нодулярного гломерулосклероза) [15; 140; 216]. Клинические проявления диабетической нефропатии чаще развиваются через 10-15 лет от начала диабета (этот момент у лиц с СД 2 типа обычно затруднительно определить, поэтому в реальных условиях этот отрезок времени может быть существенно меньше) [35; 140; 216; 230]. У лиц с СД 2 типа альбуминурия как проявление диабетической нефропатии определяется в 14-20% случаев, нередко предшествует развитию АГ [67; 108; 126; 128; 155]. Примечательно, что у лиц с СД 2 типа альбуминурия при использовании современных эффективных ренопротекторных подходов на начальных этапах развития может быть обратимой [39; 141; 190; 198].

Диабетическая нефропатия является в развитых странах мира ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности, а среди больных на диализном лечении ее удельный вес достигает 40% [15; 35; 140]. Важнейшим фактором прогрессирования поражения почек при СД 2 типа является АГ. Повышенные цифры АД способствуют как нарастанию альбуминурии, так ее переходу к явной протеинурии ( $> 0,3$  и далее  $> 1,0$  г/сут,

возможно – с развитием нефротического синдрома, постепенным снижением функции почек) [15; 126; 127]. Эффективное лечение АГ у больных с СД 2 типа рассматривается как кардинальный подход к ренопротекции, обеспечивающий снижение скорости почечного поражения как на наиболее ранних этапах развития, так и на развернутой стадии, а также на этапе снижения почечной функции [72; 190]. При этом среди гипотензивных классов лекарственных средств наиболее весомым объемом данных «доказательной медицины» обладают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны [100]. Применение этих препаратов у лиц с диабетической нефропатией регламентировано современными рекомендациями нефрологов и эндокринологов, предусматривающими процесс титрования доз при тщательном контроле уровней калия и креатинина сыворотки крови. Между собой эти классы препаратов не комбинируют [14; 33; 141; 151]. Среди лекарственных средств выбора в пределах этих классов блокаторов ренин-ангиотензиновой системы одну из наиболее серьезных позиций занимает представитель сартанов – лосартан [100; 165]. Для него в целом ряде представительных РКИ (RENAAL, OPTIMAAL, HEAAL) продемонстрированы благоприятные почечные и сердечно-сосудистые эффекты, в т. ч. при диабетической нефропатии – с уменьшением протеинурии, снижением скорости удвоения креатинина крови и уменьшением риска формирования терминальной стадии почечной недостаточности [165; 216; 236]. Лосартан считается одним из наиболее изученных представителей своего класса при диабетической нефропатии, на отечественном фармацевтическом рынке представлен несколькими качественными генериками, ввиду чего достаточно доступен, удовлетворительно переносится, известен практикующим клиницистам и широко используется в лечебной практике. Его применение в комплексном лечении больных с АГ в сочетании с СД 2 типа весьма оправдано, поскольку объединяет ценные эффекты по вазо- и кардиопротекции с доказанными ренопротекторными свойствами [4; 14; 32; 85; 110; 165]. В то же время,

возможности его комбинаций с другими применяемыми у лиц с АГ и СД 2 типа препаратами (включая классы иНГЛТ-2, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, агонисты имидазолиновых рецепторов и др.) исследованы недостаточно.

Здесь считаем важным кратко коснуться вопроса о том, следует ли назначать гипотензивные препараты и, в частности, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы тем больным с СД 2 типа, которые не имеют ни АГ, ни документированных атеросклеротических сердечно-сосудистых и почечных поражений. Некоторое время тому назад большинство авторов указывали на целесообразность использования этих лекарственных средств в невысоких дозах и у таких больных – с целью обеспечения ранней органопротекции. В настоящее время в РКИ показано, что дополнительного кардио- и ренопротекторного эффекта от такой тактики получить не удастся, но возможно даже некоторое ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, ввиду чего в рекомендациях 2022 г. указывается, что для этого контингента рутинное применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, а также других гипотензивных средств не является целесообразным [14; 122; 131].

И наконец, еще одной особенностью лиц с АГ, имеющих сопутствующий СД 2 типа, является более высокая склонность к развитию эпизодов ортостатической гипотонии [183; 194; 202]. Этим понятием обозначают эпизоды быстрого снижения САД на  $\geq 20$  мм рт.ст. или ДАД на  $\geq 10$  мм рт.ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение из положения сидя или лежа; часто также присутствует компенсаторная тахикардия [86; 202]. Распространенность ортостатической гипотонии увеличивается с возрастом; среди пожилых она может достигать 5-30% [11; 66; 194]. Ортостатическая гипотония ассоциирована с повышенным риском падений и переломов [194; 202; 226].

При быстром вставании примерно 10% объема циркулирующей крови переходит из верхней части организма в сосуды нижней части тела. В норме отсутствие снижения АД достигается активацией нейрогуморальных систем и

изменением функции барорецепторов. С возрастом степень выраженности такой активации уменьшается, что приводит к снижению АД при вставании [11; 86]. Прогрессирующая ортостатическая гипотония у пожилых характеризуется медленным снижением САД при вставании (и компенсаторным увеличением частоты сердечных сокращений) [11; 213]. Симптомы обычно возникают не сразу после вставания, но через несколько минут. Среди больных с СД 2 типа эпизоды ортостатической гипотонии могут отмечаться чаще, чем у лиц без диабета [115; 134]. Их развитию способствуют присущая диабету вегетативная (автономная) нейропатия, синдром барорефлекторной несостоятельности, связанный с пожилым возрастом, а также возможная гиповолемия (при диарее, рвоте, кровопотере, приеме диуретиков) [1; 93; 105; 118; 139; 225]. Нередко эпизоды ортостатической гипотонии сочетаются с гипотонией после еды (пост-прандиальной), связанной с повышением кровенаполнения органов пищеварения (обычно в течение 2-3 часов после обильного приема пищи, особенно с алкоголем) [83; 117; 201]. Это – классический механизм ишемических мозговых инсультов (например, больной вечером пришел с работы, плотно поел, лег отдохнуть, при вставании – гипотония, вследствие как ортостатического, так и пост-прандиального механизмов, церебральная гипоперфузия, инсульт) [75; 162; 175; 201; 202].

Клинические проявления ортостатической гипотонии включают связанные с быстрым вставанием эпизоды головокружения, слабости, одышки, боли в грудной клетке, нарушения зрения; гипотония усиливается в тепле и при длительном стоянии [86; 183; 202]. Нередки синкопальные состояния (в т. ч. после длительного сидения – например, при длительной поездке в машине примерно 500-1000 мл крови перераспределяется к нижним конечностям, что при вставании обуславливает повышение риска синкопа), падения, переломы [11; 16; 226]. Показано, что наличие эпизодов ортостатической гипотонии ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности [42; 86; 114]. Среди рекомендуемых подходов, направленных на снижение риска развития подобных эпизодов – отказ от приема гипотензивных препаратов,

способствующих ортостатическим реакциям (таких как тиазидные диуретики, альфа-адреноблокаторы, прямые вазодилататоры), увеличение употребления жидкости, ношение компрессионных чулок, избегание быстрых переходов из горизонтального положения тела в вертикальное, избегание переедания, жары, горячих ванн и душей, значительного напряжения (натуживания) [65; 86; 183; 202]. Медикаментозные препараты, применяемые для этой цели, у лиц с СД 2 типа могут включать препараты альфа-липоевой кислоты, реже - минералокортикоид флудрокортизон, аналог вазопрессина десмопрессин, симпатомиметик мидодрин, ингибитор холинэстеразы пиридостигмин [113; 153; 224]. Имеются данные о возможном уменьшении ортостатических реакций при использовании гипотензивного средства центрального действия клонидина, но эта информация требует дополнительного подтверждения [158].

В завершение изложения настоящего обзора литературы может быть сделано следующее обобщение представленного материала. АГ является важнейшим фактором сердечно-сосудистого и почечного риска как в общей популяции, так в особенности среди больных с СД 2 типа [5; 8; 31; 110; 137]. В свою очередь, СД 2 типа представляет собой основу развития многообразных макро- и микрососудистых осложнений; он является самостоятельным и независимым фактором сердечно-сосудистого риска [2; 51; 67; 97; 109; 136; 218]. АГ и диабет часто сосуществуют, нередко имеют общие черты патогенеза и взаимно утяжеляют течение друг друга [169]. В лечении больных с АГ и СД 2 типа большое значение имеет соблюдение рекомендаций по изменениям образа жизни, включая здоровый рацион, ограничение поваренной соли, дозированные физические нагрузки, снижение избыточной массы тела, отказ от курения, уменьшение употребления алкоголя [23; 94; 106; 159]. Наиболее частыми целевыми уровнями АД для такой категории больных являются уровни 130-139 / 80-89 мм рт. ст., целевыми значениями HbA1C – 6,5-7,0% [47; 74; 92; 120; 138; 184]. Данные литературы относительно особенностей течения АГ и тактики гипотензивного лечения при сочетании АГ и СД 2 типа в значительной степени противоречивы. Ряд специалистов указывает на то, что

характер АГ у таких лиц в целом близок к таковому у людей без диабета и каких-либо специальных особенностей не имеет [178]. В то же время, другие исследователи указывают на целый ряд аспектов, которые отличают больных с АГ в сочетании с СД 2 типа от общей популяции лиц с АГ, а именно (1) склонность к солечувствительности (в силу чего АГ чаще приобретает характер «объем-зависимой») [40; 45], (2) более высокая частота нарушений циркадного ритма АД (с увеличением удельного веса категорий «non-dipper» и «night-reaker») [119], (3) повышение удельного веса ИСАГ и РАГ, (4) сочетание с альбуминурией, (5) эпизоды ортостатической гипотонии [130; 194; 198; 232]. Если мнение о доминирующем месте блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны, при АГ с СД 2 типа является вполне устоявшимся [14; 151], то возможности использования у этих больных других классов лекарственных средств, включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов, агонисты имидазолиновых рецепторов, а также иНГЛТ-2, требуют дополнительного изучения.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Методы исследования

Проспективное наблюдение средней продолжительностью  $12,7 \pm 7,2$  месяца в настоящем исследовании за период с 2017 г. по 2022 г. охватывало 139 больных. У всех имела место артериальная гипертония (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Средний возраст больных составил  $73,9 \pm 11,7$  года, среди них было 64 (46,0%) мужчин и 75 (54,0%) женщин. Контрольная группа включала 35 практически здоровых лиц (15 мужчин и 20 женщин в возрасте  $72,7 \pm 12,4$  года).

Диагностику АГ, выделение ее степеней и стадий, а также установление целевых величин артериального давления (АД) в ходе гипотензивного лечения проводили в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества и Европейского Общества Кардиологов [88; 92; 146]. Во всех случаях с помощью общепринятых методов исследования исключали симптоматический характер АГ. Основываясь на рекомендациях отечественных и международных экспертов, среди лиц с АГ выделяли вариант изолированной систолической АГ (ИСАГ), при которой уровни систолического артериального давления (САД) при измерении в кабинете врача превышали 140 мм рт. ст., а значения диастолического АД (ДАД) были менее 90 мм рт.ст.; а также систоло-диастолической АГ, при которой величины САД были  $>140$  мм рт. ст., а показатели ДАД –  $>90$  мм рт. ст. [146; 212; 232]. Наличие резистентной АГ (РАГ) определяли в случаях, если у больного несмотря на адекватное изменение образа жизни (включая ограничение поваренной соли) и прием трех классов гипотензивных средств (обычно сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы, блокатора кальциевых каналов и тиазидо-подобного диуретика, в средних рекомендуемых дозах), не удавалось достичь целевых уровней АД [77; 79; 130; 212].

Наличие СД 2 типа, определение его микрососудистых осложнений устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов [2; 82].

У всех больных с АГ и СД 2 типа, а также у лиц контрольной группы проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования. При этом забор венозной крови выполняли натощак, т. е. не менее чем после 12 часов без приема пищи. Больным рекомендовали избегать значительных физических и эмоциональных нагрузок в течение 12 часов и воздерживаться от курения в течение 3 часов до забора крови. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1C), общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, креатинина и мочевой кислоты оценивали фотометрически с помощью анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборов производства Россия и Молдова. Подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполняли с использованием формулы Кокрофт-Гоулт [148].

Проводили иммуноферментные исследования, для чего образцы крови после ее забора хранили при температуре ниже минус 20°C в течение не более 6 месяцев, не допуская повторного размораживания. Содержание инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли – альфа (TNF-α) и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Уровни альдостерона в плазме определяли с помощью наборов Aldosterone ELISA, Канада. При проведении иммуноферментных исследований использовали оборудование производства Sanofi Pasteur, Франция (промыватель-вошер, спектрофотометр, термостат-шейкер). Уровни вч-СРБ, IL-6, TNF-α, цистатина С и альдостерона оценивали у 84 больных с АГ и СД 2 типа и у 32 лиц контрольной группы.

Для оценки индексов базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток поджелудочной железы (глюкозотоксичности) использовали метод НОМА (homeostasis model assessment), при этом подсчитывали индексы НОМА-IR и НОМА-B. Применяли следующие уравнения: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/л) x 22,5; НОМА-B = 20 x инсулин натощак (мкЕд/л) / (глюкоза натощак (ммоль/л) – 3,5) [243].

Специальное внимание уделяли оценке уровней АД. Определение АД в кабинете врача выполняли с соблюдением стандартных требований при использовании тонометра OMRON HEM-907 (Япония). Кроме величин САД и ДАД определяли также пульсовое АД (как разницу между САД и ДАД) и среднее АД (которое подсчитывали как ДАД + 1/3 пульсового АД) [44; 88]. В ходе наблюдения всем больным рекомендовали проведение регулярного самоконтроля АД (не реже 3-4 дней в неделю, с 2-3 кратным измерением утром и вечером с разрывом между измерениями 1-2 минуты, в положении сидя и записью в дневник наименьшей из полученных величин АД) [5; 7; 19; 180].

У всех больных (в т. ч. у 96 – двукратно, в начале и в конце исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов), а также у лиц контрольной группы проводили амбулаторное мониторирование АД (АМАД) с использованием систем Кардиотехника-04-АД-3М и Кардиотехника-4000-АД (обе – «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург, Россия). Оценку полученных при АМАД данных выполняли в соответствии со стандартными требованиями, при этом определяли величины среднедневного и средненочного САД и ДАД, показателей вариабельности АД, индексов времени АГ, пульсового АД, утреннего подъема САД и ДАД и его скорости. Кроме того, определяли степень ночного снижения АД (суточный индекс, под которым понимали степень снижения САД и ДАД ночью). В соответствии с уровнем этого показателя, с учетом рекомендаций [180; 195], больных подразделяли на 4 категории: «dipper» – с нормальным снижением АД ночью (суточный индекс в пределах 10-20%), «non-dipper» – недостаточное ночное снижение АД (суточный индекс от 0 до 10), «over-dipper» – чрезмерное

снижение АД ночью (суточный индекс > 20%), «night-peaker» – гипертония в ночное время (суточный индекс < 0) [19; 54; 58; 119, 196].

Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (аппараты «Юкард 200», Украина; Heart mirror ИКО, Венгрия).

Для оценки структурно-функциональных особенностей сердца всем больным выполняли эхокардиографическое исследование, использовали ультразвуковые аппараты «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай), «Vivid 3» (General Electric, Израиль) с фазированными секторными датчиками 2-5 мГц, с проведением двухмерных и доплерографических исследований в соответствии со стандартными требованиями. Измеряли конечно-систолические и конечно-диастолические размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ), подсчитывали индексированные значения объемов ЛЖ на площадь поверхности тела.

Массу миокарда ЛЖ подсчитывали на основании подхода Devereux R.V. et al. как  $0,8 * \{1,04 * [(КДР \text{ ЛЖ} + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - КДР \text{ ЛЖ}^3]\} + 0,6$ ; полученные значения индексировали на площадь поверхности тела (в этой формуле КДР – конечно-диастолический размер; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки) [70; 143; 161]. Измеряли размеры левого предсердия, корня аорты, подсчитывали ударный и минутный объемы, определяли сердечный индекс и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. С помощью импульсно-волновой доплерографии изучали особенности диастолического наполнения ЛЖ с определением показателей трансмитрального кровотока (пиковых скоростей раннего – Е и позднего – А потоков, их соотношения, времени изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT, времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ – DT) [70; 161].

Особое внимание обращали на выявление гипертрофии ЛЖ и установление ее особенностей. На основании рекомендаций Европейского Общества Кардиологов наличие умеренной и выраженной гипертрофии ЛЖ устанавливали при значениях индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ 131–140

г/м<sup>2</sup> и более 140 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 101–110 г/м<sup>2</sup> и более 110 г/м<sup>2</sup> у женщин [146]. Для выделения геометрических моделей гипертрофии ЛЖ показатель, обозначаемый как относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ, подсчитывали по формуле  $ОТС\ ЛЖ = 2 \times (ТЗСЛЖ) / КДР\ ЛЖ$  [161]. Нормальными значениями ОТС ЛЖ считали величины 0,32 – 0,42 независимо от пола [70; 161]. При повышенных уровнях ИММЛЖ и повышенных величинах ОТС ЛЖ (т. е. > 0,42) констатировали наличие концентрической гипертрофии ЛЖ; при повышенных уровнях ИММЛЖ и сниженных или нормальных величинах ОТС ЛЖ (т. е. ≤ 0,42) устанавливали присутствие эксцентрической гипертрофии ЛЖ; случае нормальных значений ИММЛЖ и повышенных уровнях ОТС ЛЖ говорили о концентрическом ремоделировании ЛЖ [70; 132; 161].

Наличие дилатации ЛЖ устанавливали при значениях его КДР ≥ 60 мм, дилатации левого предсердия при значениях индекса его объема ≥ 34 мл/м<sup>2</sup> [70; 132; 161; Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по уровням его фракции выброса, измеренным модифицированным методом Симпсона [161; 163]. Среди вариантов диастолической дисфункции выделяли следующие ее типы: 1 тип – с нарушением расслабления ( $E/A < 1$ ,  $IVRT > 100$  мс,  $DT > 220$  мс); 2 тип – псевдонормальный ( $E/A = 1 - 2$ ,  $IVRT = 60 - 100$  мс,  $DT = 150 - 220$  мс); 3 тип – рестриктивный ( $E/A > 2$ ,  $IVRT < 60$  мс,  $DT < 150$  мс) [70; 161].

У всех больных выполняли ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (аппараты «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай), «Vivid 3» (General Electric, Израиль), «LOGIQ V2» (General Electric, США с датчиком 8-13 МГц)). Определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, измеряли атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях, оценивали пиковую систолическую скорость и минимальную диастолическую скорость кровотока в общей сонной артерии и внутренней сонной артериях (соответственно  $V_{max}\ OCA$ ,  $V_{max}\ BSA$ ,  $V_{min}\ BSA$ ), среднюю по времени максимальную скорость кровотока ( $TAMAX\ BSA$ ), в соответствии с общепринятыми методиками подсчитывали индекс резистивности (ИР) и пульсативный индекс (ПИ) [111; 112]. У 116 больных

проводили тест с реактивной гиперемией. Эту пробу осуществляли утром при положении больного лежа на спине, в тихом помещении с температурой воздуха 20-22°C. В течение суток до этого исследования не рекомендовали обильные приемы пищи, курение, употребление кофе и крепкого чая, выраженные физические нагрузки. Спустя 10 минут отдыха производили измерение исходного АД, а также диаметра плечевой артерии и ИР с помощью доплерографии. Изображение плечевой артерии оценивали в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Через 5 минут производили компрессию плечевой артерии, для чего на плечо больного накладывали манжету сфигмоманометра, в которой создавали давление, превышающее исходное САД на 40-50 мм рт. ст., с доплерографическим контролем окклюзии плечевой артерии. Длительность компрессии была 5 минут, затем из манжеты быстро выпускали воздух. Через 15 и 90 секунд после декомпрессии повторно измеряли диаметр плечевой артерии и ИР. Результаты теста оценивали по приросту диаметра плечевой артерии после окклюзии. Нормальной ее реакцией считали прирост диаметра плечевой артерии более чем на 10% по сравнению с исходным значением [25; 215].

Всем вошедшим в исследование больным рекомендовались адекватные современным отечественным и зарубежным рекомендациям изменения образа жизни, а также кардиопротекторные, гипотензивные и сахароснижающие средства при регулярном визите к врачу и соответствующем контроле уровней АД, гликемии и иных необходимых клинико-лабораторных параметров [38; 42; 59; 62; 102; 138; 180]. В силу различных обстоятельств, включая низкую приверженность к лечению, соблюдать регулярное выполнение немедикаментозных и медикаментозных рекомендаций смогли не все больные. Среди тех лиц, кто имел достаточно высокую приверженность к врачебным рекомендациям, на основании разработанных критериев включения и исключения были отобраны больные для проведения проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных средств. Этим больным

оказалось 96 из 139 лиц с АГ и СД 2 типа (69,1%), средняя продолжительность этого исследования составила  $9,4 \pm 2,1$  месяца.

Критериями включения в исследование эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных средств были: наличие установленного диагноза гипертонической болезни (эссенциальной АГ), наличие установленного диагноза СД 2 типа, возраст 30-90 лет, использование соответствующего современным рекомендациям кардиопротекторного и сахароснижающего лечения, включая изменения образа жизни и медикаментозные препараты, отсутствие стандартных противопоказаний к назначению предусмотренных протоколом лекарственных средств, наличие информированного согласия.

К критериям исключения из исследования были отнесены: наличие клинико-лабораторных и/или инструментальных признаков симптоматических АГ, неконтролируемая АГ, перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, жизнеугрожающие нарушения ритма или проводимости, злокачественные новообразования, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, низкая приверженность к врачебным рекомендациям.

На рисунке 2.1 показана схема протокола проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов. Как видно из этого рисунка, обследованным и отобранным с учетом критериев включения и исключения больных с АГ и СД 2 типа рекомендовались стандартные лечебные подходы, включая общепринятые для АГ и диабета изменения образа жизни (отказ от курения, ограничение в рационе поваренной соли, преодоление гиподинамии, снижение избыточной массы тела), а также соответствующая современным отечественным и международным рекомендациям кардиопротекция (включая статины и при необходимости –

антитромбоцитарные препараты), а также необходимые сахароснижающие средства [37; 38; 50; 94; 102; 146; 181].

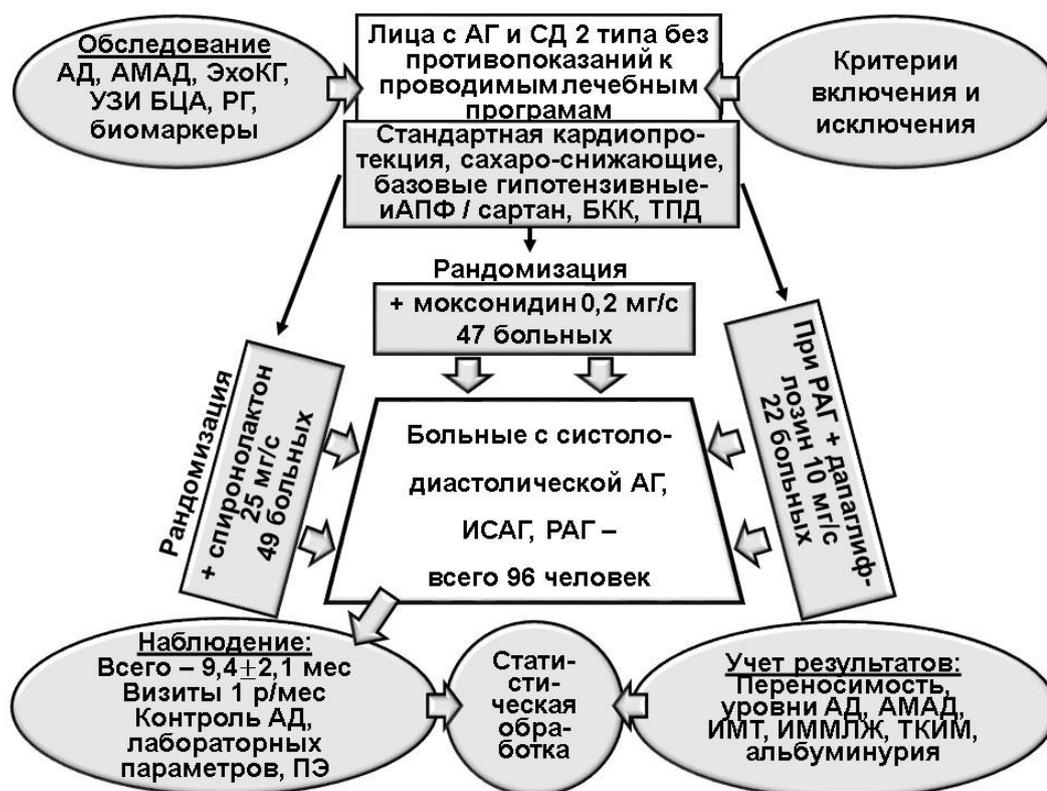


Рисунок 2.1 – Схема протокола проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов у лиц с АГ и СД 2 типа

Примечания: ЭхоКГ – эхокардиография; УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ТПД – тиазидоподобные диуретики; ИМТ – индекс массы тела; ПЭ – побочные эффекты.

В качестве базовой гипотензивной терапии использовали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны), блокаторы кальциевых каналов и тиазидо-подобные диуретики. С помощью рандомизации методом конвертов были выделены группы лиц, которым в дополнение к упоминавшимся выше

немедикаментозным и медикаментозным лечебным подходам назначали либо моксонидин в дозе 0,2 мг/сут (47 больных), либо спиронолактон в дозе 25 мг/сут, прием утром до еды (49 больных) – Рисунок 1. Выбор для этого раздела исследования моксонидина (агониста имидазолиновых рецепторов) в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения базировался на данных литературы о наличии у него благоприятных метаболических эффектов при ожирении, метаболическом синдроме и при СД 2 типа, а также сообщений о благоприятных органопротекторных эффектах [49; 235; 242]. Выбор спиронолактона, являющегося неселективным представителем класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), в свою очередь основывался на данных литературы о важной роли субклинического первичного гиперальдостеронизма в развитии АГ, а также на результатах не крупных исследований, демонстрирующих достаточно значимую эффективность и удовлетворительную переносимость спиронолактона при использовании в качестве гипотензивного препарата 2 ряда при эссенциальной АГ [101; 204]. Учитывали также тот факт, что АМР, и спиронолактон в частности, уже включены в актуальные на настоящий момент времени отечественные и международные рекомендации в качестве гипотензивных средств, используемых в лечении эссенциальной АГ при недостаточной эффективности стандартных 2- и 3-компонентных режимов гипотензивного лечения [7; 102; 114; 130; 146; 180]. Принимали во внимание и достаточную доступность как спиронолактона, так и моксонидина. На втором этапе исследования у 22 лиц с недостаточным гипотензивным эффектом лечения на первом этапе (уже без рандомизации) к лечению добавляли дапаглифлозин (10 мг/сут), относящийся к ингибиторам натрий-глюкозного ко-транспортера-2. Выбор этого препарата основывался на наличии у него умеренных гипотензивных эффектов, органопротекторных и сахароснижающих свойств [220]. Дапаглифлозин у этих больных использовали в сочетании с другими сахароснижающими средствами, в том числе с метформином, препаратами сульфонилмочевины и препаратами инсулина.

В последующем на фоне лечения больным рекомендовали проведение регулярного самоконтроля АД в домашних условиях. Визиты к врачу предусматривали с кратностью 1 раз в месяц, в ходе их проведения измеряли уровни АД в кабинете врача, оценивали побочные эффекты лечения, кроме того, 1 раз в 3 месяца осуществляли контроль общеклинических и биохимических анализов крови и общих анализов мочи. Продолжительность наблюдения в исследовании составила в среднем  $9,4 \pm 2,1$  месяца. При его завершении также оценивали уровни АД, клинико-лабораторных и инструментальных показателей, включая данные АМАД с оценкой циркадного ритма АД, эхокардиографического исследования, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, пробы с реактивной гиперемией. Полученные данные подвергали статистической обработке для установления критериев эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа [13; 68; 71]. Для этого среди наблюдавшихся больных были выделены такие, у которых проводившееся лечение оказалось более эффективным в сравнении с другими, при удовлетворительной переносимости. Критериями более высокой эффективности считали: достижение в ходе лечения уровней АД в пределах 120-139 / 70-79 мм рт. ст. при отсутствии значимых побочных эффектов лечения в сочетании не менее чем с тремя из следующих дополнительных характеристик: достижение категории «dipper» при АМАД и/или уменьшение на 10% и более в сравнении с исходными значениями уровней ИММЛЖ и/или толщины КИМ общей сонной артерии и/или уменьшение альбуминурии в 2 и более раза и/или повышение СКФ на 10% и более и/или улучшение на 10% и более от исходного прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Для унификации процесса обработки полученных в исследовании данных заранее была разработана формализованная карта (рис. 2.2).

<b>Анкетные и демографические данные:</b> ФИО _____ Возраст _____ Пол _____ Диагноз _____ Индекс массы тела _____	<b>Характеристика АГ:</b> Давность _____ Степень _____ Стадия _____ ИСАГ _____ РАГ _____ Препараты _____ Эпизоды ортостаза _____	<b>Характеристика СД 2 типа:</b> Давность _____ НbA1C _____ Сахароснижающие препараты _____ НОМА-1R _____ НОМА-В _____ Нефропатия, ретинопатия, нейропатия _____		
<b>Общеклинические и биохимические:</b> Гемоглобин _____ Глюкоза, креатинин, билирубин, липиды, СКФ _____	<b>ЭхоКГ:</b> КДР ЛЖ _____ ИММЛЖ _____ ФВ ЛЖ _____ САД, ДАД, ДМАД, ЭКГ, _____	<b>АМАД:</b> Среднесуточное, средненочное, среднедневное, САД, ДАД, утренний подъем, категория _____	<b>УЗИ БЦА:</b> ТКИМ ОСА _____ Проба РГ: Диаметр ПА _____	<b>Биомаркеры:</b> Вч-СРБ TNF _____ IL-6 _____ Альдо Цист С _____
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ И ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ:</b>				
<b>Критерии включения:</b> _____ _____	<b>Базовое гипотензивное лечение:</b> иАПФ/сартан _____ БКК _____ ТПД _____	<b>Оценка эффективности лечения :</b> АД _____ ДМАД _____ АМАД _____ ИМТ _____ Альбуминурия _____ СКФ _____ ИММЛЖ _____ ТКИМ _____ Проба с РГ _____		
<b>Критерии исключения:</b> _____ _____	<b>Исследование (+):</b> Спиронолактон _____ Моксонидин _____ Дапаглифлозин _____	<b>Оценка побочных эффектов лечения</b>		
		<b>Обработка результатов исследования</b>		

Рисунок 2.2 – Схема формализованной карты больного АГ и СД 2 типа

Примечания: ФИО – фамилия, имя, отчество; ИМТ – индекс массы тела, ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечно-диастолический размер; ФВ – фракция выброса; альдо – альдостерон; Цист С – цистатин С; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ТПД – тиазидоподобные диуретики.

Разработанная формализованная карта (формализованная копия истории болезни) больного с АГ и СД 2 типа, наряду со стандартными данными о его демографических, общеклинических, биохимических, и стандартных инструментальных данных включала разделы по биомаркерам, АМАД, эхокардиографии, ультразвуковому исследованию брахиоцефальных артерий, пробе с реактивной гиперемией, а также данные о проводимой медикаментозной терапии, критериях включения и исключения из исследования, а также данные динамического наблюдения.

Полученную в работе информацию статистически обрабатывали с использованием программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011 г.). Средние величины представляли как  $M \pm$  стандартное отклонение,

категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков - t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающимся от нормального - непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для установления критериев эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа использовали критерий  $\phi$  – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий  $\chi^2$  (Хи-квадрат Пирсона). Различия считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$  [13; 68; 71].

## 2.2 Характеристика больных

Под наблюдением на протяжении в среднем  $12,7 \pm 7,2$  месяца находились 139 больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Контрольная группа включала 35 практически здоровых лиц. На рисунке 2.3 показана характеристика обследованных лиц по возрасту. Как видно из этого рисунка, распределение больных и лиц контрольной группы по возрасту существенно не различалось,  $p < 0,05$ . Как среди больных, так и среди здоровых лиц имело место отчетливое преобладание возрастной группы от 70 до 79 лет (соответственно, 72 человека – 51,8% и 18 человек – 51,4%); также не различались и средние величины возраста (соответственно,  $73,9 \pm 11,7$  и  $72,7 \pm 12,4$  года), все  $p < 0,05$ . Различий между группами больных и контрольной по полу также не было (мужчин соответственно 64 человека – 46,0% и 15 человек – 42,8%).

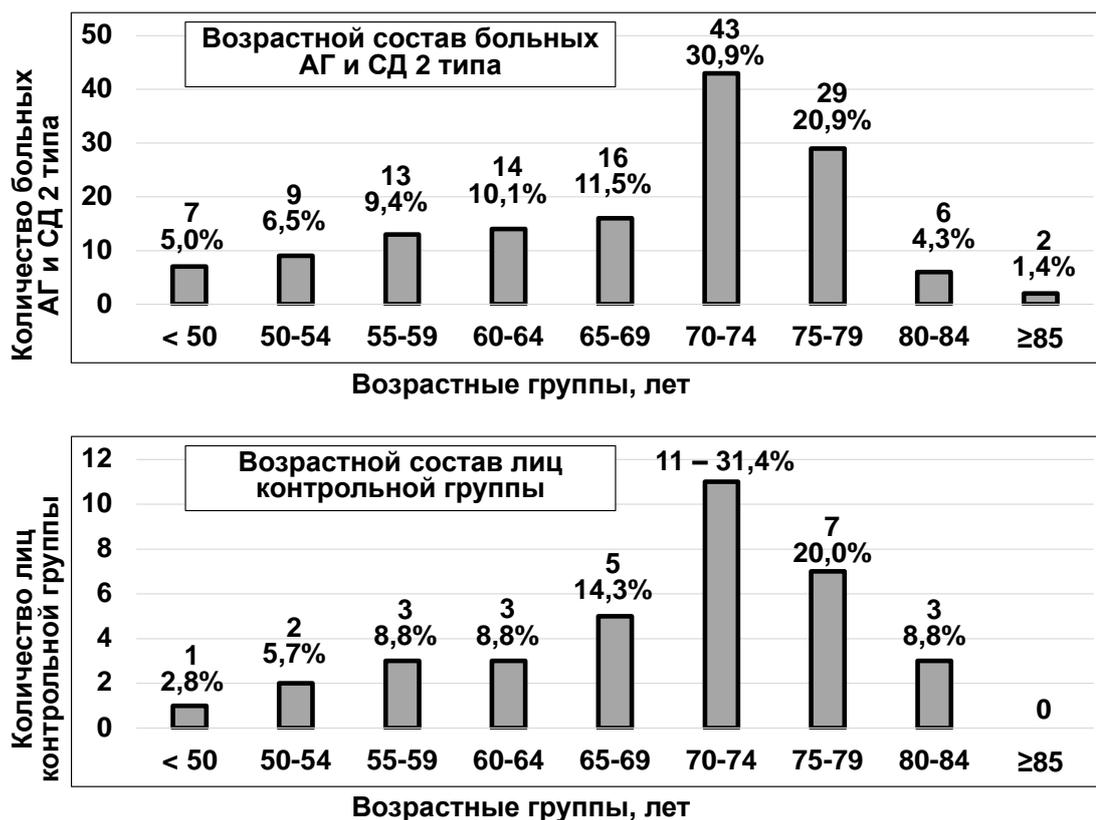


Рисунок 2.3 – Характеристика по возрасту больных с АГ и СД 2 типа (вверху) и лиц контрольной группы (внизу)

Больные и здоровые лица имели статистически значимые различия по уровню индекса массы тела. Так, среди больных с АГ и СД 2 типа уровни этого показателя распределялись следующим образом: они были  $< 25 \text{ кг/м}^2$  в 21 (15,1%) случае, составляли  $25-29,9 \text{ кг/м}^2$  в 58 (41,7%),  $30-34,9 \text{ кг/м}^2$  в 44 (31,7%) и  $\geq 35 \text{ кг/м}^2$  - в 16 (11,5%) случаев. В контрольной группе соответствующие доли по уровням индекса массы тела составили 6 (17,1%), 24 (68,6%), 5 (14,3%) и 0. Среди больных статистически значимо выше в сравнении со здоровыми оказалась доля лиц с индексом массы тела  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ , но достоверно ниже – с уровнем этого показателя в пределах  $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ , все  $p < 0,05$ .

Также различались группы больных и здоровых лиц по статусу курения. Среди больных никогда не курили 72 (51,8%) человека; ранее курили, но бросили 48 (34,5%); продолжали курить 19 (13,7%). Стаж курения  $\geq 20$  пачко-лет имели 27 (19,4%) больных с АГ и диабетом. Среди здоровых доля никогда не куривших составляла 25 (71,4%), бросивших – 8 (22,8%), продолжавших

курение – 2 (5,7%). Стаж курения  $\geq 20$  пачко-лет среди здоровых не был отмечен ни в одном из случаев. У больных в сравнении со здоровыми достоверно выше оказалась доля тех, кто продолжал курение,  $p < 0,05$ .

Общая клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц представлена в таблице 2.1. Как показано в этой таблице, средние значения многих из представленных в ней параметров существенно различались между группами больных с АГ и СД 2 типа и лиц контрольной группы. Так, у больных ожидаемо статистически значимо выше, чем у здоровых лиц, были уровни систолического АД ( $158,9 \pm 21,8$  против  $124,5 \pm 11,7$  мм рт. ст.), диастолического АД ( $96,2 \pm 15,3$  против  $78,1 \pm 9,4$  мм рт. ст.), пульсового АД ( $61,3 \pm 10,4$  против  $48,2 \pm 6,8$  мм рт. ст.), а также среднего АД ( $114,7 \pm 18,3$  против  $94,6 \pm 13,8$  мм рт. ст.), все  $p < 0,05$ .

Таблица 2.1 – Средние значения клинико-лабораторных параметров у больных с АГ с СД 2 типа и у лиц контрольной группы (М  $\pm$  стандартное отклонение)

Параметры	Больные (n = 139)	Контроль (n = 35)
Систолическое АД, мм рт.ст	158,9 $\pm$ 21,8 *	124,5 $\pm$ 11,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	96,2 $\pm$ 15,3 *	78,1 $\pm$ 9,4
Пульсовое АД, мм рт.ст.	61,3 $\pm$ 10,4 *	48,2 $\pm$ 6,8
Среднее АД, мм рт.ст.	114,7 $\pm$ 18,3 *	94,6 $\pm$ 13,8
Частота сердечных сокращений /минуту	79,3 $\pm$ 15,7	78,8 $\pm$ 10,3
Гемоглобин, г/л	123,8 $\pm$ 22,7	129,2 $\pm$ 16,3
Глюкоза, ммоль/л	8,49 $\pm$ 1,17 *	4,78 $\pm$ 0,42
Гликированный гемоглобин, %	7,98 $\pm$ 1,34 *	5,94 $\pm$ 0,27
Общий холестерин, ммоль/л	5,86 $\pm$ 1,13 *	5,31 $\pm$ 0,43

Продолжение табл. 2.1

Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	4,89 ± 0,58 *	3,35 ± 0,32
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,04 ± 0,11 *	1,23 ± 0,13
Триглицериды, ммоль/л	1,68 ± 0,19 *	1,43 ± 0,17
Креатинин, мкмоль/л	134,7 ± 39,7 *	118,3 ± 34,2
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	63,7 ± 20,4 *	76,5 ± 13,7
Калий, ммоль/л	4,42 ± 0,62	4,33 ± 0,38
Мочевая кислота, мкмоль/л	428,6 ± 51,2 *	403,7 ± 34,3
Индекс НОМА-IR	4,23 ± 0,87 *	2,21 ± 0,29
Индекс НОМА-В	67,2 ± 18,3 *	87,6 ± 19,7

Примечание. \* – различия соответствующих значений между группами статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Средние величины частоты сердечных сокращений, а также гемоглобина между группами достоверно не различались. Среди больных с АГ и СД 2 типа, как и предполагалось, достоверно выше, чем в контрольной группе, были уровни глюкозы крови ( $8,49 \pm 1,17$  против  $4,78 \pm 0,42$  ммоль/л), гликированного гемоглобина ( $7,98 \pm 1,34$  против  $5,94 \pm 0,27\%$ ) и индекса НОМА-IR ( $4,23 \pm 0,87$  против  $2,21 \pm 0,29$ ), но статистически значимо ниже – величины индекса НОМА-В ( $67,2 \pm 18,3$  против  $87,6 \pm 19,7$ ), все  $p < 0,05$ .

Обращают на себя внимание значимые различия в параметрах липидного профиля – у больных достоверно выше в сравнении со здоровыми были концентрации общего холестерина ( $5,86 \pm 1,13$  против  $5,31 \pm 0,43$  ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности ( $4,89 \pm 0,58$  против  $3,35 \pm 0,32$  ммоль/л) и триглицеридов ( $1,68 \pm 0,19$  против  $1,43 \pm 0,17$  ммоль/л), но ниже – величины холестерина липопротеидов высокой плотности ( $1,04 \pm 0,11$  против  $1,23 \pm 0,13$  ммоль/л), все  $p < 0,05$ .

Среди наблюдавшихся 139 больных АГ относилась к 1 степени у 26 (18,7%), ко 2 степени – у 70 (50,4%) и к 3 степени – у 43 (30,9%). II стадия АГ

была представлена в 97 (69,8%) наблюдениях и III стадия – в 42 (30,2%) наблюдениях. Давность АГ  $\geq 7$  лет была в 73 (52,5%) случаях и  $< 7$  лет в 66 (47,5%), составив в среднем  $7,6 \pm 2,4$  года. В соответствии с мнением отечественных и международных экспертов, среди больных были выделены группы лиц с различными вариантами АГ, включая систоло-диастолическую АГ, изолированную систолическую АГ (ИСАГ) и резистентную АГ (РАГ). На рисунке 2.4 показано выделение этих вариантов как в целом среди 139 лиц с АГ, так и среди тех 96 больных, у которых проводилось проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов (см. его результаты в главе 5).

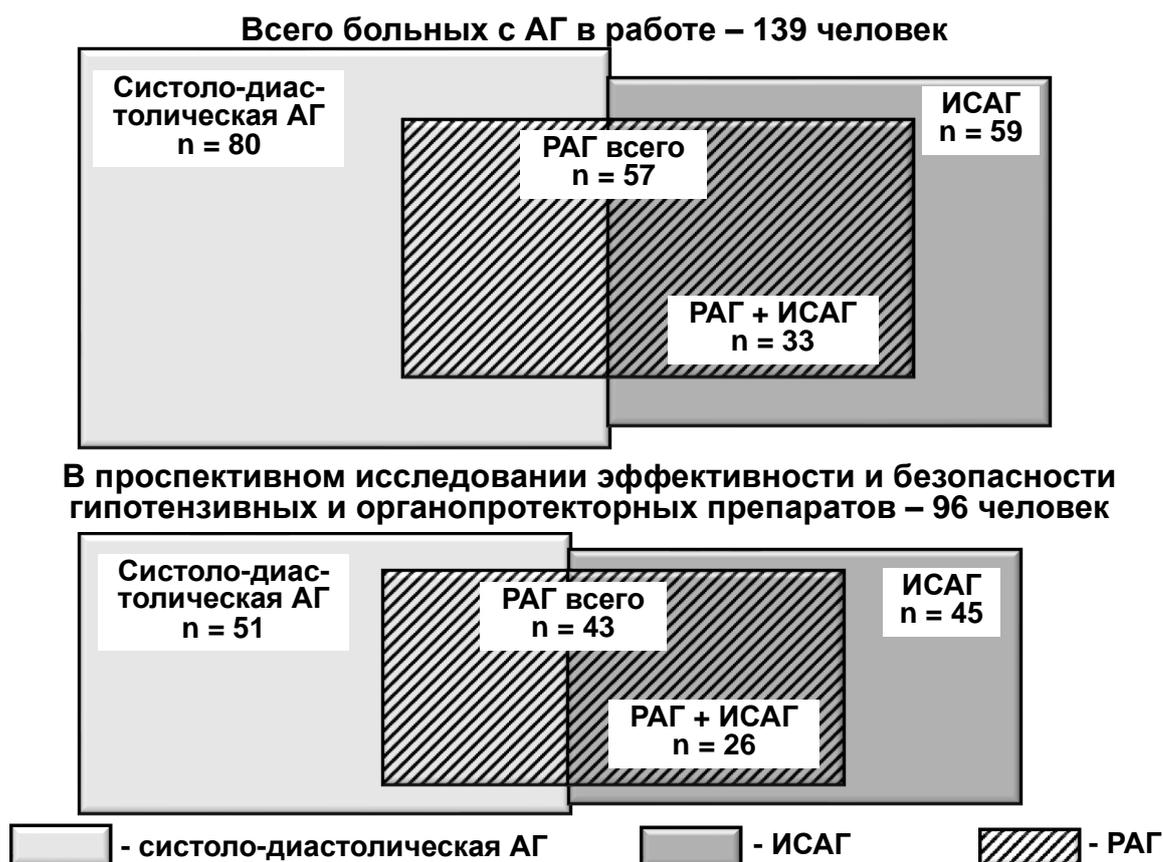


Рисунок 2.4 – Варианты АГ у обследованных больных с СД 2 типа

Примечания: Вверху – в целом для 139 больных, внизу – для 96 больных из исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов.

Как видно из этого рисунка, среди всех 139 больных с АГ в сочетании с СД 2 типа систоло-диастолический вариант АГ был представлен в 80 (57,6%) случаях, ИСАГ – в 59 (42,4%) случаях. РАГ имела место в 57 (41,0%) наблюдениях, причем в 33 (23,7%) РАГ сочеталась с ИСАГ, а в 24 (17,3%) наблюдениях – с систоло-диастолической АГ. Среди 96 больных из исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов систоло-диастолическая АГ отмечалась у 51 (53,1%), ИСАГ – у 45 (46,9%), РАГ – у 43 (44,7%); при этом РАГ в сочетании с ИСАГ была у 26 (27,0%) человек, РАГ в сочетании с систоло-диастолической АГ – у 17 (17,7%) больных.

Хроническая ишемическая болезнь сердца имела у 67 (48,2%) больных, в т. ч. у 28 (20,1%) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. У всех больных имел место синусовый ритм. Перенесенные ранее мозговые инсульты отмечены в 18 (12,9%) случаях. Хроническая сердечная недостаточность II-III функциональных классов имела у 32 (23,0%) больных, в том числе с низкой (< 40%) фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) – у 19 (13,7%) больных. Среди кардиопротекторных и гипотензивных препаратов, регулярно применявшихся у больных, были представлены статины в 88 (63,3%), антитромбоцитарные – в 92 (66,2%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны – в 104 (74,8%), блокаторы кальциевых каналов – в 79 (56,8%), тиазидоподобные диуретики – в 68 (48,9%) случаях.

СД 2 типа у обследованных больных имел продолжительность  $\geq 10$  лет в 61 (43,9%) наблюдениях и  $< 10$  лет – в 78 (56,1%), средняя давность диабета (у многих больных установить время его начала было затруднительно) составила  $9,8 \pm 4,3$  года. В начале наблюдения уровни гликированного гемоглобина (HbA1C)  $\geq 8\%$  имели место в 48 (34,5%) случаях,  $< 8\%$  - в 91 (65,5%); средние уровни этого показателя составили  $7,98 \pm 1,34\%$ . Диабетическая нефропатия была представлена в 67 (48,2%) наблюдениях, при этом уровни скорости клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин были в 36 (25,9,9%) наблюдениях. По данным осмотров смежных специалистов, диабетическая ретинопатия,

периферическая диабетическая полинейропатия, а также сопутствующие поражения щитовидной железы (главным образом, гипотиреоз) были представлены соответственно в 72 (51,8%), 57 (41,0%) и 45 (32,4%) случаях. Прием сахароснижающих препаратов в 118 (84,9%) наблюдениях был представлен метформином, в 47 (33,8%) – препаратами сульфонилмочевины, в 39 (28,1%) – ингибиторами дипептидил пептидазы-4 и в 28 (20,1%) – препаратами и/или аналогами инсулина.

В таблице 2.2 показаны начальные параметры АМАД у больных с АГ и СД 2 типа, а также у лиц контрольной группы. Из таблицы видно, что по большинству представленных показателей эти группы статистически значимо различались. Суточный профиль АД в группе больных в сравнении с практически здоровыми лицами характеризовался устойчивым повышением АД в течение суток, более значительной вариабельностью АД, менее выраженным ночным снижением АД, а также более существенным утренним его подъемом. Так, у больных с АГ и СД 2 типа средние уровни систолического АД днем ( $157,3 \pm 19,4$  мм рт. ст.) и ночью ( $148,8 \pm 12,5$  мм рт. ст.), а также диастолического АД днем ( $94,3 \pm 13,2$  мм рт. ст.) и ночью ( $85,5 \pm 13,1$  мм рт. ст.) оказались достоверно более высокими, чем значения аналогичных показателей у лиц контрольной группы (соответственно  $121,3 \pm 7,2$ ,  $109,6 \pm 5,4$ ,  $74,6 \pm 5,8$  и  $65,8 \pm 5,1$  мм рт. ст.), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ . Индексы времени систолической АГ ( $89,43 \pm 19,72$  %) и диастолической АГ ( $63,21 \pm 23,57$  %) также были отчетливо выше у больных с АГ и СД 2 типа в сравнении с контрольной группой ( $4,34 \pm 3,87$  и  $3,29 \pm 2,16$  %, соответственно),  $p < 0,05$ . Также более высокими у больных в сравнении со здоровыми были величины вариабельности систолического АД ( $16,3 \pm 5,8$  против  $11,6 \pm 3,5$  мм рт. ст.) и ночью ( $15,9 \pm 4,7$  против  $12,5 \pm 2,8$  мм рт. ст.). Обращает на себя внимание, что у лиц с АГ и СД 2 типа в сравнении с контрольной группой значительно менее выраженными была степень ночного снижения систолического АД ( $9,7 \pm 2,9$  против  $13,7 \pm 3,1$  %) и диастолического АД ( $7,4 \pm 2,3$  против  $10,8 \pm 2,1$  %), а также существенно более высокими оказались

величины подъема утром систолического АД ( $51,3 \pm 19,1$  против  $25,7 \pm 9,3$  мм рт. ст.) и диастолического АД ( $43,6 \pm 20,7$  против  $22,4 \pm 8,3$  мм рт. ст.), а также скорости этого подъема (для систолического АД –  $16,91 \pm 6,19$  против  $6,41 \pm 2,14$  мм рт. ст. / ч) (для диастолического АД –  $15,88 \pm 4,36$  против  $6,18 \pm 1,94$  мм рт. ст. / ч), все  $p < 0,05$ .

Таблица 2.2 – Начальные параметры АМАД у больных с АГ и СД 2 типа и у лиц контрольной группы ( $M \pm$  стандартное отклонение)

Параметры АМАД	Больные (n = 139)	Контроль (n = 30)
Среднедневное САД, мм рт.ст	$157,3 \pm 19,4$ *	$121,3 \pm 7,2$
Среднедневное ДАД, мм рт.ст	$94,3 \pm 13,2$ *	$74,6 \pm 5,8$
Средненочное САД, мм рт.ст	$148,8 \pm 12,5$ *	$109,6 \pm 5,4$
Средненочное ДАД, мм рт.ст	$85,5 \pm 13,1$ *	$65,8 \pm 5,1$
Индекс времени систолической АГ, %	$89,43 \pm 19,72$ *	$4,34 \pm 3,87$
Индекс времени диастолической АГ, %	$63,21 \pm 23,57$ *	$3,29 \pm 2,16$
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	$16,3 \pm 5,8$ *	$11,6 \pm 3,5$
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	$13,2 \pm 6,7$	$10,4 \pm 5,9$
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	$15,9 \pm 4,7$ *	$12,5 \pm 2,8$
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	$10,9 \pm 5,1$	$9,6 \pm 4,3$
Ночное снижение САД, %	$9,7 \pm 2,9$ *	$13,7 \pm 3,1$
Ночное снижение ДАД, %	$7,4 \pm 2,3$ *	$10,8 \pm 2,1$
Утренний подъем САД, мм рт.ст.	$51,3 \pm 19,1$ *	$25,7 \pm 9,3$
Утренний подъем ДАД, мм рт.ст.	$43,6 \pm 20,7$ *	$22,4 \pm 8,3$
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч	$16,91 \pm 6,19$ *	$6,41 \pm 2,14$
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч	$15,88 \pm 4,36$ *	$6,18 \pm 1,94$

Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; \* - различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

По данным АМАД были оценены величины суточного индекса (СИ), отражающего степень (процент) снижения АД в ночное время. При этом к категории “dipper” относили лиц с нормальным циркадным ритмом АД при нормальной степени снижения АД ночью с величинами СИ 10-20%; к категории “non-dipper” – тех, у которых это снижение было недостаточным (СИ в пределах 0-10%); к категории “over-dipper” – лиц с избыточным снижением АД ночью (при СИ > 20%); и наконец к категории “night-peaker” – лиц с повышением АД в ночные часы (со значениями СИ < 0%). Результаты АМАД (Таблица 2.3) продемонстрировали нормальный циркадный ритм АД во всех (100,0%) случаях в контрольной группе, эти лица были отнесены к категории “dipper”. В то же время, как видно из этой таблицы, среди больных с АГ и СД 2 типа к категории “dipper” были отнесены лишь 10,8%, в то время как патологические циркадные ритмы АД выявлялись во всех остальных случаях, включая 53,3% случаев категории “non-dipper”, 20,1% – категории “over-dipper” 15,8% – категории “night-peaker”, различия в сравнении с контрольной группой достоверны,  $p < 0,05$ .

Таблица 2.3 – Категории циркадных ритмов АД по данным АМАД у больных с АГ и СД 2 типа и у лиц контрольной группы, абсолютное количество больных (% от их количества в группе) \*

Категории циркадных ритмов АД	Больные (n = 139)	Контроль (n = 30)
“dipper”	15 (10,8)*	30 (100,0)
“non-dipper”	74 (53,3)*	-
“over-dipper”	28 (20,1)*	-
“night-peaker”	22 (15,8)*	-

Примечания: \* - различия в распределении категорий циркадных ритмов АД между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Материал настоящей главы считаем важным обобщить следующим образом. Отметим сравнимость группы больных с АГ и СД 2 типа и контрольной группы по полу и возрасту, при этом в группе больных в сравнении со здоровыми были достоверно выше доли лиц с избыточной массой тела и курящих. Средние уровни АД, гликемии, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина, мочевой кислоты и индекса НОМА-IR у лиц с АГ и СД 2 типа были статистически значимо выше, а концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности, скорости клубочковой фильтрации и уровни индекса НОМА-В – достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Обращают на себя внимание достаточно высокие доли больных с ИСАГ (42,4%) и с РАГ (41,0%) среди обследованных больных с АГ и СД 2 типа. Включенные в работу больные характеризовались достаточно длительным анамнезом диабета (с его давностью 10 лет и более в 43,9% случаев) и нередко неудовлетворительным контролем гликемии (уровни  $HbA1C \geq 8\%$  в 34,5% наблюдений), с чем во многом связаны и достаточно высокие доли лиц с различными макро- и микрососудистыми осложнениями СД 2 типа (перенесенные инфаркты миокарда у 20,1%, мозговые инсульты у 12,9%, диабетическая нефропатия у 32,4% и др.). Более половины больных получали адекватные кардиопротекторные лекарственные средства. Среди сахароснижающих препаратов доминировали метформин и препараты сульфонилмочевины, реже были представлены ингибиторы дипептидил пептидазы-4 и препараты инсулина. При анализе результатов АМАД у лиц с АГ и СД 2 типа в сравнении с контрольной группой отмечено устойчивое повышение АД в течение суток, более значительная вариабельность АД, менее выраженное ночное снижение АД, а также более существенный утренний его подъем. Нормальный циркадный ритм АД категории “dipper” среди лиц с АГ и СД 2 типа определялся лишь в 10,8% случаев, во всех остальных наблюдениях имели место различные категории патологических циркадных ритмов АД.

### ГЛАВА 3

## ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сочетание АГ и СД 2 типа представляет собой частую клиническую ситуацию. Примерно в половине случаев СД 2 типа присутствует АГ, а диабет имеется у 20% лиц с АГ. Оба этих состояния характеризуются рядом общих компонентов патогенеза, включая генетическую предрасположенность, важную роль инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и др. Несмотря на высокую распространенность и продолжительный характер проводимых исследований, многие разделы проблемы комбинации АГ и СД 2 типа остаются недостаточно изученными. Это касается в том числе и характера структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при сочетании АГ и диабета. При этом недостаточно исследованы особенности геометрических моделей гипертрофии ЛЖ, его диастолической функции при различных степенях АГ, при изолированной систолической АГ (ИСАГ), систоло-диастолической АГ и резистентной АГ (РАГ). Имеется дефицит данных о сопоставлении перечисленных особенностей АГ с результатами АМАД (в том числе с категориями циркадного ритма АД). Также требуют изучения структурно-функциональные особенности сосудистой стенки при АГ с СД 2 типа. Настоящая глава включает рассмотрение особенностей структуры и функции сердечно-сосудистой системы у лиц с сочетанием АГ и СД 2 типа.

Эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и проба с реактивной гиперемией были выполнены по стандартным методикам у всех наблюдавшихся больных с АГ и СД 2 типа. Общая характеристика выявленных структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у обследованных больных представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Общая характеристика структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при АГ и СД 2 типа, общее количество (процент от количества больных в группе)

Показатели	Лица с АГ и СД в целом	Стадии АГ	
		II	III
Всего больных	139 (100,0)	97 (100,0)	42 (100,0)
Гипертрофия ЛЖ:			
• всего	127 (91,3)	85 (87,6)	42 (100,0) *
• концентрическая	90 (64,7)	59 (60,8)	35 (83,3) *
• эксцентрическая	37 (26,6)	27 (27,8)	7 (16,7)
• умеренная	84 (60,4)	65 (67,0)	19 (45,2) *
• выраженная	43 (30,9)	20 (20,6)	23 (54,8) *
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	8 (5,8)	8 (8,2)	0
Дилатация ЛЖ	39 (28,1)	27 (27,8)	12 (28,6)
Дилатация ЛП	114 (82,0)	72 (74,2)	38 (90,5) *
Диастолическая дисфункция ЛЖ	121 (87,1)	80 (82,4)	40 (95,2) *
Систолическая дисфункция ЛЖ	10 (7,2)	6 (6,2)	4 (9,5)
Толщина КИМ общей сонной артерии >1,5 мм	46 (33,0)	20 (20,6)	26 (61,9) *
Проба с РГ: нет вазодилатации или вазоконстрикция	104 (74,8)	37 (69,1)	37 (88,1) *

Примечания: ЛП – левое предсердие; РГ – реактивная гиперемия;

\* - различия долей между группами со II и III стадиями АГ достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из данной таблицы, среди общего количества 139 больных гипертрофия ЛЖ была представлена у 91,3%; она относилась к концентрической модели в 64,7%, к эксцентрической – в 26,6%; она была умеренной в 60,4%, выраженной в 30,9% случаев. В 5,8% наблюдений имелось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Дилатация ЛЖ отмечена у 28,1% больных, дилатация левого предсердия – у 82,0%, диастолическая дисфункция

ЛЖ имела место у 87,1%, его систолическая дисфункция с величиной фракции выброса ЛЖ < 40% была в 7,2% случаев.

Толщина КИМ общей сонной артерии >1,5 мм отмечена в 33,0% наблюдений, отсутствие вазодилататорного ответа или аномальная вазоконстрикция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией – в 74,8%. Характеризуя особенности диастолической функции ЛЖ, отметим, что ее I тип (нарушение расслабления) имел место у 66 (47,5%) больных АГ и СД 2 типа, II тип (псевдонормальный) – у 36 (25,9%) и III тип (рестриктивный) – у 19 (13,7%) больных.

Доли лиц с рядом перечисленных особенностей сердечно-сосудистой системы существенно различались в зависимости от стадии АГ (Таблица 3.1). Отличий между стадиями АГ не было отмечено только в отношении долей лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ и с дилатацией ЛЖ. В то же время отмечено, что среди лиц с III стадией АГ отчетливо выше в сравнении с ее II стадией были доли лиц с гипертрофией ЛЖ в целом (100,0% против 87,6%), с концентрической гипертрофией ЛЖ (83,3% против 60,8%), с выраженной гипертрофией ЛЖ (54,8% против 20,6%), дилатацией левого предсердия (90,5% против 74,2%), диастолической дисфункцией ЛЖ (95,2% против 82,4%), значительным утолщением КИМ общей сонной артерии (61,9% против 20,6%) и нарушением ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (88,1% против 69,1%), но существенно ниже – доля лиц с умеренной гипертрофией ЛЖ (45,2% против 67,0%), все  $p < 0,05$ .

В таблице 3.2 показаны средние величины эхокардиографических параметров у обследованных больных. Как видно из этой таблицы, средние значения уровней фракции выброса ЛЖ, фракционного укорочения ЛЖ, и времени изоволюмического расслабления (IVRT) между группами больных с АГ с СД 2 типа и контрольной не различались,  $p > 0,05$ . У лиц с АГ и СД 2 типа в целом в сравнении с группой контроля достоверно выше были величины конечно-диастолического ( $5,28 \pm 0,38$  против  $5,08 \pm 0,33$  см) и конечно-систолического размеров ЛЖ ( $3,85 \pm 0,24$  против  $3,22 \pm 0,20$  см), индекса

ММЛЖ ( $135,9 \pm 35,7$  против  $115,7 \pm 16,3$  г/м<sup>2</sup>), индекса объема левого предсердия ( $43,6 \pm 5,1$  против  $31,5 \pm 3,3$  мл/м<sup>2</sup>), времени замедления раннедиастолического кровотока (DT,  $246,6 \pm 67,3$  против  $212,7 \pm 40,7$ ), но достоверно ниже, чем в контрольной группе, у больных были средние уровни отношения E/A трансмитрального кровотока ( $0,83 \pm 0,09$  против  $1,12 \pm 0,11$ ) все  $p < 0,05$ .

Таблица 3.2 – Эхокардиографические показатели, М ± стандартное отклонение

Показатели	Больные с АГ и СД 2 типа			Здоровые (n=35)
	АГ II стадии (n=97)	АГ III стадии (n=42)	Всего (n=139)	
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	$5,21 \pm$ $0,39^{**}$	$5,34 \pm$ $0,31$	$5,28 \pm$ $0,38^{*}$	$5,08 \pm$ $0,33$
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	$3,72 \pm$ $0,24^{**}$	$3,98 \pm$ $0,22$	$3,85 \pm$ $0,24^{*}$	$3,22 \pm$ $0,20$
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$135,3 \pm$ $34,9$	$137,3 \pm$ $36,4$	$135,9 \pm$ $35,7^{*}$	$115,7 \pm$ $16,3$
Фракция выброса ЛЖ, %	$50,7 \pm$ $12,4$	$48,9 \pm$ $13,9$	$49,3 \pm$ $28,3$	$60,6 \pm$ $32,9$
% ΔS	$25,9 \pm$ $5,7$	$24,4 \pm$ $6,9$	$25,3 \pm$ $14,3$	$30,1 \pm$ $15,2$
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	$42,5 \pm$ $4,0^{**}$	$45,7 \pm$ $4,6$	$43,6 \pm$ $5,1^{*}$	$31,5 \pm$ $3,3$
E / A	$0,86 \pm$ $0,10^{**}$	$0,76 \pm$ $0,09$	$0,83 \pm$ $0,09^{*}$	$1,12 \pm$ $0,11$

Продолжение табл. 3.2

IVRT, мс	93,6 ±	109,3 ±	98,4 ±	92,2 ±
	27,3 **	24,1	25,2	20,1
DT, мс	238,7 ±	264,8 ±	246,6 ±	212,7 ±
	49,8 **	58,3	67,3 *	40,7

Примечания: %  $\Delta S$  – фракционное укорочение ЛЖ; IVRT – время изоволюмического расслабления; DT – время замедления раннедиастолического кровотока. Различия при  $p < 0,05$  достоверны: \* – для сравнения групп АГ с СД 2 типа и контроля; \*\* – для сравнения между группами с разными стадиями АГ.

Сравнение эхокардиографических данных между подгруппами больных с разными стадиями АГ (Таблица 3.2) демонстрирует наличие значимых различий по ряду показателей. Так, при АГ III стадии в сравнении с ее II стадией оказались уровни конечно-диастолического ( $5,34 \pm 0,31$  против  $5,21 \pm 0,39$  см) и конечно-систолического размеров ЛЖ ( $3,98 \pm 0,22$  против  $3,72 \pm 0,24$  см), индекса объема левого предсердия ( $45,7 \pm 4,6$  против  $42,5 \pm 4,0$  мл/м<sup>2</sup>), времени изоволюмического расслабления (IVRT,  $109,3 \pm 24,1$  против  $93,6 \pm 27,3$ ); в то же время у них ниже были величины отношения Е/А трансмитрального кровотока ( $0,76 \pm 0,09$  против  $0,86 \pm 0,10$ ) и времени замедления раннедиастолического кровотока (DT,  $264,8 \pm 58,3$  против  $238,7 \pm 49,8$ ),  $p < 0,05$ . Различий уровней индекса ММЛЖ, фракции выброса ЛЖ и фракционного укорочения ЛЖ в зависимости от стадии АГ выявлено не было,  $p > 0,05$ .

Результаты проведения ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий показаны в таблице 3.3. Как видно из этой таблицы, у больных с АГ и СД 2 типа в сравнении с лицами контрольной группы структурно-функциональные показатели брахиоцефальных артерий имели целый ряд отчетливых различий.

Таблица 3.3 – Результаты ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у больных с АГ и СД 2 типа, а также у лиц контрольной группы (М ± стандартное отклонение)

	Слева		Справа	
	АГ и СД 2 типа (n=139)	Контроль (n=35)	АГ и СД 2 типа (n=139)	Контроль (n=35)
ТКИМ ОСА, мм	1,47 ± 0,32 *	0,84 ± 0,20	1,46 ± 0,35*	0,86 ± 0,25
Vmax ОСА, см/с	82,1 ± 16,3 *	66,4 ± 15,7	81,9 ± 17,4 *	67,2 ± 16,5
Vmax ВСА, см/с	71,3 ± 14,2 *	58,7 ± 13,3	69,7 ± 14,6 *	57,6 ± 13,8
Vmin ВСА, см/с	25,8 ± 10,3	23,4 ± 8,9	26,4 ± 7,7	24,3 ± 5,7
ТАМАХ ВСА, см/с	44,3 ± 12,6 *	35,9 ± 11,8	43,9 ± 12,2 *	36,5 ± 10,1
ИР	0,76 ± 0,13 *	0,62 ± 0,14	0,78 ± 0,18 *	0,62 ± 0,13
ПИ	1,49 ± 0,41 *	1,14 ± 0,33	1,52 ± 0,46 *	1,15 ± 0,30

Примечания: \* – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя у здоровых достоверны,  $p < 0,05$ . ТКИМ – толщина КИМ; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; Vmax – максимальная скорость кровотока; Vmin – минимальная скорость кровотока; ТАМАХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока; ИР – индекс резистивности; ПИ – пульсативный индекс.

Так, при АГ с СД 2 типа в сравнении с контрольной группой достоверно выше оказались значения толщины КИМ общей сонной артерии (слева  $1,47 \pm 0,32$  мм, справа  $1,46 \pm 0,35$  мм, а в контроле слева –  $0,84 \pm 0,20$  мм, справа  $0,86 \pm 0,25$  мм),  $p < 0,05$ . Кроме того, у больных с АГ и СД 2 типа в сравнении со здоровыми отчетливо более высокими были значения максимальной скорости кровотока в общей сонной артерии (слева  $82,1 \pm 16,3$  см/с, справа  $81,9 \pm 17,4$  см/с, а в контроле слева  $66,4 \pm 15,7$  см/с, справа  $67,2 \pm 16,5$  см/с), а также

максимальной скорости кровотока во внутренней сонной артерии (слева  $71,3 \pm 14,2$  см/с, справа  $69,7 \pm 14,6$  см/с, а в контроле слева  $58,7 \pm 13,3$  см/с, справа  $57,6 \pm 13,8$  см/с), все  $p < 0,05$ . У больных с АГ с СД 2 типа в сравнении с лицами из группы контроля выше оказались и значения средней по времени максимальной скорости кровотока внутренней сонной артерии (слева  $44,3 \pm 12,6$  см/с, справа  $43,9 \pm 12,2$  см/с, а в контроле слева  $35,9 \pm 11,8$  см/с, справа  $36,5 \pm 10,1$  см/с),  $p < 0,05$ . Статистически значимо выше при АГ и СД 2 типа в сравнении со здоровыми были средние величины индекса резистивности (слева  $0,76 \pm 0,13$ , справа  $0,78 \pm 0,18$ , а в контроле слева  $0,62 \pm 0,14$ , справа  $0,62 \pm 0,13$ ), а также пульсативного индекса (слева  $1,49 \pm 0,41$ , справа  $1,52 \pm 0,46$ , а в контроле слева  $1,14 \pm 0,33$ , справа  $1,15 \pm 0,30$ ), все  $p < 0,05$ .

В таблице 3.4 показаны результаты выполнения пробы с реактивной гиперемией у больных с АГ и СД 2 типа, а также у лиц контрольной группы.

Таблица 3.4 – Результаты пробы с реактивной гиперемией у обследованных лиц (М  $\pm$  стандартное отклонение)

	Лица с АГ и СД 2 типа (n=139)		Контрольная группа (n=35)	
	Диаметр плечевой артерии, мм	Индекс резистив- ности	Диаметр плечевой артерии, мм	Индекс резистив- ности
Исходно	$4,06 \pm 0,63^*$	$0,88 \pm 0,35$	$4,67 \pm 0,69$	$0,81 \pm 0,25$
Проба с РГ, 15 секунд	$4,17 \pm 0,73^*$	$0,87 \pm 0,14^*$	$4,90 \pm 0,71$	$0,77 \pm 0,12$
% изменений, 15 секунд	$2,70 \pm 1,64^*$	$- 1,10 \pm 0,89^*$	$4,92 \pm 1,78$	$- 4,94 \pm 1,59$

Продолжение табл. 3.4

Проба с РГ, 90 секунд	$4,19 \pm 1,08^*$	$0,84 \pm 0,19^*$	$5,08 \pm 0,71 \#$	$0,67 \pm 0,10 \#$
% изменений, 90 секунд	$3,12 \pm 1,38^*$	$- 4,50 \pm 1,23^*$	$8,78 \pm 2,17 \#\#$	$- 17,2 \pm 4,22 \#\#$

Примечания: РГ – реактивная гиперемия; \* – различия соответствующих показателей между группами больных с АГ с СД 2 типа и лиц контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ ; # – различия уровней соответствующего показателя в сравнении с исходным достоверны,  $p < 0,05$ ; ## – различия между соответствующими результатами пробы через 15 и 90 секунд достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, исходные значения диаметра плечевой артерии среди больных с АГ с СД 2 типа ( $4,06 \pm 0,63$  мм) оказались статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ( $4,67 \pm 0,69$  мм),  $p < 0,05$ . Несмотря на то, что исходные величины индекса резистивности в группе АГ с СД 2 типа ( $0,88 \pm 0,35$ ) были выше, чем в контрольной группе ( $0,81 \pm 0,25$ ), различия по этому показателю между группами не достигли степени статистической достоверности,  $p > 0,05$ . Результаты проведения пробы с реактивной гиперемией отчетливо различались между группами больных АГ с СД 2 типа и здоровых. Так, если в контрольной группе на 15 и 90 секундах выполнения этой пробы имела место отчетливая вазодилатация с увеличением диаметра плечевой артерии (соответственно на  $4,92 \pm 1,78\%$  и  $8,78 \pm 2,17\%$ ) и снижением индекса резистивности (соответственно на  $- 4,94 \pm 1,59\%$  и  $- 17,2 \pm 4,22\%$ ), то среди лиц с АГ и СД 2 типа реакция плечевой артерии характеризовалась отсутствием существенного вазодилататорного ответа – увеличение ее диаметра было незначительным и недостоверным (на 15 и 90 секундах соответственно на  $2,70 \pm 1,64\%$  и  $3,12 \pm 1,38\%$ ), при небольшом снижении индекса резистентности (соответственно на  $- 1,10 \pm 0,89\%$  и  $- 4,50 \pm$

1,23 %). Различия в группе АГ с СД 2 типа на 15 и 90 с в сравнении с исходными величинами в этой группе оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ), а при сравнении с аналогичными показателями в группе контроля – достоверными ( $p < 0,05$ ). Отсутствие адекватной вазодилаторной реакции в пробе с реактивной гиперемией (с приростом диаметра плечевой артерии на 10% и более от исходного к 90 секунде пробы) имело место у 104 (74,8%) больных с АГ и СД 2 типа. При этом в 66 (47,4%) случаях вазодилатация, хотя и недостаточной выраженности (с приростом этого показателя на 3-9% от исходного) все же была отмечена. В 19 (13,7%) наблюдениях вазодилаторный ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией отсутствовал (прирост ее диаметра был менее 3%), а еще в 19 (13,7%) в ходе пробы регистрировалась аномальная (парадоксальная) вазоспастическая реакция с уменьшением в ходе пробы диаметра плечевой артерии вместо его увеличения.

Далее более подробно охарактеризованы данные о связи выявленных структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы со степенью АГ, данными АМАД, наличием ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ.

На рисунке 3.1 показана сравнительная характеристика долей лиц с некоторыми структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени АГ.

Как можно увидеть из этого рисунка, 3 степень АГ демонстрировала значимые отличия от 1-2 ее степеней по анализируемым показателям. Гипертрофия ЛЖ в целом имела место у всех 43 (100,0%) лиц с АГ 3 степени и у 84 из 96 (87,5%) лиц с АГ 1-2 степени. При этом у больных с АГ 3 степени в сравнении с лицами с АГ 1-2 степени значимо выше оказались доли тех, кто имел выраженную гипертрофию ЛЖ (соответственно 62,8% против 16,6%) и тех у кого имелась концентрическая гипертрофия ЛЖ (79,1% против 58,3%), все  $p < 0,05$ . Доли случаев с эксцентрической гипертрофией ЛЖ от степени АГ отчетливо не зависели.

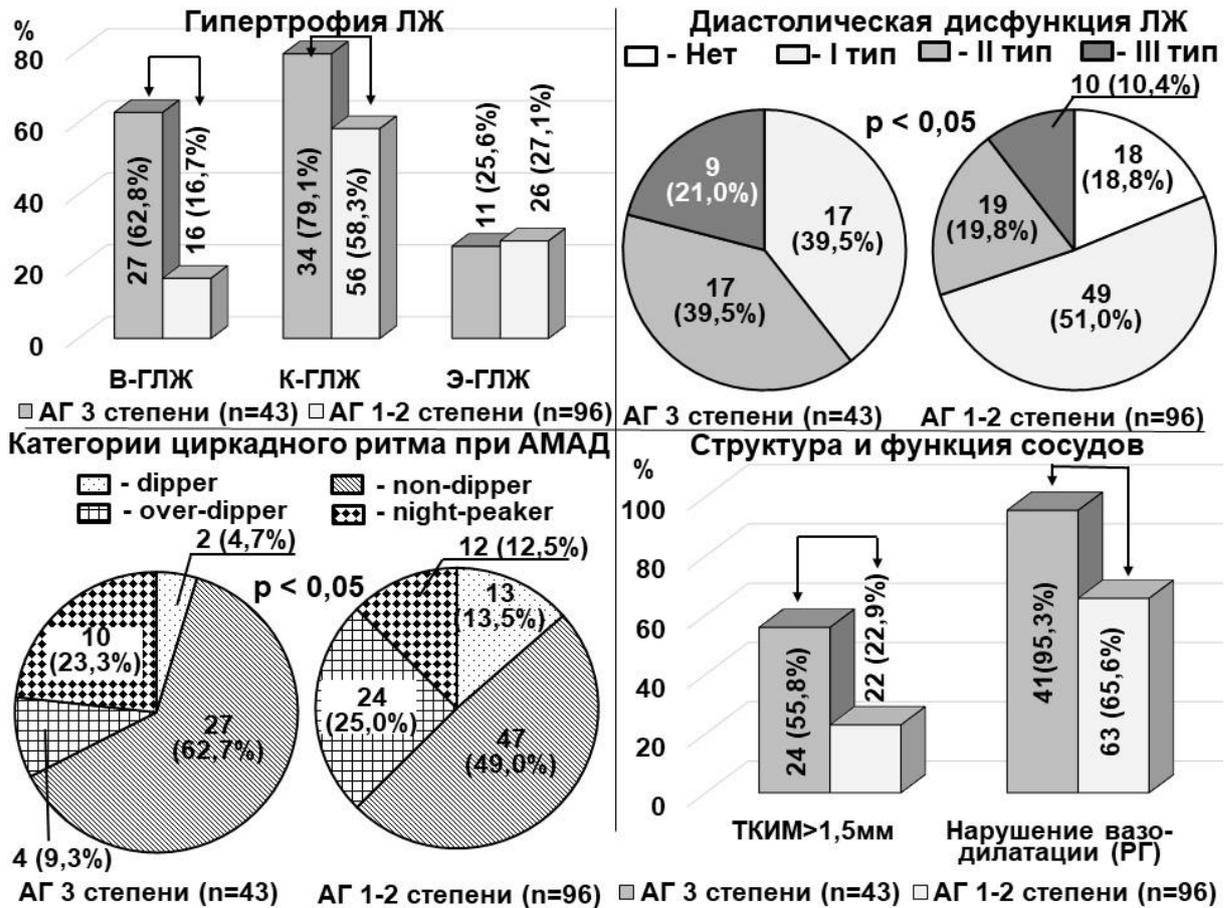


Рисунок 3.1 – Некоторые особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы у лиц с АГ разной степени (вверху слева – гипертрофия ЛЖ, справа – диастолическая дисфункция ЛЖ, внизу слева – категории циркадного ритма при АМАД, справа – толщина КИМ и реакция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией).

Примечания: В-ГЛЖ – выраженная гипертрофия ЛЖ; К-ГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; Э-ГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; ТКИМ – толщина КИМ; РГ – проба с реактивной гиперемией; в столбиковых диаграммах стрелками указаны достоверные различия,  $p < 0,05$ .

Между группами больных с разными степенями АГ также имелись различия в распределении по особенностям диастолической дисфункции. Среди лиц с АГ 3 степени диастолическая дисфункция ЛЖ имела место во всех наблюдениях, в то время как при АГ 1-2 степени в 18,8% случаев диастолическая функция ЛЖ не была нарушена. Как показано на рисунке 3.1, при АГ 3 степени в сравнении с ее 1 и 2 степенями ниже оказалась доля лиц с I

типом диастолической дисфункции ЛЖ (39,5% против 51,0%), но выше – доли имеющих II тип диастолической дисфункции ЛЖ (39,5% против 19,8%) и III ее тип (21,0% против 10,4%),  $p < 0,05$ . Категории циркадного ритма АД, определяемые при АМАД, показывали отличия в зависимости от степени АГ. Так, у лиц с АГ 3 степени в сравнении с АГ 1-2 степени ниже оказались доли имевших категорию циркадного ритма АД «dipper» (4,7% против 13,5%) и «over-dipper» (9,3% против 25,0%), но выше была доля тех, кто относился к категории «night-peaker» (23,3% против 12,5%),  $p < 0,05$ , рисунок 3.1. Лица с АГ 3 степени в сравнении с больными, имевшими АГ 1-2 степени, также демонстрировали достоверно более высокую долю случаев с утолщением КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм (55,8% против 22,9%), и с нарушением вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (95,3% против 65,6%),  $p < 0,05$ .

Особый интерес представило изучение структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы в сопоставлении с данными АМАД. Среди анализировавшихся параметров статистически значимые связи с изменениями структуры и функции ЛЖ и сосудов демонстрировали среднедневные и средненочные уровни как САД, так и ДАД, пульсовое АД, индекс времени систолической АГ. Однако наиболее тесные связи были отмечены между частотой изучавшихся нарушений структурных и функциональных сердечно-сосудистых показателей, с одной стороны, и уровнями утреннего подъема САД, с другой стороны, что иллюстрирует рисунок 3.2 (граничная величина 45 мм рт. ст. представляет собой медиану этого показателя).

Как видно из этого рисунка, со степенью утреннего подъема САД оказались отчетливо связанными особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы у больных с АГ и СД 2 типа. Гипертрофия ЛЖ отмечалась у 66 из 70 (94,2%) больных с величиной утреннего подъема САД  $\geq 45$  мм рт. ст. и у 61 (88,4%) лиц с меньшей его величиной. При этом у больных с более значительным утренним подъемом САД в сравнении с теми, у кого этот подъем

был менее выражен, отчетливо выше оказались доли тех, кто имел выраженную гипертрофию ЛЖ (соответственно 41,4% против 20,2%) и тех у кого имелась концентрическая гипертрофия ЛЖ (77,1% против 52,1%), но значимо ниже – доля имевших эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (17,1% против 36,2%),  $p < 0,05$ .

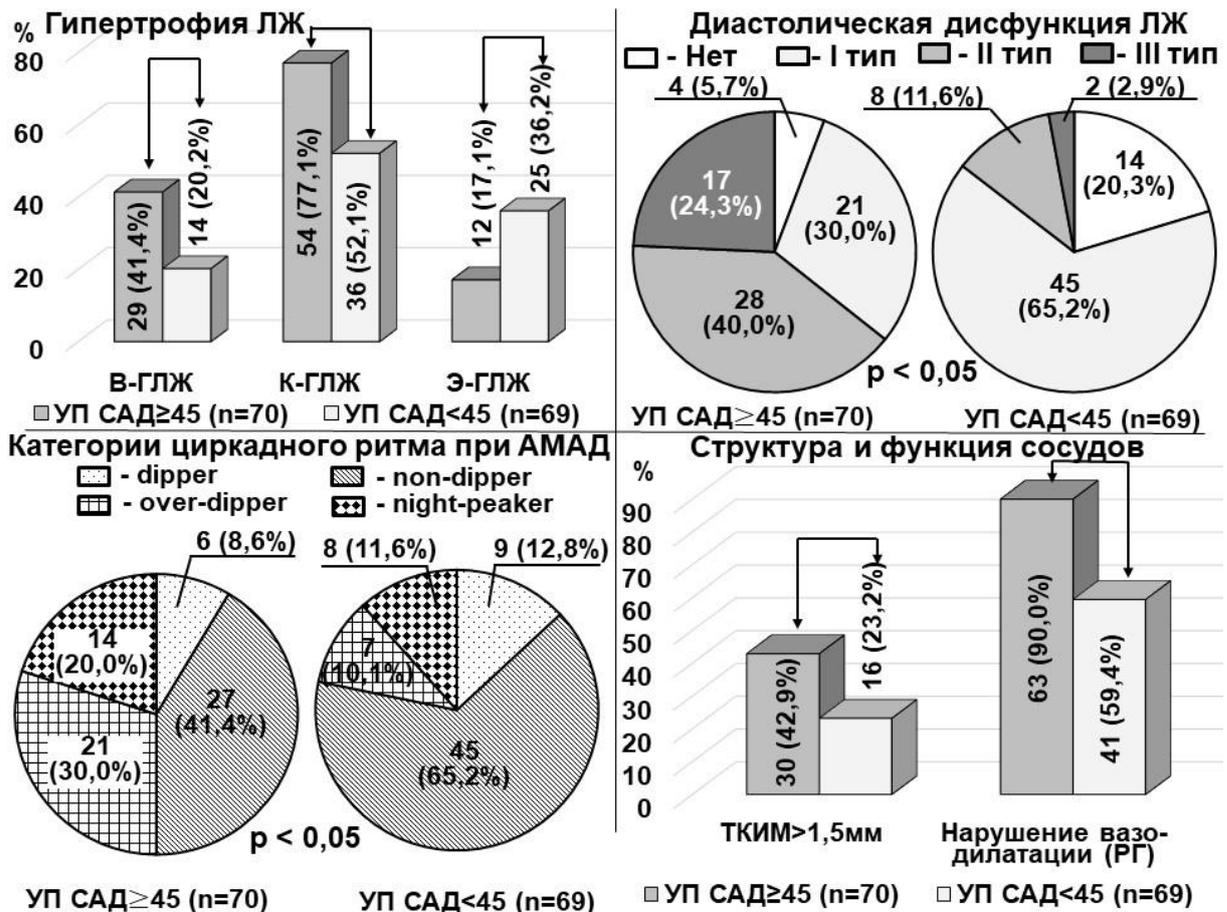


Рисунок 3.2 – Некоторые особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени утреннего подъема САД (УП САД, мм рт. ст). Деление рисунка и примечания – как на рисунке 3.1; в столбиковых диаграммах стрелками указаны достоверные различия,  $p < 0,05$

По показателю утреннего подъема САД определялись различия и в распределении по наличию диастолических нарушений ЛЖ и их типу. Как показано на рисунке 3.2, среди лиц с величиной утреннего подъема САД  $\geq 45$  мм рт. ст. в сравнении с теми, у кого этот показатель был меньше, более низкими оказались доли лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ

(5,7% против 20,3%) и с I типом диастолической дисфункции ЛЖ (30,0% против 65,2%), но выше – доли имеющих II тип диастолической дисфункции ЛЖ (40,0% против 11,6%) и III ее тип (24,3% против 2,9%),  $p < 0,05$ . Также и категории циркадного ритма АД демонстрировали отличия в зависимости от степени выраженности утреннего подъема САД. У лиц с более значительной его величиной в сравнении с теми, у кого она была ниже, отчетливо более значительной оказались доли имевших категорию циркадного ритма АД «over-dipper» (30,0% против 10,1%) и «night-peaker» (20,0% против 11,6%), но ниже была доля тех, кто относился к категории «non-dipper» (41,4% против 65,2%),  $p < 0,05$ . Лица с величиной утреннего подъема САД  $\geq 45$  мм рт. ст. в сравнении с больными, имевшими меньший уровень этого подъема, также демонстрировали достоверно более высокую долю случаев с утолщением КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм (42,9% против 23,2%), а также нарушения вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (90,0% против 59,4%),  $p < 0,05$ .

На рисунке 3.3 показаны доли лиц с некоторыми структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы в зависимости от наличия у них ИСАГ или систоло-диастолической АГ. Как видно из этого рисунка, эти варианты АГ демонстрировали достаточно отчетливые различия по представленным параметрам. Гипертрофия ЛЖ в целом имела место у 57 (96,6%) больных с ИСАГ и у 70 (87,5%) лиц с систоло-диастолической АГ. При этом у больных с ИСАГ в сравнении с лицами с систоло-диастолической АГ значимо выше оказались доли тех, кто имел выраженную гипертрофию ЛЖ (соответственно 42,3% против 23,7%) и тех у кого имелась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (35,6% против 20,0%), все  $p < 0,05$ . Доли лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ от наличия ИСАГ существенно не зависели. Также имелись различия между группами больных с ИСАГ и систоло-диастолической АГ в распределении по наличию диастолических нарушений ЛЖ и их типу.

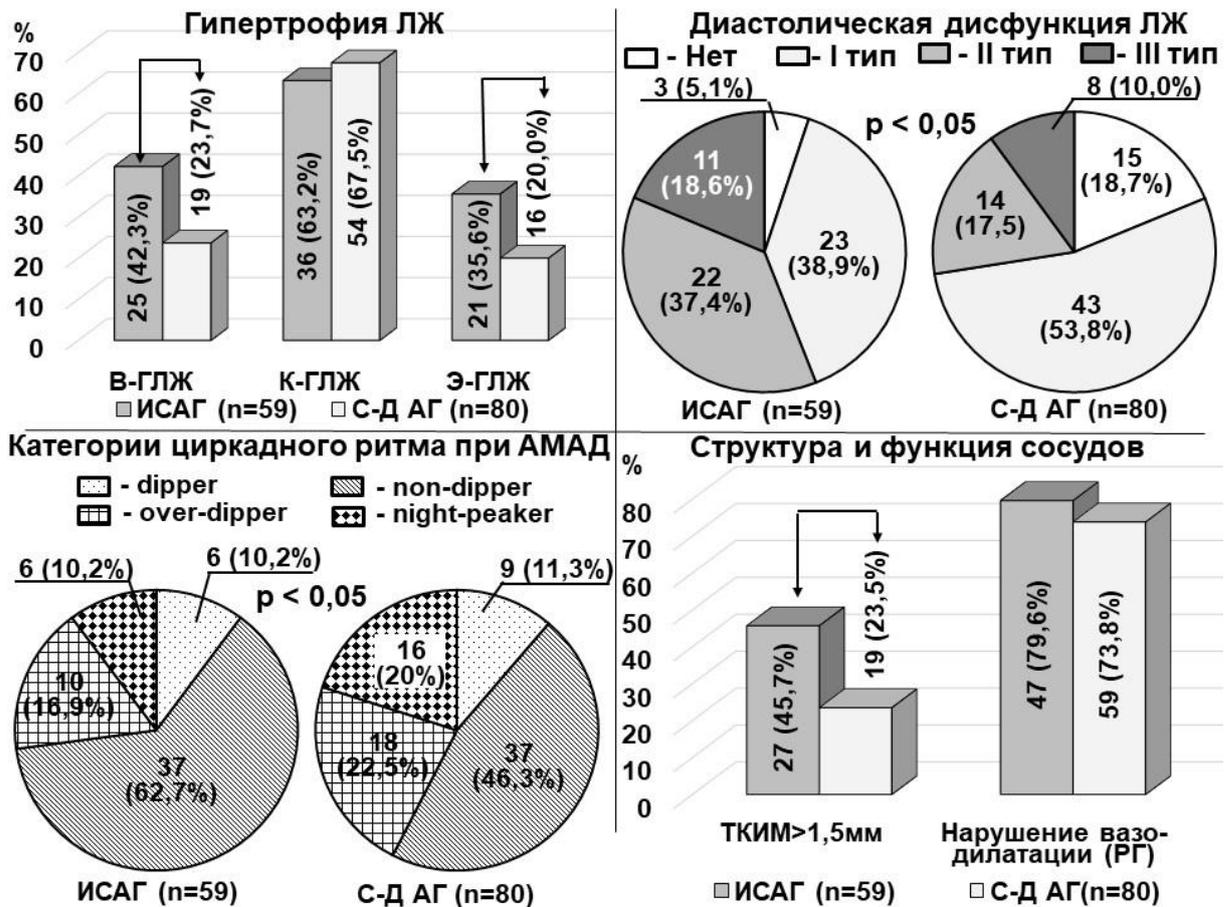


Рисунок 3.3 – Некоторые особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы у лиц с ИСАГ и систоло-диастолической АГ (С-Д АГ).

Деление рисунка и примечания – как на рисунке 3.1; в столбиковых диаграммах стрелками указаны достоверные различия,  $p < 0,05$

Как показано на рисунке 3.3, среди лиц с ИСАГ в сравнении с систоло-диастолической АГ ниже оказались доли лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ (5,1% против 18,7%) и с I типом диастолической дисфункции ЛЖ (38,9% против 53,8%), но выше – доли имеющих II тип диастолической дисфункции ЛЖ (37,4% против 17,5%) и III ее тип (18,6% против 10,0%),  $p < 0,05$ . Категории циркадного ритма АД по данным АМАД также показывали отличия в зависимости от присутствия ИСАГ. У лиц с ИСАГ в сравнении с теми, у кого была систоло-диастолическая АГ, отчетливо выше оказалась доля имевших категорию циркадного ритма АД «non-dipper» (62,7% против 46,3%), но ниже была доля тех, кто относился к категории «night-peaker» (10,2% против 20,0%),  $p < 0,05$ , рисунок 3.3. Лица с ИСАГ в сравнении с больными, имевшими

систолю-диастолическую АГ, также демонстрировали достоверно более высокую долю случаев с утолщением КИМ общей сонной артерии > 1,5 мм (45,7% против 23,5%),  $p < 0,05$ . Нарушение вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией несколько чаще отмечалось в группе лиц с ИСАГ, однако различия между группами для этого показателя степени статистической значимости не достигли,  $p > 0,05$ .

Рисунок 3.4 демонстрирует некоторые особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы у лиц с РАГ и с АГ без резистентности к гипотензивному лечению.

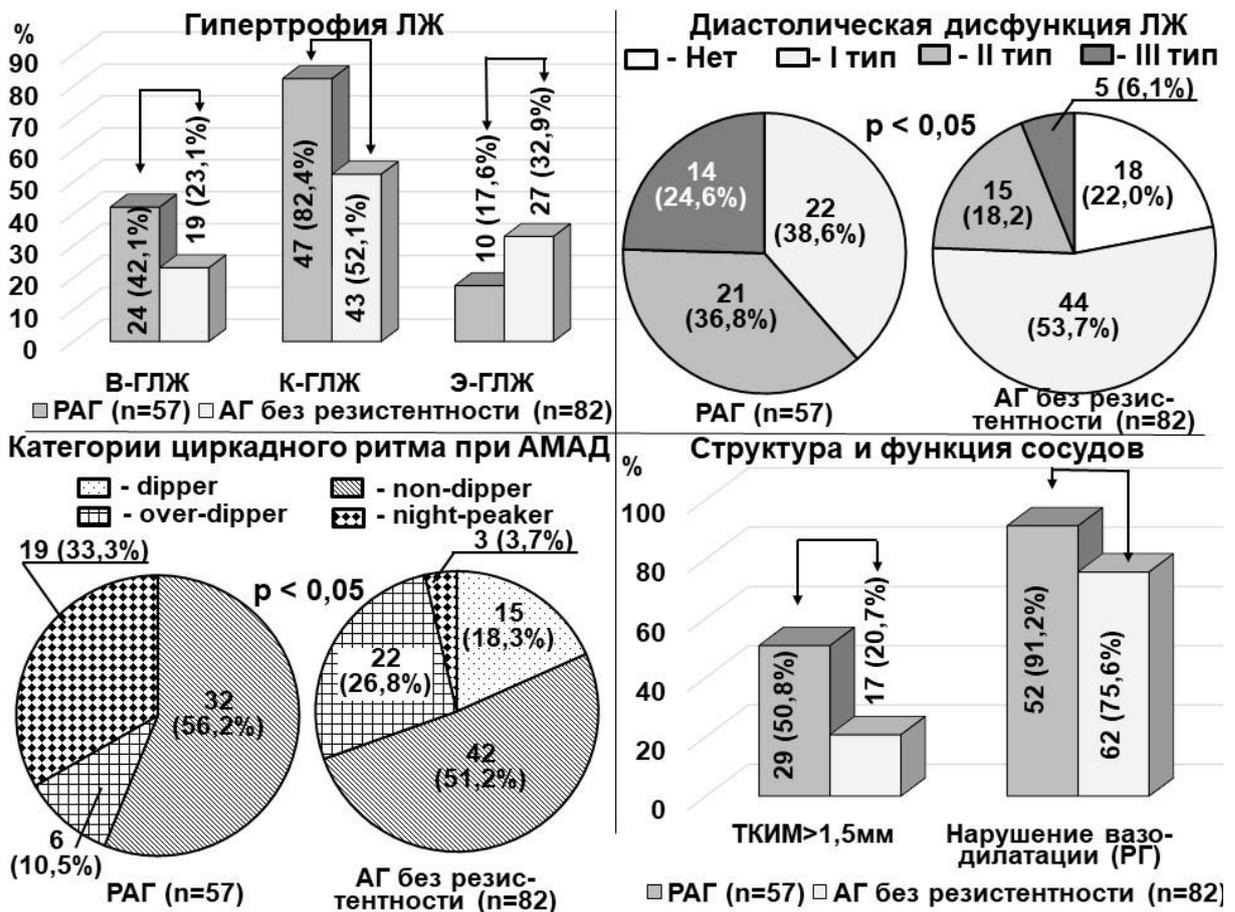


Рисунок 3.4 – Некоторые особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы у лиц с РАГ и с АГ без резистентности к гипотензивному лечению. Деление рисунка и примечания – как на рисунке 3.1; в столбиковых диаграммах стрелками указаны достоверные различия,  $p < 0,05$

Как видно из этого рисунка, наличие РАГ ассоциировалось с целым рядом важных особенностей анализируемых показателей. Гипертрофия ЛЖ имела место во всех 57 (100,0%) случаях РАГ, а при АГ без резистентности к гипотензивному лечению – у 70 (85,3%). При РАГ в сравнении с АГ без резистентности к лечению статистически значимо выше оказались доли больных с наличием выраженной гипертрофии ЛЖ (42,1% против 23,1%) и концентрической гипертрофии ЛЖ (82,4% против 52,1%), но достоверно ниже была доля случаев с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (17,6% против 32,9%), все  $p < 0,05$ . Также эти группы различались и в зависимости от особенностей диастолической функции ЛЖ. При РАГ диастолическая дисфункция ЛЖ имела место во всех случаях, а при АГ без резистентности к лечению в 22,2% наблюдений диастолическая функция ЛЖ не была нарушена. У лиц с РАГ ниже, чем у больных с АГ без резистентности к гипотензивному лечению, была доля имевших I тип диастолической дисфункции ЛЖ (38,6% против 53,7%), но выше оказались доли тех, у кого были II (36,8% против 53,7%) и III ее типы (24,6% против 6,1%),  $p < 0,05$ .

Достоверные различия имелись и в отношении распределения категорий циркадного ритма при АМАД. Так, среди лиц с РАГ ни в одном из наблюдений не отмечалось категории «dipper», в то время как при АГ без резистентности к гипотензивному лечению эта категория имела место в 18,3% случаев. Особенности РАГ также явились менее высокая доля больных с категорией «over-dipper» (10,5% против 26,8%), но более высокая доля имевших категорию «night-peaker» (33,3% против 3,7%),  $p < 0,05$ . И, наконец, те, кто имел РАГ, характеризовались и более глубокими изменениями структуры и функции сосудов. Среди этих лиц в сравнении с больными, не имевшими резистентности к гипотензивному лечению, выше оказались доли больных с утолщением КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм (50,8% против 20,7%), а также тех, у кого имело место нарушение вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (91,2% против 75,6%),  $p < 0,05$ .

В завершение представления материала данной главы могут быть сделаны следующие обобщения:

- При инструментальных исследованиях у больных с АГ и СД 2 типа гипертрофия ЛЖ была выявлена у 91,3% больных, она была представлена концентрической моделью в 64,7% случаев, эксцентрической – в 26,6%, была умеренной – в 60,4% и выраженной – в 30,9% наблюдений. При АГ с СД 2 типа часто были представлены диастолическая дисфункция ЛЖ (87,1%), значительное утолщение КИМ общей сонной артерии (33,0%) и нарушение ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (74,8%).

- Степень выраженности и геометрическая модель гипертрофии ЛЖ, типы диастолической дисфункции ЛЖ, категории циркадного ритма АД, особенности структуры и функции сосудов демонстрировали статистически значимые связи со стадией и степенью АГ, показателями АМАД, наличием ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ.

- ИСАГ в сравнении с систоло-диастолической АГ отличалась более высоким удельным весом лиц с выраженной и эксцентрической гипертрофией ЛЖ, со II и III типами диастолической дисфункции ЛЖ, относящихся к категории «non-dipper» при АМАД, а также имеющих значительное утолщение КИМ общей сонной артерии.

- Больные СД 2 типа с РАГ в сравнении с лицами с диабетом, не имевшими резистентности к гипотензивному лечению, характеризовались более высоким удельным весом выраженной и концентрической гипертрофии ЛЖ, II и III типов диастолической дисфункции ЛЖ, категории «night-peaker» при АМАД, значительного утолщения КИМ общей сонной артерии и нарушения ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

## ГЛАВА 4

### КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Проблема сочетания артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа, несмотря на немалое количество посвященных ее изучению работ, представляет немало сложностей по ее различным аспектам – от недостаточно исследованной патофизиологии взаимодействия этих состояний до персонализации предлагаемых лечебных режимов. Патогенез АГ у лиц с СД 2 типа является важнейшим компонентом этой проблемы, т. к. напрямую связан с разработкой потенциально эффективных терапевтических подходов. До настоящего времени целый ряд разделов взаимного влияния АГ и диабета составляет значительное поле для проведения исследований. В частности, с противоречивых позиций трактуется роль при сочетании АГ и СД 2 типа таких процессов, как хроническое субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция и субклинический гиперальдостеронизм. При этом в одних сообщениях указывается на повышение уровней соответствующих биомаркеров у лиц с комбинацией АГ и диабета, в других – эти результаты однозначного подтверждения не находят; имеется дефицит данных о связи перечисленных процессов с особенностями АГ (степень, стадия, давность, суточный профиль АД, резистентность к лечению и др.) и СД 2 типа (компенсация, инсулинорезистентность, давность, наличие диабетической нефропатии и др.). В этой связи продолжение изучения уровней различных биомаркеров, в том числе в сопоставлении с особенностями АГ и СД 2 типа, представляется весьма актуальным. В настоящем разделе представлены данные такого изучения, также приводятся результаты клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений у обследованных больных, на основе чего устанавливаются критерии прогнозирования развития

изолированной систолической АГ (ИСАГ), систоло-диастолической АГ и резистентной АГ (РАГ) у лиц с СД 2 типа.

Уровни вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , цистатина С и альдостерона оценивали на начальном этапе наблюдения у 84 больных с АГ и СД 2 типа и у 32 лиц контрольной группы, для чего использовали иммуноферментный метод. В таблицах 4.1 и 4.2 показаны результаты этой оценки, с разделением больных на стадии, степени и варианты АГ (ИСАГ, систоло-диастолическая АГ, РАГ, АГ без резистентности к гипотензивному лечению). Данные анализа уровней биомаркеров в зависимости от давности АГ и СД 2 типа, уровней HbA1C, индексов НОМА-IR и НОМА-B, а также от наличия диабетической нефропатии представлены далее в таблицах 4.3 – 4.8.

Средние значения всех проанализированных в таблице 4.1 показателей у больных с АГ и СД 2 типа оказались статистически значимо выше в сравнении с таковыми у лиц контрольной группы,  $p < 0,05$ . Также имели место и отличия в их уровнях в зависимости от степени и стадии АГ, при этом более тяжелые категории больных демонстрировали и более высокие значения уровней биомаркеров.

Таблица 4.1 – Характеристика уровней изученных биомаркеров у больных АГ и СД 2 типа, а также у лиц контрольной группы (M  $\pm$  стандартное отклонение)

Показатели	Кон- троль (n=32)	АГ и СД 2 типа всего (n=84)	АГ 1-2 степени (n=51)	АГ 3 степени (n=33)	АГ II стадии (n=56)	АГ III стадии (n=28)
Вч-СРБ, МЕ/л	2,35 $\pm$ 0,78	4,98 $\pm$ 1,51 *	4,81 $\pm$ 1,27	5,23 $\pm$ 1,32 #	4,96 $\pm$ 1,49	5,01 $\pm$ 1,50
IL-6, пг/мл	4,12 $\pm$ 0,96	7,32 $\pm$ 1,64 *	7,28 $\pm$ 1,59	7,35 $\pm$ 1,62	7,31 $\pm$ 1,45	7,33 $\pm$ 1,61

Продолжение табл. 4.1

TNF- $\alpha$ , пг/мл	4,48 $\pm$ 0,64	8,03 $\pm$ 1,39 *	7,99 $\pm$ 1,37	8,11 $\pm$ 1,31	7,84 $\pm$ 1,23	8,41 $\pm$ 1,17 ##
Цистатин С, мкг/мл	0,72 $\pm$ 0,20	1,40 $\pm$ 0,31 *	1,26 $\pm$ 0,23	1,62 $\pm$ 0,22 #	1,27 $\pm$ 0,27	1,66 $\pm$ 0,24 ##
Альдостерон, пг/мл	43,6 $\pm$ 8,2	67,3 $\pm$ 14,1 *	62,2 $\pm$ 13,0	75,1 $\pm$ 12,4 #	59,2 $\pm$ 14,9	83,6 $\pm$ 12,6 ##

Примечания: \* – различия между группами здоровых и общей группой АГ и СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$ ; # – различия достоверны между группами лиц с разными степенями АГ,  $p < 0,05$ ; ## – различия достоверны между группами лиц с разными стадиями АГ,  $p < 0,05$ .

Так, у лиц с 3 степенью АГ в сравнении с 1-2 степенями были значимо выше уровни цистатина С ( $1,62 \pm 0,22$  против  $1,26 \pm 0,23$  мкг/мл) и альдостерона ( $75,1 \pm 12,4$  против  $62,2 \pm 13,0$  пг/мл), а у больных с III стадией АГ в сравнении со II стадией – статистически значимо выше концентрации TNF- $\alpha$  ( $8,41 \pm 1,17$  против  $7,84 \pm 1,23$  пг/мл), цистатина С ( $1,66 \pm 0,24$  против  $1,27 \pm 0,27$  мкг/мл) и альдостерона ( $83,6 \pm 12,6$  против  $59,2 \pm 14,9$  пг/мл), для всех сравниваемых пар признаков  $p < 0,05$ , уровень концентрации вч-СРБ был достоверно выше у больных с 3 степенью АГ в сравнении с 1-2 степенью ( $5,23 \pm 1,32$  против  $4,81 \pm 1,27$  МЕ/л).

Также различались уровни изученных биомаркеров и в зависимости от наличия или отсутствия ИСАГ и РАГ (Таблица 4.2). У больных с ИСАГ в сравнении с лицами с систоло-диастолической АГ – отчетливо выше были концентрации вч-СРБ ( $5,58 \pm 1,26$  против  $4,66 \pm 1,34$  МЕ/л), IL-6 ( $7,93 \pm 1,33$  против  $6,99 \pm 1,48$  пг/мл), TNF- $\alpha$  ( $8,45 \pm 1,27$  против  $7,80 \pm 1,29$  пг/мл), а у лиц с РАГ в сравнении с больными с АГ без резистентности к гипотензивному лечению достоверно выше оказались значения вч-СРБ ( $5,33 \pm 1,19$  против  $4,71 \pm 1,24$  МЕ/л), TNF- $\alpha$  ( $8,33 \pm 1,28$  против  $7,81 \pm 1,27$  пг/мл), цистатина С

( $1,58 \pm 0,19$  против  $1,27 \pm 0,29$  мкг/мл) и альдостерона ( $76,3 \pm 12,8$  против  $60,6 \pm 13,4$  пг/мл), все  $p < 0,05$ .

Таблица 4.2 – Характеристика уровней изученных биомаркеров у лиц с АГ и СД 2 типа в зависимости от наличия ИСАГ и РАГ (М  $\pm$  стандартное отклонение)

Показатели	РАГ (n=36)	АГ без резис- тентности (n=48)	ИСАГ (n=29)	Систолю-диа- столическая АГ (n=55)
Вч-СРБ, МЕ/л	$5,33 \pm 1,19$	$4,71 \pm 1,24$ *	$5,58 \pm 1,26$	$4,66 \pm 1,34$ **
IL-6, пг/мл	$7,41 \pm 1,62$	$7,26 \pm 1,59$	$7,93 \pm 1,33$	$6,99 \pm 1,48$ **
TNF- $\alpha$ , пг/мл	$8,33 \pm 1,28$	$7,81 \pm 1,27$ *	$8,45 \pm 1,27$	$7,80 \pm 1,29$ **
Цистатин С, мкг/мл	$1,58 \pm 0,19$	$1,27 \pm 0,29$ *	$1,43 \pm 0,32$	$1,38 \pm 0,26$
Альдостерон, пг/мл	$76,3 \pm 12,8$	$60,6 \pm 13,4$ *	$70,4 \pm 13,9$	$64,2 \pm 12,7$

Примечания: \* – различия между группами лиц с РАГ и АГ без резистентности достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия достоверны между группами лиц с ИСАГ и систоло-диастолической АГ АГ,  $p < 0,05$ .

Выявленные связи между особенностями АГ и перечисленными биомаркерами могут быть интерпретированы как свидетельство роли провоспалительных факторов, эндотелиальной дисфункции и субклинического гиперальдостеронизма в формировании и развитии различных вариантов гипертензионного синдрома у лиц с СД 2 типа.

На основании данных обследования, выполненного у больных с АГ и СД 2 типа на начальном этапе наблюдения за ними, были проведены клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления. При этом установлено наличие многообразных связей лабораторных и инструментальных характеристик больных с такими особенностями, как давность АГ и СД 2 типа, степень компенсации диабета (HbA1C), индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR) и глюкотоксичности (НОМА-В), а также

диабетическая нефропатия. На характеристике этих взаимосвязей далее остановимся более подробно.

В таблице 4.3 представлена сравнительная характеристика некоторых лабораторных и инструментальных данных больных с различной длительностью АГ.

Таблица 4.3 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных и инструментальных данных больных с различной длительностью АГ (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Давность АГ ≥ 7 лет (n=73)	Давность АГ <7 лет (n=66)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,93 ± 0,57	4,86 ± 0,64
Триглицериды, ммоль/л	1,75 ± 0,18	1,60 ± 0,17 **
Мочевая кислота, мкмоль/л	439,3 ± 48,2	416,7 ± 50,1 **
НbA1C, %	8,19 ± 1,25	7,74 ± 1,21 **
Высококчувствительный СРБ, МЕ/л *	5,27 ± 1,42	4,65 ± 1,33 **
IL-6, пг/мл *	7,34 ± 1,65	7,29 ± 1,57
TNF-α, пг/мл *	7,96 ± 1,35	8,09 ± 1,43
Цистатин С, мкг/мл *	1,51 ± 0,26	1,28 ± 0,25 **
Альдостерон, пг/мл *	73,9 ± 14,2	60,4 ± 13,3 **
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,41 ± 0,92	5,04 ± 0,94 **
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	143,7 ± 28,4	125,8 ± 27,9 **
Фракция выброса ЛЖ, %	48,2 ± 15,3	51,4 ± 15,9
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,56 ± 0,18	1,37 ± 0,21 **
Прирост диаметра ПА в пробе с РГ, %	1,69 ± 1,12	4,71 ± 2,02 **

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; \* – для 84 больных, которым выполнялись эти исследования, в т. ч. для 32 лиц с давностью АГ < 7 лет и для 52 – с ее давностью ≥ 7 лет; \*\* – различия между группами достоверны, p < 0,05.

Как видно из этой таблицы, средние величины уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, IL-6, TNF- $\alpha$  и фракции выброса ЛЖ существенно не зависели от давности АГ,  $p > 0,05$ . В то же время, у лиц с длительностью АГ  $\geq 7$  лет статистически значимо выше, чем при меньшей ее длительности, оказались средние уровни триглицеридов крови (соответственно  $1,75 \pm 0,18$  против  $1,60 \pm 0,17$  ммоль/л), мочевой кислоты ( $439,3 \pm 48,2$  против  $416,7 \pm 50,1$  мкмоль/л), HbA1C ( $8,19 \pm 1,25$  против  $7,74 \pm 1,21$  %), вч-СРБ ( $5,27 \pm 1,42$  против  $4,65 \pm 1,33$  МЕ/л), цистатина С ( $1,51 \pm 0,26$  против  $1,28 \pm 0,25$  мкг/мл), альдостерона ( $73,9 \pm 14,2$  против  $60,4 \pm 13,3$  пг/мл), конечно-диастолического размера ЛЖ ( $5,41 \pm 0,92$  против  $5,04 \pm 0,94$  см), индекса ММЛЖ ( $143,7 \pm 28,4$  против  $125,8 \pm 27,9$  г/м<sup>2</sup>), толщины КИМ общей сонной артерии ( $1,56 \pm 0,18$  против  $1,37 \pm 0,21$  мм), но достоверно ниже процент прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $1,69 \pm 1,12$  против  $4,71 \pm 2,02$  %), все  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.1 демонстрирует доли лиц с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от длительности АГ. Как видно из этого рисунка, доли лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ, а также с категорией циркадного ритма «non-dipper» существенно не различались между группами больных с СД 2 типа, имевших разную длительность АГ, по данным анамнеза,  $p > 0,05$ . В то же время, другие клинико-инструментальные особенности больных существенно различались в зависимости от длительности АГ. Так, среди лиц с давностью АГ  $\geq 7$  лет статистически значимо выше в сравнении с теми, у кого ее длительность была менее выраженной, оказались доли больных с РАГ (50,7% против 30,3%), ИСАГ (56,1% против 27,2%), выраженной гипертрофией ЛЖ (39,7% против 21,2%), категорией циркадного ритма при АМАД «night-peaker» (20,5% против 10,6%), с толщиной КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм (42,4% против 22,7%) и с нарушением вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (94,5% против 53,0%), для всех сравниваемых пар признаков  $p < 0,05$ .

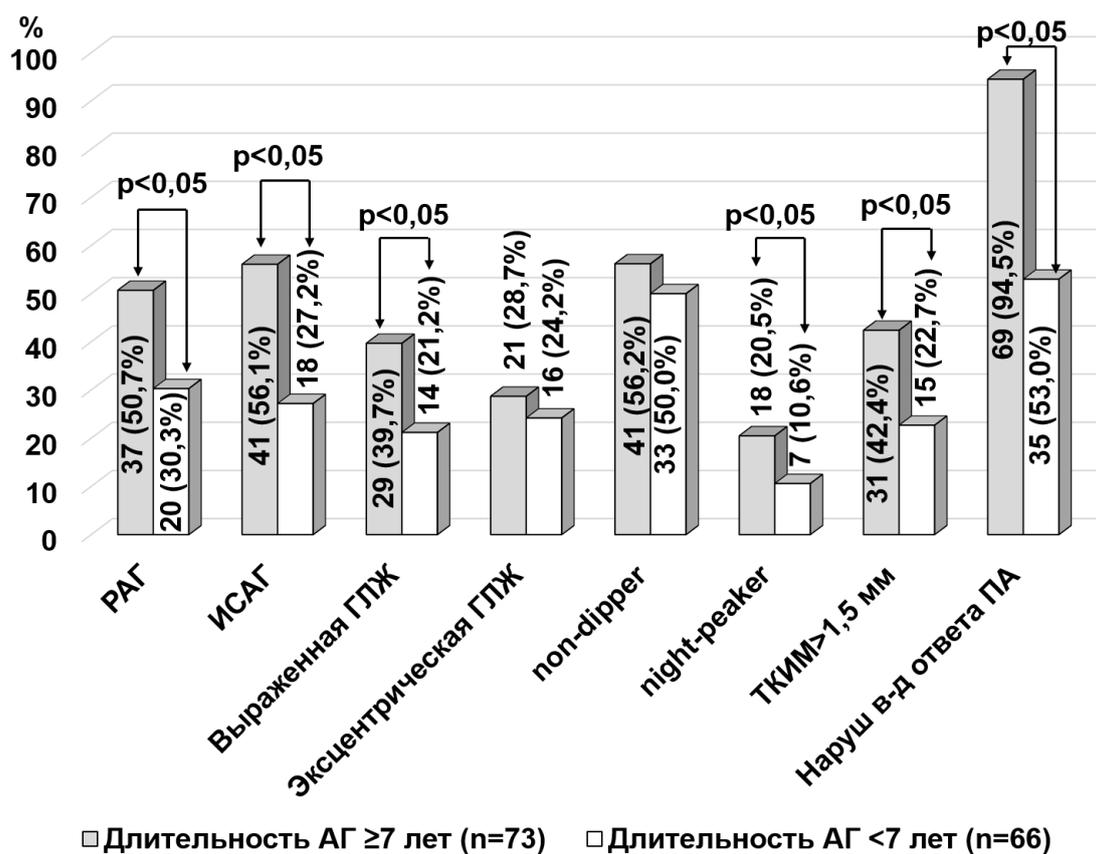


Рисунок 4.1 – Доли больных с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от длительности АГ, абсолютное количество (процент от общего количества больных среди лиц с разной длительностью АГ)

Примечания: ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ; ТКИМ – толщина КИМ; Наруш в-д ответа ПА – нарушения вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией; стрелками указана достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

В таблице 4.4 представлена сравнительная характеристика больных с разной давностью СД 2 типа. Как видно из таблицы, от давности диабета существенно не зависели средние значения концентраций мочевой кислоты,  $\text{TNF-}\alpha$ , цистатина С, альдостерона, а также уровни конечно-диастолического размера ЛЖ и фракции выброса ЛЖ, для всех пар сравниваемых признаков  $p > 0,05$ .

Таблица 4.4 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных и инструментальных данных больных с различной давностью СД 2 типа (M ± стандартное отклонение)

Показатели	Давность СД ≥ 10 лет (n=61)	Давность СД <10 лет (n=78)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,17 ± 0,51	4,65 ± 0,53 **
Триглицериды, ммоль/л	1,83 ± 0,17	1,56 ± 0,20 **
Мочевая кислота, мкмоль/л	419,1 ± 51,4	425,9 ± 49,7
НbA1C, %	8,23 ± 1,29	7,78 ± 1,17 **
Высокочувствительный СРБ, МЕ/л *	5,31 ± 1,33	4,72 ± 1,26 **
IL-6, пг/мл *	7,81 ± 1,49	6,92 ± 1,43 **
TNF-α, пг/мл *	8,11 ± 1,40	7,93 ± 1,37
Цистатин С, мкг/мл *	1,43 ± 0,29	1,37 ± 0,33
Альдостерон, пг/мл *	69,1 ± 14,3	64,8 ± 13,8
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,30 ± 1,02	5,16 ± 0,97
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	147,2 ± 28,8	124,7 ± 26,8 **
Фракция выброса ЛЖ, %	47,4 ± 16,5	52,3 ± 15,7
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,66 ± 0,27	1,32 ± 0,24 **
Прирост диаметра ПА в пробе с РГ, %	1,14 ± 1,23	4,66 ± 2,19 **

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; \* – для 84 больных, которым выполнялись эти исследования, в т.ч. для 43 лиц с давностью диабета < 10 лет и для 41 – с его давностью ≥ 10 лет; \*\* – различия между группами достоверны, p < 0,05.

В то же время, у лиц с давностью СД 2 типа ≥ 10 лет отчетливо выше, чем при меньшей ее длительности, оказались средние значения холестерина липопротеидов низкой плотности (соответственно 5,17 ± 0,51 против 4,65 ± 0,53 ммоль/л), триглицеридов (1,83 ± 0,17 против 1,56 ± 0,20 ммоль/л), НbA1C (8,23 ± 1,29 против 7,78 ± 1,17 %), вч-СРБ (5,31 ± 1,33 против 4,72 ± 1,26 МЕ/л),

IL-6 ( $7,81 \pm 1,49$  против  $6,92 \pm 1,43$  пг/мл), индекса ММЛЖ ( $147,2 \pm 28,8$  против  $124,7 \pm 26,8$  г/м<sup>2</sup>), толщины КИМ общей сонной артерии ( $1,66 \pm 0,27$  против  $1,32 \pm 0,24$  мм), но достоверно ниже процент прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $1,14 \pm 1,23$  против  $4,66 \pm 2,19$  %), все  $p < 0,05$ .

На рисунке 4.2 показаны доли лиц с различными клиничко-инструментальными особенностями в зависимости от давности СД 2 типа.

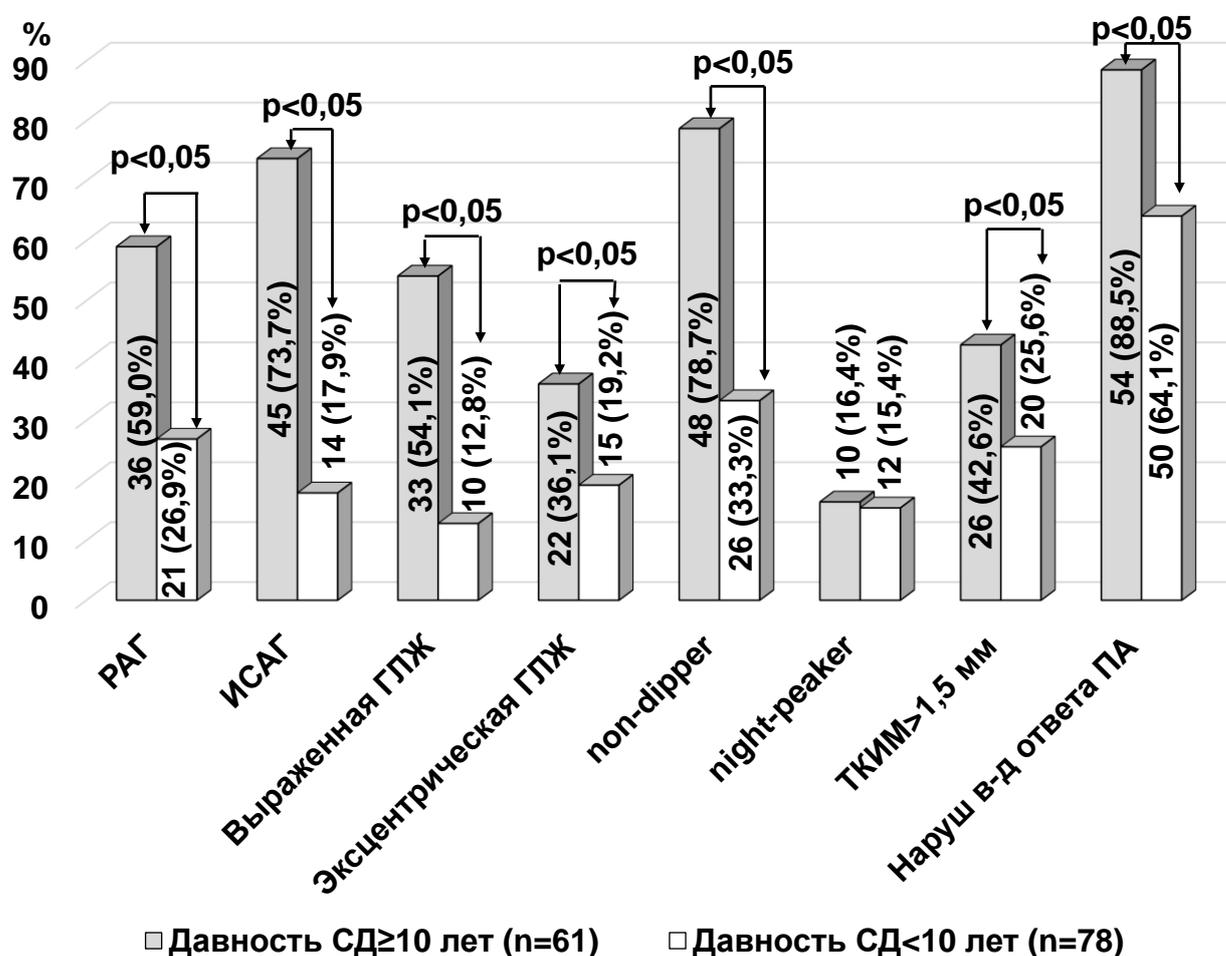


Рисунок 4.2 – Доли больных с различными клиничко-инструментальными особенностями в зависимости от давности СД 2 типа, абсолютное количество (процент от общего количества больных среди лиц с разной давностью диабета)

Примечания – как на рисунке 4.1; стрелками указана достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

Доли лиц с категорией циркадного ритма «night-reaker» существенно не различались между группами больных с СД 2 типа, имевших разную длительность АГ, по данным анамнеза,  $p > 0,05$ . В то же время, другие клинико-инструментальные особенности больных отчетливо различались в зависимости от давности диабета. Так, среди лиц с давностью СД 2 типа  $\geq 10$  лет достоверно выше в сравнении с теми, у кого давность диабета была менее значительной, были доли больных с РАГ (59,0% против 26,9%), ИСАГ (73,7% против 17,9%), выраженной гипертрофией ЛЖ (54,1% против 12,8%), эксцентрической гипертрофией ЛЖ (36,1% против 19,2%), категорией циркадного ритма при АМАД «non-dipper» (78,7% против 33,3%), с толщиной КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм (42,6% против 25,6%) и с нарушением вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (88,5% против 64,1%), для всех сравниваемых пар признаков  $p < 0,05$ .

В таблице 4.5 представлены лабораторные и инструментальные особенности больных в зависимости от их уровней HbA1C. Как видно из таблицы, от величины этого показателя существенно не зависели средние значения содержания в крови цистатина С и альдостерона, а также уровни конечно-диастолического размера ЛЖ, фракции выброса ЛЖ, а также особенности вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией,  $p > 0,05$ . В то же время, у лиц с величинами HbA1C  $\geq 8\%$  достоверно выше, чем при HbA1C  $< 8\%$ , были средние значения холестерина липопротеидов низкой плотности (соответственно  $5,19 \pm 0,48$  против  $4,74 \pm 0,51$  ммоль/л), триглицеридов ( $1,85 \pm 0,19$  против  $1,59 \pm 0,23$  ммоль/л), мочевой кислоты ( $442,3 \pm 50,1$  против  $421,4 \pm 49,2$  мкмоль/л), HbA1C ( $8,46 \pm 0,38$  против  $7,72 \pm 0,94$  %), вч-СРБ ( $5,43 \pm 1,07$  против  $4,71 \pm 1,23$  МЕ/л), IL-6 ( $7,80 \pm 1,23$  против  $7,06 \pm 1,36$  пг/мл), TNF- $\alpha$  ( $8,68 \pm 1,12$  против  $7,69 \pm 1,20$  пг/мл), индекса ММЛЖ ( $142,3 \pm 28,5$  против  $131,5 \pm 26,6$  г/м<sup>2</sup>) и толщины КИМ общей сонной артерии ( $1,63 \pm 0,20$  против  $1,38 \pm 0,23$  мм), все  $p < 0,05$ .

Таблица 4.5 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных и инструментальных данных больных с различными уровнями HbA1C (M ± стандартное отклонение)

Показатели	HbA1C ≥ 8% (n=48)	HbA1C < 8% (n=91)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,19 ± 0,48	4,74 ± 0,51 **
Триглицериды, ммоль/л	1,85 ± 0,19	1,59 ± 0,23 **
Мочевая кислота, мкмоль/л	442,3 ± 50,1	421,4 ± 49,2 **
HbA1C, %	8,46 ± 0,38	7,72 ± 0,94 **
Высокочувствительный СРБ, МЕ/л *	5,43 ± 1,07	4,71 ± 1,23 **
IL-6, пг/мл *	7,80 ± 1,23	7,06 ± 1,36 **
TNF-α, пг/мл *	8,68 ± 1,12	7,69 ± 1,20 **
Цистатин С, мкг/мл *	1,42 ± 0,30	1,38 ± 0,30
Альдостерон, пг/мл *	70,3 ± 14,7	64,4 ± 15,2
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,27 ± 0,98	5,19 ± 0,94
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	142,3 ± 28,5	131,5 ± 26,6 **
Фракция выброса ЛЖ, %	46,8 ± 12,1	50,6 ± 15,4
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,63 ± 0,20	1,38 ± 0,23 **
Прирост диаметра ПА в пробе с РГ, %	2,89 ± 2,19	3,24 ± 2,26

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; \* – для 84 больных, которым выполнялись эти исследования, в т. ч. для 45 лиц с HbA1C < 8% и для 39 – с HbA1C ≥ 8%; \*\* – различия между группами достоверны, p < 0,05.

На рисунке 4.3 показаны доли лиц с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от исходных уровней HbA1C. Доли лиц с ИСАГ и с эксцентрической гипертрофией ЛЖ статистически значимо не различались в зависимости от этого показателя. В то же время, у больных с уровнями HbA1C ≥ 8% в сравнении с лицами с менее высокими уровнями гликемии достоверно выше были доли лиц с РАГ

(соответственно 62,5% против 29,7%), имевших выраженную гипертрофию ЛЖ (39,6% против 26,4%), относящихся к категориям АМАД «non-dipper» (64,9% против 47,3%) и «night-peaker» (27,1% против 10,6%), с утолщением КИМ общей сонной артерии > 1,5 мм (43,8% против 27,5%) и с нарушением вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (91,7% против 65,9%), все  $p < 0,05$ .

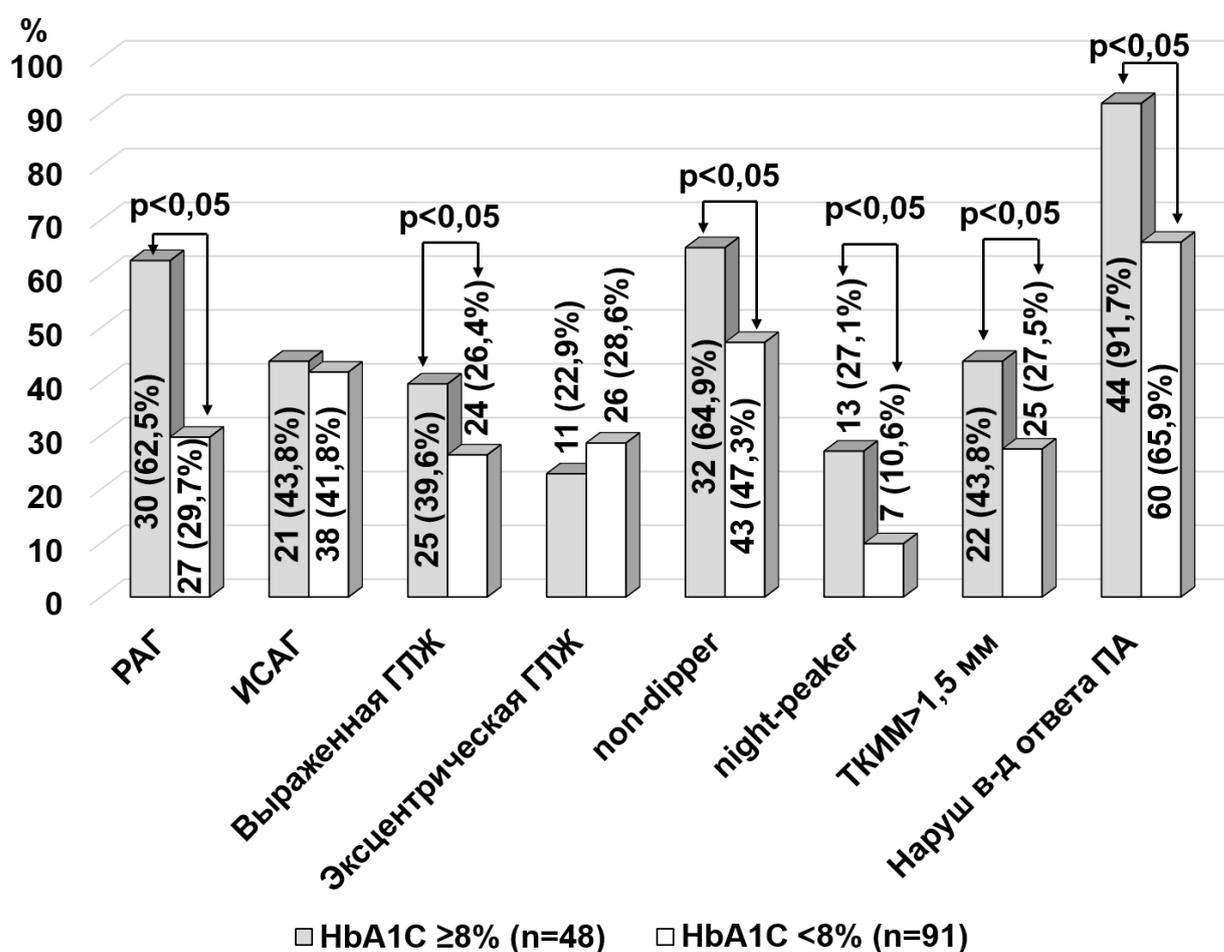


Рисунок 4.3 – Доли больных с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от исходных уровней HbA1C, абсолютное количество (процент от общего количества больных среди лиц соответствующей группы)

Примечания – как на рисунке 4.1; стрелками указана достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

В таблице 4.6 представлены средние величины ряда лабораторных и инструментальных параметров больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от значений индекса НОМА-IR.

Таблица 4.6 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных и инструментальных данных больных с различными уровнями индекса НОМА-IR (M ± стандартное отклонение)

Показатели	НОМА-IR ≥ 4 (n=94)	НОМА-IR < 4 (n=45)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,02 ± 0,51	4,61 ± 0,46 **
Триглицериды, ммоль/л	1,77 ± 0,17	1,48 ± 0,15 **
Мочевая кислота, мкмоль/л	443,9 ± 46,4	396,5 ± 37,9 **
HbA1C, %	8,31 ± 1,22	7,29 ± 0,86 **
Высокочувствительный СРБ, МЕ/л *	5,47 ± 1,46	4,13 ± 0,89 **
IL-6, пг/мл *	7,36 ± 1,52	7,23 ± 1,49
TNF-α, пг/мл *	8,38 ± 1,33	7,42 ± 1,21 **
Цистатин С, мкг/мл *	1,44 ± 0,31	1,32 ± 0,36
Альдостерон, пг/мл *	70,2 ± 16,9	64,1 ± 15,3
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,25 ± 0,97	5,14 ± 1,06
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	140,4 ± 26,9	124,3 ± 22,4 **
Фракция выброса ЛЖ, %	47,7 ± 16,8	52,7 ± 15,7
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,59 ± 0,25	1,21 ± 0,17 **
Прирост диаметра ПА в пробе с РГ, %	1,78 ± 1,21	5,91 ± 2,11 **

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; \* – для 84 больных, которым выполнялись эти исследования, в т.ч. для 31 лиц с НОМА-IR < 4 и для 53 – с НОМА-IR ≥ 4; \*\* – различия между группами достоверны, p < 0,05.

Как видно из этой таблицы, от значений индекса НОМА-IR не было отмечено зависимости таких показателей, как средние значения П-6, цистатина С, альдостерона, конечно-диастолического размера ЛЖ и фракции выброса ЛЖ,  $p > 0,05$ . При этом у лиц с величинами НОМА-IR  $\geq 4$  в сравнении с больными, имеющими менее высокие значения этого индекса, статистически значимо выше оказались уровни холестерина липопротеидов низкой плотности ( $5,02 \pm 0,51$  против  $4,61 \pm 0,46$  ммоль/л), триглицеридов ( $1,77 \pm 0,17$  против  $1,48 \pm 0,15$  ммоль/л), мочевой кислоты ( $443,9 \pm 46,4$  против  $396,5 \pm 37,9$  мкмоль/л), HbA1C ( $8,31 \pm 1,22$  против  $7,29 \pm 0,86$  %), вч-СРБ ( $5,47 \pm 1,46$  против  $4,13 \pm 0,89$  МЕ/л), TNF- $\alpha$  ( $8,38 \pm 1,33$  против  $7,42 \pm 1,21$  пг/мл), индекса ММЛЖ ( $140,4 \pm 26,9$  против  $124,3 \pm 22,4$  ммоль/л), толщины КИМ общей сонной артерии ( $1,59 \pm 0,25$  против  $1,21 \pm 0,17$  мм), но статистически значимо более низким – процент прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $1,78 \pm 1,21$  против  $5,91 \pm 2,11$  %), для всех сравниваемых пар признаков  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.4 показывает сравнение долей больных с АГ и СД 2 типа с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от значений индекса НОМА-IR. От уровней этого индекса, характеризующего инсулинорезистентность, существенно не зависели доли лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ,  $p > 0,05$ . Все остальные показанные на рисунке 4.5 особенности больных демонстрировали с индексом НОМА-IR достоверные связи. Так, в группе лиц с индексом НОМА-IR  $< 4$  в сравнении с группами, имевшими его значения от 4 до 5 и  $> 5$ , были достоверно ниже доли лиц с РАГ (соответственно 22,2% против 39,7% и 70,9%), ИСАГ (24,4% против 46,0% и 61,2%), имевших выраженную гипертрофию ЛЖ (20,0% против 34,9% и 38,7%), относящихся к категориям АМАД «non-dipper» (22,2% против 68,2% и 67,7%) и «night-peaker» (8,8% против 14,2% и 29,0%), с утолщением КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм (28,9% против 31,7% и 41,9%) и с нарушением вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (57,7% против 84,1% и 80,6%),  $p < 0,05$ . Важно отметить, что увеличение

значений индекса НОМА-IR от 4-5 до  $> 5$  ассоциировалось с дополнительным отчетливым возрастанием долей лиц с РАГ и с ИСАГ (Рисунок 4.4).

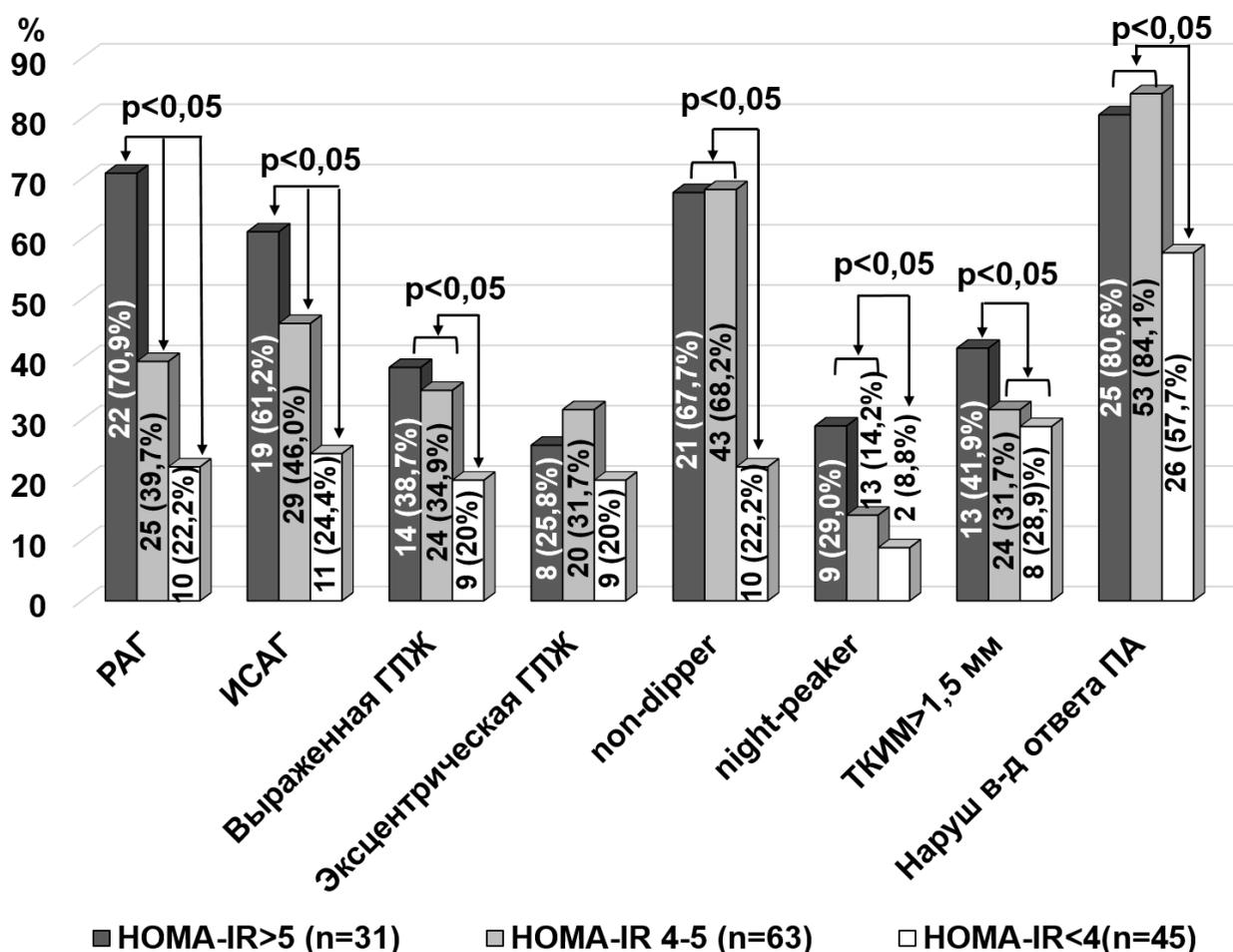


Рисунок 4.4 – Доли больных с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от значений индекса НОМА-IR, абсолютное количество (процент от общего количества больных среди лиц соответствующей группы)

Примечания – как на рисунке 4.1; стрелками указана достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

Таблица 4.7 иллюстрирует средние величины лабораторных и инструментальных параметров больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от значений индекса НОМА-В.

Таблица 4.7 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных и инструментальных данных больных с различными уровнями индекса НОМА-В (М ± стандартное отклонение)

Показатели	НОМА-В < 60 (n=40)	НОМА-В ≥ 60 (n=99)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,93 ± 0,57	4,87 ± 0,54
Триглицериды, ммоль/л	1,71 ± 0,20	1,69 ± 0,19
Мочевая кислота, мкмоль/л	433,2 ± 51,7	426,8 ± 50,4
НbA1C, %	8,29 ± 0,98	7,81 ± 1,06 **
Высокочувствительный СРБ, МЕ/л *	6,14 ± 0,97	4,34 ± 1,22 **
IL-6, пг/мл *	8,31 ± 0,71	6,77 ± 1,02 **
TNF-α, пг/мл *	8,99 ± 1,16	7,49 ± 0,95 **
Цистатин С, мкг/мл *	1,76 ± 0,24	1,22 ± 0,16 **
Альдостерон, пг/мл *	69,5 ± 15,1	66,2 ± 17,9
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,16 ± 0,89	5,51 ± 0,83**
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	147,5 ± 27,8	130,2 ± 26,5 **
Фракция выброса ЛЖ, %	42,4 ± 10,7	52,1 ± 11,6 **
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,64 ± 0,24	1,40 ± 0,22 **
Прирост диаметра ПА в пробе с РГ, %	1,39 ± 2,01	3,82 ± 1,97 **

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; \* – для 84 больных, которым выполнялись эти исследования, в т.ч. для 30 лиц с НОМА-В < 60 и для 54 – с НОМА-В ≥ 60; \*\* – различия между группами достоверны, p < 0,05.

Как показано в данной таблице, от значений индекса НОМА-В не зависели средние значения холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты и альдостерона крови, все p > 0,05. Однако, у

больных с величинами НОМА-В < 60 в сравнении с теми, у кого они были  $\geq 60$ , достоверно выше оказались уровни HbA1C ( $8,29 \pm 0,98$  против  $7,81 \pm 1,06$  %), вч-СРБ ( $6,14 \pm 0,97$  против  $4,34 \pm 1,22$  МЕ/л), IL-6 ( $8,31 \pm 0,71$  против  $6,77 \pm 1,02$  пг/мл), TNF- $\alpha$  ( $8,99 \pm 1,16$  против  $7,49 \pm 0,95$  пг/мл), цистатина С ( $1,76 \pm 0,24$  против  $1,22 \pm 0,16$  мкг/мл), конечно-диастолического размера ЛЖ ( $5,16 \pm 0,89$  против  $5,51 \pm 0,83$  см), индекса ММЛЖ ( $147,5 \pm 27,8$  против  $130,2 \pm 26,5$  ммоль/л), толщины КИМ общей сонной артерии ( $1,64 \pm 0,24$  против  $1,40 \pm 0,22$  мм), но статистически значимо более низкими – уровни фракции выброса ЛЖ ( $42,4 \pm 10,7$  против  $52,1 \pm 11,6$  %) и процент прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $1,39 \pm 2,01$  против  $3,82 \pm 1,97$  %), для всех сравниваемых пар признаков  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.5 показывает сравнение долей больных с АГ и СД 2 типа с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от значений индекса НОМА-В. Как видно из данного рисунка, доли всех представленных в нем характеристик больных демонстрировали отчетливую зависимость от уровня этого индекса, характеризующего степень остаточной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (он также рассматривается как показатель глюкотоксичности). У больных с уровнями НОМА-В > 70 в сравнении с лицами, имеющими его значения от 60 до 70 и, особенно, < 60, достоверно ниже оказались доли лиц с РАГ (соответственно 17,6% против 36,9% и 67,5%), ИСАГ (14,7% против 52,3% и 50,0%), имевших выраженную гипертрофию ЛЖ (17,6% против 41,5% и 65,0%) и эксцентрический вариант гипертрофии ЛЖ (8,8% против 26,2% и 42,5%), относящихся к категориям АМАД «non-dipper» (32,4% против 53,8% и 70,0%) и «night-peaker» (8,8% против 10,7% и 30,0%), с утолщением КИМ общей сонной артерии > 1,5 мм (11,7% против 30,7% и 45,0%) и с нарушением вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (26,4% против 87,7% и 95,0%),  $p < 0,05$ .

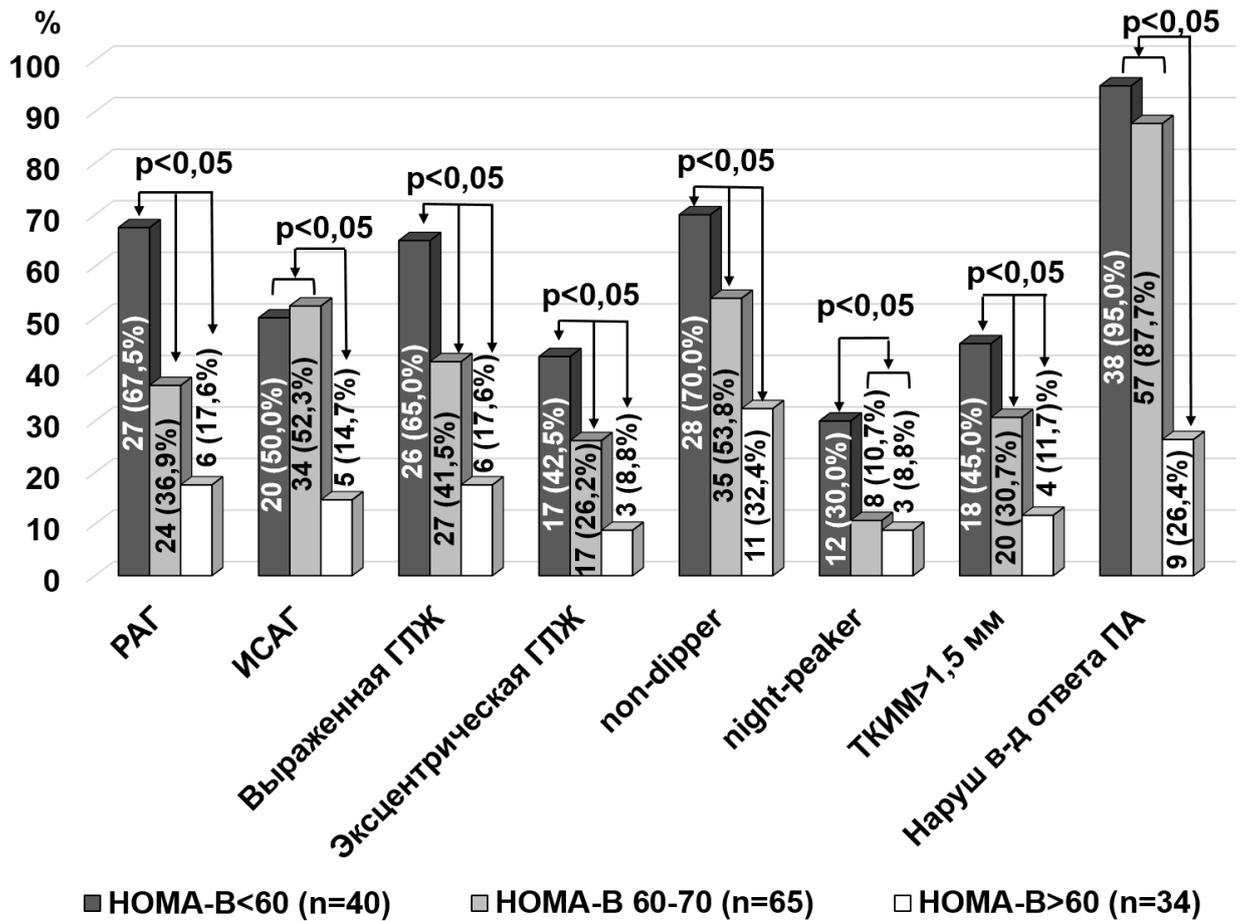


Рисунок 4.5 – Доли больных с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от значений индекса НОМА-В, абсолютное количество (процент от общего количества больных среди лиц соответствующей группы)

Примечания – как на рисунке 4.1; стрелками указана достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

Таблица 4.8 демонстрирует средние значения ряда клинико-лабораторных характеристик больных с АГ и СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия у них диабетической нефропатии. Как показано в таблице, существенных отличий средних величин концентраций мочевой кислоты, уровней HbA1C, вч-СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$  между группами лиц с отсутствием и с наличием диабетической нефропатии выявлено не было,

$p > 0,05$ . Однако, по другим представленным в таблице 4.3 параметрам такие отличия имели место.

Таблица 4.8 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных и инструментальных данных больных в зависимости от наличия или отсутствия у них диабетической нефропатии ( $M \pm$  стандартное отклонение)

Показатели	Диабетическая нефропатия	
	Имеется (n=67)	Отсутствует (n=72)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,23 ± 0,64	4,54 ± 0,52 **
Триглицериды, ммоль/л	1,92 ± 0,18	1,45 ± 0,16 **
Мочевая кислота, мкмоль/л	433,7 ± 53,9	423,9 ± 56,1
НbA1C, %	7,89 ± 1,38	8,06 ± 1,34
Высокочувствительный СРБ, МЕ/л *	5,06 ± 1,47	4,93 ± 1,45
IL-6, пг/мл *	7,39 ± 1,67	7,27 ± 1,62
TNF- $\alpha$ , пг/мл *	8,17 ± 1,44	7,96 ± 1,34
Цистатин С, мкг/мл *	1,63 ± 0,22	1,19 ± 0,24 **
Альдостерон, пг/мл *	81,9 ± 13,5	53,7 ± 15,7 **
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,61 ± 0,91	4,89 ± 0,73 **
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	149,8 ± 30,7	121,6 ± 32,4 **
Фракция выброса ЛЖ, %	44,5 ± 11,8	53,7 ± 9,6 **
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,68 ± 0,19	1,28 ± 0,17 **
Прирост диаметра ПА в пробе с РГ, %	1,31 ± 1,82	4,83 ± 1,94 **

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; \* – для 84 больных, которым выполнялись эти исследования, в т.ч. для 37 лиц с диабетической нефропатией и для 47 – без нее; \*\* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

В группе лиц с наличием диабетической нефропатии в сравнении с отсутствием этого микрососудистого осложнения диабета достоверно более высокими оказались средние уровни холестерина липопротеидов низкой плотности ( $5,23 \pm 0,64$  против  $4,54 \pm 0,52$  ммоль/л), триглицеридов ( $1,92 \pm 0,18$  против  $1,45 \pm 0,16$  ммоль/л), цистатина С ( $1,63 \pm 0,22$  против  $1,19 \pm 0,24$  мкг/мл), альдостерона ( $81,9 \pm 13,5$  против  $53,7 \pm 15,7$  пг/мл), конечно-диастолического размера ЛЖ ( $5,61 \pm 0,91$  против  $4,89 \pm 0,73$  см), индекса ММЛЖ ( $149,8 \pm 30,7$  против  $121,6 \pm 32,4$  ммоль/л), толщины КИМ общей сонной артерии ( $1,68 \pm 0,19$  против  $1,28 \pm 0,17$  мм), но статистически значимо более низкими – величины фракции выброса ЛЖ ( $44,5 \pm 11,8$  против  $53,7 \pm 9,6$  %) и процента прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $1,31 \pm 1,82$  против  $4,83 \pm 1,94$  %), для всех сравниваемых пар признаков  $p < 0,05$ .

На рисунке 4.6 показаны доли лиц с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от наличия диабетической нефропатии и степени ее выраженности. Как видно из представленного рисунка, доли всех проанализированных особенностей больных демонстрировали отчетливую зависимость от наличия и тяжести поражения почек. Так, у лиц без диабетической нефропатии в сравнении с больными с этим микрососудистым осложнением диабета, но без выраженного снижения функции почек, и в особенности в сравнении с лицами с диабетической нефропатией при выраженном снижении этой функции статистически значимо ниже оказались доли лиц с РАГ (соответственно 22,2% против 48,3% и 72,2%), ИСАГ (30,5% против 41,9% и 66,7%), имевших выраженную гипертрофию ЛЖ (20,8% против 35,4% и 47,2%) и эксцентрический вариант гипертрофии ЛЖ (5,6% против 38,7% и 58,3%), относящихся к категориям АМАД «non-dipper» (50,0% против 61,2% и 66,7%) и «night-peaker» (8,3% против 22,6% и 25,0%), с утолщением КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм (11,1% против 22,6% и 86,1%) и с нарушением вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (55,6% против 90,3% и 100,0%),  $p < 0,05$ .

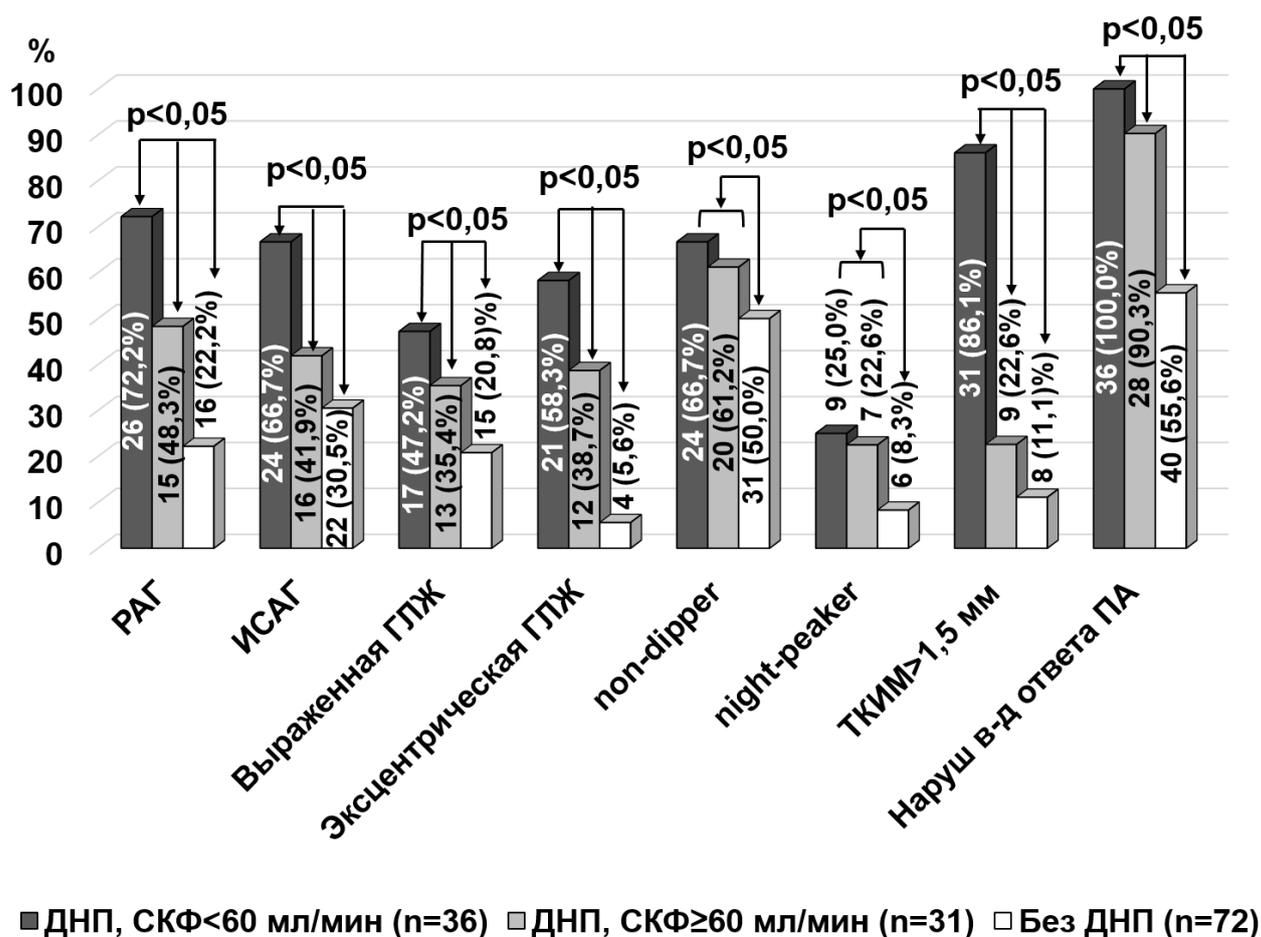


Рисунок 4.6 – Доли больных с различными клинико-инструментальными особенностями в зависимости от наличия диабетической нефропатии (ДНП) и степени ее выраженности, абсолютное количество (процент от общего количества больных среди лиц соответствующей группы)

Примечания – как на рисунке 4.1; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; стрелками указана достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

С учетом представленных выше результатов клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений, а также данных проспективного наблюдения, выполнен анализ с целью определения критериев прогнозирования развития ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ у лиц с АГ и СД 2 типа. С этой целью использовали критерий  $\phi$  – угловое

преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий хи-квадрат Пирсона. Было установлено наличие статистически значимых связей между развитием ИСАГ при СД 2 типа, с одной стороны, а с другой стороны – с такими нижеперечисленными факторами, как возраст ( $\varphi^* = 2,427$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 5,61,  $p < 0,01$ ), пол ( $\varphi^* = 2,352$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 5,11,  $p < 0,01$ ), уровень индекса НОМА-В ( $\varphi^* = 2,331$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 5,02,  $p < 0,05$ ), концентрация вч-СРБ ( $\varphi^* = 2,371$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 5,25,  $p < 0,01$ ) и IL-6 ( $\varphi^* = 2,276$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 4,65,  $p < 0,05$ ), категория АМАД «non-dipper» ( $\varphi^* = 2,295$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 4,81,  $p < 0,05$ ), толщина КИМ общей сонной артерии ( $\varphi^* = 2,403$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 5,41,  $p < 0,01$ ) и характер вазодилатирующего ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $\varphi^* = 2,247$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 4,51,  $p < 0,05$ ). Отсутствие перечисленных выше характеристик было ассоциировано с формированием систоло-диастолического варианта АГ при СД 2 типа. Кроме того, установлено наличие достоверных связей между развитием РАГ у лиц с СД 2 типа, с одной стороны, и перечисленными ниже факторами, с другой стороны: давностью диабета ( $\varphi^* = 2,283$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 4,68,  $p < 0,05$ ); уровнем HbA1C ( $\varphi^* = 2,357$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 4,89,  $p < 0,05$ ); величинами индексов НОМА-IR ( $\varphi^* = 2,424$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 5,61,  $p < 0,01$ ) и НОМА-В ( $\varphi^* = 2,433$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 5,90,  $p < 0,01$ ), концентрациями мочевой кислоты ( $\varphi^* = 2,119$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 4,43,  $p < 0,05$ ), цистатина С ( $\varphi^* = 2,403$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 4,42,  $p < 0,05$ ), альдостерона ( $\varphi^* = 2,437$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 5,87,  $p < 0,01$ ), значениями СКФ ( $\varphi^* = 2,417$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 5,87,  $p < 0,01$ ) и категорией АМАД «night-peaker» ( $\varphi^* = 2,387$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 5,29,  $p < 0,01$ ).

По данным этого анализа, к критериям прогнозирования развития ИСАГ при СД 2 типа отнесены: возраст  $\geq 70$  лет, женский пол, уровень индекса НОМА-В  $< 60$ , концентрация вч-СРБ  $> 5$  МЕ/л, IL-6  $> 7,5$  пг/мл, категория АМАД «non-dipper», толщина КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм и отсутствие вазодилатирующего ответа плечевой артерии в пробе с реактивной

гиперемией. Отсутствие этих характеристик определяет при СД 2 типа формирование систоло-диастолического варианта АГ. Критериями прогнозирования развития РАГ при СД 2 типа явились: давность диабета  $\geq 10$  лет, уровень HbA1C  $\geq 8\%$ , значения индексов НОМА-IR  $\geq 4$  и НОМА-B  $< 60$ , концентрации мочевой кислоты  $\geq 420$  мкмоль/л, цистатина С  $\geq 1,3$  мкг/мл, альдостерона  $> 60$  пг/мл, уровень СКФ  $< 60$  мл/мин, категория АМАД «night-reaker».

В качестве примера прогнозирования развития РАГ у больного с СД 2 типа приводим описание клинического случая. Под наблюдением находился больной Г., 61 года, у которого диагноз СД 2 типа был установлен около 10 лет назад, наличие АГ подтверждено 8 лет назад, курящий (не менее 20 пачко-лет). До последних нескольких месяцев уровни АД удавалось удерживать на уровнях 130-139 / 80-89 мм рт. ст. на фоне приема ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в сочетании с тиазидо-подобным диуретиком. Гликемию регулярно контролирует глюкометром, ведет ее дневник. По поводу диабета получает метформин и препараты сульфонилмочевины, старается придерживаться стандартной диеты; на этом фоне уровни HbA1C – 7-8%. В течение последних 3 лет при эмоциональных нагрузках отмечает появление сжимающих и давящих дискомфортных ощущений за грудиной, укладывающихся в клиническую картину стабильной стенокардии напряжения II функционального класса. Инфарктов миокарда не переносил. По поводу ишемической болезни сердца принимает статины, ацетилсалициловую кислоту, изосорбида динитрат, триметазидин. В течение последних 7-8 лет имеет относительно малоподвижный образ жизни и повышенную массу тела. Приверженность к выполнению врачебных рекомендаций в отношении лекарственных препаратов удовлетворительная, в отношении изменений образа жизни – сомнительная (не может отказаться от курения, с трудом воплощает совет по ограничению поваренной соли в рационе, хотя сладкое и мучное успешно ограничивает; предписанных регулярных дозированных физических нагрузок не имеет). У обоих родителей имелась АГ, которая

развилась в среднем возрасте, у деда и дяди по отцовской линии – СД 2 типа. Около 2 месяцев назад на фоне повторяющегося эмоционального напряжения ухудшился контроль как гликемии (9-15 ммоль/л при самоконтроле), так и АД (домашние измерения – 150-170 / 100-110 мм рт. ст.), появились головокружения, головные боли, снизилась работоспособность. Госпитализирован в клинику для обследования и коррекции лечебной тактики.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Имеется ожирение II степени (индекс массы тела – 36,4 кг/м<sup>2</sup>). АД – 180 / 110 мм рт. ст. Обращают на себя внимание расширение левой границы сердца на 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии, усиление II тона над аортой. Перкуторно печень на 10 см ниже реберной дуги. Умеренная симметричная отечность голеней. Остальные объективные данные без особенностей.

При обследовании: консультация офтальмолога – непролиферативная диабетическая ретинопатия умеренной степени выраженности. Общий анализ крови без особенностей. Глюкоза крови – 13,7 ммоль/л, HbA1C – 9,2%, мочевиная кислота – 530 мкмоль/л, общий холестерин – 6,9 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 5,1 ммоль/л, триглицериды – 2,3 ммоль/л, альбуминурия – 666 мг/сут, скорость клубочковой фильтрации – 51 мл/мин. Индексы НОМА-IR – 5,4, НОМА-B – 53. На ЭКГ - синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ. Эхокардиографически – умеренная эксцентрическая симметричная гипертрофия ЛЖ (индекс ММЛЖ – 139 г/м<sup>2</sup>), I тип диастолической дисфункции ЛЖ (нарушение расслабления, E/A – 0,76), умеренная дилатация левого предсердия (поперечный размер – 4,4 см), фракция выброса ЛЖ – 63%. При холтеровском мониторировании ЭКГ – мономорфная желудочковая (340 в сутки) и наджелудочковая (820 в сутки) экстрасистолия, 2 эпизода безболевого депрессии сегмента ST (на 2 мм, длительность до 10 минут). При АМАД: среднеедневное систолическое АД – 170 мм рт. ст., среднеедневное диастолическое АД – 96 мм рт. ст., средненочное систолическое АД – 174 мм рт. ст., средненочное диастолическое АД – 98 мм рт. ст., категория циркадного ритма АД – «night-peaker».

При ультразвуковом исследовании брахицефальных артерий – толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий слева – 1,43 мм, справа – 1,41 мм. При выполнении пробы с реактивной гиперемией исходно диаметр плечевой артерии – 3,74 мм (индекс резистивности – 0,92), через 15 секунд после компрессии – 3,71 мм (индекс резистивности – 0,90), через 90 секунд – 3,63 (индекс резистивности – 0,90); установлено отсутствие нормального вазодилататорного ответа плечевой артерии. Уровни вч-СРБ – 4,3 МЕ/л, TNF- $\alpha$  – 8,4 пг/мл, IL-6 – 7,3 пг/мл, альдостерона – 71 пг/мл, цистатина С – 1,47 мкг/мл.

Клинический диагноз: СД 2 типа, течение средней тяжести, декомпенсация, диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек 3 стадии), диабетическая непролиферативная ретинопатия. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, сердечно-сосудистый риск очень высокий. ИБС, стенокардия II функционального класса, хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией ЛЖ.

По данным выполненного исследования у больного констатировано наличие целого ряда критериев, позволяющих прогнозировать высокий риск развития РАГ, в т. ч. значительная давность диабета, неудовлетворительный контроль гликемии, гиперурикемия и снижение функции почек, инсулинорезистентность и глюкозотоксичность, категория АМАД «night-reaker», повышенные уровни альдостерона и цистатина С. При поступлении в клинику гипотензивная терапия была существенно усилена и включала фиксированную комбинацию азилсартана 80 мг/сут и хлорталидона 25 мг/сут, а также лерканидипин 20 мг/сут. Кроме этого, больному настойчиво рекомендовалось ограничение поваренной соли в рационе, умеренное ограничение приема жидкости; эти рекомендации, со слов больного, ему выполнять удавалось. Также были назначены препараты для контроля эмоционального статуса (эсциталопрам) и увеличена доза метформина до 2000 мг/сут. На фоне проводимой терапии благоприятные эффекты на уровни АД были отмечены, однако даже спустя 3 месяца лечения целевых уровней АД

(120-139 / 70-89 мм рт. ст.) достичь не удалось. Отсутствие достижения целевых величин АД, несмотря на прием трех классов гипотензивных средств в адекватных дозах, при том, что один из этих классов является диуретиком, у больного, придерживающегося рекомендаций по изменениям образа жизни, позволили констатировать у него наличие РАГ. Тем самым была подтверждена корректность прогнозирования резистентности АГ к лечению. При последующем наблюдении достичь необходимого контроля АД удалось путем присоединения к лечебной программе моксонидина и далее – дапаглифлозина. На этом фоне был получен и устойчивый желаемый контроль гликемии.

Обобщить рассмотрение материала данной главы можно следующим образом:

- У больных с АГ и СД 2 типа уровни всех исследованных биомаркеров, включая вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , цистатин С и альдостерон, оказались статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. Установлены многообразные связи между концентрациями этих биомаркеров и характеристиками АГ (стадия, степень, давность, наличие РАГ и ИСАГ) и диабета (давность, уровни HbA1C, НОМА-IR, НОМА-В), структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, наличием и особенностями диабетической нефропатии, что позволяет улучшить имеющиеся представления о патофизиологии развития и прогрессирования гипертензионного синдрома у лиц с СД 2 типа.

- Выявленные связи давности АГ и СД 2 типа, уровней HbA1C, НОМА-IR, НОМА-В, наличия и выраженности диабетической нефропатии, с одной стороны, и дислипидемии, гиперурикемии, уровней изученных биомаркеров, наличием ИСАГ, систоло-диастолической АГ, РАГ, особенностями циркадного ритма АД по данным АМАД, а также структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, с другой стороны, подчеркивают значимость присущих диабету метаболических нарушений, включая гипергликемию, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, а также сопряженных с ними

процессов хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании АГ и сопутствующих ей макро- и микрососудистых осложнений диабета.

- Установленные и обоснованные критерии прогнозирования развития ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ у лиц с СД 2 типа включают демографические характеристики больных, особенности течения диабета, уровни биохимических параметров и биомаркеров, категории суточного профиля АД, а также структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы. Использование разработанных критериев может способствовать улучшению подходов к определению риска прогрессирования гипертензионного синдрома и быть полезным для оптимизации выбора лечебных программ у лиц с АГ и СД 2 типа.

**ГЛАВА 5**  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ**  
**РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**  
**У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**  
**И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

С учетом высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ее многогранной патофизиологической роли в развитии разнообразных микро- и макрососудистых осложнений диабета, а также выраженного неблагоприятного влияния на прогноз, важнейшее значение имеет проблема выработки персонифицированных подходов к гипотензивной терапии у этой категории больных. Отраженные в современных отечественных и международных рекомендациях по лечению как АГ, так и СД 2 типа принципы гипотензивной терапии при комбинации АГ и диабета отражают современное состояние «доказательной медицины» в этой области и базируются на результатах крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Вместе с тем, следует отметить достаточно общий и неизбирательный характер подобных лечебных рекомендаций, предусматривающих вполне стандартный подход с использованием унифицированного набора комбинаций гипотензивных средств (блокатор ренин-ангиотензиновой системы, обычно в сочетании с дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов и нередко с тиазидоподобным диуретиком). При этом нередко не предусмотрен учет ряда индивидуальных особенностей больных, включая наличие и характер сопутствующих поражений сердечно-сосудистой системы и почек, наличие изолированной систолической АГ (ИСАГ) и резистентной АГ (РАГ). Лишь в единичных работах у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа приводятся данные о применении в дополнение к стандартным лечебным подходам таких классов гипотензивных средств, как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) и агонисты

имидазолиновых рецепторов, эффективность и критерии выбора которых остаются не установленными. Хотя в последние годы в отечественной и мировой литературе уделяется весьма много внимания органопротекторным эффектам одного из перспективных классов сахароснижающих средств – ингибиторам натрий-глюкозного ко-транспортера-2, также обозначаемых как глифлозины, весьма мало данных о возможностях их применения в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии (хотя сам факт наличия у них способности снижать АД сомнению не подвергается). В настоящей главе представлены данные об эффективности и безопасности применения у лиц с АГ и СД 2 типа различных вариантов комбинированного гипотензивного лечения при проспективном наблюдении.

После учета представленных в главе 2.1 критериев включения и исключения среди наблюдавшихся больных с АГ и СД 2 типа были отобраны 96 больных, имевших достаточно высокую приверженность к выполнению лечебных рекомендаций. Протокол проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных средств (Рисунок 2.1), одобренный локальным этическим комитетом, предусматривал добавление к стандартным лечебным подходам (изменения образа жизни, общепринятые для АГ и диабета, кардиопротекция, сахароснижающие средства, базовая гипотензивная терапия) представителей класса АМР спиронолактона, агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина и/или ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозина. Наблюдение за больными составляло  $9,4 \pm 2,1$  месяца, в его начале и при завершении проводили клинико-лабораторное и инструментальное исследование, в ходе лечения осуществляли оценку уровней АД и контроль безопасности лечения. По итогам наблюдения на основании данных статистической обработки устанавливали критерии эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа.

Далее отдельно рассмотрим результаты применения различных вариантов гипотензивных режимов лечения. Среди вошедших в проспективное исследование больных с АГ и СД 2 типа с помощью рандомизации методом конвертов были выделены группы лиц, которым в добавление к упоминавшимся выше немедикаментозным и медикаментозным лечебным подходам назначали либо моксонидин в дозе 0,2 мг/сут (47 больных), либо спиронолактон в дозе 25 мг/сут, прием утром до еды (49 больных). Выбор для этого раздела исследования моксонидина (агониста имидазолиновых рецепторов) в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения базировался на данных литературы о наличии у него благоприятных метаболических эффектов при ожирении, метаболическом синдроме и при СД 2 типа, а также сообщений о благоприятных органопротекторных эффектах. Выбор спиронолактона, являющегося неселективным представителем класса АМР, в свою очередь, основывался на данных литературы о важной роли субклинического первичного гиперальдостеронизма в развитии АГ, а также на результатах не крупных исследований, демонстрирующих достаточно значимую эффективность и удовлетворительную переносимость спиронолактона при использовании в качестве гипотензивного препарата 2 ряда при эссенциальной АГ. Учитывали также тот факт, что АМР, и спиронолактон в частности, уже включены в актуальные на настоящий момент времени отечественные и международные рекомендации в качестве гипотензивных средств, используемых в лечении эссенциальной АГ при недостаточной эффективности стандартных 2- и 3-компонентных режимов гипотензивного лечения. Принимали во внимание и достаточную доступность как спиронолактона, так и моксонидина.

На втором этапе исследования у лиц с недостаточным гипотензивным эффектом лечения на первом этапе уже без рандомизации к лечению добавляли дапаглифлозин (10 мг/сут), относящийся к ингибиторам натрий-глюкозного ко-транспортера-2. Выбор этого препарата основывался на наличии у него

умеренных гипотензивных эффектов, органопротекторных и сахароснижающих свойств.

Переносимость лечения в группе, принимавшей в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии моксонидин, была вполне удовлетворительной. В течение периода наблюдения небольшие по выраженности побочные эффекты, включая сухость во рту и сонливость отмечались у 7 (14,9%) больных, во всех этих случаях отмены препарата не потребовалось и спустя 3-6 недель перечисленные явления постепенно уменьшились и купировались.

Также удовлетворительной была и переносимость спиронолактона. При контроле в течение периода наблюдения и при его завершении ни в одном из случаев не было отмечено повышения уровней калия крови до величин  $> 4,8$  ммоль/л и возрастания содержания креатинина крови более чем на 15% в сравнении с исходными значениями. За время наблюдения в обеих группах отмечалось небольшое и не имеющее различий ( $p > 0,05$ ) повышение уровней калия (на  $0,32 \pm 0,21$  ммоль/л в группе, получавшей спиронолактон, и на  $0,24 \pm 0,28$  ммоль/л в группе, получавшей моксонидин), и креатинина (соответственно на  $7,8 \pm 5,4$  и  $6,2 \pm 4,3$  мкмоль/л) связанное, вероятно, с постоянным применением у всех этих больных препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Выделенные группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, значениям основных биохимических параметров, особенностям СД 2 типа, характеру проводимого лечения (за исключением использования исследуемых гипотензивных препаратов) и исходным значениям всех анализировавшихся параметров АМАД. В то же время, на фоне лечения в группе, получавшей спиронолактон, имели место более значительное снижение АД и ряд более выраженных благоприятных сдвигов его суточного профиля.

На рисунке 5.1 представлена динамика уровней АД (измеренного в кабинете врача) на фоне проводимого лечения как в целом среди наблюдавшихся 96 больных с АГ и СД 2 типа, так и отдельно по группам,

которые в составе комбинированного гипотензивного лечения получали моксонидин и спиронолактон.

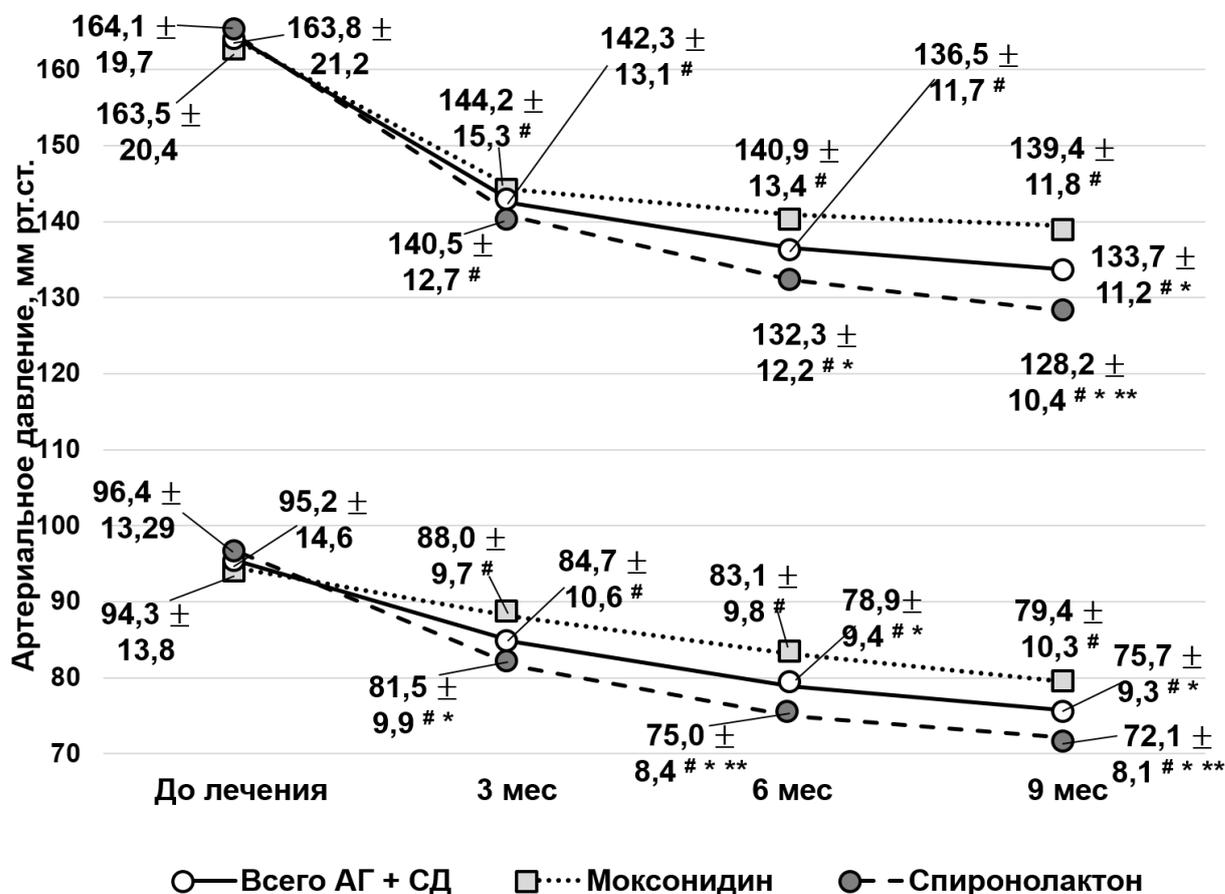


Рисунок 5.1 – Динамика уровней АД на фоне лечения у 96 больных с АГ и СД 2 типа. Вверху – уровни САД, внизу – ДАД

Примечания: # – различия с исходными (до лечения) значениями в данной группе достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия с группой, получавшей моксонидин, достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия с общей группой АГ и СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этого рисунка, гипотензивное лечение способствовало достоверному снижению уровней как систолического, так и диастолического АД уже к 3 месяцу лечения, при том, что тенденция к дальнейшему снижению значений АД сохранялась и к 6, и к 9 месяцам наблюдения, хотя темп развития гипотензивного эффекта на этих этапах был более постепенным. Так, если САД

исходно в целом по группе 96 больных составляло  $163,8 \pm 21,2$  мм рт. ст., то к 3 месяцу –  $142,3 \pm 13,1$  мм рт. ст. ( $\Delta$ , т. е. разница в сравнении с исходным значением, составила  $-21,7 \pm 5,4$  мм рт. ст.) к 6 месяцу –  $136,5 \pm 11,7$  мм рт. ст. ( $\Delta$  в сравнении с исходным значением  $-27,3 \pm 6,2$  мм рт. ст.) к 9 месяцу –  $133,7 \pm 11,2$  мм рт. ст. ( $\Delta$  в сравнении с исходной величиной  $-30,3 \pm 6,9$  мм рт. ст.), различия всех уровней АД на фоне лечения в сравнении с исходным значением достоверны,  $p < 0,05$ . Диастолические значения АД в целом по группе 96 больных исходно равнялись  $95,2 \pm 14,6$  мм рт. ст., через 3 месяца они были  $84,7 \pm 10,6$  мм рт. ст. ( $\Delta$  в сравнении с исходным значением  $-10,3 \pm 2,5$  мм рт. ст.); через 6 месяцев составляли  $78,9 \pm 9,4$  мм рт. ст. ( $\Delta$  в сравнении с исходным  $-15,6 \pm 3,9$  мм рт. ст.); через 9 месяцев  $75,7 \pm 9,3$  мм рт. ст. ( $\Delta$  в сравнении с исходным  $-19,1 \pm 5,4$  мм рт. ст.), также  $p < 0,05$ . Степень выраженности гипотензивного эффекта оказалась более значительной среди тех больных, которые в составе комбинированного гипотензивного лечения получали спиронолактон (49 человек), в сравнении с теми, кто в составе этой терапии принимал моксонидин (47 человек). До лечения различий в измеренных в кабинете врача уровнях как САД, так и ДАД между этими группами не отмечалось,  $p > 0,05$ . Но уже через 3 месяца лечения между группами определялись достоверные различия в средних величинах ДАД – оно оказалось ниже в сравнении с группой спиронолактона –  $81,5 \pm 9,9$  мм рт. ст. против  $88,0 \pm 9,7$  мм рт. ст. в группе моксонидина,  $p < 0,05$ . С 6 месяца лечения статистически значимые отличия имелись уже и по значениям САД ( $132,3 \pm 12,2$  против  $140,9 \pm 13,4$  мм рт. ст.), и по уровням ДАД ( $75,0 \pm 8,4$  против  $83,1 \pm 9,8$  мм рт. ст.), все  $p < 0,05$ . Эти же различия между группами удерживались к 9 месяцу лечения – и по САД ( $128,2 \pm 10,4$  против  $139,4 \pm 11,8$  мм рт. ст.), и по ДАД ( $72,1 \pm 8,1$  против  $79,4 \pm 10,3$  мм рт. ст.),  $p < 0,05$ . Важно отметить, что между этими группами сформировались достоверные различия и по показателям  $\Delta$ ; так, для получавших моксонидин, разница между финальными и исходными значениями САД составила  $-24,4 \pm 5,9$  мм рт. ст., ДАД –  $-15,5 \pm 4,2$  мм рт. ст., а

для принимавших спиронолактон – соответственно  $-33,5 \pm 7,3$  и  $-24,9 \pm 6,7$  мм рт. ст., различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Рисунок 5.2 иллюстрирует динамику некоторых показателей АМАД до начала и при завершении наблюдения среди 96 больных с АГ и СД 2 типа, получавших лечение, включавшее либо моксонидин, либо спиронолактон.

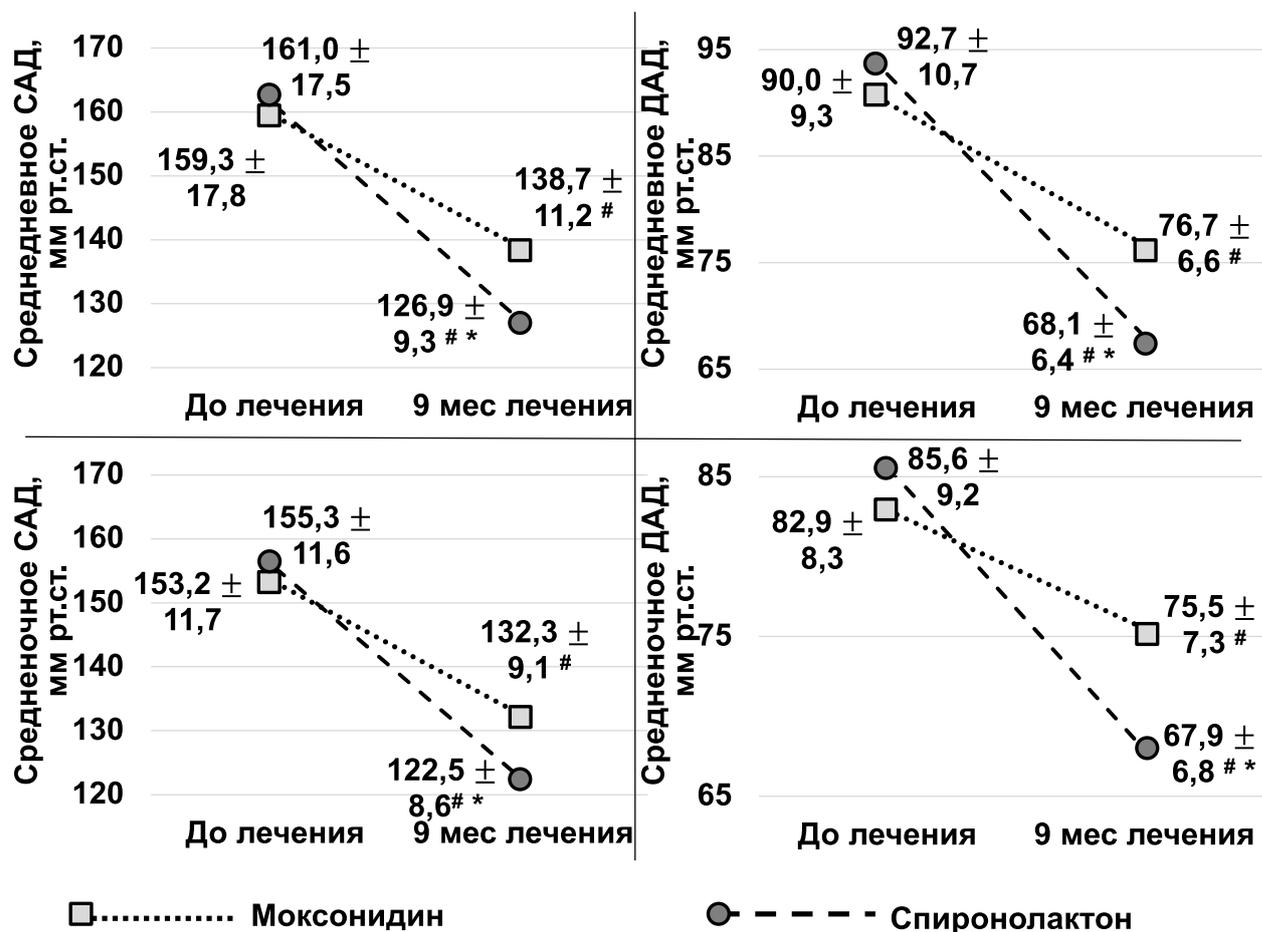


Рисунок 5.2 – Динамика показателей АМАД у лиц с АГ и СД 2 типа, получавших в составе гипотензивного лечения спиронолактон и моксонидин

Примечания: # – различия значений показателей до лечения и на фоне лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия значений показателей между группами, получавшими моксонидин и спиронолактон, достоверны,  $p < 0,05$ .

Как показано на этом рисунке, средние и средненочные показатели САД и ДАД в обеих группах при завершении наблюдения на фоне лечения достоверно снизились по сравнению с исходными уровнями соответствующих параметров (все  $p < 0,05$ ). Вместе с тем, среди лиц,

получавших в составе комплексной гипотензивной терапии спиронолактон, в сравнении с теми, кто в составе лечебной программы принимал моксонидин, при завершении наблюдения статистически значимо ниже были уровни среднедневных цифр САД ( $126,9 \pm 9,3$  против  $138,7 \pm 11,2$  мм рт. ст.) и ДАД ( $68,1 \pm 6,4$  против  $76,7 \pm 6,6$  мм рт. ст.), а также средненочных величин САД ( $122,5 \pm 8,6$  против  $132,3 \pm 9,1$  мм рт. ст.) и ДАД ( $67,9 \pm 6,8$  против  $75,5 \pm 7,3$  мм рт. ст.), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

В таблице 5.1 показаны значения  $\Delta$  (представляющего собой разницу между величинами показателя к концу периода лечения и до лечения) для различных инструментальных параметров у 96 больных с АГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон.

Таблица 5.1 – Динамика инструментальных показателей у лиц с АГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон ( $\Delta$ ,  $M \pm$  стандартное отклонение)

Инструментальные показатели	Моксонидин (n = 47)	Спиронолактон (n = 49)
$\Delta$ среднедневного САД, мм рт. ст	$-23,9 \pm 7,6 *$	$-29,1 \pm 8,1$
$\Delta$ среднедневного ДАД, мм рт. ст	$-16,8 \pm 6,2 *$	$-20,7 \pm 5,2$
$\Delta$ средненочного САД, мм рт. ст	$-19,8 \pm 7,8 *$	$-25,3 \pm 7,5$
$\Delta$ средненочного ДАД, мм рт. ст	$-11,2 \pm 2,9$	$-12,5 \pm 3,6$
$\Delta$ индекса времени систолической АГ, %	$-41,5 \pm 10,3 *$	$-52,5 \pm 11,0$
$\Delta$ индекса времени диастолической АГ, %	$-24,3 \pm 6,9 *$	$-30,4 \pm 8,7$
$\Delta$ вариабельности САД днем, мм рт. ст.	$-3,2 \pm 2,0$	$-3,7 \pm 2,9$
$\Delta$ вариабельности ДАД днем, мм рт. ст.	$-2,7 \pm 2,6$	$-3,2 \pm 3,1$
$\Delta$ вариабельности САД ночью, мм рт. ст.	$-3,2 \pm 1,8$	$-3,9 \pm 1,9$

Продолжение табл. 5.1

Δ variability ДАД ночью, мм рт. ст.	-2,9 ± 2,6	-3,1 ± 2,9
Δ утреннего подъема САД, мм рт. ст.	-19,8 ± 8,2 *	-23,5 ± 9,1
Δ утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	-12,4 ± 6,3	-15,1 ± 7,7
Δ скорости утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	-4,5 ± 2,8	-5,1 ± 2,6
Δ скорости утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	-2,9 ± 1,7	-3,1 ± 2,3
Δ пульсового АД, мм рт. ст	-10,4 ± 5,3 *	-13,2 ± 6,3
Δ индекса ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-7,3 ± 1,9 *	-10,6 ± 4,7
Δ толщины КИМ общей сонной артерии, мм	-0,28 ± 0,12	-0,30 ± 0,10
Δ диаметра плечевой артерии в пробе с РГ, %	+9,2 ± 5,6	+11,3 ± 4,3

Примечания: РГ – реактивная гиперемия; \* – различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Как показано в таблице, в группе, которая принимала спиронолактон, в сравнении с теми, кто получал моксонидин, достоверно более значимыми оказались степени снижения среднедневного САД (Δ соответственно  $-29,1 \pm 8,1$  против  $-23,9 \pm 7,6$  мм рт. ст.), среднедневного ДАД ( $-20,7 \pm 5,2$  против  $-16,8 \pm 6,2$  мм рт. ст.), средненочного САД ( $-25,3 \pm 7,5$  против  $-19,8 \pm 7,8$  мм рт. ст.), индекса времени систолической АГ ( $-52,5 \pm 11,0$  против  $-41,5 \pm 10,3\%$ ), индекса времени диастолической АГ ( $-30,4 \pm 8,7$  против  $-24,3 \pm 6,9\%$ ), утреннего подъема САД ( $-23,5 \pm 9,1$  против  $-19,8 \pm 8,2$  мм рт. ст.), пульсового АД ( $-13,2 \pm 6,3$  против  $-10,4 \pm 5,3$  мм рт. ст.), индекса ММЛЖ ( $-10,6 \pm 4,7$  против  $-7,3 \pm 1,9$  г/м<sup>2</sup>), а также степень увеличения диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $+11,3 \pm 4,3$  против  $+9,2 \pm 5,6$ ), все  $p < 0,05$ . Динамика других представленных в таблице 5.1 инструментальных показателей хотя и оказывалась несколько более выраженной среди получавших спиронолактон в сравнении с теми, кто принимал моксонидин, но различия между этими

группами в отношении динамики (показателя  $\Delta$ ) этих параметров были недостоверными,  $p > 0,05$ .

На рисунке 5.3 показаны проценты достижения целевых уровней АД (измеренных в кабинете врача), доли лиц с циркадным ритмом АМАД категории «dipper», а также динамика индекса ММЛЖ и толщины КИМ общей сонной артерии у 96 больных с АГ и СД 2 типа, получавших комбинированную гипотензивную терапию с использованием моксонидина и спиронолактона.

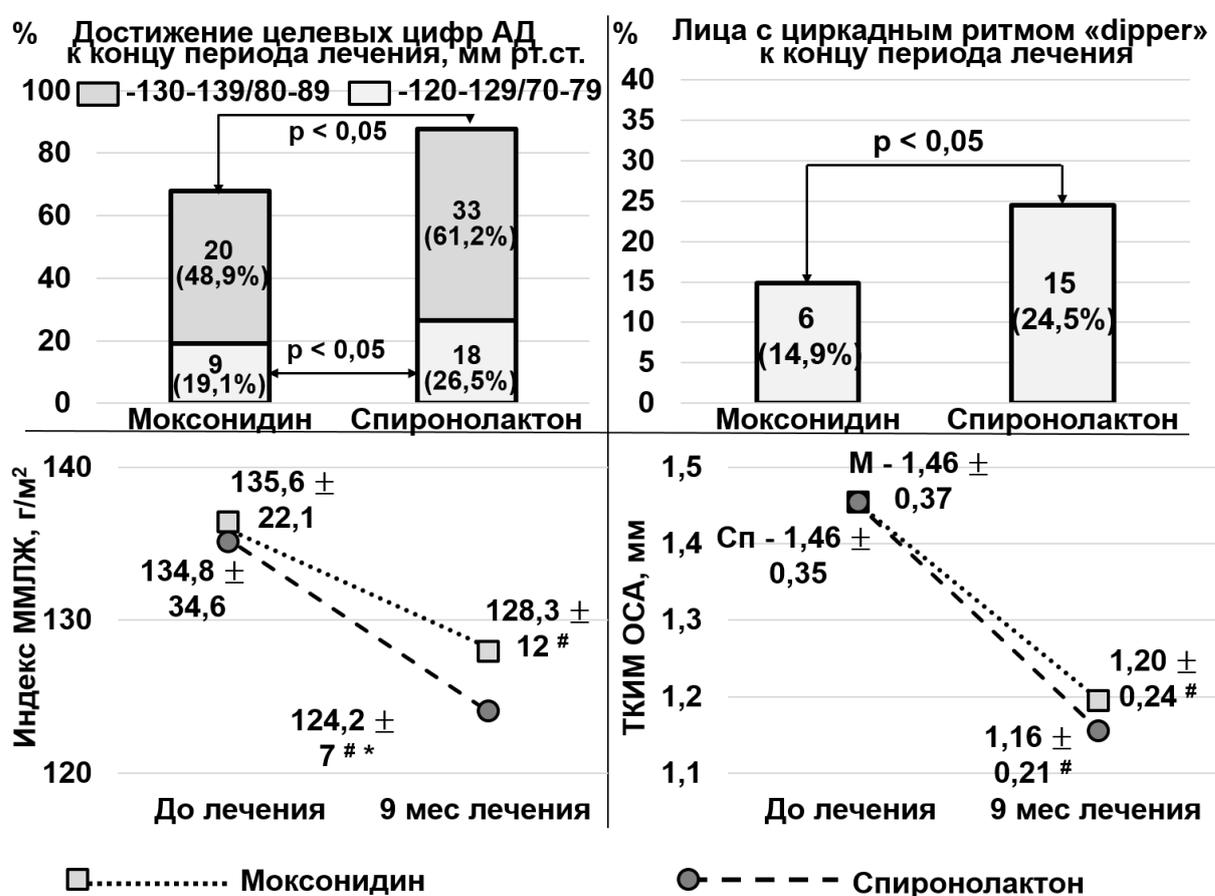


Рисунок 5.3 – Достижение «целевых» цифр АД (измеренных в кабинете врача), доля лиц с категорией АМАД «dipper», а также динамика индекса ММЛЖ и толщины КИМ общей сонной артерии у лиц с АГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон

Примечания: # – различия значений показателей до лечения и на фоне лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия значений показателей между группами, получавшими моксонидин и спиронолактон, достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этого рисунка, гипотензивные и органопротекторные эффекты лечения оказались более выраженными в группе, где в его составе использовали спиронолактон, в сравнении с группой, где применяли моксонидин. Так, уровни АД в пределах 120-139 / 70-89 мм рт. ст. при завершении наблюдения достоверно чаще отмечались в группе, получавшей в составе комбинированной гипотензивной терапии спиронолактон (87,7%) в сравнении с принимавшими моксонидин (68%),  $p < 0,05$ . При этом величины АД 130-139 / 80-89 мм рт. ст. были соответственно в 48,9 % и 61,2% случаев,  $p < 0,05$ ; а уровни 120-129 / 70-79 мм рт. ст. – в 19,1 % и 26,5%,  $p < 0,05$ .

При сравнении динамики категорий циркадного ритма АМАД в процессе лечения достоверное преимущество также демонстрировал спиронолактон (Рисунок 5.3). Если исходно к категории «dipper» в группе, получавшей моксонидин, относились 3 (6,4%) больных, а в группе, принимавшей спиронолактон, - 4 (8,2%) без значимых различий между этими долями, то при завершении наблюдения такие различия уже отмечались. Среди получавших моксонидин, спустя 9 месяцев лечения к категории «dipper» были отнесены 14,9% больных, а среди принимавших спиронолактон – 24,5%,  $p < 0,05$ .

В обеих группах гипотензивное лечение приводило к отчетливой регрессии гипертрофии ЛЖ, при этом более благоприятная динамика этого структурного изменения имела место при использовании спиронолактона в сравнении с моксонидином. Как видно из рисунка 5.3, начальные средние значения индекса ММЛЖ между выделенными группами значимо не различались. В то же время, конечные величины индекса ММЛЖ оказались достоверно ниже в группе лиц, которые получали спиронолактон ( $124,2 \pm 7$  г/м<sup>2</sup>) в сравнении с теми, кто принимал моксонидин ( $128,3 \pm 12$  г/м<sup>2</sup>),  $p < 0,05$ .

Также на фоне лечения в обеих группах отмечено достоверное уменьшение толщины КИМ общей сонной артерии, степень выраженности которого была несколько более выраженной в группе спиронолактона, однако различия с группой моксонидина степени достоверности не достигли

(финальные величины составили соответственно  $1,16 \pm 0,21$  и  $1,20 \pm 0,24$  мм,  $p > 0,05$ ).

Достоверные различия между группами, получавшими спиронолактон и моксонидин, отмечались и для динамики уровней альбуминурии. Если в группе лиц с АГ и СД 2 типа, получавших моксонидин, ее исходные значения (для тех 18 человек, у которых она имела место) составляли  $386,4 \pm 359,2$  мг/сут, а при завершении наблюдения –  $309,3 \pm 254,1$  мг/сут (различия недостоверны,  $p > 0,05$ ), то среди получавших спиронолактон соответствующие величины были (для 16 лиц с исходной альбуминурией)  $469,3 \pm 225,5$  и  $189,8 \pm 146,7$  мг/сут, различия достоверны как в сравнении с исходной величиной в этой группе, так и в сравнении с финальными показателями различных выборок,  $p < 0,05$ . Достоверных отличий в уровнях СКФ среди лиц с АГ и СД 2 типа, получавших в составе комбинированной гипотензивной терапии моксонидин и спиронолактон, не оказалось как до начала лечения (соответственно  $76,5 \pm 9,4$  против  $74,9 \pm 9,7$  мл/мин), так и в конце наблюдения (соответственно  $75,8 \pm 9,3$  и  $73,9 \pm 9,1$  мл/мин),  $p > 0,05$ .

Из 96 больных с АГ и СД 2 типа, участвовавших в исследовании эффективности и безопасности гипотензивных препаратов, ИСАГ имела место в 45 (46,9%) наблюдениях, в остальных 51 (53,1%) случае АГ характеризовали как систоло-диастолическую. Далее представлен анализ результатов применения различных гипотензивных режимов у лиц с ИСАГ. Среди 45 больных, имевших этот вариант АГ, спиронолактон получали 24 человека, моксонидин – 21 больной. В обеих этих группах гипотензивное лечение приводило к достоверному снижению систолических и диастолических цифр АД, причем уменьшения диастолических величин ниже значений 70 мм рт. ст. не было отмечено ни в одном из наблюдений. Более значительное уменьшение САД отмечалось среди больных, получавших в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения спиронолактон, в сравнении с теми, кто получал моксонидин; степень выраженности снижения ДАД оказалась сравнимой между этими группами; динамику среднедневных и

средненочных величин этих параметров по данным АМАД иллюстрирует Рисунок 5.4.

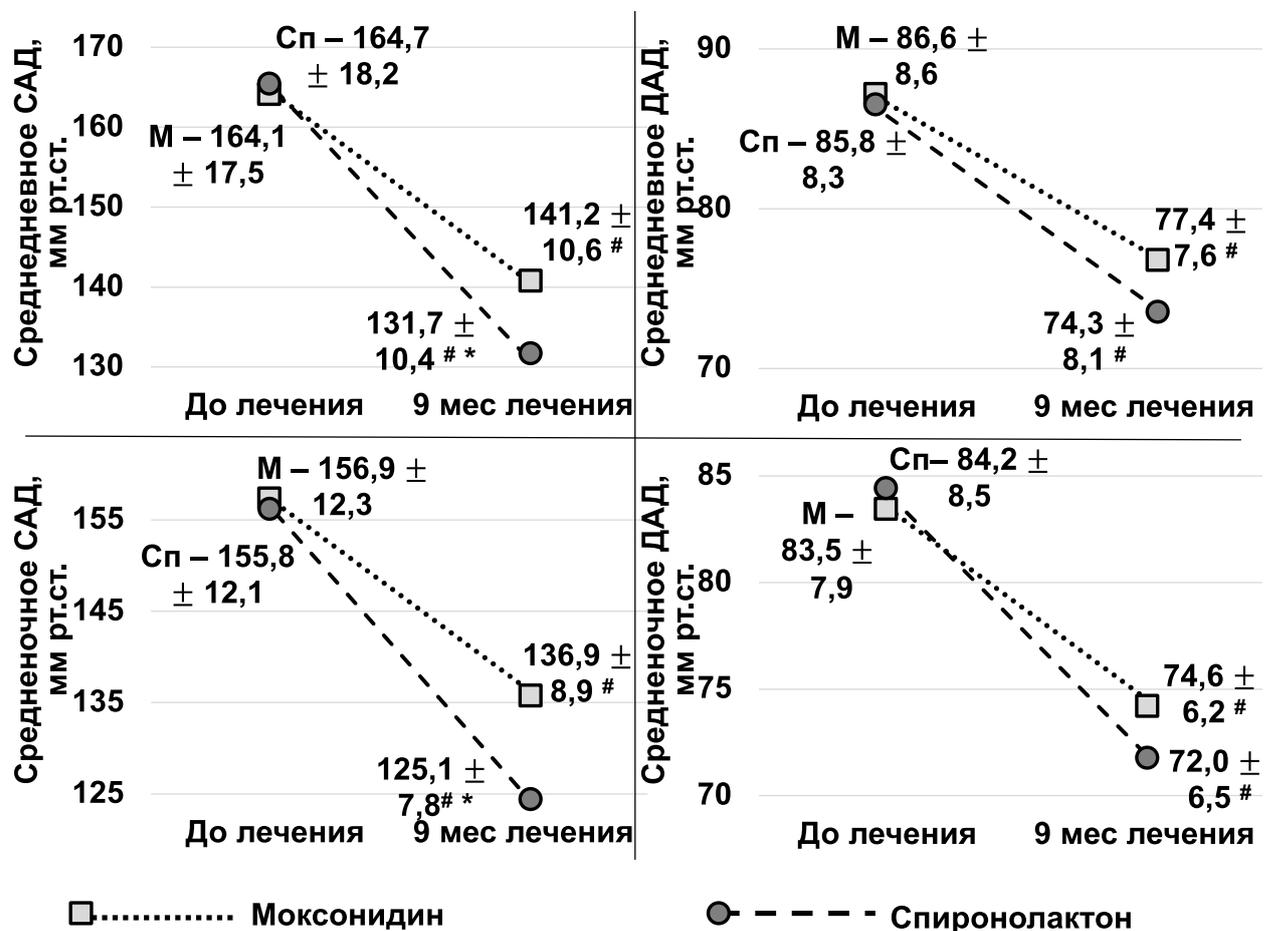


Рисунок 5.4 – Динамика показателей АМАД у лиц с ИСАГ, получавших в составе комбинированного гипотензивного лечения спиронолактон и моксонидин

Примечания: # – различия значений показателей до лечения и на фоне лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия значений показателей между группами, получавшими моксонидин и спиронолактон, достоверны,  $p < 0,05$ ; М – моксонидин; Сп – спиронолактон.

Как видно из этого рисунка, лечение в обеих группах приводило к достоверному снижению среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД в сравнении с их исходными величинами (все  $p < 0,05$ ). При этом среди лиц, получавших в составе комплексной гипотензивной терапии спиронолактон, в сравнении с теми, кто в составе лечебной программы

принимал моксонидин, при завершении наблюдения статистически значимо ниже были уровни среднедневных цифр САД ( $131,7 \pm 10,4$  против  $141,2 \pm 10,6$  мм рт. ст.) и средненочных значений САД ( $125,1 \pm 7,8$  против  $136,9 \pm 8,9$  мм рт. ст.),  $p < 0,05$ . Величины среднедневного и средненочного ДАД в конце наблюдения также оказались несколько ниже в группе, получавшей спиронолактон (соответственно  $74,3 \pm 8,1$  и  $72,0 \pm 6,5$  мм рт. ст.) в сравнении с теми, кто получал моксонидин (соответственно  $77,4 \pm 7,6$  и  $74,6 \pm 6,2$  мм рт. ст.), однако различия не достигли степени статистической достоверности,  $p > 0,05$ .

В таблице 5.2 показаны значения  $\Delta$  для различных инструментальных показателей у лиц с ИСАГ, которые получали моксонидин и спиронолактон.

Таблица 5.2 – Динамика инструментальных показателей у лиц с ИСАГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон ( $\Delta$ ,  $M \pm$  стандартное отклонение)

Инструментальные показатели	Спиронолактон (n = 24)	Моксонидин (n = 21)
$\Delta$ среднедневного САД, мм рт. ст	$-31,8 \pm 8,2$ *	$-23,6 \pm 7,4$
$\Delta$ среднедневного ДАД, мм рт. ст	$-10,9 \pm 3,5$	$-10,7 \pm 3,4$
$\Delta$ средненочного САД, мм рт. ст	$-30,4 \pm 7,2$ *	$-19,3 \pm 5,1$
$\Delta$ средненочного ДАД, мм рт. ст	$-10,4 \pm 3,9$	$-9,4 \pm 3,5$
$\Delta$ индекса времени систолической АГ, %	$-60,4 \pm 10,7$ *	$-35,2 \pm 7,3$
$\Delta$ индекса времени диастолической АГ, %	$-12,3 \pm 17,9$	$-10,7 \pm 14,4$
$\Delta$ вариабельности САД днем, мм рт. ст.	$-5,1 \pm 1,6$ *	$-2,4 \pm 1,5$
$\Delta$ вариабельности ДАД днем, мм рт. ст.	$-2,7 \pm 2,5$	$-2,6 \pm 2,4$
$\Delta$ вариабельности САД ночью, мм рт. ст.	$-4,9 \pm 1,4$ *	$-2,3 \pm 1,4$
$\Delta$ вариабельности ДАД ночью, мм рт. ст.	$-2,8 \pm 2,9$	$-3,0 \pm 2,7$
$\Delta$ утреннего подъема САД, мм рт. ст.	$-24,1 \pm 8,8$ *	$-17,9 \pm 8,4$

Продолжение табл. 5.2

Δ утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	-10,5 ± 3,2	-11,6 ± 4,1
Δ скорости утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	-5,9 ± 1,9 *	-3,1 ± 1,7
Δ скорости утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	-2,7 ± 1,4	-2,3 ± 2,5
Δ пульсового АД, мм рт. ст.	-18,7 ± 7,1 *	-12,5 ± 4,9
Δ индекса ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-12,3 ± 5,2 *	-7,3 ± 4,8
Δ толщины КИМ общей сонной артерии, мм	-0,33 ± 0,10 *	-0,24 ± 0,09
Δ диаметра плечевой артерии в пробе с РГ, %	+14,3 ± 4,2 *	+8,7 ± 3,1

Примечания: РГ – реактивная гиперемия; \* – различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, среди больных с ИСАГ и СД 2 типа, получавших в составе комбинированной гипотензивной терапии спиронолактон, в сравнении с теми, кто принимал моксонидин, достоверно более значительными оказались величины Δ – снижения показателей, характеризующих именно систолические характеристики АД, включая среднедневное САД (уровни Δ соответственно составили для спиронолактона –  $31,8 \pm 8,2$  мм рт. ст. против  $-23,6 \pm 7,4$  мм рт. ст. для моксонидина), средненочное САД (соответственно  $-30,4 \pm 7,2$  против  $-19,3 \pm 5,1$  мм рт. ст.), индекс времени систолической АД ( $-60,4 \pm 10,7$  против  $-35,2 \pm 7,3$  %), вариабельность САД днем ( $-5,1 \pm 1,6$  против  $2,4 \pm 1,5$  мм рт. ст.) и ночью ( $-4,9 \pm 1,4$  против  $-2,3 \pm 1,4$  мм рт. ст.), утренний подъем САД ( $-24,1 \pm 8,8$  против  $-17,9 \pm 8,4$  мм рт. ст.), скорость его утреннего подъема ( $-5,9 \pm 1,9$  против  $-3,1 \pm 1,7$  мм рт. ст./ч), а также пульсовое АД ( $-18,7 \pm 7,1$  против  $-12,5 \pm 4,9$  мм рт. ст.), все  $p < 0,05$ . Кроме того, в группе лиц с ИСАГ и СД 2 типа, получавшей спиронолактон, в сравнении с теми, кто принимал моксонидин, лучше оказалась динамика уровней индекса ММЛЖ (уровни Δ соответственно  $-12,3 \pm 5,2$  против  $-7,3 \pm 4,8$  г/м<sup>2</sup>), толщины КИМ общей сонной артерии  $-0,33 \pm 0,10$  против  $-0,24 \pm 0,09$  мм) и прироста диаметра плечевой артерии в пробе с

реактивной гиперемией ( $+14,3 \pm 4,2$  против  $+8,7 \pm 3,1\%$ ),  $p < 0,05$ . Динамические изменения профиля ДАД при АМАД между этими группами статистически значимо не различались,  $p > 0,05$ .

Рисунок 5.5 иллюстрирует проценты достижения целевых уровней АД (измеренных в кабинете врача), доли лиц с категорией АМАД «dipper», а также динамику индекса ММЛЖ и толщины КИМ общей сонной артерии у лиц с ИСАГ и СД 2 типа, получавших комбинированную гипотензивную терапию с использованием моксонидина и спиронолактона.

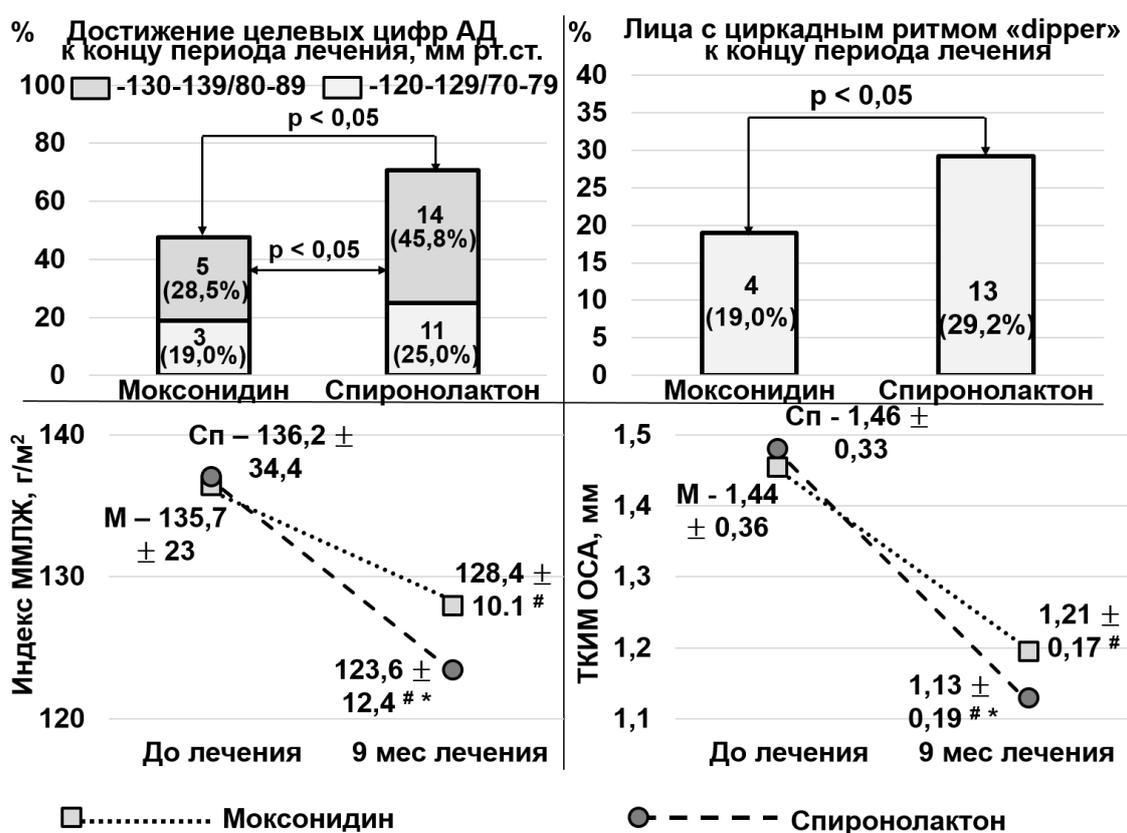


Рисунок 5.5 – Достижение «целевых» цифр АД (измеренных в кабинете врача), доля лиц с категорией АМАД «dipper», а также динамика индекса ММЛЖ и толщины КИМ общей сонной артерии у лиц с ИСАГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон

Примечания: # – различия значений показателей до лечения и на фоне лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия значений показателей между группами, получавшими моксонидин и спиронолактон, достоверны,  $p < 0,05$ ; М – моксонидин; Сп – спиронолактон.

Как показано на этом рисунке, гипотензивные и органопротекторные эффекты лечения среди лиц с ИСАГ, в отличие от больных с АГ в целом и с РАГ, оказались более выраженными в группе, где в составе лечебного режима применяли спиронолактон, в сравнении с группой, где использовали моксонидин. Так, уровни АД в пределах 120-139 / 70-89 мм рт. ст. при завершении наблюдения достоверно чаще отмечались в группе, получавшей в составе комбинированной гипотензивной терапии спиронолактон (70,8%), в сравнении с принимавшими моксонидин (47,5%),  $p < 0,05$ . При этом величины АД 130-139 / 80-89 мм рт. ст. были соответственно в 45,8% и 28,5% случаев,  $p < 0,05$ ; а уровни 120-129 / 70-79 мм рт. ст. – в 25,0% и 19,0%,  $p > 0,05$ .

При сравнении динамики категорий циркадного ритма АМАД в процессе лечения отчетливое преимущество также показал спиронолактон (Рисунок 5.5). Если исходно к категории «dipper» в группе, получавшей моксонидин, относился 1 (4,7%) больной, а в группе, принимавшей спиронолактон – 2 (8,3%) без значимых различий между этими долями, то спустя 9 месяцев лечения среди получавших моксонидин, к категории «dipper» были отнесены 19,0% больных, а среди принимавших спиронолактон – 29,2%,  $p < 0,05$ . В обеих группах гипотензивное лечение приводило к отчетливой регрессии гипертрофии ЛЖ, при этом более благоприятная динамика этого структурного изменения имела место при использовании спиронолактона в сравнении со моксонидином. Как видно из рисунка 5.5, начальные средние значения индекса ММЛЖ между выделенными группами значимо не различались. В то же время, конечные величины индекса ММЛЖ оказались достоверно ниже в группе лиц, которые получали спиронолактон ( $123,6 \pm 12,4 \text{ г/м}^2$ ) в сравнении с теми, кто принимал моксонидин ( $128,4 \pm 10,1 \text{ г/м}^2$ ),  $p < 0,05$ . Также на фоне лечения в обеих группах отмечено достоверное уменьшение толщины КИМ общей сонной артерии, степень выраженности которого была отчетливо более выраженной в группе спиронолактона. При сравнимых исходных значениях этого показателя его уровни при завершении наблюдения оказались достоверно

ниже среди получавших спиронолактон, в сравнении с группой моксонидина (соответственно  $1,13 \pm 0,19$  и  $1,21 \pm 0,17$  мм,  $p > 0,05$ ).

При анализе динамики альбуминурии и СКФ между группами лиц с ИСАГ и СД 2 типа, получавшими различные варианты комбинированной гипотензивной терапии, различий выявлено не было. Исходные средние уровни альбуминурии значимо не отличались между группами (среди принимавших спиронолактон –  $394,2 \pm 273,5$  мг/сут для тех 12 лиц, у кого альбуминурия выявлялась; среди получавших моксонидин –  $418,3 \pm 311,4$  для 13 больных); на фоне лечения в обеих группах имело место умеренное, но достоверное снижение альбуминурии (финальные значения, соответственно,  $217,2 \pm 129,8$  и  $268,7 \pm 189,9$  мг/сут), различия достоверны для сравнений финальных уровней с исходными, но статистически незначимы при сравнении финальных уровней между собой. Также не было отмечено отличий и в динамике уровней СКФ: исходные значения составили соответственно  $75,9 \pm 8,9$  и  $74,6 \pm 9,4$  мл/мин; финальные – соответственно  $75,2 \pm 9,1$  и  $74,2 \pm 9,3$  мл/мин, все  $p > 0,05$ .

Среди 96 лиц, которые вошли в исследование эффективности и безопасности гипотензивных препаратов при АГ в сочетании с СД 2 типа, у 43 (44,8%) имела место РАГ. Она характеризовалась отсутствием достижения целевых значений АД на фоне применения комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы с блокатором кальциевых каналов и тиазидоподобным диуретиком в среднетерапевтических дозах, при достаточно высокой (по мнению врача) приверженности больного к выполнению медикаментозных и немедикаментозных рекомендаций, в т. ч. по ограничению поваренной соли. У всех этих больных, в соответствии с протоколом исследования, в качестве компонента гипотензивного лечения использовали либо спиронолактон в дозе 25 мг/сут (21 человек), либо моксонидин в дозе 0,2 мг/сут (22 человека). В обеих группах добавление к лечению этих лекарственных средств позволило получить дополнительный гипотензивный эффект, более выраженный у лиц, получавших спиронолактон.

На рисунке 5.6 показана динамика некоторых показателей АМАД до начала и при завершении наблюдения среди лиц с РАГ, получавших указанные выше режимы гипотензивной терапии.

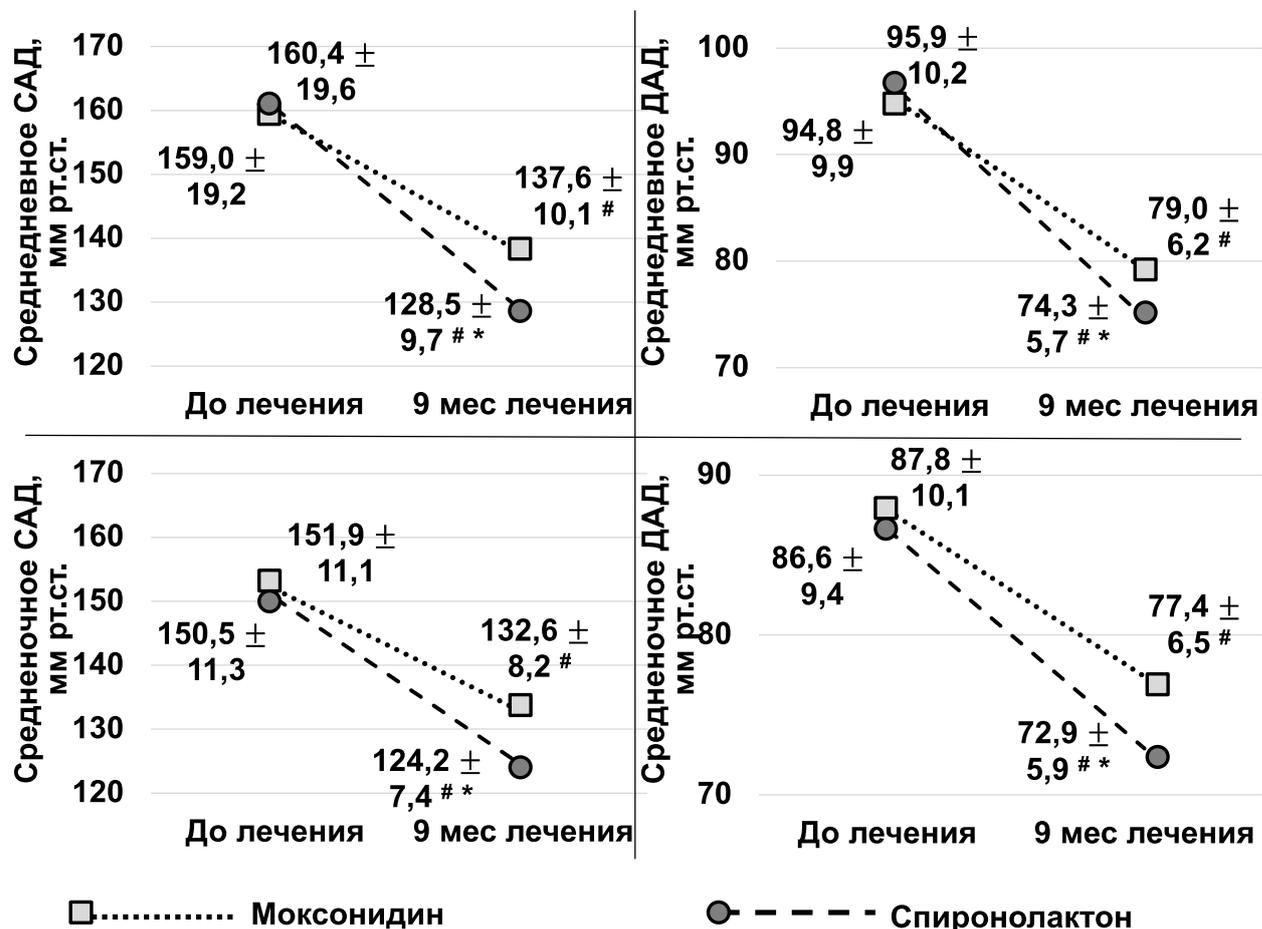


Рисунок 5.6 – Динамика показателей АМАД у лиц с РАГ, получавших в составе комбинированного гипотензивного лечения спиронолактон и моксонидин

Примечания: # – различия значений показателей до лечения и на фоне лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия значений показателей между группами, получавшими моксонидин и спиронолактон, достоверны,  $p < 0,05$ ; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Как видно из этого рисунка, средние и средненочные показатели САД и ДАД в обеих группах при завершении наблюдения оказались достоверно ниже исходных значений соответствующих параметров (все  $p < 0,05$ ). В то же время, среди лиц, получавших в составе комплексной

гипотензивной терапии спиронолактон, в сравнении с теми, кто в составе лечебной программы принимал моксонидин, при завершении наблюдения статистически значимо ниже были уровни среднедневных цифр САД ( $128,5 \pm 9,7$  против  $137,6 \pm 10,1$  мм рт. ст.) и ДАД ( $74,3 \pm 5,7$  против  $79,0 \pm 6,2$  мм рт. ст.), а также средненочных величин САД ( $124,2 \pm 7,4$  против  $132,6 \pm 8,2$  мм рт. ст.) и ДАД ( $72,9 \pm 5,9$  против  $77,4 \pm 6,5$  мм рт. ст.), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

В таблице 5.3 показаны значения  $\Delta$  для различных инструментальных показателей у лиц с РАГ, которые получали моксонидин и спиронолактон. Как видно из этой таблицы, средние значения показателя  $\Delta$  между группами больных с РАГ и СД 2 типа, получавших спиронолактон и моксонидин, существенно не различались в отношении таких параметров, как  $\Delta$  вариабельности ДАД днем и ночью, а также  $\Delta$  скорости утреннего подъема ДАД ( $p > 0,05$ ).

Таблица 5.3 – Динамика инструментальных показателей у лиц с РАГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон ( $\Delta$ ,  $M \pm$  стандартное отклонение)

Инструментальные показатели	Моксонидин (n = 22)	Спиронолактон (n = 21)
$\Delta$ среднедневного САД, мм рт. ст	$-20,4 \pm 8,1$ *	$-30,7 \pm 7,9$
$\Delta$ среднедневного ДАД, мм рт.ст	$-14,6 \pm 6,3$ *	$-21,2 \pm 5,7$
$\Delta$ средненочного САД, мм рт. ст	$-18,2 \pm 8,1$ *	$-26,5 \pm 8,2$
$\Delta$ средненочного ДАД, мм рт. ст	$-10,3 \pm 3,7$ *	$-14,3 \pm 3,9$
$\Delta$ индекса времени систолической АГ, %	$-35,3 \pm 11,2$ *	$-58,6 \pm 10,4$
$\Delta$ индекса времени диастолической АГ, %	$-21,5 \pm 8,2$ *	$-36,7 \pm 9,5$
$\Delta$ вариабельности САД днем, мм рт.с т.	$-2,2 \pm 1,7$ *	$-4,3 \pm 2,1$

Продолжение табл. 5.3

Δ variability ДАД днем, мм рт.ст.	-2,5 ± 2,8	-3,6 ± 3,3
Δ variability САД ночью, мм рт.ст.	-2,5 ± 1,3 *	-4,2 ± 1,5
Δ variability ДАД ночью, мм рт.ст.	-2,9 ± 2,3	-3,2 ± 3,0
Δ утреннего подъема САД, мм рт.ст.	-18,5 ± 8,6 *	-24,2 ± 9,3
Δ утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	-10,2 ± 5,9 *	-17,2 ± 6,9
Δ скорости утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч	-3,2 ± 2,3 *	-6,3 ± 2,8
Δ скорости утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч	-3,0 ± 1,9	-3,1 ± 2,2
Δ пульсового АД, мм рт.ст	-9,3 ± 7,6 *	-14,5 ± 8,7
Δ индекса ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-6,8 ± 2,1 *	-11,7 ± 5,9
Δ толщины КИМ общей сонной артерии, мм	-0,21 ± 0,08 *	-0,35 ± 0,11
Δ диаметра плечевой артерии в пробе с РГ, %	+7,6 ± 2,2 *	+13,8 ± 4,7

Примечания: РГ – реактивная гиперемия; \* – различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Что же касается остальных представленных в этой таблице параметров, то различия между выделенными группами оказались статистически значимыми, что демонстрирует более значимые гипотензивные эффекты, более выраженное позитивное влияние на суточный профиль АД и более значительную органопротекцию при использовании спиронолактона в сравнении с моксонидином. Так, в группе лиц с РАГ, которые получали в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии спиронолактон, в сравнении с теми, кто получал моксонидин, отмечалось более значительное снижение уровней среднего САД (соответственно на  $30,7 \pm 7,9$  и  $20,4 \pm 8,1$  мм рт. ст.), среднего ДАД (на  $21,2 \pm 5,7$  и  $14,6 \pm 6,3$  мм рт. ст.), среднечасового САД (на  $26,5 \pm 8,2$  и  $18,2 \pm 8,1$  мм рт. ст.), среднечасового ДАД (на  $14,3 \pm 3,9$  и  $10,3 \pm 3,7$  мм рт. ст.), уменьшение индекса времени систолической АГ (на  $58,6 \pm 10,4$  и  $35,3 \pm 11,2\%$ ) и диастолической АГ

(на  $36,7 \pm 9,5$  и  $21,5 \pm 8,2\%$ ), вариабельности САД днем (на  $4,3 \pm 2,1$  и  $2,2 \pm 1,7$  мм рт. ст.) и ночью (на  $4,2 \pm 1,5$  и  $2,5 \pm 1,3$  мм рт. ст.), снижение утреннего подъема САД (на  $24,2 \pm 9,3$  и  $18,5 \pm 8,6$  мм рт. ст.) и ДАД (на  $17,2 \pm 6,9$  и  $10,2 \pm 5,9$  мм рт. ст.), скорости утреннего подъема САД (на  $6,3 \pm 2,8$  и  $3,2 \pm 2,3$  мм рт. ст./ч), а также уменьшение уровней пульсового АД (на  $14,5 \pm 8,7$  и  $9,3 \pm 7,6$  мм рт.ст.), все  $p < 0,05$ . Примечательно, что лица, получавшие спиронолактон, в сравнении с теми, кто принимал моксонидин, демонстрировали достоверно более значительное снижение индекса ММЛЖ (на  $11,7 \pm 5,9$  против  $6,8 \pm 2,1$  г/м<sup>2</sup>) и толщины КИМ общей сонной артерии (на  $0,35 \pm 0,11$  против  $0,21 \pm 0,08$  мм), а также отчетливо более выраженный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (на  $13,8 \pm 4,7$  против  $7,6 \pm 2,2$  %), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

К моменту завершения периода наблюдения гипотензивная терапия в группе больных с РАГ и СД 2 типа, получавших моксонидин, привела к достижению уровней АД (измеренных в кабинете врача) в пределах менее 140 / 90 мм рт. ст. в 12 (54,5%) случаях, при этом значения АД 130-139 / 80-89 мм рт. ст. имели место в 9 (40,9%) и 120-129 / 70-79 мм рт. ст. – в 3 (13,6%) наблюдениях (Рисунок 5.7). В группе лиц с РАГ, которые в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии получали спиронолактон, значения АД менее 140 / 90 мм рт. ст. к концу периода наблюдения были отмечены в 17 (81%) случаях, при этом уровни АД 130-139 / 80-89 мм рт. ст. регистрировались в 9 (42,9%) наблюдениях и 120-129 / 70-79 мм рт. ст. – в 8 (38,1%), различия между группами оказались достоверными,  $p < 0,05$ . Гипотензивное лечение в обеих группах больных также оказывало благоприятное воздействие на циркадный профиль АД, причем этот позитивный эффект также был более значимым у лиц, получавших спиронолактон, в сравнении с теми, кто принимал моксонидин. Так, если до начала лечения среди лиц с РАГ ни в одном из случаев при АМАД не выявлялась категория «dipper», то к концу периода наблюдения к этой

категории циркадного ритма АД уже можно было отнести 2 (9,1%) больных из получавших моксонидин и 6 (28,6%) из получавших спиронолактон,  $p < 0,05$ .

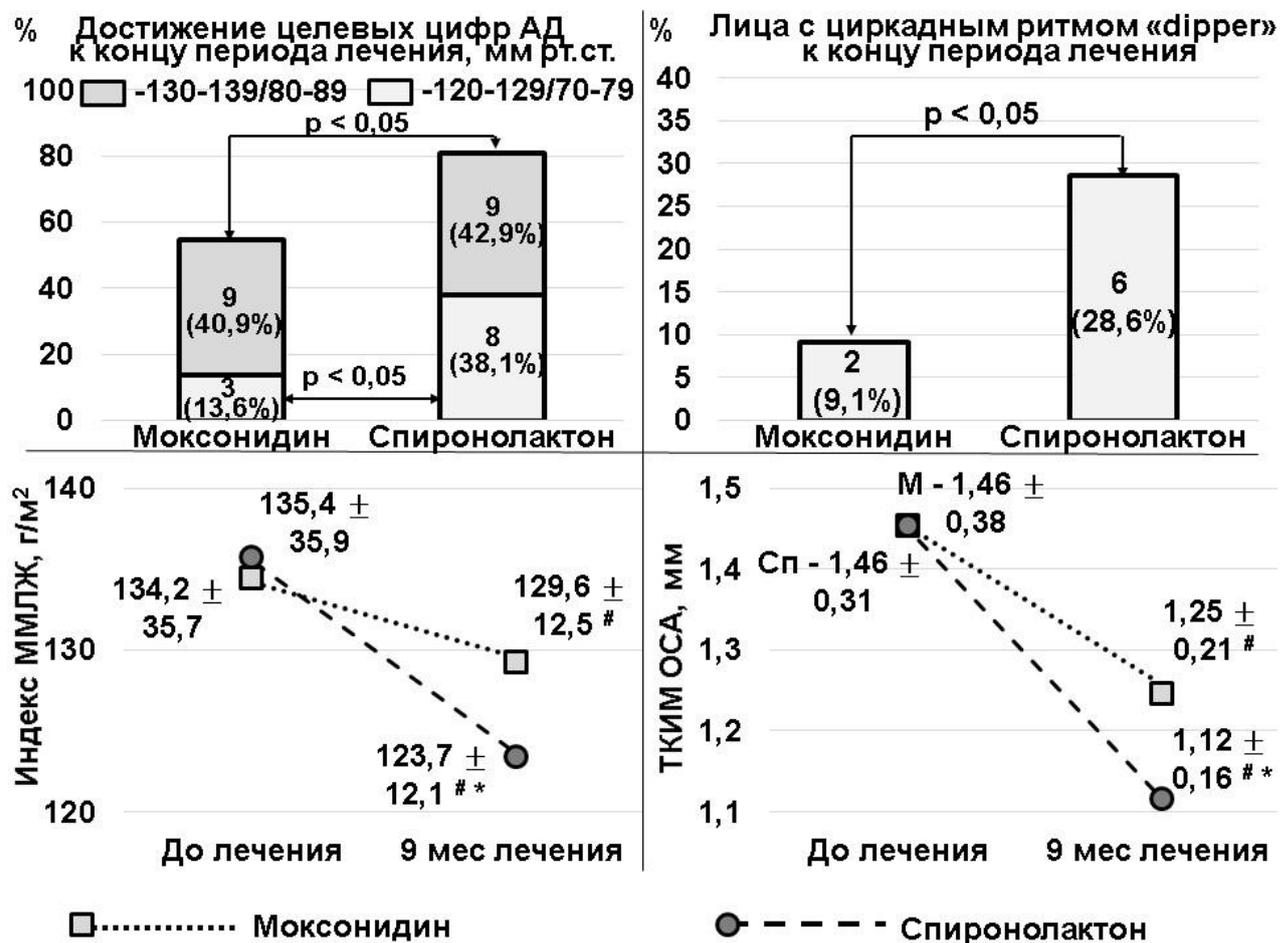


Рисунок 5.7 – Достижение «целевых» цифр АД (измеренных в кабинете врача), доля лиц с категорией АМАД «dipper», а также динамика индекса ММЛЖ и толщины КИМ общей сонной артерии у лиц с РАГ и СД 2 типа, получавших моксонидин и спиронолактон

Примечания: # – различия значений показателей до лечения и на фоне лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* – различия значений показателей между группами, получавшими моксонидин и спиронолактон, достоверны,  $p < 0,05$ .

На фоне гипотензивного лечения в обеих группах были достигнуты благоприятные органопротекторные эффекты, включая регрессию гипертрофии ЛЖ, снижение толщины КИМ общих сонных артерий, а также улучшение степени прироста диаметра плечевой артерии с пробе с реактивной

гиперемией (Таблица 5.3). Как видно из рисунка 5.7, применение спиронолактона в сравнении с моксонидином ассоциировалось с более выраженным уменьшением индекса ММЛЖ (при сравнимых между группами исходных значениях этого показателя – его уровни в конце наблюдения оказались в группе спиронолактона  $123,7 \pm 10$  г/м<sup>2</sup>, в группе моксонидина –  $129,6 \pm 5$  г/м<sup>2</sup>) и толщины КИМ общих сонных артерий (в конце наблюдения соответственно  $1,12 \pm 0,16$  и  $1,25 \pm 0,21$  мм), для различий между группами в конце наблюдения  $p < 0,05$ ). Подобные же различия отмечались и для динамики уровней альбуминурии. Если в группе лиц с РАГ и СД 2 типа, получавших моксонидин, ее исходные значения (для тех 14 человек, у которых она имела место) составляли  $414,8 \pm 376,2$  мг/сут, а при завершении наблюдения –  $273,6 \pm 354,9$  мг/сут (различия недостоверны,  $p > 0,05$ ), то среди получавших спиронолактон (16 человек) соответствующие величины были  $398,2 \pm 342,8$  и  $153,1 \pm 119,3$  мг/сут, различия достоверны как в сравнении с исходной величиной в этой группе, так и в сравнении с финальным значением этого показателя в группе, получавшей моксонидин, все  $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий в уровнях СКФ среди лиц с РАГ и СД 2 типа, получавших в составе комбинированной гипотензивной терапии моксонидин и спиронолактон не оказалось как до начала лечения (соответственно  $74,3 \pm 9,8$  против  $72,5 \pm 10,6$  мл/мин), так и в конце наблюдения (соответственно  $73,1 \pm 9,3$  и  $73,2 \pm 9,5$  мл/мин),  $p > 0,05$ .

Проведенное в общей группе из 96 больных с АГ и СД 2 типа длительное гипотензивное лечение с использованием адекватных комбинаций современных лекарственных препаратов не обеспечило достижения желаемых уровней АД (120-139 / 70-89 мм рт. ст.) у 22 (22,9%) больных. В этой связи на втором этапе проспективного наблюдения у этих 22 больных выполнено исследование эффективности и безопасности применения еще одного лекарственного средства, гипотензивный эффект которого относительно мало изучен. Этим препаратом явился представитель нового класса неинсулиновых сахароснижающих средств – ингибиторов натрий-глюкозного ко-

транспортера-2, также обозначаемых как глифлозины. Эти препараты в целом ряде представительных исследований продемонстрировали благоприятные кардио-, вазо- и ренопротекторные эффекты и положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз. Значительно меньшее внимание уделялось изучению их гипотензивного действия. Было отмечено, что у лиц с исходным отсутствием АГ гипотензивный эффект глифлозинов выражен в незначительной степени, что позволяет применять их в том числе при хронической сердечной недостаточности в отсутствие АГ. В то же время при наличии АГ степень снижения САД на фоне приема глифлозинов может составлять 4-6 мм рт. ст. и более; однако данные на этот счет разноречивы, что обосновывает целесообразность дальнейшего изучения этого аспекта их применения.

Таким образом, представитель глифлозинов – дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут был использован в настоящем исследовании у 22 больных с АГ и СД 2 типа, имевших недостаточный контроль АД на фоне комбинированной гипотензивной терапии. Среди этих лиц хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса ЛЖ имела место в 4 случаях, диабетическая нефропатия – в 8. Дапаглифлозин добавляли к использовавшемуся больным ранее лечебному режиму, рандомизация на этом этапе не предусматривалась, продолжительность такого лечения составляла 4 месяца.

Переносимость дапаглифлозина у всех вошедших в этот этап исследования больных была удовлетворительной, ни в одном из наблюдений не возникло необходимости в его отмене в ходе лечения. У 2 больных (оба случая – женщины) на фоне приема дапаглифлозина отмечались дискомфортные ощущения при мочеиспускании (жжение, повышение чувствительности), при этом общие анализы мочи оставались в норме. В обоих случаях эти ощущения удалось преодолеть ежедневным добавлением к рациону свежесжатого сока 1 – 1/2 лимона в течение 2-3 недель, с последующим переводом на прием его через день, и далее 1-2 раза в неделю,

без возобновления дискомфортных ощущений при мочеиспускании. В ходе лечения при регулярном контроле также в 2 случаях имели место эпизоды лейкоцитурии, которые были взяты под контроль обычными дозами антибактериальных препаратов, применяемых в лечении инфекций мочевыводящих путей. Рецидивов этих инфекций не было отмечено. В анамнезе в обоих этих случаях ранее эпизоды мочевых инфекций имели место. Иных побочных эффектов при использовании дапаглифлозина зарегистрировано не было.

В таблице 5.4 показана динамика некоторых лабораторных и инструментальных параметров среди 22 больных с АГ и СД 2 типа, которым в лечебный режим был включен дапаглифлозин. Как видно из этой таблицы, добавление к лечению дапаглифлозина приводило к развитию целого ряда позитивных эффектов, включая дополнительное гипотензивное действие, улучшение циркадного профиля АД и метаболических индексов, а также органопротекцию. Так, на фоне лечения с использованием дапаглифлозина у лиц без достаточного контроля АД несмотря на длительное адекватное гипотензивное лечение, имело место достоверное снижение уровней среднедневного САД (с  $143,5 \pm 9,6$  до  $135,3 \pm 8,9$  мм рт. ст.), среднедневного ДАД (с  $84,7 \pm 6,9$  до  $78,6 \pm 5,8$  мм рт. ст.), средненочного САД (с  $141,2 \pm 10,1$  до  $133,6 \pm 9,5$  мм рт. ст.), средненочного ДАД (с  $80,6 \pm 6,2$  до  $74,9 \pm 5,6$  мм рт. ст.), утреннего подъема САД (с  $43,6 \pm 18,2$  до  $29,3 \pm 9,1$  мм рт. ст.), пульсового АД (с  $56,3 \pm 14,2$  до  $44,2 \pm 12,8$  мм рт. ст.), значений HbA1C (с  $6,73 \pm 0,68$  до  $6,26 \pm 0,48\%$ ) и индекса НОМА-IR (с  $5,31 \pm 0,86$  до  $4,58 \pm 0,71$ ), креатинина (с  $134,6 \pm 14,2$  до  $125,4 \pm 12,1$  мкмоль/л), конечно-диастолического размера ЛЖ (с  $5,59 \pm 0,78$  до  $5,17 \pm 0,64$  см), индекса ММЛЖ (с  $133,5 \pm 10,3$  до  $128,5 \pm 9,4$  г/м<sup>2</sup>) и толщины КИМ общей сонной артерии (с  $1,39 \pm 0,18$  до  $1,26 \pm 0,11$  мм); также отмечалось достоверное повышение уровней СКФ (с  $72,5 \pm 10,3$  до  $79,4 \pm 11,8$  мл/мин) и прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с  $4,62 \pm 7,31$  до  $13,57 \pm 4,23\%$ ), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

Таблица 5.4 – Динамика лабораторных и инструментальных показателей у 22 больных с АГ и СД 2 типа, которым в лечебный режим был включен дапаглифлозин (Δ, М ± стандартное отклонение)

Инструментальные показатели	До назначения дапаглифлозина	4 месяца приема дапаглифлозина
НbA1C, %	6,73 ± 0,68	6,26 ± 0,48 *
Индекс НОМА-IR	5,31 ± 0,86	4,58 ± 0,71 *
Индекс НОМА-В	67,4 ± 22,7	71,9 ± 24,3
Креатинин, мкмоль/л	134,6 ± 14,2	125,4 ± 12,1 *
СКФ, мл/мин	72,5 ± 10,3	79,4 ± 11,8 *
Среднедневное САД, мм рт. ст	143,5 ± 9,6	135,3 ± 8,9 *
Среднедневное ДАД, мм рт. ст	84,7 ± 6,9	78,6 ± 5,8 *
Средненочное САД, мм рт. ст	141,2 ± 10,1	133,6 ± 9,5 *
Средненочное ДАД, мм рт. ст	80,6 ± 6,2	74,9 ± 5,6 *
Утренний подъема САД, мм рт. ст.	43,6 ± 18,2	29,3 ± 9,1 *
Утренний подъема ДАД, мм рт. ст.	26,8 ± 14,7	24,5 ± 8,3
Пульсовое АД, мм рт. ст	56,3 ± 14,2	44,2 ± 12,8 *
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,59 ± 0,78	5,17 ± 0,64 *
Фракция выброса ЛЖ, %	53,1 ± 12,1	58,5 ± 13,4
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	133,5 ± 10,3	128,5 ± 9,4 *
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,39 ± 0,18	1,26 ± 0,11 *
Δ диаметра ПА в пробе с РГ, %	4,62 ± 7,31	13,57 ± 4,23 *

Примечания: ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия; \* – различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Отмечалась также тенденция к повышению в процессе лечения средних величин индекса НОМА-В и фракции выброса ЛЖ, а также к снижению значений альбуминурии, не достигшая степени статистической значимости,  $p > 0,05$ . В целом, на фоне лечения с использованием дапаглифлозина

достижение уровней АД в пределах 120-139 / 70-89 мм рт.ст. зарегистрировано в 14 из 22 (63,6%) случаев АГ, ранее имевшей признаки резистентности к гипотензивной терапии; спустя 4 месяца лечения к категории «dipper» при АМАД относились 12 (54,5%) из этих больных.

Среди 96 больных, с АГ и СД 2 типа, входивших в проспективное исследование эффективности и безопасности гипотензивных препаратов, был предпринят дополнительный анализ для определения критериев эффективности такого лечения. Для этого из общего количества случаев наблюдения были выделены лица, показавшие более высокую его эффективность. Критериями такой более высокой эффективности явились: достижение в ходе лечения уровней АД в пределах 120-139 / 70-79 мм рт. ст. при отсутствии значимых побочных эффектов лечения в сочетании не менее чем с тремя из следующих дополнительных характеристик: достижение категории «dipper» при АМАД и/или уменьшение на 10% и более в сравнении с исходными значениями уровней индекса ММЛЖ и/или толщины КИМ общей сонной артерии и/или уменьшение альбуминурии в 2 и более раза и/или повышение СКФ на 10% и более и/или улучшение на 10% и более прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Проведенная обработка данных позволила установить наличие перечисленных выше критериев у 71 (73,9%) больного. При анализе с использованием критерия  $\phi$  – углового преобразования Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерия хи-квадрат Пирсона, выявлено наличие связи более высокой эффективности применения у лиц с АГ и СД 2 типа комбинированной гипотензивной терапии с использованием спиронолактона с наличием следующих особенностей: ИСАГ ( $\phi^* = 2,834$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 10,14,  $p < 0,01$ ) и/или РАГ ( $\phi^* = 2,816$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 9,76,  $p < 0,01$ ), выраженности гипертрофии ( $\phi^* = 2,765$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 9,34,  $p < 0,05$ ) и диастолической дисфункции ЛЖ ( $\phi^* = 2,652$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 8,76,  $p < 0,05$ ), альбуминурии ( $\phi^* = 2,566$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 7,68,  $p < 0,05$ ), СКФ ( $\phi^* = 2,531$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 7,17,

$p < 0,05$ ), уровнями альдостерона ( $\varphi^* = 2,698$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 9,07,  $p < 0,05$ ) и цистатина С ( $\varphi^* = 2,607$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 8,24,  $p < 0,05$ ). Для выбора моксонидина в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения выявлено наличие связи более высокой эффективности его применения с такими особенностями больных, как наличие систоло-диастолической АГ ( $\varphi^* = 2,487$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 6,14,  $p < 0,05$ ), неудовлетворительный контроле гликемии ( $\varphi^* = 2,731$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 8,27,  $p < 0,05$ ), значение индекса НОМА-IR ( $\varphi^* = 2,674$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 7,19,  $p < 0,05$ ), толщина КИМ общей сонной артерии ( $\varphi^* = 2,519$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 6,86,  $p < 0,05$ ), СКФ ( $\varphi^* = 2,817$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 9,32,  $p < 0,01$ ). Выбор дапаглифлозина в составе лечебного режима демонстрировал связь с наличием РАГ ( $\varphi^* = 2,783$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 9,63,  $p < 0,01$ ), неудовлетворительного контроля гликемии ( $\varphi^* = 2,754$ ,  $p < 0,01$ ; хи-квадрат = 9,38,  $p < 0,01$ ), значениями индексов НОМА-IR ( $\varphi^* = 2,743$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 9,07,  $p < 0,05$ ) и НОМА-В ( $\varphi^* = 2,619$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 7,17,  $p < 0,05$ ), гипертрофией ЛЖ ( $\varphi^* = 2,650$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 7,49,  $p < 0,05$ ), фракцией выброса ЛЖ ( $\varphi^* = 2,685$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 8,11,  $p < 0,05$ ), наличием диабетической нефропатии ( $\varphi^* = 2,713$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 8,35,  $p < 0,05$ ) и уровнями IL-6 ( $\varphi^* = 2,721$ ,  $p < 0,05$ ; хи-квадрат = 8,54,  $p < 0,05$ ). Подобных связей этих препаратов с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных выявлено не было, все  $p > 0,05$ .

Таким образом, критериями оптимального выбора спиронолактона в составе комбинированной гипотензивной терапии у лиц с АГ и СД 2 типа явились ИСАГ и/или РАГ, наличие выраженной гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ II и III типов, альбуминурии, СКФ  $\geq 60$  мл/мин, уровней альдостерона  $> 60$  пг/мл и цистатина С  $< 1,3$  мкг/мл. К критериям оптимального выбора моксонидина в качестве компонента гипотензивного лечения у таких больных отнесены наличие систоло-диастолической АГ, неудовлетворительного контроля гликемии, уровни

индекса НОМА-IR  $> 4$ , толщина КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм, СКФ  $< 60$  мл/мин. Критериями выбора дапаглифлозина в составе лечебной тактики у лиц с АГ и СД 2 типа оказались наличие РАГ, неудовлетворительного контроля гликемии, значений индексов НОМА-IR  $> 4$  и НОМА-В  $< 60$ , выраженной гипертрофии ЛЖ, фракции выброса ЛЖ  $< 50\%$ , наличием диабетической нефропатии и уровнями IL-6  $> 7,5$  пг/мл.

В качестве примера успешного прогнозирования эффективности комбинированного гипотензивного лечения при АГ в сочетании с СД 2 типа приводим описание клинического случая. Больная В, 64 лет, находится под наблюдением клиники по поводу СД 2 типа, которым страдает в течение 13 лет, и АГ, имеющейся у больной в течение 9 лет. В семейном анамнезе: мать и бабушка страдали гипертонической болезнью, у тети по материнской линии имел место СД 2 типа.

Около 5 лет назад при физических и эмоциональных нагрузках появились эпизоды сжимающих и давящих болей в загрудинной области, 4 года назад перенесла Q-инфаркт миокарда задней стенки ЛЖ, стентирована, после чего ангиальные ощущения не беспокоят. В течение 7 лет имеют место диабетическая непролиферативная ретинопатия и гипотиреоз, их течение вполне контролируемое и относительно медленное, без значимой прогрессии и декомпенсаций. 3 года назад констатировано наличие диабетической нефропатии, умеренно-протеинурического варианта; уровни скорости клубочковой фильтрации составляют 65-80 мл/мин, белка в моче 500-1200 мг/сут. Постоянно принимает телмисартан, амлодипин, индапамид, ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин, метформин, гликлазид, периодически – мельдоний, триметазидин, тиоктовую кислоту. Приверженность к врачебным рекомендациям удовлетворительная, ведет дневник АД, гликемии, массы тела. В течение последних месяцев – выход цифр АД из-под контроля, несмотря на прием комбинации сартана с блокатором кальциевых каналов и индапамидом в адекватных дозах (констатирована РАГ),

нестабильные уровни гликемии, усиление головных болей, головокружений, отечности голеней, ухудшение сна, госпитализирована.

При поступлении в клинику индекс массы тела – 34,7 кг/м<sup>2</sup>. Умеренные отеки голеней и нижней трети бедер. Левая граница сердца расширена на 2 см, остальные не изменены. Деятельность сердца аритмична (единичные экстрасистолы), 88 в минуту, на верхушке ослаблен I тон, выделяется II тон, дующий систолический шум, проводящийся в аксиллярную область и усиливающийся в положении на левом боку. Усилен II тон на основании. АД 190 / 110 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, с жестким оттенком. Пальпация живота безболезненная. Печень на 5-6 см выступает из-под края реберной дуги, плотновата, край закруглен, поверхность гладкая.

Данные обследования при поступлении. Общий анализ крови не имел особенностей. Как видно из таблицы 5.5, у больной было ожирение 1 степени; по данным АМАД фиксировалось значительное повышение среднедневных и средненочных уровней как САД, так и ДАД без их достаточного снижения в ночное время; категория циркадного ритма АД – «non-dipper». Лабораторные данные характеризовались неудовлетворительным контролем гликемии – содержание глюкозы натощак составило 8,4 ммоль/л, HbA1C – 7,6%, определялись высокий уровень индекса инсулинорезистентности HOMA-IR – 5,7 и сниженный уровень индекса остаточной функции β-клеток поджелудочной железы HOMA-B – 56. Диабетическая нефропатия проявлялась альбуминурией 850 мг/сут, повышением уровня креатинина крови – 142 мкмоль/л и умеренным снижением СКФ – 65 мл/мин. Уровни альдостерона составили 69 пг/мл, цистатина С – 1,36 мкг/мл, вч-СРБ – 5,37 МЕ/л, TNF-α – 8,64 пг/мл, IL-6 – 8,91 пг/мл. На ЭКГ имели место синусовый ритм, единичные одиночные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, гипертрофия ЛЖ. При эхокардиографическом исследовании определялись выраженная концентрическая симметричная гипертрофия ЛЖ, его диастолическая дисфункция по I типу (с нарушением расслабления). Также установлено

наличие утолщения КИМ общих сонных артерий и нарушение реактивности плечевых артерий в пробе с реактивной гиперемией.

Таблица 5.5 – Динамика некоторых лабораторных и инструментальных данных обследования больной В, 64лет

Показатели	До лечения	9 мес лечения	Показатели	До лечения	9 мес лечения
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,7	33,5	Альдостерон, пг/мл	69 *	-
Среднедневное САД, мм рт. ст.	178	151 #	Цистатин С, мкг/мл	1,36 *	-
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	104	88 #	Высокочувствительный СРБ, МЕ/л	5,37	-
Средненочное САД, мм рт. ст.	176	147 #	Альбуминурия, мг/сут	850 *	350 #
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	98	83 #	TNF- $\alpha$ , пг/мл	8,64	-
Глюкоза, ммоль/л	8,4	7,3 #	IL-6, пг/мл	8,91 #	-
НbA1C, %	7,6	7,1 #	КДР ЛЖ, см	5,7	5,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,8	2,1	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	138 *	127 #
НОМА-IR	5,7	4,2 #	Е/А	0,76 *	0,85
НОМА-В	56	63	ФВ ЛЖ	43	45 #
СКФ, мл/мин	65 *	63 #	ТКИМ ОСА, мм	1,43	1,31
Креатинин, мкмоль/л	142	136	$\Delta$ диаметра ПА в пробе с РГ, %	3,7	12,4

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; КДР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; ТКИМ ОСА – толщина КИМ общей сонной артерии; ПА – плечевая артерия; РГ – проба с реактивной гиперемией; \* – критерии оптимального выбора спиронолактона в качестве компонента лечебной тактики на первом этапе лечения; # – критерии выбора дапаглифлозина на втором этапе лечения.

Консультации смежных специалистов: диабетическая непролиферативная ретинопатия (выраженная, уровень 47 ETDRS), гипотиреоз (как исход аутоиммунного тиреоидита, компенсация), диабетическая периферическая полинейропатия.

Клинический диагноз: СД 2 типа, течение средней тяжести, декомпенсация, диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек 2 стадии), диабетическая непролиферативная ретинопатия, диабетическая периферическая полинейропатия. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, сердечно-сосудистый риск очень высокий. ИБС, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (перенесенный Q-инфаркт миокарда задней стенки ЛЖ в 2018г., состояние после коронарного стентирования), хроническая сердечная недостаточность, НПА, декомпенсация, с промежуточной систолической функцией ЛЖ.

Учитывая наличие у больной резистентности АГ к гипотензивному лечению в течение последнего времени (что позволило констатировать РАГ), гипертрофии ЛЖ, его диастолической дисфункции, альбуминурии, уровня СКФ > 60 мл/мин, концентраций альдостерона в крови > 60 пг/мл и цистатина С < 1,3 мкг/мл, было принято решение о добавлении к проводимому у больной комбинированному гипотензивному лечению спиронолактона в дозе 25 мг/сут. На этом фоне постепенно удалось стабилизировать цифры АД, достичь снижения индекса ММЛЖ, улучшить диастолические показатели ЛЖ, а также структурно-функциональные сосудистые параметры (Таблица 5.5). Вместе с тем, даже несмотря на длительное настойчивое лечение, достигнутые величины АД были выше целевых, циркадный ритм больной по-прежнему относился к категории «non-dipper», также сохранялись не вполне удовлетворительными метаболические индексы, альбуминурия. Имевшиеся у больной на этом этапе лабораторные и инструментальные показатели соответствовали критериям оптимального выбора дапаглифлозина в качестве компонента комбинированного лечения; этот препарат в дозе 10 мг/сут и был добавлен в состав лечебного режима. Спустя 4 месяца лечения определялся ряд

дополнительных благоприятных эффектов, включая снижение среднедневных и средненочных уровней систолического АД (соответственно значения показателя  $\Delta$  в сравнении со значениями до назначения дапаглифлозина составили -9 и -8 мм рт. ст.) и диастолического АД ( $\Delta$  соответственно -7 и -7 мм рт. ст.), HbA1C ( $\Delta$  -0,5%), индекса НОМА-IR ( $\Delta$  -0,7), креатинина ( $\Delta$  -8 мкмоль/л), конечно-диастолического размера ЛЖ ( $\Delta$  -0,4 см), индекса ММЛЖ ( $\Delta$  -9 г/м<sup>2</sup>), толщины КИМ общей сонной артерии ( $\Delta$  -0,11 мм); кроме того, имелось повышение значений индекса НОМА-В ( $\Delta$  +5), СКФ ( $\Delta$  +8 мл/мин), фракции выброса ЛЖ ( $\Delta$  +4%), прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $\Delta$  +4,5%). На фоне лечения по данным АМАД зафиксирован переход больной в категорию «*dirrer*». Переносимость лечения на всех этапах была удовлетворительной.

Представленный случай успешного преодоления резистентности АГ к лечению у больной с СД 2 типа и многочисленными микро- и макрососудистыми осложнениями может быть интерпретирован как свидетельство адекватного выбора лечебной тактики с использованием разработанных критериев. Назначенные препараты, включая спиронолактон и дапаглифлозин, демонстрировали развитие значимых гипотензивных и органопротекторных эффектов, включая кардио-, вазо- и ренопротекторные, а также удовлетворительную переносимость.

Завершить изложение материала настоящей главы можно следующими обобщениями:

- Все использованные режимы комбинированной гипотензивной терапии удовлетворительно переносились и обеспечивали достоверное снижение уровней АД, как измеренного в кабинете врача, так и оцененного по данным АМАД; на фоне лечения отмечались улучшение циркадного профиля АД, регрессия гипертрофии ЛЖ, улучшение структурно-функциональных особенностей сосудистой стенки, а также ренопротекторное действие.
- Гипотензивный эффект был статистически значимым к 3 месяцу проводимого лечения, тенденция к дальнейшему снижению значений АД

сохранялась и к 6, и к 9 месяцам наблюдения, хотя темп развития гипотензивного эффекта на этих этапах был более постепенным.

- Среди 96 больных с АГ и СД 2 типа в целом, а также у лиц с РАГ и ИСАГ, в частности, включение в состав комбинированной гипотензивной терапии спиронолактона обеспечивало получение более значимых гипотензивных и органопротекторных эффектов в сравнении с моксонидином.

- Проведенное длительное гипотензивное лечение с использованием адекватных лекарственных препаратов, включая спиронолактон и моксонидин, не обеспечило достижения желаемых уровней АД у 22 больных с АГ и СД 2 типа, у которых на 2 этапе наблюдения в состав лечебной программы был включен дапаглифлозин. Его применение в дополнение к ранее примененному лечению позволило получить дополнительный отчетливый гипотензивный эффект, улучшение значений HbA1C и индекса HOMA-IR, уменьшение конечно-диастолического размера и гипертрофии ЛЖ, снижение толщины КИМ общей сонной артерии, улучшение реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, а также повышение скорости клубочковой фильтрации. Использование всех перечисленных гипотензивных средств позволило достичь устойчивых целевых значений АД в пределах 120-139 / 70-89 мм рт. ст. у 88 (91,7%) из 96 больных с АГ и СД 2 типа.

- Применение дапаглифлозина удовлетворительно переносилось. Отмеченные у 2 больных на фоне его приема дискомфортные ощущения при мочеиспускании были преодолены добавлением в рацион приема свежевыжатого лимонного сока в течение 2-3 недель.

- Выявленные критерии выбора гипотензивных препаратов позволяют говорить о возможности дифференцированного подхода в лечении больных с разными вариантами АГ у лиц с СД 2 типа и более широком использовании в качестве компонентов комбинированного лечения при ИСАГ – спиронолактона, при систоло-диастолической АГ – моксонидина, при РАГ – спиронолактона и дапаглифлозина.

- Не относясь к классическим гипотензивным средствам, дапаглифлозин, а возможно и другие представители группы глифлозинов, могут быть использованы в качестве дополнительного средства для снижения АД у лиц с АГ и СД 2 типа.

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

АГ и СД 2 типа часто сочетаются и взаимно усиливают неблагоприятное влияние на сосудистый и почечный прогноз [193]. АГ присутствует у 30-45% взрослых лиц в общей популяции [6; 88; 114]. Ее частота увеличивается с возрастом, при этом не менее 60% лиц в возрасте > 60-65 лет имеют повышенное артериальное давление (АД) или получают гипотензивные препараты [7; 56; 167]. Вероятность развития АГ в течение последующей жизни у молодых взрослых людей в возрасте 20-40 лет, по данным эпидемиологических исследований, может достигать 90-95% [7; 43; 146; 167]. Всемирная Организация Здравоохранения рассматривает АГ как наиболее важную из потенциально предотвратимых причин смерти в мире [104; 167]. АГ ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистой смертности и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений во всех возрастных группах. Имеется также независимая связь между наличием АГ, с одной стороны, и риском развития сердечной недостаточности, поражений периферических артерий и снижения функции почек, с другой стороны [7; 48; 112; 163; 176]. Риск перечисленных осложнений считается наименьшим при значениях АД около 115 / 75 мм рт. ст. [56; 189]. При уровнях АД выше этой величины дальнейшее его увеличение на каждые 20 / 10 мм рт. ст. ассоциировано с двукратным повышением риска сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений [6; 56; 189; 239]. Так, например, показано, что при значениях систолического АД (САД) около 180 мм рт. ст. у лиц в возрасте 50-59 лет риск смертельного инсульта примерно в 16 раз, а смертельного инфаркта миокарда – в 8 раз выше, чем при САД около 120 мм рт. ст. [102; 146; 162; 180]. Кроме того, АГ рассматривается и как ведущий фактор риска почечной смертности [182]. Так, при уровнях АД, близких к 160 / 100 мм рт. ст., без адекватного гипотензивного лечения ежегодно утрачивается (в силу процессов гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза) до 12 мл/мин скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [76; 110; 155; 176; 182]. При исходных нормальных

значениях этого показателя около 90-120 мл/мин, через 8-9 лет у такого больного функция почек настолько снижается, что будет требоваться диализное лечение [39; 48; 76; 155]. Среди классических органов-мишеней при АД эксперты мировых и отечественных сердечно-сосудистых ассоциаций выделяют головной мозг (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторные ишемические атаки, сосудистую деменцию), сетчатку (ретинопатию, геморрагические осложнения, отек зрительного нерва), сердце (гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), его диастолическую дисфункцию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нарушения ритма), почки (хроническую болезнь почек (ХБП) 0-5 стадий), сосуды (аневризмы и расслоения аорты, атеросклероз артерий конечностей) [2; 9; 28; 41; 48; 162; 163; 186]. Явная зависимость сердечно-сосудистого и почечного прогноза продемонстрирована как от уровней АД, полученных при его измерении в кабинете врача (так называемое «офисное» АД), так и от значений АД, полученных при его амбулаторном или домашнем мониторинге [58].

По оценкам специалистов American Diabetes Association, диабет имеется у 14% населения этой страны (из них у 30,7% он не диагностирован), еще у 34% присутствует предиабет [187; 193; 203]. Ожидаемый риск развития СД 2 типа в течение жизни для мужчин составляет 32,8%, для женщин – 38,5% [145; 168]. В Российской Федерации число лиц с установленным диагнозом СД составляет около 4,5 млн (3,1% населения). Считается, что примерно у такого же (если не более значительного) числа больных диабет остается недиагностированным, что влечет за собой значительные недостатки в лечебной помощи [30; 82; 83; 87]. СД 2 типа ассоциирован с высокой частотой развития тяжелых инвалидизирующих осложнений, он представляет весомый фактор повышения смертности [83; 139; 145; 207; 214]. В западных странах диабет – ведущая причина слепоты, он составляет до 40% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности [15; 35; 98; 131; 140; 219; 230]. Риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта у больных с СД 2 типа считается в 2-4 раза

более высоким, чем у лиц того же пола и возраста, но без диабета [38; 123; 133; 162]. Частота ампутаций нижних конечностей при СД 2 типа примерно в 20 (!) раз выше, чем в отсутствие диабета [34; 67]. Развитие СД 2 типа снижает ожидаемую продолжительность жизни  $\approx$  на 10 лет, эта величина еще выше при развитии диабета в возрасте до 55 лет [2; 83; 87; 145].

АГ представлена примерно у 50% больных с СД 2 типа, а диабет в свою очередь выявляется приблизительно у 20% лиц с АГ [8; 32; 38; 60; 137]. В одном из недавних представительных регистров, среди лиц с СД 2 типа уровни АД более 140 / 90 мм рт.ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов были представлены в 71% случаев [120]. Риск развития АГ у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие АГ увеличивает риск формирования СД 2 типа [90; 137]. АГ и диабет взаимно отягощают течение друг друга: с одной стороны, наличие АГ существенно увеличивает вероятность развития диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая диабетические нефропатию и ретинопатию); с другой стороны, СД 2 типа, как классический независимый фактор сердечно-сосудистого риска, примерно в 2 раза повышает риск осложнений, присущих АГ [9; 24; 31; 122; 137; 170; 197; 218]. Важными представляются данные о том, что тщательное лечение диабета с поддержанием целевых значений гликемии в течение длительного времени может быть ассоциировано со снижением вероятности развития АГ на 24% в сравнении с менее адекватным контролем гликемии [4; 8; 27; 156]. Полагают, что АГ при СД 2 типа может иметь ряд особенностей, которые отличают таких больных от общей популяции лиц с АГ. К таким особенностям, рассматриваемым сейчас как самостоятельные дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, могут относиться более высокий удельный вес ИСАГ) и РАГ, определенных типов нарушений циркадного ритма АД (категорий «non-dipper» и «night-peaker»), частое сочетание с альбуминурией, нередкие высокая солечувствительность и объем-зависимый характер АГ и другие [19; 40; 45; 64; 194; 196].

Лечение АГ у лиц с СД 2 типа нередко представляет достаточно сложную задачу. Перечисленные выше особенности, имеющиеся у таких больных, включая варианты ИСАГ, систоло-диастолической АГ, РАГ, объем-зависимой АГ диктуют потребность в использовании дифференцированного подхода к выбору гипотензивных лекарственных средств. Последние десятилетия характеризовались значительными достижениями в отношении лечения как АГ, так и СД 2 типа, однако многие аспекты проблемы их сочетания требуют продолжения исследований [23; 31; 146]. Дискутабельными остаются вопросы связи особенностей АГ с давностью и степенью компенсации диабета, инсулинорезистентностью, глюкозотоксичностью, значениями провоспалительных биомаркеров, субклиническим гиперальдостеронизмом [3; 23; 164; 177]. У лиц с СД 2 типа недостаточно изучены такие варианты АГ, как ИСАГ, систоло-диастолическая АГ и РАГ, включая характер распределения циркадных ритмов АД, геометрические особенности гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции, структурно-функциональных параметров стенки сосудов, состояние функции почек [111; 119; 143; 148; 212; 232]. Имеется дефицит данных о дифференцированных подходах к лечению ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ у лиц с СД 2 типа. Если при АГ с резистентностью к лечению в целом полноправным компонентом комбинированной гипотензивной тактики сейчас признаются препараты из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), то их место у лиц с диабетом, имеющих различные варианты АГ, остается недостаточно ясным [77; 130]. Учитывая нередко присутствующий при СД 2 типа объем-зависимый характер АГ, перспективным может явиться включение в состав лечебной программы препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2, обладающих умеренным диуретическим и самостоятельным гипотензивным эффектом [220].

С учетом этого, продолжение изучения проблемы сочетания АГ и СД 2 типа представляет значительную актуальность, поскольку будет способствовать улучшению подходов к прогнозированию и лечению этой

категории больных. В этой связи целью настоящего исследования явилось: повысить качество прогнозирования развития изолированной систолической, систоло-диастолической и резистентной АГ, а также выбора комбинированной гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа.

В связи с этим были поставлены следующие задачи:

1. Оценить у лиц с АГ и СД 2 типа демографические, клинико-лабораторные и инструментальные особенности, изучить характер имеющихся сердечно-сосудистых нарушений, макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также гипотензивное, сахароснижающее и органопротекторное лечение.

2. При различных вариантах АГ у лиц с СД 2 типа оценить данные амбулаторного мониторинга АД (включая категории циркадных ритмов АД), данные ультразвуковых и доплерографических исследований структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы (наличие, выраженность и геометрические модели гипертрофии ЛЖ, типы его диастолической дисфункции), изменения толщины стенки и скоростных показателей брахиоцефальных артерий, реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, сопоставить полученные данные с характеристиками течения АГ и диабета.

3. У больных с АГ и СД 2 типа изучить уровни в крови высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , цистатина С и альдостерона, сопоставить полученные данные с особенностями АГ, включая ее длительность, степень, стадию, ИСАГ, РАГ, а также с особенностями диабета, включая давность, характер компенсации, индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, наличие диабетической нефропатии.

4. По данным выполненных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений разработать и обосновать критерии прогнозирования развития ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ у лиц с СД 2 типа.

5. В рандомизированном проспективном наблюдении у больных с различными вариантами АГ при СД 2 типа изучить эффективность и безопасность использования антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона и агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина.

6. Оценить возможности применения при АГ и СД 2 типа в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозина.

7. Установить критерии оптимального выбора в составе комбинированной гипотензивной терапии спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина у больных с различными вариантами АГ при СД 2 типа.

В проспективном наблюдении участвовали 139 больных (46,0% мужчин и 54,0% женщин, средний возраст  $73,9 \pm 11,7$  лет), имевших различные варианты АГ в комбинации с СД 2 типа. Длительность наблюдения за этими лицами в среднем составила  $12,7 \pm 7,2$  месяца. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц.

Диагностику АГ, выделение ее степеней и стадий проводили в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества и Европейского Общества Кардиологов [88; 92; 146]. Во всех случаях с помощью общепринятых методов исследования исключали симптоматический характер АГ. Основываясь на рекомендациях [146; 212; 232], выделяли ИСАГ, систоло-диастолическую АГ и РАГ. В ходе наблюдения у всех больных выполняли сбор жалоб, оценку анамнеза, объективное обследование, измеряли уровни АД, проводили стандартные общеклинические, биохимические и иммуноферментные исследования. Больные осматривались смежными специалистами (нефролог, офтальмолог, невролог, хирург), при необходимости выполнялись соответствующие дополнительные исследования.

До начала исследования, в процессе его проведения и при завершении оценивали уровни HbA1C, параметры липидного спектра, креатинина и мочевой кислоты, подсчитывали СКФ. Содержание инсулина, вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6 и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта

твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Уровни альдостерона в плазме определяли с помощью наборов Aldosterone ELISA, Канада. Индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности определяли с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В с использованием соответствующих формул.

Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (Электрокардиограф Юкард-100, «Компания ЮТАС», Украина).

У всех больных (в т.ч. у 96 – двукратно, в начале и в конце исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов), а также у лиц контрольной группы проводили АМАД с использованием систем Кардиотехника-04-АД-3М и Кардиотехника-4000-АД (обе – «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург, Россия). Оценка полученных при АМАД данных выполняли в соответствии со стандартными требованиями при этом определяли величины среднедневного и средненочного САД и ДАД, показателей вариабельности АД, индексов времени АГ, пульсового АД, утреннего подъема САД и ДАД и его скорости [58]. Кроме того, определяли степень ночного снижения АД (суточный индекс, под которым понимали степень снижения САД и ДАД ночью). В соответствии с уровнем этого показателя, с учетом рекомендаций [58], больных подразделяли на 4 категории: «dipper», «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker» [196]. Эхокардиографическое (в М-режиме и двухмерном режиме) и доплерографическое исследование выполняли у всех больных в начале и при завершении наблюдения на аппаратах «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай) и «Vivid 3» (General Electric, Израиль) по стандартным методикам [70]. Наличие гипертрофии ЛЖ, ее концентрической и эксцентрической геометрических моделей, степени выраженности, а также типы диастолической дисфункции ЛЖ устанавливали основываясь на рекомендациях [70; 161]. Всем больным по

стандартным методикам проводили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (аппараты «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай), «Vivid 3» (General Electric, Израиль), «LOGIQ V2» (General Electric, США)) и тест с реактивной гиперемией с оценкой динамики диаметра и индекса резистивности плечевой артерии в ходе ее компрессии-декомпрессии [215].

Всем вошедшим в исследование больным рекомендовались адекватные современным отечественным и зарубежным рекомендациям изменения образа жизни, а также кардиопротекторные, гипотензивные и сахароснижающие средства при регулярном визите к врачу и соответствующем контроле уровней АД, гликемии и иных необходимых клинико-лабораторных параметров. В силу различных обстоятельств, включая низкую приверженность к лечению, соблюдать регулярное выполнение немедикаментозных и медикаментозных рекомендаций смогли не все больные. Среди тех лиц, кто имел достаточно высокую приверженность к врачебным рекомендациям, на основании разработанных критериев включения и исключения были отобраны больные для проведения проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных средств. Этим больным оказалось 96 (69,1%), средняя продолжительность этого исследования составила  $9,4 \pm 2,1$  месяца.

Критериями включения в исследование были: наличие установленного диагноза эссенциальной АГ и СД 2 типа, возраст 30-90 лет, использование адекватного кардиопротекторного и сахароснижающего лечения, включая изменения образа жизни и медикаментозные препараты, отсутствие стандартных противопоказаний к назначению предусмотренных протоколом лекарственных средств, наличие информированного согласия. Критериями исключения были: наличие симптоматических АГ, неконтролируемая АГ, перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, жизнеугрожающие нарушения ритма или проводимости, злокачественные новообразования, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, невозможность

регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, низкая приверженность к врачебным рекомендациям.

В качестве базовой гипотензивной терапии использовали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны), блокаторы кальциевых каналов и тиазидо-подобные диуретики. С помощью рандомизации методом конвертов были выделены группы лиц, которым в добавление к упоминавшимся выше немедикаментозным и медикаментозным лечебным подходам назначали либо моксонидин в дозе 0,2 мг/сут (47 больных), либо спиронолактон в дозе 25 мг/сут, прием утром до еды (49 больных). Выбор для этого раздела исследования моксонидина (агониста имидазолиновых рецепторов) в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения базировался на данных литературы о наличии у него благоприятных метаболических эффектов при ожирении, метаболическом синдроме и при СД 2 типа, а также сообщений о благоприятных органопротекторных эффектах [49; 235]. Выбор спиронолактона, являющегося неселективным представителем класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), в свою очередь основывался на данных литературы о важной роли субклинического первичного гиперальдостеронизма в развитии АГ, а также на результатах некрупных исследований, демонстрирующих достаточно значимую эффективность и удовлетворительную переносимость спиронолактона при использовании в качестве гипотензивного препарата 2 ряда при эссенциальной АГ [164; 204].

Учитывали также тот факт, что АМР, и спиронолактон в частности, уже включены в актуальные на настоящий момент времени отечественные и международные рекомендации в качестве гипотензивных средств, используемых в лечении эссенциальной АГ при недостаточной эффективности стандартных 2- и 3-компонентных режимов гипотензивного лечения [88; 92; 102; 146; 180]. Принимали во внимание и достаточную доступность как

спиронолактона, так и моксонидина. На втором этапе исследования у лиц с недостаточным гипотензивным эффектом лечения на первом этапе (уже без рандомизации к лечению) добавляли дапаглифлозин (10 мг/сут), относящийся к ингибиторам натрий-глюкозного ко-транспортера-2 [220]. Выбор этого препарата основывался на наличии у него умеренных гипотензивных эффектов, органопротекторных и сахароснижающих свойств [20; 211; 220; 221; 223; 227].

Визиты к врачу предусматривали с кратностью 1 раз в месяц, в ходе их проведения измеряли уровни АД в кабинете врача, оценивали побочные эффекты лечения, кроме того, 1 раз в 3 месяца осуществляли контроль общеклинических и биохимических анализов. При завершении наблюдения оценивали уровни АД и клинико-лабораторных и инструментальных показателей; полученные данные подвергали статистической обработке для установления критериев эффективности и безопасности гипотензивных и органопротекторных препаратов у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа. Для этого из общего количества 96 случаев в проспективном наблюдении были выделены лица, показавшие более высокую эффективность лечения. Критериями такой более высокой эффективности явились: достижение в ходе лечения уровней АД в пределах 120-139 / 70-79 мм рт. ст. при отсутствии значимых побочных эффектов лечения в сочетании не менее чем с тремя из следующих дополнительных характеристик: достижение категории «dipper» при АМАД и/или уменьшение на 10% и более в сравнении с исходными значениями уровней индекса массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и/или толщины КИМ общей сонной артерии и/или уменьшение альбуминурии в 2 и более раза и/или повышение СКФ на 10% и более и/или улучшение на 10% и более прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Распределение больных АГ и СД 2 типа и лиц контрольной группы по полу и возрасту существенно не различалось; однако больные чаще имели избыточную массу тела и ожирение, они более часто и длительно курили. У больных с АГ более высокими были средние уровни АД, как измеренного в кабинете врача, так и оцениваемого по данным АМАД, глюкозы, HbA1C,

атерогенных фракций липидного спектра, мочевой кислоты, и индекса НОМА-IR, но более низкими – значения СКФ и индекса НОМА-В. 1 степень АГ имела место в 18,7% случаев, 2 степень – в 50,4%, 3 степень – в 30,9%. II стадия АГ была в 69,8% наблюдений, III стадия – в 30,3%. ИСАГ отмечена в 57,6%, систоло-диастолическая АГ – в 42,4%, РАГ – в 41%, АГ без резистентности к лечению – в 59% случаев. Давность АГ  $\geq 7$  лет была в 52,5%,  $< 7$  лет – в 47,5%, в среднем –  $7,6 \pm 2,4$  года. Средняя давность диабета составила  $9,8 \pm 4,3$  года; давность  $\geq 10$  лет имела место у 43,9% больных. Средний уровень HbA1C составил  $7,98 \pm 1,34$  %. У 51,8% больных имели место проявления диабетической нефропатии. Представленные данные характеризуют наблюдаемую категорию больных как типичную для обычной клинической практики, с недостаточным контролем гликемии и развернутым спектром устойчивой АГ.

При инструментальных исследованиях у больных с АГ и СД 2 типа гипертрофия ЛЖ была выявлена у 91,3% больных, она была представлена концентрической моделью в 64,7% случаев, эксцентрической – в 26,6%, была умеренной в 60,4% и выраженной – в 30,9% наблюдений. При АГ с СД 2 типа часто были представлены диастолическая дисфункция ЛЖ (87,1%), значительное утолщение КИМ общей сонной артерии (33,0%) и нарушение ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (74,8%). Степень выраженности и геометрическая модель гипертрофии ЛЖ, типы диастолической дисфункции ЛЖ, категории циркадного ритма АД, особенности структуры и функции сосудов демонстрировали статистически значимые связи с наличием ИСАГ и РАГ, а также со стадией и степенью АГ, показателями АМАД.

Циркадные ритмы АД у лиц с АГ и СД 2 типа включали категории «dipper» в 10,8% наблюдений, «non-dipper» в 53,3%, «over-dipper», в 20,1%, «night-peaker» в 15,8%. Высокая частота нарушений циркадного ритма АД, выявляемая при АМАД, рассматривается как одна из особенностей АГ при СД 2 типа. По данным ряда работ, патологические циркадные ритмы АД чаще

выявляются у больных с АГ и СД 2 типа, чем при АГ без диабета, в других сообщениях мнение о связи патологических циркадных ритмов АД с СД 2 типа подтверждения не находит [19; 119; 196]. Известно, что нарушения циркадного ритма АД ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистой смертности независимо от пола, возраста, индекса массы тела, курения, а также наличия сердечно-сосудистых нарушений ранее [196]. Ночные уровни АД в нескольких эпидемиологических исследованиях оказывались более надежными предикторами общей смертности при АГ, чем дневные величины АД, а также данные измерения АД в кабинете врача [119; 196]. Причины более частого выявления патологических циркадных ритмов АД у лиц с АГ и СД 2 типа в сравнении с больными с АГ без диабета остаются недостаточно изученными.

Важно отметить, что более половины наблюдавшихся лиц с АГ и СД 2 типа имели характеристики систоло-диастолической АГ. Еще один вариант АГ при СД 2 типа – это изолированная систолическая АГ (ИСАГ). Большинство мировых экспертов ИСАГ рассматривается как обособленное патологическое состояние, в значительной степени присущее пожилым, и связанное с уменьшением податливости стенки артерий [51; 111; 166; 192; 232]. Повышение САД является важным патофизиологическим фактором, способствующим развитию гипертрофии ЛЖ; снижение ДАД может приводить к ухудшению коронарного кровотока [111; 162]. Распространенность ИСАГ увеличивается с возрастом. У пожилых лиц наличие ИСАГ сопряжено с более значимым увеличением степени сердечно-сосудистого риска, чем наличие систоло-диастолической АГ (при сравнимых величинах САД) [111; 166; 192; 239]. При этом эксперты отмечают, что особенно низкие уровни ДАД (60-70 мм рт. ст. и ниже) ассоциированы с дополнительным повышением риска [95; 114; 228]. Вопрос о взаимосвязи ИСАГ и СД 2 типа недостаточно изучен, это касается как эпидемиологии, так и аспектов патогенеза, и особенностей лечебных подходов. Учитывая, что многие больные с СД 2 типа относятся к старшим возрастным группам, естественно ожидать весьма высокую

распространенность у них именно этого варианта АГ, хотя надежные эпидемиологические данные на этот счет не представлены. Поскольку в развитии ИСАГ ведущая роль отводится ассоциированному с возрастом повышению жесткости стенки аорты и крупных артерий, весьма существенными являются данные о том, что дополнительно увеличивать жесткость сосудистой стенки могут присущие диабету метаболические нарушения [111; 112; 149]. Важную роль при этом отводят эндотелиальной дисфункции, активации локальных и системных провоспалительных и профибротических механизмов, которые тесно взаимосвязаны с инсулинорезистентностью, глюкозотоксичностью, липотоксичностью и накоплению в тканях конечных продуктов гликирования [3; 57; 149; 177; 200; 244]. Уменьшению эластичности и демпфирующих свойств сосудистой стенки способствуют также сопряженные с СД 2 типа более раннее развитие и более быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений сосудистой стенки [22; 51; 61; 103; 149]. Обусловленное повышенной жесткостью стенки сосудов увеличение систолической скорости кровотока с повышением САД и снижением ДАД (из-за уменьшения ее «пружинящих» возможностей) приводит к увеличению пульсового АД, усилению механической нагрузки на стенку сосудов с повышением «срезающей силы» («shear stress») [22; 144; 149; 222; 238]. Все это дополнительно увеличивает темп прогрессирования сосудистых поражений и способствует дальнейшему нарастанию сердечно-сосудистого риска. Примечательно, что при СД 2 типа развитие ИСАГ происходит в более молодом возрасте в сравнении с лицами без диабета [8; 17; 31; 83].

При анализе структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы в зависимости от наличия у них ИСАГ или систоло-диастолической АГ было отмечено, что эти варианты АГ демонстрировали достаточно отчетливые различия по представленным параметрам. У больных с ИСАГ в сравнении с лицами с систоло-диастолической АГ значимо выше оказались доли тех, кто имел выраженную гипертрофию ЛЖ и тех у кого

имелась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, у них ниже оказались доли лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ и с I типом диастолической дисфункции ЛЖ, но выше – доли имеющих II и III типы диастолической дисфункции. При ИСАГ в сравнении с теми, у кого была систоло-диастолическая АГ, отчетливо выше была доля имевших категорию циркадного ритма АД «non-dipper», но ниже была доля тех, кто относился к категории «night-peaker». Они также демонстрировали достоверно более высокую долю случаев с утолщением КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм,  $p < 0,05$ .

41% наблюдавшихся больных с АГ и СД 2 типа имел характеристики РАГ. Распространенность этого варианта среди всех лиц с АГ (по данным некоторых регистров США) достигает около 9% [212]. Причины РАГ многообразны и включают низкую приверженность больного к врачебным рекомендациям, наличие симптоматических АГ (например, ренопаренхиматозных, реноваскулярных, эндокринных и др.) [89; 172]; более часто в сравнении с другими популяциями больных с АГ резистентная АГ развивается у лиц с ожирением, у пожилых, а также и при СД 2 типа [79; 199; 212]. Механизмы более высокой частоты резистентности АГ к лечению при диабете не вполне выяснены, активно обсуждается роль эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности [25; 79; 130; 212; 240]. Для преодоления резистентности АГ к лечению рекомендуют тщательное изучение приверженности больного к лечению с соответствующей коррекцией в случае необходимости, исключение симптоматического характера АГ (при наличии субклинического гиперальдостеронизма важную роль отводят применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как спиронолактон или эплеренон) [164; 172; 188; 204]; более широко используют четырех- пяти- и более компонентные схемы лечения (например, включающих блокатор кальциевых каналов, тиазидовый или тиазидоподобный диуретик, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или сартан, антагонист минералокортикоидных рецепторов, возможно в сочетании с препаратом

центрального действия, бета-адреноблокатором, альфа-адреноблокатором и др.) [5; 7; 167; 206]. Место сложных многокомпонентных комбинаций гипотензивных средств у таких больных, их полезность и безопасность достаточно сложно оценить. В последнее время в лечении резистентной АГ ограниченное применение находят инвазивные лечебные процедуры (катетерная почечная денервация; имплантация устройств, активирующих каротидные адренорецепторы и др.) [212]. Следует отметить, что в настоящей работе перед включением в исследование больных детально обследовали для исключения симптоматического характера АГ. Также проводилось неоднократное разъяснение необходимости следования рекомендациям врачей по изменениям образа жизни и по соблюдению режима приема медикаментозных средств. Авторы отдают себе отчет в том, что эти шаги, являясь важными и полезными, не могли в значимой мере уменьшить неприверженность к выполнению рекомендаций, присущую ряду больных. Обращает на себя внимание весьма значительная доля лиц с РАГ в настоящей работе, она значительно превосходит эпидемиологические данные, приводимые другими исследователями. Возможно, это связано как с комбинацией АГ и СД 2 типа, так и с имеющимися в настоящее время важными внешними факторами, ухудшающими контроль АД (перманентный тяжелый эмоциональный стресс, связанный со сложной социальной обстановкой в Донбасском регионе, утрата интереса к регулярному лечению, перебои в приобретении необходимых препаратов и др.).

Больные СД 2 типа с РАГ в сравнении с лицами с диабетом, не имевшими резистентности к гипотензивному лечению, характеризовались более высоким удельным весом выраженной и концентрической гипертрофии ЛЖ, II и III типов диастолической дисфункции ЛЖ, категории «night-peaker» при АМАД, значительного утолщения КИМ общей сонной артерии и нарушения ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Полученные в работе данные подчеркивают неблагоприятный характер РАГ, с более выраженными

структурно-функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, в сравнении с АГ без резистентности к гипотензивному лечению.

Особое место при рассмотрении вопросов формирования и развития АГ при СД 2 типа занимают процессы хронического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и субклинического первичного гиперальдостеронизма. Для изучения этих процессов у 84 больных с АГ и СД 2 типа, а также у 32 лиц контрольной группы были изучены уровни вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , цистатина С и альдостерона. У лиц с АГ и СД 2 типа концентрации всех этих биомаркеров оказались статистически значимо выше таковых у здоровых лиц. Были установлены многообразные связи между концентрациями этих биомаркеров и характеристиками АГ (стадия, степень, давность, наличие ИСАГ и РАГ) и диабета (давность, уровни HbA1C, НОМА-IR, НОМА-В), структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, наличием и особенностями диабетической нефропатии, что свидетельствует о значимости присущих диабету метаболических нарушений, включая гипергликемию, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, а также сопряженных с ними процессов хронического субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и субклинического первичного гиперальдостеронизма в формировании и прогрессировании АГ и сопутствующих ей макро- и микрососудистых осложнений диабета [3; 80; 177; 205].

По данным проведенного статистического анализа, к критериям прогнозирования развития ИСАГ при СД 2 типа отнесены: возраст  $\geq 70$  лет, женский пол, уровень НОМА-В  $< 60$ , концентрации вч-СРБ  $> 5$  МЕ/л, IL-6  $> 7,5$  пг/мл, категория АМАД «non-dipper», толщина КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм и отсутствие вазодилатирующего ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Отсутствие этих характеристик определяет при СД 2 типа формирование систоло-диастолического варианта АГ. Критериями прогнозирования развития РАГ при СД 2 типа явились: давность диабета  $\geq 10$  лет, уровень HbA1C  $\geq 8\%$ , значения индексов НОМА-IR  $\geq 4$  и НОМА-В  $< 60$ ,

концентрации мочевой кислоты  $\geq 420$  мкмоль/л, цистатина С  $\geq 1,3$  мкг/мл, альдостерона  $> 60$  пг/мл, уровень скорости клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин, категория АМАД «night-peaker». Использование разработанных критериев может способствовать улучшению подходов к определению риска прогрессирования гипертензионного синдрома и быть полезным для оптимизации выбора лечебных программ у лиц с АГ и СД 2 типа.

Все применявшиеся в настоящей работе режимы комбинированной гипотензивной терапии удовлетворительно переносились и обеспечивали достоверное снижение уровней АД, как измеренного в кабинете врача, так и оцененного по данным АМАД; на фоне лечения отмечались улучшение циркадного профиля АД, регрессия гипертрофии ЛЖ, улучшение структурно-функциональных особенностей сосудистой стенки, а также ренопротекторное действие.

Гипотензивный эффект был статистически значимым к 3 месяцу проводимого лечения, тенденция к дальнейшему снижению значений АД сохранялась и к 6, и к 9 месяцам наблюдения, хотя темп развития гипотензивного эффекта на этих этапах был более постепенным. При этом степень выраженности гипотензивного эффекта оказалась более значительной среди тех больных, которые в составе комбинированного гипотензивного лечения получали спиронолактон, в сравнении с теми, кто в составе этой терапии принимал моксонидин. Также у спиронолактона в сравнении с моксонидином более значительными оказались позитивные эффекты на циркадную ритмику АД (категория «dipper» к концу наблюдения достигнута соответственно у 24,5% и 14,9% больных), а также на индекс ММЛЖ,  $p < 0,05$ .

Среди участвовавших в исследовании 96 больных ИСАГ имелась в 45 случаях, систоло-диастолическая АГ – в 51. При ИСАГ гипотензивное лечение приводило к достоверному снижению систолических и диастолических цифр АД, причем уменьшения диастолических величин ниже значений 70 мм рт. ст. не было отмечено ни в одном из наблюдений. Более значительное уменьшение систолического АД отмечалось среди больных, получавших в качестве

компонента комбинированного гипотензивного лечения спиронолактон, в сравнении с теми, кто получал моксонидин,  $p < 0,05$ ; степень выраженности снижения диастолического АД оказалась сравнимой между этими группами.

Также при ИСАГ среди лиц, получавших в составе комплексного гипотензивного лечения спиронолактон, в сравнении с моксонидином, достоверно выше оказались и доли лиц, достигавших к концу периода наблюдения целевых уровней АД, категории циркадного ритма АД «dipper», у них были более благоприятными изменения индексов ММЛЖ и толщины КИМ общей сонной артерии, все  $p < 0,05$ . При систоло-диастолической АГ более значимые гипотензивные и органопротекторные эффекты, а также более выраженное позитивное воздействие на суточный профиль АД были отмечены в группе, получавшей в составе гипотензивной терапии моксонидин, в сравнении со спиронолактоном,  $p < 0,05$ .

Отдельного рассмотрения заслуживают данные сравнения применения разных лечебных программ у лиц с СД 2 типа, имеющих РАГ. Этот вариант АГ при диабете имеется достаточно часто и представляет немалые сложности в лечении. Среди вошедших в исследование больных с СД 2 типа РАГ присутствовала в 43 случаях. Включение в состав гипотензивного лечения спиронолактона у этих лиц демонстрировало более выраженное гипотензивное и органопротекторное действие в сравнении с моксонидином. Так, в группе лиц, которые получали в качестве компонента комбинированной гипотензивной терапии спиронолактон, в сравнении с теми, кто получал моксонидин, отмечалось более значительное снижение уровней среднедневного систолического АД, среднедневного диастолического АД, средненочного систолического АД, средненочного диастолического АД, индекса ММЛЖ, толщины КИМ общей сонной артерии и альбуминурии, а также отчетливо наблюдался более выраженный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ . Полученные данные о благоприятных гипотензивных и органопротекторных эффектах препарата из класса АМР могут

свидетельствовать в пользу существенной роли субклинического гиперальдостеронизма у весомой части лиц с АГ на фоне СД 2 типа, особенно имеющих резистентность к стандартной гипотензивной терапии и обосновывают целесообразность более широкого использования этого препарата у таких больных.

Проведенное длительное гипотензивное лечение с использованием адекватных лекарственных препаратов, включая спиронолактон и моксонидин, не обеспечило достижения желаемых уровней АД у 22 больных с АГ и СД 2 типа, у которых на 2 этапе наблюдения в состав лечебной программы был включен дапаглифлозин. Его применение в дополнение к ранее примененному лечению позволило в течение 4 месяцев получить дополнительный отчетливый гипотензивный и органопротекторный эффект. Использование перечисленных гипотензивных средств позволило в совокупности достичь устойчивых целевых значений АД в пределах 120-139 / 70-89 мм рт. ст. у 88 (91,7%) из 96 больных с АГ и СД 2 типа.

Данное проспективное исследование, посвященное оценке безопасности и эффективности нескольких режимов комбинированного гипотензивного лечения, в которых к стандартной «тройной терапии» (с использованием блокатора ренин-ангиотензиновой системы, блокатора кальциевых каналов и тиазидо-подобного диуретика) добавлялись либо антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон в дозе 25 мг/сут, либо агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в дозе 0,2 мг/сут, либо ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, позволило установить ряд существенных результатов.

Первым из них явилась удовлетворительная переносимость всех использованных для добавления к стандартной «тройной терапии» лекарственных препаратов. Ни в одном из наблюдений не возникло необходимости в их отмене вследствие развития значимых побочных эффектов. При использовании моксонидина небольшие по выраженности побочные эффекты, включая сухость во рту и сонливость отмечались у 14,9%

больных, во всех этих случаях отмены препарата не потребовалось и спустя 3-6 недель перечисленные явления постепенно уменьшились и купировались. Перечисленные побочные эффекты являются вполне типичными для препаратов этой группы и достаточно широко известны [235]. Удовлетворительная переносимость моксонидина выгодно отличает его от родственного ему более старого и ранее очень широко применявшегося препарата клонидин; именно значительная частота побочных эффектов клонидина, таких как седация и выраженная сухость во рту в свое время послужила важной причиной постепенного отказа от его широкого применения [158]. Вследствие низкой частоты и малой выраженности побочных эффектов моксонидин удерживает в мировой гипотензивной практике позицию удобного, эффективного и обладающего благоприятными метаболическими эффектами препарата, однако отсутствие у него представительных данных о благоприятном влиянии на прогноз мотивирует применение его скорее как препарата 4-5 линии в лечении АГ в целом и АГ с СД 2 типа, в частности [49; 146; 235; 242]. В данной работе также удовлетворительной была и переносимость спиронолактона. При контроле в течение периода наблюдения и при его завершении ни в одном из случаев не было отмечено повышения уровней калия крови до величин  $> 4,8$  ммоль/л и возрастания содержания креатинина крови более чем на 15% в сравнении с исходными значениями. За время наблюдения в обеих группах отмечалось небольшое и не имеющее различий ( $p > 0,05$ ) повышение уровней калия (на  $0,32 \pm 0,21$  ммоль/л в группе, получавшей спиронолактон, и на  $0,24 \pm 0,28$  ммоль/л в группе, принимавшей моксонидин), связанное, вероятно, с постоянным применением у всех этих больных препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Здесь следует отметить, что в работе спиронолактон использовался в низкой, недиуретической дозе, что при дозо-зависимом характере развития таких побочных эффектов, как гиперкалиемия и повышение уровня креатинина, имеет важное значение [101]. Важно, что даже в столь невысоких дозах спиронолактон обеспечивает блокирование минералокортикоидных

рецепторов и благоприятно воздействует на профиль АД и функцию эндотелия у лиц с субклиническим гиперальдостеронизмом, доля которых, как полагают, среди лиц с АГ в целом может составлять около 30%, а среди тех, у кого имеется резистентность к гипотензивному лечению – даже выше [164; 204]. Среди проблем, ассоциированных с длительным приемом спиронолактона, можно отметить такие, как гинекомастию и нарушение эректильной функции у мужчин, аменорею и снижение либидо у женщин [4; 88]; в настоящей работе эти эффекты не проявлялись, что связано как с уже упоминавшейся дозой препарата, так и с достаточно возрастным составом больных. Относительно свободен от этих побочных эффектов селективный представитель класса АМР – эплеренон, однако его гипотензивные эффекты в сравнении со спиронолактоном оцениваются как более слабые [167]. В целом, длительный прием спиронолактона в небольших дозах с гипотензивной целью многими специалистами в лечении АГ рассматривается как вполне безопасный, разумеется при соблюдении стандартных правил контроля [7; 46; 146; 167; 180]. Третий препарат, исследованный в данной работе, представитель класса глифлозинов дапаглифлозин также показал удовлетворительную переносимость. Лишь у 2 больных (оба случая – женщины) на фоне приема дапаглифлозина отмечались дискомфортные ощущения при мочеиспускании (жжение, повышение чувствительности), при этом общие анализы мочи оставались в норме. В обоих случаях эти ощущения удалось преодолеть ежедневным добавлением к рациону свежевыжатого сока 1 – 1/2 лимона в течение 2-3 недель, с последующим переводом на прием его через день, и далее 1-2 раза в неделю, без возобновления дискомфортных ощущений при мочеиспускании. В ходе лечения при регулярном контроле также в 2 случаях имели место эпизоды лейкоцитурии, которые были взяты под контроль обычными дозами антибактериальных препаратов, применяемых в лечении инфекций мочевыводящих путей. Рецидивов этих инфекций не было отмечено. В анамнезе в обоих этих случаях ранее эпизоды мочевых инфекций имели место. Иных побочных эффектов при использовании дапаглифлозина

зарегистрировано не было. При обсуждении этих данных отметим, что глифлозины, вызывая глюкозурию (это один из обязательных компонентов их действия) могут несколько повышать риск развития симптомных инфекций мочевой системы, включая как ассоциированные с обычными уропатогенами, так и грибковой природы [211; 220; 227]. Обычно к развитию этого эффекта более склонны женщины, в силу анатомических особенностей уrogenитального тракта. Исследователи, комментирующие этот побочный эффект, отмечают его умеренную частоту и указывают на достаточную податливость к профилактике соблюдением стандартных гигиенических процедур, а в лечении – к использованию обычных антибактериальных препаратов [220]. Подчеркнем здесь, что для немалой части пожилых лиц, в особенности женщин, проблема рецидивирования мочевой инфекции является достаточно значимой и без применения глифлозинов (в т. ч. из-за связанных с возрастом инволютивных уrogenитальных изменений), что требуется учитывать при выборе препаратов группы глифлозинов для назначения больным АГ и СД 2 типа (считаем желательным перед назначением проводить опрос на наличие в анамнезе рецидивирующих мочевых инфекций) [166]. Определенное значение может иметь развитие на фоне приема дапаглифлозина дизурических проявлений без лейкоцитурии, что может быть связано с изменением кислотности мочи вследствие воздействия препаратов не только на натрий-глюкозный ко-транспортер-2 в проксимальных канальцах нефрона, но также на родственный ему натрий-глюкозный ко-транспортер-2 и на натрий-водородный ионный обменник, все эти эффекты для препаратов этого класса документированы [211; 220; 223; 227]. В доступной литературе мы не встретили информации о преодолении дизурии (не сопровождающей лейкоцитурию) на фоне глифлозинов применением свежевыжатого лимонного сока, однако с учетом его способности благоприятно воздействовать на кислотность мочи при целом ряде форм кристаллурии, этот его эффект вполне объясним (эксекрецией с мочой цитрата).

Вторым заслуживающим комментария результатом явилось то, что в целом по группе больных с АГ и СД 2 типа добавление к стандартной «тройной терапии» как спиронолактона, так и моксонидина, ассоциировалось с достаточно значимым снижением АД; при этом отметим, что полное развитие этого эффекта не завершилось спустя несколько недель или несколько первых месяцев от начала приема такого комбинированного лечения, но развивалось во времени более длительно, первые три месяца – быстрее, а затем значительно более постепенно. Сроки полной реализации гипотензивного эффекта медикаментозных средств – вопрос недостаточно изученный и довольно сложный. В классических крупных рандомизированных исследованиях (ASCOT-BPLA, INVEST и др.), длившихся многие месяцы, постепенное развитие и углубление гипотензивного эффекта прослеживалось на протяжении длительных периодов – в течение года и более [56; 88; 99]. Эффект этот очень постепенный и в клинической практике трудно уловимый. Он может быть связан как с постепенным углублением вазопротекторных свойств применяемых современных гипотензивных средств, так и с дополнительными эффектами, обусловленными, например, раскрытием позитивных эффектов от реализации рекомендованных больному изменений образа жизни (снижение массы тела, отказ от курения, дозированные физические нагрузки – известно, в частности, что каждый из этих подходов обладает собственным гипотензивным эффектом) [23; 172; 199].

Третьим результатом является более высокая гипотензивная эффективность спиронолактона в сравнении с моксонидином в целом по группе лиц с АГ и СД 2 типа. С учетом того, что при дальнейшем анализе было отмечено, что спиронолактон демонстрировал более значительные гипотензивные и органопротекторные (с регрессией гипертрофии ЛЖ и уменьшением структурно-функциональных сосудистых нарушений, а также альбуминурии) эффекты при ИСАГ и РАГ, а моксонидин – при систоло-диастолической АГ, возможно, что общий результат в пользу спиронолактона связан с количественным преобладанием первых двух вариантов АГ над

последним в отобранной когорте больных. И действительно, если среди вошедших в проспективное исследование 96 больных систоло-диастолическую АГ имели суммарно 51 больной, то у 26 из них АГ одновременно характеризовалась как РАГ, т. е. АГ без характеристик ИСАГ и РАГ имелась лишь в 25 случаях. Причины более высокой гипотензивной и органопротекторной эффективности спиронолактона при ИСАГ и РАГ, вероятно, связаны с тем, что у этих категорий больных с АГ и СД 2 типа более значимую роль в патогенезе собственно АГ, а также связанных с ней сердечно-сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции, играет субклинический первичный гиперальдостеронизм. Активации связанных с ним механизмов отводят сейчас важную роль в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, в формировании постинфарктного ремоделирования ЛЖ, в становлении РАГ, в процессах гломерулярного фиброобразования и интерстициального склерозирования у лиц с хроническими болезнями почек [20; 28; 174; 233; 236]. Более того, в крупных клинических рандомизированных исследованиях RALES и EMPHASIS-HF при хронической сердечной недостаточности, EPHEBUS у постинфарктных больных, PATHWAY-2 у лиц с резистентной АГ препараты из группы АМР демонстрировали многообразные благоприятные эффекты, включая снижение сердечно-сосудистого риска и органопротекцию [121, 126, 209; 236]. Полученные в настоящей работе данные о более выраженных позитивных эффектах спиронолактона в сравнении с моксонидином у категорий ИСАГ и РАГ при СД 2 типа могут быть использованы для более широкого применения спиронолактона у этих групп больных. Для снижения риска развития гинекомастии вместо спиронолактона может быть использован и селективный представитель этого класса препаратов – эплеренон, однако с учетом его менее высокой гипотензивной эффективности для достижения адекватного гипотензивного эффекта могут потребоваться дозы 50-75 мг/сут и более, что будет способствовать отчетливому удорожанию лечения, особенно учитывая его длительный характер [212]. Для тех больных с СД 2 типа, у

которых АГ не имеет характеристик ИСАГ и РАГ, вполне приемлемым является выбор в качестве компонента комбинированного гипотензивного лечения моксонидина [235]. Его применение у таких больных в особенности выгодно вследствие наличия у препарата целого ряда благоприятных метаболических эффектов (снижение инсулинорезистентности, уменьшение гликемии, гиперлипидемии и отчасти гиперурикемии, умеренные противовоспалительные эффекты) [49]. Серьезным преимуществом препарата является возможность его применения при выраженном и тяжелом снижении функции почек, что, принимая во внимание высокую частоту диабетической нефропатии, представляет большую ценность [69; 110; 131; 182]. Из недостатков этого лекарственного средства отметим отсутствие доказательств благоприятного влияния на прогноз по данным крупных исследований [5; 46; 59; 146]. Однако с учетом того, что моксонидин не используется у этих больных в качестве монотерапии, но напротив, лишь как четвертый препарат, добавляемый к таким авторитетным в отношении улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза средствам, как блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, блокаторы кальциевых каналов и тиазидоподобные диуретики (исследования VALIANT, RENAAL, ALLHAT и др.), этот его недостаток вполне нивелируется присутствием сразу нескольких благоприятно действующих на прогноз препаратов [4; 56; 65; 88; 110].

Пятым результатом, требующим обсуждения, является показанная в настоящей работе возможность использования в качестве дополнительного компонента гипотензивной терапии при комбинации АГ и СД 2 типа представителя класса глифлозинов – дапаглифлозина. О высокой ценности этого класса препаратов во многих отраслях клиники внутренних болезней в последнее время было получено много серьезных доказательств, причем из самых авторитетных источников. Крупнейшими исследованиями доказано благоприятное действие на прогноз при использовании глифлозинов у лиц с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (причем не только в сочетании с СД 2 типа, но и без диабета), при диабетической

нефропатии [20; 142; 211; 220; 227]. Совсем недавно были опубликованы работы о позитивном воздействии этих препаратов на больных с хронической сердечной недостаточностью при промежуточной и сохранной систолической функции ЛЖ (а это категории больных, где многие другие весьма ценные лекарственные средства улучшения прогноза продемонстрировать не смогли) [20; 91; 142; 163]. Кроме того, представлены данные о об улучшении под действием глифлозинов почечного прогноза у лиц с недиабетическими хроническими болезнями почек [39; 221; 223]. Имеются сообщения и об их позитивном действии у лиц с сочетанием неалкогольной жировой болезни печени и СД 2 типа [72]. Все эти данные накапливаются весьма стремительно, что позволяет рассматривать глифлозины как один из наиболее динамично развивающихся классов лекарственных препаратов в клинике внутренних болезней в настоящее время. При этом необходимо отметить, что гипотензивный компонент эффекта глифлозинов до настоящего времени находится в тени и большого внимания исследователей не привлекает. Это, с одной стороны, связано с наличием значительного спектра препаратов с доказанным и авторитетным гипотензивным эффектом и со вполне объяснимым стремлением «развести» сферы применения различных лекарственных средств. С другой стороны, для целого ряда категорий лиц, где глифлозины уже утвердили свое применение, их гипотензивный эффект не слишком желателен – например, у многих лиц с хронической сердечной недостаточностью при низкой систолической функции ЛЖ исходно имеется нормо- или даже гипотония [75; 142; 174; 226]. И действительно, у лиц с исходно невысокими цифрами АД при анализе действия стандартных доз глифлозинов их эффект на САД не превышает 2-3 мм рт. ст., на ДАД – 1-2 мм.рт. ст.; при этом подчеркивается, что у лиц с исходно умеренным повышением АД эти величины могут достигать соответственно 3-5 и 2-4 мм рт. ст. [56; 220]. В основе гипотензивного действия глифлозинов, как считается, лежит комбинация их натрийуретического и диуретического эффектов [221]. Эти эффекты обуславливают и наблюдающуюся при применении препаратов

этого класса тенденцию к снижению массы тела – на 2-4 кг (дополнительную роль здесь также играют глюкозурия и связанная с ней мобилизация жирных кислот из жировых депо) [37; 240]. В нескольких серьезных работах приводится сравнение эффектов глифлозинов при сердечной недостаточности с диуретиками [91; 142]. Комбинация у этих препаратов умеренного гипотензивного, диуретического и натрийуретического эффекта, с учетом нередкой при АГ у лиц с СД 2 типа повышенной солечувствительности и объем-зависимого характера АГ, и послужили основанием для избрания дапаглифлозина, не относящегося к признанным гипотензивным средствам, в качестве дополнительного препарата для включения в состав комбинированной гипотензивной терапии у лиц, не достигших адекватного контроля АД, несмотря на ранее применявшиеся лечебные режимы. Дапаглифлозин добавляли к использовавшемуся больным ранее лечебному режиму, рандомизация на этом этапе не предусматривалась, продолжительность такого лечения составляла 4 месяца. Применение этого препарата в составе лечебной программы позволило получить дополнительный отчетливый гипотензивный эффект (снижение среднедневного САД на  $8,3 \pm 3,2$  мм рт. ст, среднедневного ДАД на  $5,9 \pm 1,5$  мм рт. ст.), снижение утреннего подъема САД (на  $12,7 \pm 4,8$  мм рт. ст.), уменьшение HbA1C (на  $0,43 \pm 0,11$  %) и индекса НОМА-IR (на  $0,68 \pm 0,17$ ), уменьшение конечно-диастолического размера и гипертрофии ЛЖ, снижение толщины КИМ общей сонной артерии, улучшение реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, а также повышение СКФ, все  $p < 0,05$ . Примечательной является довольно высокая степень достигнутого снижения САД и ДАД на фоне добавления к лечению дапаглифлозина – она выше, чем те величины, о которых сообщалось в других работах [20; 72; 220]. Возможно, это связано с тем, что препарат был применен у специально отобранной группы больных с РАГ, где комплекс присущих ему эффектов, включая плейотропные, мог быть реализован с развитием в совокупности наиболее выраженного гипотензивного действия. Среди обсуждаемых дополнительных эффектов глифлозинов упомянем показанные в клинических

и/или экспериментальных работах противовоспалительные эффекты, уменьшение активации симпатической системы, уменьшение урикемии, снижение аутофагии и лизосомальной деградации, снижение оксидативного стресса, вазодилатация, улучшение функции эндотелия и др. [20; 142; 220; 223; 227]. Отдельно рассматриваются сахароснижающие и ассоциированные с ними благоприятные эффекты глифлозинов, показанные и в настоящей работе. Обычно сахароснижающий эффект этого класса характеризуется как умеренный (снижение уровня HbA1C на их фоне составляет около 0,5-1% в сравнении с исходной величиной) [74; 157]. Отмеченные в настоящей работе благоприятные эффекты на инсулинорезистентность, а также вазо-, кардио- и ренопротекторные эффекты дапаглифлозина служат дополнительными важными мотивами для расширения его применения у этой категории больных.

В качестве шестого результата работы считаем целесообразным выделить благоприятные эффекты всех видов использованного гипотензивного лечения на данные АМАД. Этот достаточно рутинный в западных странах подход в отечественной лечебной практике применяется довольно ограниченно, преимущественно оказывая помощь в вопросах диагностики (например, при АГ у беременных и у других категорий больных). В то же время, оценке связей данных АМАД с характеристиками сердечно-сосудистого ремоделирования, а также с особенностями поражения других органов-мишеней при АГ, а также о динамике этих данных на фоне гипотензивной терапии уделяется значительно меньше внимания [58; 196]. Полученные данные о позитивном влиянии лечения не только на такие распространенные показатели, как среднедневные и средненочные уровни САД и ДАД, но и на другие важные параметры, включая индексы времени АГ, вариабельность АД, утренний его подъем, пульсовое АД, а также на категории циркадного ритма АД позволяют более качественно оценивать результаты лечения и облегчают принятие решения о дальнейшей лечебной тактике [119; 137; 138; 196; 228].

На основании данных, полученных в проспективном исследовании безопасности и эффективности гипотензивных препаратов у лиц с АГ и СД 2

типа были выделены критерии оптимального выбора каждого из трех анализировавшихся лечебных режимов. Такими критериями для выбора спиронолактона в составе комбинированной гипотензивной терапии явились ИСАГ и/или РАГ, наличие выраженной гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ (II и III типов), альбуминурии, СКФ  $\geq 60$  мл/мин, уровней альдостерона  $> 60$  пг/мл и цистатина С  $< 1,3$  мкг/мл. К критериям оптимального выбора моксонидина в качестве компонента гипотензивного лечения у таких больных отнесены наличие систоло-диастолической АГ, неудовлетворительного контроля гликемии, уровни индекса НОМА-IR  $> 4$ , толщина КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм, СКФ  $< 60$  мл/мин. Критериями выбора дапаглифлозина в составе лечебной тактики у лиц с АГ и СД 2 типа оказались наличие РАГ, неудовлетворительного контроля гликемии, значений индексов НОМА-IR  $> 4$  и НОМА-B  $< 60$ , выраженной гипертрофии ЛЖ, фракции выброса ЛЖ  $< 50\%$ , диабетической нефропатии и уровней IL-6  $> 7,5$  пг/мл. Выявленные критерии выбора гипотензивных препаратов позволяют говорить о возможности дифференцированного подхода к лечению больных с разными вариантами АГ у лиц с СД 2 типа и более широком использовании в качестве компонентов комбинированного лечения при ИСАГ – спиронолактона, при систоло-диастолической АГ – моксонидина, при РАГ – спиронолактона и дапаглифлозина.

Завершая обсуждение представленного материала, считаем важным подчеркнуть многогранность проблемы сочетания АГ и СД 2 типа и значительные перспективы ее дальнейшего изучения. В развитии обоих этих состояний нередко играют роль сходные патофизиологические процессы, включая генетические механизмы, инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, гиперлипидемию, гиперактивность нейрогуморальных систем, дефекты выведения натрия почками, активацию провоспалительных и профибротических факторов и другие [3; 40; 164; 185; 188; 193]. Все эти механизмы тесно взаимодействуют с многими регуляторными и контррегуляторными системами организма, что в условиях наличия АГ и СД 2

типа формирует патологическое окружение (*milieu*) тканей, реализующееся в развитии и прогрессировании поражений органов-мишеней АГ и макро- и микрососудистых осложнений диабета [17; 80; 109; 185]. Современные возможности гипотензивного лечения АГ у этой категории больных дают достаточно широкие возможности для адекватного контроля АД и получения достаточно значимого органопротекторного эффекта [4; 44; 72; 110].

## ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных лиц с СД 2 типа 1 степень АГ имела место в 18,7% случаев, 2 степень – в 50,4%, 3 степень – в 30,9%. II стадия АГ была в 69,8% наблюдений, III стадия – в 30,3%. ИСАГ отмечена в 57,6%, систоло-диастолическая АГ – в 42,4%, РАГ – в 41%, АГ без резистентности к лечению – в 59% случаев. Давность АГ  $\geq 7$  лет была в 52,5%,  $< 7$  лет – в 47,5%.

2. Циркадные ритмы АД у лиц с АГ и СД 2 типа включали категории «dipper» в 10,8% наблюдений, «non-dipper» в 53,3%, «over-dipper», в 20,1%, «night-peaker» в 15,8%. Гипертрофия ЛЖ определялась в 91,3% случаев, включая концентрическую в 64,7%, эксцентрическую в 26,6%; умеренную в 60,4%, выраженную в 30,9%. Диастолическая дисфункция ЛЖ имела в 87,1% наблюдений; толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии составляла  $>1,5$  мм в 33,0% случаев; нарушение вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией было в 74,8% наблюдений. Доли лиц с разными категориями циркадного ритма АД и структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы отчетливо различались в зависимости от степени, стадии, давности и варианта АГ.

3. Содержание вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6, цистатина С и альдостерона у лиц с АГ и СД 2 типа было статистически значимо более высоким, чем у здоровых лиц. Уровни этих биомаркеров показывали достоверные связи с давностью диабета, степенью контроля гликемии, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, состоянием функции почек.

4. Критериями прогнозирования развития ИСАГ при СД 2 типа явились: возраст  $\geq 70$  лет, женский пол, уровень индекса НОМА-В  $< 60$ , концентрации вч-СРБ  $> 5$  МЕ/л, IL-6  $> 7,5$  пг/мл, категория АМАД «non-dipper», толщина КИМ общей сонной артерии  $> 1,5$  мм и отсутствие вазодилатирующего ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Отсутствие этих характеристик было связано при СД 2 типа с формированием

систолю-диастолического варианта АГ. Критериями прогнозирования развития РАГ при СД 2 типа явились: давность диабета  $\geq 10$  лет, уровень HbA1C  $\geq 8\%$ , значения индексов НОМА-IR  $\geq 4$  и НОМА-В  $< 60$ , концентрации мочевоы кислоты  $\geq 420$  мкмоль/л, цистатина С  $\geq 1,3$  мкг/мл, альдостерона  $> 60$  пг/мл, уровень СКФ  $< 60$  мл/мин, категория АМАД «night-peaker».

5. Использование в составе комбинированного гипотензивного лечения при разных вариантах АГ у лиц с СД 2 типа спиронолактона, моксонидина и дапаглифлозина было ассоциировано с развитием дополнительного гипотензивного действия, улучшением циркадного ритма АД и органопротекторными эффектами.

6. Критериями оптимального выбора спиронолактона в составе комбинированной гипотензивной терапии у лиц с АГ и СД 2 типа явились наличие ИСАГ и/или РАГ, выраженной гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ (II и III типов), альбуминурии, СКФ  $\geq 60$  мл/мин, уровней альдостерона  $> 60$  пг/мл и цистатина С  $< 1,3$  мкг/мл.

7. К критериям оптимального выбора моксонидина в качестве компонента гипотензивного лечения у таких больных отнесены систоло-диастолическая АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, уровни индекса НОМА-IR  $> 4$ , толщина КИМ общей сонной артерии  $> 1,3$  мм, СКФ  $< 60$  мл/мин.

8. Критериями выбора дапаглифлозина в составе лечебной тактики у лиц с АГ и СД 2 типа оказались наличие РАГ, неудовлетворительного контроля гликемии, значений индексов НОМА-IR  $> 4$  и НОМА-В  $< 60$ , выраженной гипертрофии ЛЖ, фракции выброса ЛЖ  $< 50\%$ , наличие диабетической нефропатии и уровни интерлейкина-6  $> 7,5$  пг/мл.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения прогнозирования формирования различных вариантов АГ у больных с СД 2 типа для врачей-терапевтов, семейных врачей, кардиологов, эндокринологов, нефрологов амбулаторных и стационарных лечебных учреждений рекомендуется использование разработанных критериев прогнозирования развития ИСАГ, систоло-диастолической АГ и РАГ, а также критерии оптимального выбора гипотензивных препаратов. Для улучшения прогнозирования в комплекс обследования больных рекомендуется включать проведение амбулаторного мониторинга АД, эхокардиографического исследования, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, пробы с реактивной гиперемией, оценку индексов инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-В, а при возможности также – концентрации вч-СРБ, IL-6, цистатина С и альдостерона.

2. Повышенный риск развития ИСАГ при СД 2 типа следует констатировать у лиц пожилого возраста, особенно у женщин, с выраженной глюкозотоксичностью, повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка и IL-6, категорией АМАД «non-dipper», значительным утолщением КИМ общей сонной артерии и нарушением вазодилатирующего ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Отсутствие этих характеристик определяет повышенный риск формирования систоло-диастолического варианта АГ при СД 2 типа.

3. Повышенный риск РАГ устанавливается при значительной давности диабета, неудовлетворительном контроле гликемии, гиперурикемии, выраженной инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, повышенными уровнями цистатина С и альдостерона, снижении СКФ, категории АМАД «night-peaker».

4. В качестве компонентов комбинированного гипотензивного лечения у лиц с СД 2 типа могут быть использованы при ИСАГ – спиронолактон, при систоло-диастолической АГ – моксонидин, при РАГ –

спиронолактон и дапаглифлозин, поскольку они обеспечивают получение дополнительного гипотензивного действия, улучшение циркадного ритма АД и органопротекторные эффекты.

5. При назначении этих препаратов рекомендуется использование разработанных и обоснованных критериев их оптимального выбора. Для этого необходимо учитывать клинико-лабораторные показатели больных, принимать во внимание особенности АГ, параметры циркадного ритма АД, структурно-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы, состояние функции почек.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АМАД	амбулаторное мониторирование артериального давления
АМР	антагонист минералокортикоидных рецепторов
вч-СРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
иНГЛТ-2	ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера-2
ИСАГ	изолированная систолическая артериальная гипертония
ИФА	иммуноферментный анализ
КДР	конечно-диастолический размер
КИМ	комплекс интима-медиа
ЛЖ	левый желудочек
ММЛЖ	масса миокарда ЛЖ
РАГ	резистентная артериальная гипертония
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УЗИ БЦА	ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
НbА1С	гликозилированный гемоглобин
IL-6	интерлейкин-6

TNF- $\alpha$

фактор некроза опухоли- $\alpha$

$\chi^2$

критерий Хи-квадрат Пирсона

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автономная вегетативная нейропатия при сахарном диабете [Текст] / С.В. Берберян [и др.] // Синергия Наук. – 2017. – № 9S. – С. 38-42.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – Москва, 2021. – 236 с.
3. Аметов, А. С. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении [Текст] / А. С. Аметов, Е. А. Тертычная // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 25–33.
4. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом [Текст] / В. В. Скибицкий [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 10–17.
5. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации [Текст] / А. М. Калинина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 6-16.
6. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы [Текст] / И. Н. Бокарев [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 581-585.
7. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149–218.
8. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа (обзор литературы) [Текст] / А. Э. Багрий [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 131–140.
9. Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа с офтальмологическими заболеваниями в популяционной

выборке старше 55 лет [Текст] / А. О. Диреев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 7, № 20. – С. 41–48.

10. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 2S. – С. 4–61.

11. Атюнина, И. В. Ортостатические гипотензивные реакции у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией [Текст] / / И. В. Атюнина, Е. В. Ощепкова, А. Н. Рогоза // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2020. – № 4. – С. 52–63.

12. Бабаева, Н. З. Клинико-инструментальная оценка морфо-функционального состояния сердца и сосудов при коморбидности АГ и СД-2 [Текст] / Н. З. Бабаева // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2019. – № 2. – С. 64–68.

13. Баврина, А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных [Текст] / А. П. Баврина // Медицинский альманах. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 64–73.

14. Багрий, А. Э. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при диабетической нефропатии [Текст] / А. Э. Багрий, М. В. Хоменко, Е. С. Михайличенко // Врач. – 2021. – Т. 32, № 10. – С. 16–24.

15. Багрий, А. Э. Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор литературы) [Текст] / А. Э. Багрий, М. В. Хоменко, О. И. Шверова // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 1. – С. 15–20.

16. Баринов, А. Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение [Текст] / А. Н. Баринов // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 29. – С. 40–50.

17. Бегун, Д. Н. Модель оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Д. Н. Бегун, Е. Л.

Борщук, К. В. Леушина // Наука и инновации в медицине. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 41–44.

18. Бирюкова, Е. В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета [Текст] / Е. В. Бирюкова // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 48–53.

19. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии [Текст] / О. Д. Остроумова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 62–72.

20. Влияние ингибиторов SGLT2 на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / А. Н. Паюдис [и др.] // Клиницист. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 10–16.

21. Возможности азилсартана медоксомила в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [Текст] / С. В. Недогада [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 104–114.

22. Возможности неинвазивной оценки состояния гемодинамики у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа [Текст] / С. Е. Михайлова [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 2. – С. 35–38.

23. Волкова, Е. А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Е. А. Волкова, О. Ф. Малыгина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 74–80.

24. Выбор гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Г. А. Игнатенко [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 7–12.

25. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью и стенокардией напряжения: сравнение теста с

физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией [Текст] / З. М. Шоалимова [и др.] // Авиценна. – 2019. – № 30. – С. 29–33.

26. Выявления потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25-45 лет [Текст] / Н. А. Ковалькова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 19–24.

27. Гипогликемия и гипергликемия: потенциальные риски полипрагмазии при сахарном диабете 2-го типа в госпитальных условиях [Текст] / Ю. А. Сорокина [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 112–115.

28. Гнатик, С. И. Диастолическая дисфункция левого желудочка при сахарном диабете типа 2 с ожирением и коморбидной артериальной гипертензией [Текст] / С. И. Гнатик, П. С. Соломина, О. С. Елсукова // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2017. – Т. 46, № 4-5. – С. 42–49.

29. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России [Текст] / С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 4–10.

30. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета [Текст] / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41.

31. Демидова, Т. Ю. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Т. Ю. Демидова, О. А. Кисляк // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 623–634.

32. Демидова, Т. Ю. Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек [Текст] / Т. Ю. Демидова, О. А. Кисляк // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 323–331.

33. Джаббарова, А. М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии [Текст] / А. М. Джаббарова, Д.

О. Исмаилов // Современные научные исследования и разработки. – 2019. – № 1. – С. 345–349.

34. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция) [Текст] / С. В. Котов [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 11. – С. 822–830.

35. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска [Текст] / И. Т. Муркамилов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 77, № 1. – С. 3–11.

36. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр [Текст] / В. В. Кухарчук [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 38, № 1. – С. 7–42.

37. Евразийские клинические рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением (2022) [Текст] / И. Е. Чазова [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2022. – № 3. – С. 6–56.

38. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021) [Текст] / И. Е. Чазова [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2021. – № 2. – С. 6–61.

39. Иванов, Д. Д. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва [Текст] / Д. Д. Иванов, А. И. Гоженко, Л. Н. Савицкая // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 9–14.

40. Изучение генетической обусловленности развития солечувствительной артериальной гипертензии [Текст] / И. И. Чукаева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 34 (331). – С. 33–38.

41. Кандилова, В. Н. Ремоделирование сердца и сосудов в различных возрастных группах больных с артериальной гипертензией [Текст] / В. Н.

Кандилова // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2019. – № 4. – С. 86–96.

42. Кардиоваскулярная профилактика. Российские национальные рекомендации 2017 [Текст] / С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.

43. Кардиология : национальное руководство [Текст] / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 796 с.

44. Кардиология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник для врачей [Текст] / сост.: А. И. Муртазин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 478 с.

45. Касымов, С. Э. Взаимосвязь солевой чувствительности и морфофункционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией [Текст] / С. Э. Касымов // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2020. – № 1. – С. 124–128.

46. Кобалава, Ж. Д. Современные рекомендации по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции [Текст] / Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая, Э. Л. Колесник. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 105–114.

47. Корреляции показателей липидного профиля и гликозилированного гемоглобина как новый прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета 2-го типа [Текст] / Е.А. Загребин [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 87–92.

48. Кошельская, О. А. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутрпочечного сосудистого сопротивления [Текст] / О. А. Кошельская, О. А. Журавлева, Р. С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 478–489.

49. Лечение пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности: фокус на механизм действия и органопротективные

свойства моксонидина [Текст] / О. А. Полякова [и др.] // Лечебное дело. – 2021. – № 3. – С. 58–64.

50. Лечение сахарного диабета: диетотерапия и фармакотерапия [Текст] / М. Л. Максимов [и др.]. – Казань : МеДДок, 2020. – 68 с.

51. Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа [Текст] / Ю. А. Данилогорская [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 328–334.

52. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5–99.

53. Методологические аспекты оценки социально-экономической эффективности диагностики и лечения раннего сахарного диабета [Текст] / С. Е. Земскова [и др.] // Кронос. – 2022. – № 5 (67). – С. 6–11.

54. Модификация суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Д. О. Драгунов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 307–318.

55. Напалков, Д. А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии: место фиксированных комбинаций ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков [Текст] / Д. А. Напалков // Лечебное дело. – 2018. – № 4. – С. 81–83.

56. Недогода, С. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики [Текст] / С. В. Недогода, А. В. Сабанов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 11. – С. 100–109.

57. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Л. А. Бочкарева [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 334–341.

58. Нилова, О. В. Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией II стадии в зависимости от плановой гипотензивной терапии [Текст] / О. В. Нилова, С. В. Колбасников // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2022. – № 2. – С. 104–109.

59. Новые европейские рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертонией. Комментарии российских экспертов [Текст] / С. Г. Канорский [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 7, № 21. – С. 41–46.

60. Новый пересмотр рекомендаций Американской диабетической ассоциации по артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов [Текст] / М. Н. Мамедов [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 5, № 16. – С. 3–15.

61. Обрезан, А. Г. Гетерогенность атеросклероза [Текст] / А. Г. Обрезан, А. В. Данилова // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1–2 (24). – С. 54–59.

62. Ожирение у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России [Текст]. – Москва, 2020. – 20 с.

63. Органопротективные свойства фиксированных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (препараты Вамлосет и Ко-Вамлосет) у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II [Текст] / И. С. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 59–70.

64. Орлова, Н. В. Изучение роли солечувствительности в развитии артериальной гипертонии [Текст] / Н. В. Орлова, И. И. Чукаева, И. А. Аляутдинова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 31–35.

65. Орлова, Я. А. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в терапии артериальной гипертензии [Текст] / Я. А. Орлова, Н. В. Курлыкина, Е. М. Середенина // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 84–94.

66. Ортостатические реакции и когнитивные дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста [Текст] / И. В. Атюнина [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 2 – С. 47–53.

67. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика [Текст] / И. И. Дедов [и др.]; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Москва : ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2017. – 744 с.

68. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк, 2006. – 214 с.

69. Остроумова, О. Д. Требования к антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: взгляд с позиций новых европейских рекомендаций 2018 г. [Текст] / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 12. – С. 74–79.

70. Отто, К. М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство [Текст] / К. М. Отто; пер. с англ. под ред. М. М. Галагудзы [и др.]. – Москва : Логосфера, 2019. – 1352 с.

71. Петри, А. Наглядная медицинская статистика [Текст] / А. Петри, К. Сабин. – Москва : Гэотар-Медиа, 2021. – 224 с.

72. Плейотропная органопротекция при артериальной гипертензии 2-3-й степени [Текст] / И. И. Афоничева [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 47–52.

73. Психологическая составляющая комплексной программы модификации образа жизни пациентов с избыточной массой тела (ожирением) и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / С. И. Андреева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 2. – С. 93–104.

74. Радченко, Е. М. Гликированный гемоглобин: механизмы образования и клиническое значение (обзор литературы и собственные исследования) [Текст] / Е. М. Радченко, О. Я. Королюк // Международный эндокринологический журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 69–75.

75. Распространенность артериальной гипотензии с неблагоприятным прогнозом в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки [Текст] / В. Г. Вилков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 37–41.

76. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ [Текст] / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 39–44.

77. Резистентная артериальная гипертензия [Текст] / Т. Е. Есаулова [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2018. – № 3. – С. 76–81.

78. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / И. Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 7–45.

79. Рефрактерная и резистентная артериальные гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции [Текст] / А. Ю. Фальковская [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 49–58.

80. Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / В. Ф. Мордовин [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – [Б.н.] – С. 1–28.

81. Сагайдачный, А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения [Текст] / А. А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3 (67). – С. 5–22.

82. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 44–159.

83. Сахарный диабет. Руководство для врачей [Текст] / под ред. Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк, 2022. – 640 с.
84. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиальной патологией и др. [Текст] / Г. А. Игнатенко [и др.] // Университетская клиника. – 2018. – Т. 26, № 1. – С. 46–53.
85. Современные методы замедления прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете II типа [Текст] / И. Т. Муркамилов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 76–85.
86. Современные представления о диагностике и лечении ортостатической гипотензии [Текст] / А. В. Аксенова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 32–42.
87. Тарасенко, Н. А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика [Текст] / Н. А. Тарасенко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 34–43.
88. Терапевтические аспекты кардиологической практики: сб. лекций: в 2 т. / под ред. Г. П. Арутюнова, Е. В. Тарловской. – Москва : Издательство «Российское кардиологическое общество», 2020. – Т. 1. – 212 с.
89. Титова, В. В. Эндокринная артериальная гипертензия: причины развития, принципы диагностики и лечения. Лекция для врачей [Текст] / В. В. Титова, О. А. Кисляк, Т. Ю. Демидова // FOCUS Эндокринология. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 31–38.
90. Факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных в коморбидности с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / С. Н. Элламонов [и др.] // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 16–22.
91. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы [Текст] / А. Э. Багрий [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 79–85.

92. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31
93. Чердак, М. А. Диабетическая невропатия у лиц старшего возраста [Текст] / М. А. Чердак, Э. А. Мхитарян // Медицинский совет. – 2020. – № 11. – С. 53–62.
94. Черепанова, М. А. Влияние здорового образа жизни на течение сахарного диабета 2 типа [Текст] / М. А. Черепанова, А. А. Размерица // Современные аспекты формирования здорового образа жизни. – Москва, 2018. – С. 161–164.
95. Черняева, М. С. Целевые уровни систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией старческого возраста без синдрома старческой астении [Текст] / М. С. Черняева, О. Д. Остроумова // Лечебное дело. – 2019. – № 1. – С. 44–57.
96. Чулков, В. С. Сартаны: от коррекции артериальной гипертензии к управлению сердечно-сосудистым риском [Текст] / В. С. Чулков, Е. А. Ленец // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7 (33). – С. 112–119.
97. Шестаков, Д. Б. Профилактика осложнений сахарного диабета [Текст] / Д. Б. Шестаков, Д. В. Александров, Е. А. Журкина // Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. – 2018. – № 3(3). – С. 104–114.
98. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.) [Текст] / Д. В. Липатов [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 230–240.
99. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ [Текст] / Ю. В. Бадин [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 34–42.

100. Эффективность применения блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [Текст] / А. Г. Евдокимова [и др.] // *Терапия*. – 2018. – Т. 22, №. 4. – С. 87–94.

101. A randomized, double-blind clinical trial of canrenone vs hydrochlorothiazide in addition to angiotensin II receptor blockers in hypertensive type 2 diabetic patients [Text] / G. Derosa [et al.] // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 2611–2616.

102. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. [Text] / P.K. Whelton [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, N 19. – P. 127–248.

103. ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes [Text] / M. B. Elam [et.al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2, N 4. – P. 370–380.

104. Advancing digital health interventions as a clinically applied science for blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. Stogios, [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 36, N 5. – P. 764–774.

105. Agashe, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus [Text] / S. Agashe, S. Petak // *Methodist. Debakey. Cardiovasc. J.* – 2018. – Vol. 14, N 4. – P. 251–256.

106. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [Text] / S. M. Grundy [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, N 24. – P. 3168–3209.

107. Albuminuria and Prognosis Among Individuals With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: The ARIC Study [Text] / Y. Mok [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, N 1. – P. 87–89.

108. Albuminuria within the Normal Range Can Predict All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality [Text] / M. Kang [et al.] // *Kidney* 360. – 2021. – Vol. 3, N 1. – P. 74–82.

109. Alternative kidney filtration markers and the risk of major macrovascular and microvascular events, and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes in the ADVANCE trial [Text] / H. Kim [et al.] // *J. Diabetes*. – 2020. – Vol. 12, N 12. – P. 929–941.

110. Antihypertensive therapy and adequacy of blood pressure control among adult hypertensive diabetic patients with chronic kidney disease in a tertiary referral hospital [Text] / E. M. Mwengi [et al.] // *Hosp. Pract. (1995)*. – 2019. – Vol. 47, N 3. – P. 136–142.

111. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension [Text] / P. Boutouyrie [et.al.] // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128, N 7. – P. 864–886.

112. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries [Text] / Yi. Zhang [et.al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 33, N 4. – P. 291–296.

113. Asgari, M. Other Medications: Desmopressin, Pyridostigmine, Erythropoietin and SSRIs [Text] / M. Asgari, M. D. Lobo // *Postural Tachycardia Syndrome*. – 2021. – P. 237–239.

114. Association of Isolated Diastolic Hypertension Based on the Cutoff Value in the 2017 American College of Cardiology. American Heart Association Blood Pressure Guidelines With Subsequent Cardiovascular Events in the General Population [Text] / H. Kaneko [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2020. – Vol. 9, N 19. – P. 1–14.

115. Association of Orthostatic Hypotension Timing With Clinical Events in Adults With Diabetes and Hypertension: Results From the ACCORD Trial [Text] / S. P. Juraschek [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 32, N 7. – P. 684–694.

116. Association of physical inactivity with obesity, diabetes, hypertension and metabolic syndrome in the chilean population [Text] / X. Diaz-Martinez [et al.] // *Rev. Med. Chil.* – 2018. – Vol. 146, N 5. – P. 585–595.

117. Asymptomatic postprandial hypotension in patients with diabetes: The KAMOGAWA-HBP study [Text] / A. Kitae [et al.] // *J. Diabetes Investig.* 2021. – Vol. 12, N 5. – P. 837–844.

118. Autonomic function as indicated by heart rate deceleration capacity and deceleration runs in type 2 diabetes patients with or without essential hypertension [Text] / X. D. Wang [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1169–1176.

119. Blood pressure circadian rhythms and adverse outcomes in type 2 diabetes patients diagnosed with orthostatic hypotension [Text] / J. Chang [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2018. – Vol. 9, N 2. – P. 383–388.

120. Blood pressure targets in patients with diabetes mellitus : What are optimum values? [Text] / J. Dederer [et al.] // *Herz.* – 2019. – Vol. 44, № 3. – P. 231–237.

121. Bolignano, D. The PATHWAY-2 study [Text] / D. Bolignano, C. Zoccali [et.al.] // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* – 2016. – Vol. 17, N 12. – P. 951–953.

122. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 [Text] / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 45, N 1. – S144–S174.

123. Cardiovascular events in patients with over 10 years history of type 2 diabetes Mellitus [Text] / L. Saed [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 68–72.

124. Cardiovascular risk factors and incident albuminuria in screen-detected type 2 diabetes [Text] / D. R. Webb [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2017. – Vol. 33, N 4. – P. 10.

125. Chalmers, J. Importance of blood pressure lowering in type 2 diabetes: focus on ADVANCE [Text] / J. Chalmers, H. Arima // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 55, N 4. – P. 340.

126. Changes in albuminuria and renal outcome in patients with type 2 diabetes and hypertension: a real-life observational study [Text] / F. Viazzi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, N 8. – P. 1719–1728.

127. Changes in Albuminuria and the Risk of Major Clinical Outcomes in Diabetes: Results From ADVANCE-ON [Text] / M. Jun [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, N 1. – P. 163–170.

128. Changes in Albuminuria Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the LEADER Trial [Text] / F. Persson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, N 4. – P. 1020–1026.

129. Characteristics and treatment of African-American and European-American patients with resistant hypertension identified using the electronic health record in an academic health centre: a case-control study [Text] / M. M. Shuey [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, N 6. – P. e021640.

130. Chernova, I. Resistant Hypertension Updated Guidelines [Text] / I. Chernova, N. Krishnan // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2019. – Vol. 21, N 10. – P. 117–127.

131. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes [Text] / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 45, N 1. – P. S175–S184.

132. Clinical Features Associated With Nascent Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Population Aged 40 to 55 Years [Text] / J. D. Mosley [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2018. – Vol. 121, N 12. – P. 1552–1557.

133. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association [Text] / S. V. Arnold [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, N 19. – P. e779–e806.

134. Comparative Evaluation of Orthostatic Hypotension in Patients with Diabetic Nephropathy [Text] / G. Aytas [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2021. – Vol. 46, N 5. – P. 574–580.

135. Comparison of 1-year clinical outcomes between prasugrel and ticagrelor versus clopidogrel in type 2 diabetes patients with acute myocardial infarction underwent successful percutaneous coronary intervention [Text] / K. T. Ahn [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, N 11. – P. e14833.

136. Coronary microvascular dysfunction is associated with poor glycemic control amongst female diabetics with chest pain and non-obstructive coronary artery

disease [Text] / J. D. Sara [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 22.

137. Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes [Text] / N. Wang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 80, N 12. – P. 1147–1155.

138. de Boer, I. H. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations [Text] / I. H. de Boer, G. Bakris, C. P. Cannon // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319. – P. 1319–1320.

139. Distal symmetrical polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy among diabetic patients in Ilorin: Prevalence and predictors [Text] / A. Bello [et al.] // *Niger Postgrad Med J.* – 2019. – Vol. 26, N 2. – P. 123–128.

140. Editorial: Diagnosis, prevention and treatment in diabetic nephropathy [Text] / M. M. Rando [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – N 13. – P. 1011665.

141. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / K. Wang [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – Vol. 43, N 3. – P. 768–779.

142. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial [Text] / D. Fitchett [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39, N 5. – P. 363–370.

143. Electrocardiography coupled with transthoracic echocardiography at rest in the diagnosis of cardiac impairments in type 2 diabetics: lessons learned from a cross-sectional case series in Burkina Faso [Text] / S. J. Tougouma [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* – 2018. – Vol. 31. – P. 169.

144. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes [Text] / C. Souilhol [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17, N 1. – P. 52–63.

145. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / F. Cosentino [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. Vol. 41, N 2. – P. 255–323.

146. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. ESC Scientific Document Group [Text] / B. Williams [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. Vol. 39, N 33. – P. 3021–3104.

147. Evidence for a Role of Vascular Endothelium in the Control of Arterial Wall Viscosity in Humans [Text] / F. Roca [et.al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, N 1. – P. 143–150.

148. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment [Text] / L. H. de Boer [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98, N 4. – P. 839–848.

149. Fibroblast growth factor 21 association with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in type 2 diabetes [Text] / S. Yafei [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 882–888.

150. Fingeret M. Incidence of type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia in metabolically healthy obese and non-obese [Text] / M. Fingeret, P. Marques-Vidal, P. Vollenweider // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 28, N 10. – P. 1036–1044.

151. First-line renin-angiotensin system inhibitors vs. other first-line antihypertensive drug classes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / G. Wang [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2018. – Vol. 32, N 7. – P. 494–506.

152. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial [Text] / R. Webster [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, N 6. – P. 566–579.

153. Fludrocortisone for orthostatic hypotension [Text] / S. Veazie [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – Vol. 5, N 5. – P. 1–48.

154. Genetic determinants of blood pressure traits are associated with carotid arterial thickening and plaque formation in patients with type 2 diabetes [Text] / L. Engelbrechtsen [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 13–21.

155. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease [Text] / J. S. Lees [et al.] // *Nat. Med.* – 2019. – Vol. 25, N 11. – P. 1753–1760.

156. Glycemic Status and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation and Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / M. V. Fangel [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 12, N 5. – e007030.

157. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes–2022 [Text] / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 45, N 1. – P. S83–S96.

158. Gomez, R. S. Clonidine: Features and applications [Text] / R. S. Gomez, M. L. Fernandes // *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics.* – 2022. – P. 81–88.

159. Gorina, M. Educational diagnosis of self-management behaviours in patients with diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolaemia based on the PRECEDE model: Qualitative study [Text] / M. Gorina, J. T. Limonero, M. Álvarez // *J. Clin. Nurs.* – 2019. – Vol. 28, N 9–10. – P. 1745-1759.

160. Guidelines for blood pressure measurement: development over 30 years [Text] / G. S. Stergiou [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2018. – Vol. 20, N 7. – P. 1089–1091.

161. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography [Text] / C. Mitchell [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2019. – Vol. 32, N 1. – P. 1–64.

162. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association [Text] / S. S. Virani [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, N 9. – P. e139–e596.

163. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies [Text] / C. S. P. Lam [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39, N 30. – P. 2780–2792.

164. Heras, B. M. Aldosteronism with elevated active renin concentration: Primary versus secondary? Importance of follow-up for the diagnosis [Text] / M. H. Benito, M. J. F. R. Luis, M. A. R. Gomez // *Nefrologia (English Edition)*. – 2019. – Vol. 39, N 1. – P. 102–103.

165. High-Versus Low-dose Losartan and Serum Potassium: An Analysis From HEAAL [Text] / J. P. Ferreira [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2023. – Vol. 29, N 1. – P. 45–52.

166. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges [Text] / E. Oliveros [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2020. – Vol. 43, N 2. – P. 99–107.

167. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary [Text] / A. Al-Makki [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, N 1. – P. 293–301.

168. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [Text] / H. Sun [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2022. – Vol. 183. – P. 109–119.

169. Impact and efficacy of mobile health intervention in the management of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Mao [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res. Care*. – 2020. – Vol. 8, N 1. – e001225.

170. Impact of baseline glycemic control on residual cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus and high-risk vascular disease treated with statin therapy [Text] / V. Menon [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2020. – Vol. 9, N 1. – e014328.

171. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. [Text] / R. A. Phillips [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, N 15. – P. 1601–1610.

172. Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension [Text] / C. Ozemek [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 63, N 1. – P. 4–9.

173. Improving Blood Pressure and Weight in Patients with Diabetes [Text] / P. P. Hampton [et al.] // J. Natl. Black Nurses Assoc. – 2017. – Vol. 28, N 1. – P. 20–23.

174. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus [Text] / D. A. McAllister [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, N 24. – P. 2774–2786.

175. Incident stroke among Ghanaians with hypertension and diabetes: A multicenter, prospective cohort study [Text] / F. S. Sarfo [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2018. – Vol. 395. – P. 17–24.

176. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets [Text] / K. Matsushita [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 27. – P. 100552.

177. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation [Text] / S. N. Randeria [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 1-15.

178. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials [Text] / T. F. Brouwer [et al.] // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41, N 6. – P. 1142–1148.

179. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials [Text] / S. Beddhu [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6, N 7. – P. 555–563.

180. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [Text] / T. Unger [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, N 6. – P. 1334–1357.

181. Investigating the effect of DASH diet on blood pressure of patients with type 2 diabetes and prehypertension: Randomized clinical trial [Text] / R. Hashemi [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 1–4.

182. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease [Text] / Kidney Disease: Improving Global

Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group // *Kidney Int.* – 2021. – Vol. 99, N 3S. – P. S1–S87.

183. Kim, M. J. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach [Text] / M. J. Kim, J. Farrell // *Am. Fam. Physician.* – 2022. – Vol. 105, N 1. – P. 39–49.

184. Lamprea-Montealegre, J. A. Reevaluating the evidence for blood pressure targets in type 2 diabetes [Text] / J. A. Lamprea-Montealegre, I. H. de Boer // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, N 6. – P. 1132–1133.

185. Lipid variability and risk of microvascular complications in Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: A post hoc analysis [Text] / D. N. Hukportie [et al.] // *J. Diabetes.* – 2022. – Vol. 14, N 6. – P. 365–376.

186. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM Follow-On Study [Text] / M. E. Farkouh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, N 6. – P. 629–638.

187. Managing patients with prediabetes and type 2 diabetes after coronary events: individual tailoring needed – a cross-sectional study [Text] / J. Munkhaugen [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 160.

188. Manosroi, W. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms [Text] / W. Manosroi, G. H. Williams // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, N 3. – P. 825–856.

189. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association [Text] / P. Muntner [et al.] // *Hypertension.* – 2019. Vol. 73, N 5. – P. e35–e66.

190. Meyers, A. M. Renoprotection in hypertension and diabetes – management problems lie ahead [Text] / A. M. Meyers // *S. Afr. Med. J.* – 2022. – Vol. 112, N 5. – P. 13570.

191. Myocardial  $\alpha$ 2-adrenoceptors as therapeutic targets to prevent cardiac hypertrophy and heart failure [Text] / O. Y. Pimenov [et al.] // *Biophysics.* – 2019. – Vol. 64, N 5. – P. 738-750.

192. Noale, M. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Elderly [Text] / M. Noale, F. Limongi, S. Maggi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – N 1216. – P. 29–38.

193. Norbert, S. Фенотипы предиабета: патогенез и последствия в рамках прогнозирования и профилактики сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / S. Norbert // *Сахарный диабет.* – 2019. – Т. 22, №. 6. – С. 577–581.

194. Orthostatic Hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance [Text] / J. L. Fleg [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 68, N 4. – P. 888.

195. Ott, C. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021 [Text] / C. Ott, R.E. Schmieder // *Kidney Int.* – 2022. – Vol. 101, N 1. – P. 36–46.

196. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview [Text] / V. A. Serhiyenko [et.al.] // *Endocr. Regul.* – 2022. – Vol. 56, N 4. – P. 284–294.

197. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study [Text] / Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, N 7. – P. 1089.

198. Pharmacological Management of Diabetic Nephropathy [Text] / V. Papademetriou [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 18, N 2. – P. 139–147.

199. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity [Text] / R. Carnagarin [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19, N 7. – P. 643–651.

200. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications [Text] / P. Poredos, A.V. Poredos, I. Gregoric // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72, N 7. – P. 604–615.

201. Postprandial Blood Pressure Decrease in Patients with Type 2 Diabetes and Mild or Severe Cardiac Autonomic Dysfunction [Text] / M. Hashizume [et al.] // *Int. J Environ. Res. Public. Health*. – 2019. – Vol. 16, N 5. – P. 812.

202. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Zhou [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, N 36. – e8004.

203. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes [Text] / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, N 1. – P. S39–S45.

204. Primary Aldosteronism and Resistant Hypertension: A Pathophysiological Insight [Text] / F. Bioletto [et. al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 9. – P. 4803.

205. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients [Text] / O. Milas [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2020. – Vol. 34, N 2. – P. 107479.

206. Randomized trial of an increased dose of calcium channel blocker or angiotensin II type 1 receptor blocker as an add-on intensive depressor therapy in type 2 diabetes mellitus patients with uncontrolled essential hypertension: the ACADEMIE Study [Text] / S. Imaizumi [et al.] // *Heart Vessels*. – 2019. – Vol. 34, N 4. – P. 698–710.

207. Rapid eGFR change as a determinant of cardiovascular and renal disease outcomes and of mortality in hypertensive adults with and without type 2 diabetes [Text] / J. I. Barzilay [et al.] // *J. Diabetes. Complications*. – 2018. – Vol. 32, N 9. – P. 830–832.

208. Relation of Serum and Urine Renal Biomarkers to Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Recent Acute Coronary Syndromes (From the EXAMINE Trial) [Text] / M. Vaduganathan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 123, N 3. – P. 382–391.

209. Relationships between blood pressure lowering therapy and cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: The HIJ-CREATE sub-study [Text] / K. Kamishima [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 149. – P. 69–77.

210. Remnant Cholesterol and Its Visit-to-Visit Variability Predict Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From the ACCORD Cohort [Text] / L. Fu [et al.] // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 45, N 9. – P. 2136–2143.

211. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk [Text] / F. Giorgino [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19, N 1. – P. 196.

212. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association [Text] / R.M. Carey [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72, N 5. – P. e53–e90.

213. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and meta-analysis [Text] / D. H. Lee [et al.] // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* – 2019. – Vol. 35, N 2. – P. 3095.

214. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes [Text] / A. Rawshani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, N 7. – P. 633–644.

215. Rosenberry, R. Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations [Text] / R. Rosenberry, M. D. Nelson // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2020. – Vol. 318, N 3. – R605–R618.

216. Sagoo, M. K. Diabetic Nephropathy: An Overview. Methods [Text] / M. K. Sagoo, L. Gnudi // *Methods Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 2067. – P. 3–7.

217. Said, M. A. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study [Text] / M. A. Said, N. Verweij, P. van der Harst // *JAMA Cardiol.* – 2018. – Vol. 3, N 8. – P. 693–702.
218. Saini, D. C. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy [Text] / D. C. Saini, A. Kochar, R. Poonia // *Indian J. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 69, N 11. – P. 3364–3368.
219. Selby, N. M. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines [Text] / N. M. Selby, M. W. Taal // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22, N 1. – P. 3–15.
220. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects [Text] / A. Tentolouris [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2019. – Vol. 16, N 16. – P. 2965.
221. Sharaf, E. L. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as the first universal treatment of chronic kidney disease [Text] / E. L. Sharaf, M. M. Salem, D. O. Abdulazim // *Nefrologia (Engl. Ed.)*. – 2022. – Vol. 42, N 4. – P. 390–403.
222. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure [Text] / A. Iring [et.al.] // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129, N 7. – P. 2775–2791.
223. Shivakumar, O. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease [Text] / O. Shivakumar, N. Sattar, D. C. Wheeler // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35, N 1. – P. 43–47.
224. Singh S. Diabetic Postural Dizziness, Hyperlactatemia, Hyponatremia- Role of Fludrocortisone [Text] / S. Singh // *Journal of the Endocrine Society.* – 2022. – Vol. 6, N 1. – A307–A308.
225. Spallone, V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet [Text] / V. Spallone // *Diabetes. Metab. J.* – 2019. – Vol. 43, N 1. – P. 3–30.

226. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial [Text] / K. M. Sink [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2018. – Vol. 66, N 4. – P. 679–686.

227. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / K. B. Lo [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 1–10.

228. The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes [Text] / O. L. Ilkun [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, N 8. – P. 1878–1884.

229. The Risks of Cardiovascular Disease and Mortality Following Weight Change in Adults with Diabetes: Results from ADVANCE [Text] / A. K. Lee [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105, N 1. – P. 152–162.

230. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature [Text] / S. Thipsawat // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2021. – Vol. 18, N 6. – P. 14791641211058856.

231. Tran, D. H. Glucose metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure [Text] / D. H. Tan, Z. V. Wang // *J. Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, N 12. – e012673.

232. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients [Text] / F. Angeli [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 21, N 14. – P. 1713–1723.

233. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update [Text] / S. M. Dunlay [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140, N 7. – P. e294–e324.

234. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational

Research Programme of the European Society of Cardiology [Text] / B. Shahim [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 21.

235. Vachek, J. The use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension [Text] / J. Vachek // *Vnitr. Lek.* – 2021. – Vol. 67, N 3. – P. 170–172.

236. Visit-to-visit blood pressure variation is associated with outcomes in a U-shaped fashion in patients with myocardial infarction complicated with systolic dysfunction and/or heart failure: findings from the EPHEBUS and OPTIMAAL trials [Text] / J. P. Ferreira [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, N 8. – P. 1736–1742.

237. Visual acuity outcomes after cataract surgery in type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study [Text] / D. Lee [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 106, N 11. – P. 1496–1502.

238. Wall Shear Stress Alteration: a Local Risk Factor of Atherosclerosis [Text] / J. Malic [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2022. – Vol. 24, N 3. – P. 143–151.

239. Wang, M. C. Cardiovascular risk assessment in hypertensive patients [Text] / M. C. Wang, D. M. Lloyd-Jones // *Am. J. Hypertens.* – 2021. – Vol. 34, N 6. – P. 569–577.

240. Wondmkun, Y. T. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications [Text] / Y. T. Wondmkun // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity* – 2020. – Vol. 13. – P. 3611–3616.

241. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia [Electronic resource] // Report of a WHO/IDF consultation.

242. Wright, J. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) [Text] / J. Wright // *European journal of heart failure.* – 2003. – Vol. 5. – N 5. – P. 659–667.

243. Wu, H. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [Text] / H. Wu, C. M. Ballantyne // *Circulation research.* – 2020. – Vol. 126, N 11. – P. 1549–1564.

244. Yang, J. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy [Text] / J. Yang, Z. Liu // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – N 13. – P. 816400.