

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТЕ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Наткина Динара Умарбековна

**Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений
регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым
течением артериальной гипертензии**

14.01.05 - Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Подзолков В.И.

Москва - 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ НАРУШЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Артериальная гипертензия: общие сведения о распространенности, социальной значимости, этиологии и патогенезе заболевания.....	10
1.2 Роль дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии.....	16
1.3 Асимметричный диметиларгинин как маркер развития сердечно-сосудистой патологии	20
1.4 Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в изучении сдвигов микроциркуляции	31
1.5 Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для изучения нарушений в системе микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	44
2.1 Дизайн исследования.....	47
2.2 Исследование микроциркуляции.....	50
2.3 Исследование сосудистой жесткости.....	56
2.4. Статистический анализ результатов.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	60
3.1 Взаимосвязь АДМА с особенностями течения АГ.....	60
3.2 Стратификация риска по шкале SCORE и АДМА.....	70
3.3 Уровень АДМА и поражение органов-мишеней при НАГ и КАГ.....	73
3.3.1 Увеличение жесткости сосудистой стенки.....	73

3.3.2 Ремоделирование сердца.....	77
3.3.3 Нарушение почечной функции.....	81
3.3.4 Когнитивные расстройства.....	83
3.4 Особенности микроциркуляции у больных с КАГ и НАГ и взаимосвязь с уровнем ADMA.....	89
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Актуальность изучения роли эндотелия сосудов в регуляции сосудистого гомеостаза обуславливается результатами проведенных исследований за последние десятилетия. В них описана роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Отмечается также участие ЭД и в патогенезе артериальной гипертензии [1,2]. При этом в наше время выявленные признаки ЭД изучаются в качестве раннего маркера ССЗ, который предполагает последующее изучение ультразвуковых и ангиографических признаков заболеваний [3,4].

В качестве одного из маркеров развития дисфункции эндотелия, а также потенциального прогностического фактора риска ССЗ, в том числе АГ и ее осложнений, исследователи рассматривают такое вещество, как асимметричный диметиларгинин (ADMA) [5-7]. Асимметричный диметиларгинин (ADMA) -эндогенный конкурентный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и в настоящее время рассматривается в качестве общепризнанного маркера эндотелиальной дисфункции большинством исследователей. В экспериментах *in vitro* было показано, что ADMA ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию артерий, повышает уровень показателей, характеризующих степень окислительного стресса в эндотелиальных клетках, в частности, усиливает синтез супероксидного анион-радикала эндотелиальными клетками. Вышеописанные молекулярные механизмы, активирующиеся при повышении концентрации ADMA, приводят к развитию различных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, что дало основания рассматривать уровень ADMA в качестве критерия и фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. [6, 8]. Представляется перспективным изучение взаимосвязи между проявлениями артериальной

гипертензии, риском развития ее осложнений и плазматической концентрацией ADMA.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в клинической медицине. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, осведомленность о наличии повышенного АД 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин, принимают антигипертензивные препараты (АГП) – 39,5% и 60,9%, получают эффективное лечение 41,4% и 53,5% соответственно [9]. В настоящее время несмотря на широкие возможности применения различных классов АГП, эффективно снижающих артериальное давление (АД) и достоверно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема неконтролируемой артериальной гипертензии (НАГ) не утрачивает своего значения [10,11]. Понятие НАГ четко не определено и в широком смысле этот термин может быть применен во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, очевидно, в основном это связано с низкой приверженностью пациентов к терапии.

Отмечается тот факт, что в наше время достаточно работ, направленных на изучение особенностей микрокровотока и структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми. Однако в доступной литературе практически отсутствуют клинические работы об одновременном исследовании жесткости сосудистой стенки сосудов мышечно-эластического типа и особенностях влияния специфического эндогенного ингибитора синтазы оксида азота (ADMA) на ремоделирование сосудов микроциркуляторного ложа у больных неконтролируемой и контролируемой АГ.

В настоящее время доказана важная прогностическая и клиническая значимость определения концентрации ADMA, сосудистой эластичности и состояния микроциркуляторного русла, так как прогрессирование

эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости сосудов и рарефикация микроциркуляторного русла являются основными патологическими состояниями при АГ, приводящими к недостаточной перфузии органов–мишеней, и, как следствие, к их фатальному поражению. На сегодняшний день недостаточно исследована взаимосвязь этих процессов. В связи с этим, вопросы патогенеза поражения сосудов у больных АГ и роль в этих процессах биохимических маркеров остаются не до конца изученными и актуальными для современной кардиологии.

Цель исследования

Целью нашего исследования является изучение роли ADMA на развитие нарушений регионарного кровообращения у пациентов с НАГ.

Задачи исследования

1. Определить уровни ADMA у пациентов с неконтролируемой АГ (НАГ) и контролируемой АГ (КАГ) и сравнить полученные результаты с физиологической нормой.
2. Изучить особенности микроциркуляции у больных с НАГ и КАГ.
3. Сравнить изменения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и жесткости артерий мышечно-эластического типа у больных с НАГ и КАГ.
4. Выявить взаимосвязь между уровнем ADMA и особенностями регионарного кровообращения у больных с НАГ и КАГ.
5. Оценить когнитивную функцию у пациентов с НАГ и КАГ и определить взаимосвязь когнитивных нарушений с ремоделированием сосудистой стенки и микроциркуляторного русла.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ влияния контролируемого и неконтролируемого течения АГ на прогрессирование нарушений регионарного кровообращения у пациентов с АГ.

Впервые проведена комплексная оценка состояния сосудов мышечно-эластического типа и микроциркуляторного русла в сочетании с определением уровня асимметричного диметиларгинина как маркера эндотелиальной дисфункции. Впервые выявлены достоверные различия в уровне содержания ADMA у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ.

Впервые установлено достоверное увеличение концентрации ADMA, а также выявлены структурно-функциональные особенности ремоделирования сосудистой стенки, показателей микроциркуляции и состояния когнитивной функции и их взаимосвязь с эндогенным ингибитором синтазы оксида азота у пациентов с неконтролируемой АГ.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволяют углубить современные представления о течении неконтролируемой АГ. В работе показана значимость учета уровня АДМА при обследовании пациентов с АГ, преимущественно при неконтролируемом течении. Важную прогностическую и клиническую значимость имеет определение концентрации АДМА, сосудистой жесткости и состояния микроциркуляции, так как прогрессирование ЭД, повышение жесткости сосудов и структурно-функциональная рарефикация микроциркуляторного русла являются основными нарушениями, приводящими к недостаточной перфузии органов-мишеней и, как следствие, к развитию неконтролируемой АГ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявлено достоверное повышение уровня ADMA у пациентов с НАГ и КАГ по сравнению с референсными значениями, причем оно было значимо выше у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии по сравнению с группой больных КАГ.

2. Уровень АДМА в плазме крови у пациентов с НАГ связан с поражением органов-мишеней: жесткостью сосудистой стенки, уровнем стеноза брахиоцефальных артерий, функцией почек, состоянием микроциркуляции, в то время как на фоне регулярной антигипертензивной терапии такой взаимосвязи обнаружено не было.
3. Контролируемое течение АГ улучшает эндотелиальную функцию (процессы эндотелий-зависимой вазодилатации и уровень АДМА). При этом улучшение функционального компонента наступает быстрее коррекции структурных изменений, отражающих процессы редификации микрососудов и ремоделирования сосудистой стенки (снижение резерва капиллярного кровотока, увеличение толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны).

Личный вклад автора

Автором лично осуществлена работа по планированию исследования, по поиску и анализу литературы по теме диссертации. Также в рамках одномоментного исследования автором были изучены и проанализированы 134 истории болезни, осуществлена работа по формированию базы данных, статистической обработке и анализу полученных результатов. Автором были сформулированы выводы, а также написаны статьи и диссертация. Вклад автора в работу определяется прямым участием в реализации каждого этапа исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта кардиологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ НАРУШЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Артериальная гипертензия: общие сведения о распространенности, социальной значимости, этиологии и патогенезе заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оказывают существенное влияние на качество жизни населения и являются одной из важнейших причин инвалидности. Исследования показали, что около 4% больных ССЗ при освидетельствовании в Бюро медико-социальной экспертизы получают 1 группу инвалидности, 60% пациентов - 2 группу [12]. Такие осложнения ССЗ, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт и почечная недостаточность, каждый год являются причиной смерти около 1,2 млн. человек [13]. Стоит отметить, что максимальная доля в структуре причин смертности от данных заболеваний отводится артериальной гипертензии (АГ) [14]. Многие исследователи в свои работах отмечают зависимость частоты развития осложнений артериальной гипертензии от уровня артериального давления (АД) у больных [15].

При стойком повышении диастолического (ДАД) и систолического (САД) АД с показателем 5-10 мм. рт. ст. происходит увеличение частоты сосудистых мозговых катастроф на 30-40%, а коронарных – на 25-30%. По статистике, большинство причин при вызове бригады скорой помощи к больным с острыми формами АГ связано с гипертоническими кризисами [16]. Наблюдается связь, обусловленная снижением заболеваемости и смертности от ССЗ в результате снижения артериального давления в ходе лечения. При этом отмечается, что исходный уровень АД не влияет на результаты лечения, хотя на практике отмечают случаи реального

контроля АД только у 25-50% больных [17-19]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, осведомленность о наличии повышенного АД 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин, принимают антигипертензивные препараты (АГП) – 39,5% и 60,9%, получают эффективное лечение 41,4% и 53,5% соответственно [9].

Часты случаи, когда в раннем возрасте заболевание может протекать без видимых симптомов. Такая тенденция приводит к трудностям при выявлении заболевания и уменьшает возможность своевременного оказания помощи и назначения тенденции, тогда так повышение артериального давления с возрастом только усиливается [20,21]. Отмечается, что с возрастом АД остается на повышенном уровне у 33-42% заболевших, а у 17-26% пациентов наблюдается прогрессивность. При этом в случае повышения АД в подростковом возрасте, в дальнейшем происходит формирование АГ практически у каждого третьего подростка [13].

Среди причин, влияющих на развитие и появление АГ, отмечают следующие экзогенные факторы [22-26]:

- курение;
- малоподвижный образ жизни;
- ожирение;
- климатическое воздействие;
- производственная среда;
- стресс на фоне профессиональных аспектов.

Специалистами, исследующими АГ, в последнее время берется во внимание концепция «сердечно-сосудистого континуума», согласно которой отмечается общность механизмов, которые влияют на развитие ССЗ. При этом этот процесс начинается с появления факторов риска и развития острых и хронических осложнений, а завершается в результате

смерти пациентов [13,27]. Существуют утвержденные показатели определения уровня артериального давления, среди которых отмечают минутный объем кровообращения (МОК), сопротивление кровотоку на уровне мелких артерий и артериол, зависящих от общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а также объем циркулирующей крови (ОЦК). Динамика уровня АД зависит от изменения этих трех параметров. Однако, при гипертонической болезни также наблюдаются случаи отсутствия возможности выявления специфических гемодинамических трансформаций. Наблюдаются эти случаи чаще всего на начальных стадиях заболевания, и приводят к «стиранию грани» между особенностями системной гемодинамики у здоровых людей и у больных с ГБ [28].

К настоящему времени имеется большое количество сообщений о патогенетической роли нарушений нейрогуморальной регуляции гемодинамики в развитии АГ. Эти изменения важны на начальном этапе развития болезни, когда у большинства пациентов отмечаются клинические признаки (склонность к тахикардии, гиперкинетический тип гемодинамики) и лабораторные данные (увеличение концентрации норадреналина в периферической крови), свидетельствующие о развитии симпатикотонии [29,30]. Увеличение активности симпатического отдела вегетативной системы может стать причиной расстройства центральных механизмов, осуществляющих регуляцию кровообращения и приводящих к изменению чувствительности барорецепторов. Проявления симпатикотонии, как правило, обусловлены увеличением количества и повышением чувствительности адренорецепторов, а также ослаблением парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему [31]. В результате этих изменений отмечаются: увеличение сердечного индекса (СИ) вследствие повышения ЧСС, усиление сократительной активности миокарда, возрастание тонуса

гладкомышечных клеток сосудов, усиление венозного возврата крови; возрастание сопротивления кровотоку, сопровождающееся увеличением тонуса артериол и мелких артерий [32].

Согласно современным исследованиям, динамика состояния стенки сосуда обуславливается внутренним слоем сосуда, который носит название эндотелия [33-36]. Характеристика эндотелиоцитов заключается в наличии в их структуре механосенсоров, мигрирующие по ходу движения крови. При этом степень напряжения такого смещения выражается в зависимости от объемной скорости кровотока, а также вязкости крови и диаметра сосуда [37-39]. Роль механосенсоров заключается в том, что они способствуют регулированию влияния эндотелия, от которого зависит толщина интимы и масса его мышечной оболочки, что в совокупности способно обеспечить смягчение колебаний артериального давления. Также отмечается, что причиной таких колебаний может стать результат реализации нейрогуморальных механизмов регуляции АД, затрагивающих различные органы, ткани и группы мышц [40].

Утолщение стенки резистивных сосудов для ограничения локальной перфузии может наблюдаться даже при высоком запасе прочности регуляции кровообращения. Причиной этого выступают частые сосудосуживающие влияния, в результате которых наблюдается утолщение стенок артерий, и, как следствие, моделирование сосудистой стенки. В итоге это все приводит к возрастанию ОПСС в условиях нормального тонуса гладкой мускулатуры.

Вторым важнейшим патогенетическим фактором повышения периферического АД являются атеросклеротические изменения интимы сосудов. Их развитию во многом способствуют нарушения гомогенности эндотелиального покрова артерий. Атеросклеротические бляшки (АСБ) располагаются, как правило, в устьях и начальных отрезках артерий, отходящих от аорты, в первую очередь - на участках перепада

гидростатического давления, где отмечается турбулентность кровотока [41].

Регуляция местного кровообращения осуществляется за счет тканевых метаболитов, работающих по признаку обратной связи. Повышение уровня артериального давления становится причиной нарушения метаболизма эндотелиальной клетки, вследствие чего меняется продукция ряда факторов. Это проявляется в снижении тонуса сосуда благодаря эндотелий-зависимому релаксирующему фактору (ЭРФ). Последствиями вышеперечисленных проблем является снижение уровня ЭРФ при повышении эндотелина и других вазоконстрикторов, что влияет на развитие гипертрофии стенок сосуда [42,43].

С ранних этапов развития АГ, важное место в патогенезе этого процесса занимают нарушения функции почек, опосредованные сдвигами активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и изменениями водно-солевого баланса организма. Неспособность почки адекватно выводить соль может способствовать развитию так называемой «объемозависимой» АГ с повышенным сердечным выбросом при нормальном уровне периферического сопротивления. При увеличении ОЦК нарастают внутриклеточные концентрации Na и Ca, что, в свою очередь, способствует повышению реактивности гладких мышц сосудистой стенки [44,45].

В современных исследованиях отмечается роль ангиотензина II (АТ II) в повреждении органов в условиях развития АГ. Данный аспект приводит к проявлениям следующих заболеваний: атеросклероз, вазоконстрикция, гипертрофия, фиброз и ремоделирование сосудов и миокарда. Помимо этого, АТ II является причиной развития эндотелиальной дисфункции, усиления протеинурии, гломерулосклероза, снижения скорости клубочковой фильтрации. Отмечается прогрессирование сердечно-сосудистой патологии ввиду воздействия АТ

II. Как известно, АГ – это частное проявление сердечно-сосудистой патологии [46].

Объем клубочковой фильтрации зависит от системного АД, следовательно, от величины кровотока и перфузионного давления, тонуса афферентных и эфферентных артерий клубочка, поэтому величина объема фильтрации прямо пропорциональна значению среднегемодинамического АД [47]. Уровень АД, необходимый для обеспечения нормальной фильтрации у взрослого человека, составляет 90 мм рт. ст. При уменьшении АД уровень фильтрации соответственно снижается, при повышении АД - возрастает в несколько раз. Однако значительной потери воды и солей при этих сдвигах не происходит, поскольку почка перестраивается структурно и функционально на иной режим фильтрации. Такая адаптация способствует избеганию неадекватного диуреза, закрепляя повышенный уровень АД, приводя со временем к рабочей гипертрофии мышечного слоя почечных артерий, утолщению интимы, сморщиванию капилляров клубочка, диффузному склерозу интерстиция и гибели клеток мозгового слоя почки. Последние синтезируют простагландины, являющиеся мощными эндогенными вазодилататорами [19,28].

Среди этиологических факторов развития АГ ученые выделяют психоэмоциональное напряжение, как причину прогрессирования и возникновения болезни [48]. Побудителем к изменению физиологических реакций организма может быть стресс, при этом возникающие реакции могут быть достаточно сильными и способными выступать в качестве повреждающих факторов. Таким образом, несмотря на то, что исследователями доказана роль психоэмоционального напряжения в повышении артериального давления, есть мнение, согласно которому влиянию стресса на повышение АД, и как следствие, развитию АГ, способствуют факторы риска и генетическая предрасположенность к

данному заболеванию [49,50,14]. Отмечается, что при хроническом эмоциональном напряжении в условиях повышения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы происходит сбой регуляции АД на уровне нейрогуморальных организмов [49,51].

Также отмечается, что совокупность некоторого количества прогипертензивных факторов увеличивает угрозу развития АГ. Примером такой связи может служить фактор повышения артериального давления у представителей различных экстренных служб, при этом это связано со спецификой их деятельности, ибо у представителей других профессий повышение АД наблюдается намного реже [52,53].

Среди факторов, оказывающих гипертензивное влияние, отмечают также регулярное физическое напряжение повышенной тяжести, тогда как умеренные физические нагрузки, напротив, выступают в роли антигипертензивного фактора. Однако отмечается, что профессии, побуждающие к гиподинамии, также выступают в качестве факторов риска развития АГ [54]. Тесная связь отмечается при гиподинамии с ожирением и гиперлипидемией, а также нарушении адекватного отношения к углеводам. Согласно исследованиям, умеренная физическая активность является причиной уменьшения концентраций атерогенных фракций липопротеидов и приводит к повышению толерантности к углеводам [55].

Таким образом, можно сделать вывод, что АГ является сложной системой связанных и взаимообуславливаемых гемодинамических, нейрогормональных и метаболических нарушений.

1.2 Роль дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии

В последние десятилетия было проведено большое количество исследований, которые доказывают важное значение эндотелия сосудов в функционировании механизмов регуляции сосудистого гомеостаза. Среди материалов исследований выделяют большое количество проведенных

анализов и экспериментальных работ, связанных с ролью эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии ССЗ, особенно при АГ [1,56]. Признаки ЭД обуславливают атеросклероз, который является причиной выявления ультразвуковых и ангиографических признаков заболеваний, а также визуализации атеросклеротической бляшки [3,57,58].

При нормальном функционировании роль эндотелия выражается в поддержании баланса между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, которые являются причиной выработки факторов воспаления, а также осуществляют продукцию функций пролиферации сосудов, участвующих в ремоделировании сосудов и в процессе тромбообразования [59-61].

Процесс высвобождения разного вида вазоконстрикторов и вазодилататоров отвечает за контроль сосудистого тонуса. Среди вазодилататоров, которые синтезируются в эндотелии, выделяют оксид азота (NO), брадикинин и простаглицлин [62,63]. Отмечают также, что при взаимодействии простаглицлина и NO запускается процесс ингибирования агрегации тромбоцитов [58], при этом происходит стимуляция секреции брадикинина, вследствие которой происходит выход простаглицлина из клеток. Также стоит упомянуть, что простаглицлин является эндотелиальным фактором гиперполяризации, который приводит к расширению сосудов [4].

Состояние эндотелия и сосудистого тонуса регулируется NO эндотелий-зависимой вазодилатацией [64,65,]. Оценка функционирования эндотелия осуществляется таким образом, что уменьшение концентрации NO, который выражается в виде различных нарушений вазодилатации, оценивается как главный патогенетический фактор развития ЭД [66,60,58].

NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина, и регулируется ферментом NO-синтазой (eNOS). Также отмечается, что существует риск увеличения внутриклеточного Ca, что обуславливает

образование комплекса Ca–кальмодулин, который является кофактором, отвечающим за активацию eNOS [5,57,65]. Как правило, такое увеличение может возникнуть под действием ряда медиаторов. Процесс синтеза NO требует участия в этом процессе ряда кофакторов: НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), ФАД (флавинадениндинуклеотид), ФМН (флавинмононуклеотид), (BH4) тетрагидробиоптерин, гем- и кальмодулин. NO функционирует таким образом, что, попадая в гладкомышечные ткани, он становится причиной релаксации этих тканей благодаря активации гуанилатциклазы, что приводит к увеличению концентрации цГМФ (циклического гуанозинмонофосфата), который и обуславливает работу оксида азота [39].

Отмечают определенные вещества, которые выступают в роли аналогов L-аргинина, и являются своего рода антагонистами синтеза NO. К ним относят асимметричный диметиларгинин (ADMA), L-N-монометиларгинин (L-NMMA) и L-нитроаргинина метиловый эфир (L-NAME), [64]. Доказано, что увеличенный уровень ADMA является маркером наличия эндотелиальной дисфункции [67,7,6,68]. Более подробно патогенетическая роль этого вещества будет рассмотрена в разд.1.3 данной главы.

NO не только снижает влияние вазоконстрикторов (АТ II и эндотелин), но также является ингибитором в отношении адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [69,70]. Также отмечается, что оксид азота тормозит окислительную модификацию липопротеинов с низкой плотностью (ЛПНП) [71]. Ингибирование в данном случае выступает в качестве фактора патогенеза атеросклероза и гипертонической болезни [72,73]. Кроме ЛПНП, на окислительный процесс также оказывают влияние иные активные формы кислорода. Так, например, супероксиданион, являясь сам по себе высокотоксичным радикалом, в динамичном темпе инактивирует

NO и уничтожает ВН4, оказывая отрицательное воздействие на синтез оксида азота [74,75].

Таким образом, все эти процессы являются доказательством того, что развитие вазоконстрикции может осуществляться ввиду нарушения синтеза и снижения активности NO. Также к этому приводит и усиление процесса свободнорадикального окисления и прогрессирование атеросклероза [76]. Некоторые авторы объясняют предрасположенность к развитию атеросклероза низким уровнем NO у пациентов с наличием факторов риска этой патологии [73].

В настоящее время существует много исследований на тему коррекции эндотелиальной дисфункции, в которых отмечается, что лечение должно затрагивать проблемы регуляции функции эндотелия и включать в себя назначение таких лекарственных препаратов, как гиполипидемические средства, ингибиторы ангиотензипревращающего фермента (иАПФ), а также антиоксиданты [77]. Научно доказана зависимость снижения уровня холестерина ЛПНП и увеличения показателя эндотелийзависимой вазодилатации, что обосновывает назначение статинов-ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы при лечении [62]. Эффективность статинов выражается не только в способности снижения концентрации холестерина в крови, но также в их плеiotропности, обеспечивающейся за счет стабилизации стенки сосудов [78]. Отмечается, что иАПФ, подобно статинам, оказывают положительное воздействие на коронарное и периферическое кровообращение, ввиду чего снижается концентрация АТ II и повышается уровень брадикинина. Высокая концентрация брадикинина положительно воздействует на процессы фибринолиза, а также приводит к усилению работы антиоксидантной системы всего организма [77].

При эндотелиальной дисфункции требуется не только медикаментозное лечение, так как большую роль необходимо уделять

регуляции уровня глюкозы в крови, которой способствуют сбалансированные, грамотно составленные диеты, а также регулярные физические занятия [65,58]. Однако, несмотря на наличие большого количества исследований касательно коррекции и изучения, а также предотвращения факторов риска эндотелиальной функции, в совокупности все работы оказывается недостаточно емкими для решения данной проблемы.

Таким образом, за последние 10-20 лет было доказано значение ЭД в развитие АГ. При этом важнейшую патогенетическую роль играют изменения уровня NO, способствующие прогрессированию атеросклероза. Поэтому дефицит NO рассматривается в качестве значимого предиктора сердечно-сосудистых событий.

1.3 Асимметричный диметиларгинин как маркер развития сердечно-сосудистой патологии

В наше время выделяют один из общепризнанных маркеров эндотелиальной дисфункции, который рассматривается большинством как асимметричный диметиларгинин [80-83].

Эндогенные метиларгинины представляют собой продукты катаболизма аргинин-содержащих белков [84,85]. ADMA – эндогенный конкурентный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), который синтезируется в результате гидролиза белков, богатых метилированными остатками аргинина (в основном из гистонов). Метилирование аргинина в белках, в свою очередь, катализируется с помощью ферментного белка – протеин-аргинин N-метилтрансферазы (ПАМТ). ПАМТ типа I катализирует синтез ADMA, в то время как ПАМТ II и VII опосредуют образование симметричного диметиларгинина (SDMA). SDMA не обладает ингибирующими свойствами в отношении eNOS [7,86,87,88,89].

Стоит рассмотреть физиологическую концентрацию аргинина в плазме. Так, она равна 50 мкмоль/л, а по некоторым данным варьируется в

диапазоне от 40 до 84 мкмоль/л. При этом концентрация ADMA в плазме равна примерно $0,45 \pm 0,19$ мкмоль/л. Что касается SDMA, то его концентрация в плазме равна 0,7 мкмоль/л (от 0,5 до 0,8 мкмоль/л) [6,90,91,92,93]. Masuda H. et al. (1999) выявили концентрацию ADMA в составе эндотелиальных клеток сонной артерии кролика. Показатель концентрации равен 5 мкмоль/л.

В настоящее время продемонстрирована роль изменений концентрации ADMA как одного из звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [94]. Предполагаемая патофизиологическая роль ADMA подтверждена как в эпидемиологических, так и в экспериментальных исследованиях [95]. Так, у мышей с генетически обусловленным повышением уровня ADMA было отмечено значительное увеличение системного сосудистого сопротивления и артериального давления [96,97], тогда как низкий уровень ADMA сопровождался снижением этих показателей и благоприятно влиял на сосудистый тонус у животных [98,99].

Предполагается, что сочетание высокого уровня ADMA с низкой активностью синтеза и секреции NO может способствовать развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке [100,101,102,103,104], окислению ЛПНП, пролиферации гладкомышечных клеток [105], апоптозу эндотелиальных клеток [106], образованию свободных радикалов [107], адгезии и агрегации тромбоцитов [70]. В экспериментах *in vitro* было показано, что ADMA ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию артерий [7], повышает уровень показателей, характеризующих степень окислительного стресса в эндотелиальных клетках, в частности, усиливает синтез супероксидного анион-радикала эндотелиальными клетками [6].

Вышеописанные молекулярные механизмы, активирующиеся при повышении концентрации ADMA, приводят к развитию различных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, что дало

основания рассматривать уровень ADMA в качестве критерия и фактора риска развития ССЗ, в частности артериальной гипертензии [108,109,110].

Как у взрослых, так и у детей с АГ наблюдается повышенная концентрация ADMA в плазме крови [111]. При этом Vallance P. et al. в 1992 г. было показано, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью артериальная гипертензия развивается значительно чаще на фоне повышенной концентрации ADMA, что было подтверждено и другими авторами [112]. Klima L. et al. (2013) в рамках предпринятой попытки выяснения связи маркеров окислительного стресса с изменениями структуры артериальной стенки у больных АГ, оценивали уровни ряда маркеров, в том числе ADMA в плазме крови таких пациентов. Было обследовано 217 человек (114 женщины, 103 мужчины), средний возраст которых составил $45,5 \pm 16$ лет, часть из которых (153) составили больные АГ. У всех обследуемых были оценены скорость пульсовой волны, толщина комплекса интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий, уровни маркеров окислительного стресса – ADMA и симметричного диметиларгинина (SDMA). Результаты многофакторного анализа показали, что у пациентов с артериальной гипертензией уровень ADMA возрастает с повышением периферического пульсового давления ($p < 0,001$), также концентрация этого маркера связана с большей величиной ТИМ сонных артерий ($p = 0,036$). У нормотензивных обследуемых были найдены ассоциации между ADMA и уровнем центрального пульсового давления ($p = 0,008$). Соотношение уровней SDMA/ADMA коррелировало с расчетной скоростью клубочковой фильтрации как у больных АГ, так и у нормотензивных обследуемых, кроме того, у нормотоников была отмечена связь между соотношением SDMA/ADMA и уровнем мочевой кислоты в крови ($p = 0,046$) [113].

Gopenc A. et al. (2013) изучали содержание в сыворотке крови больных АГ ряда биомаркеров окислительного стресса, в том числе уровни

ADMA, малонового диальдегида (МДА), оксида азота, коэнзима Q10 и других. Было обследовано 18 пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, в контрольную группу были включены 22 здоровых обследуемых.

Установлено значительное увеличение уровня МДА у больных с контролируемой и неконтролируемой АГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно), выявлены также более высокие концентрации ADMA и сниженные коэнзима Q10 у пациентов с неконтролируемой АГ по сравнению с соответствующими значениями у здоровых обследуемых, при этом уровни ADMA у пациентов с неконтролируемой АГ были достоверно выше, чем у больных с контролируемыми проявлениями заболевания ($p < 0,01$). По результатам исследования авторы полагают, что повышенный уровень ADMA и сниженная концентрация коэнзима Q10 у пациентов с неконтролируемой АГ могут свидетельствовать о более высокой выраженности окислительного стресса по сравнению с пациентами с контролируемой гипертонической болезнью.

Целью исследования Poreba R. et al. (2015) была оценка взаимосвязи между уровнем ADMA в плазме крови и развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных с АГ. Кроме того, была предпринята попытка определить независимые факторы риска развития диастолической дисфункции ЛЖ у этих пациентов. Авторы обследовали 106 пациентов с первичной артериальной гипертензией (средний возраст $47,2 \pm 11,8$ лет), которые были разделены на группы: группа 1 – пациенты с наличием признаков диастолической дисфункции ЛЖ ($n=57$) и группа 2 – пациенты без диастолической дисфункции ЛЖ ($n=49$). Было установлено, что у больных эссенциальной гипертензией с признаками диастолической дисфункции ЛЖ средняя концентрация ADMA была значительно выше, а отношение уровня аргинина к ADMA было ниже, чем у пациентов без

признаков диастолической дисфункции ЛЖ. При этом не было выявлено существенных различий средних концентраций симметричного диметиларгинина, аргинина и их соотношения. Проведенный анализ показал, что повышенный уровень ADMA является независимым фактором риска диастолической дисфункции ЛЖ у обследуемых пациентов. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствовали о том, что концентрация ADMA может иметь прогностическое значение в отношении проявления диастолической дисфункции ЛЖ у больных с эссенциальной гипертензией.

Выявлена корреляция между уровнем этого фактора в плазме крови больных и формированием диастолической дисфункции левого желудочка сердца у пациентов с артериальной гипертензией [114].

Полагают, что концентрация ADMA в плазме крови ассоциирована с активностью симпатической нервной системы, в частности у пациентов с хроническим заболеванием почек и артериальной гипертензией, хотя причины такой взаимосвязи не установлены. В связи с этим Grassi G. et al. (2015) выполнили исследование, в рамках которого осуществляли оценку активности симпатической нервной системы, частоты сердечных сокращений, уровней ADMA и симметричного диметиларгинина в плазме крови 14 больных с АГ, которые перенесли двустороннюю почечную денервацию. Уровни ADMA и SDMA и сравнивали с таковыми у больных группы сравнения, длительно (в течение 6 месяцев) получавших гипотензивную терапию. Было установлено, что изменения активности симпатической нервной системы тесно связаны с соответствующими изменениями в плазме уровней ADMA ($r=0,62$, $p=0,02$) и SDMA ($r=0,72$, $p=0,004$). В то же время в группе сравнения такие корреляции выявлены не были.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что у пациентов с резистентной АГ изменения симпатической активности после

почечной денервации были ассоциированы с одновременным изменением уровней в плазме как ADMA, так и SDMA. По мнению авторов, полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что симпатическая нервная система играет важную роль в модуляции циркулирующих уровней этих маркеров при АГ.

Продемонстрировано, что повышение концентрации ADMA приводит к снижению диастолической функции эндотелия за счет ингибирования активности eNOS [115].

Установлено, что повышенная сывороточная концентрация ADMA обнаруживается и при других ССЗ. Показано, что у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей концентрация ADMA коррелирует с тяжестью заболевания, определяемой по пройденному расстоянию до возникновения симптомов перемежающейся хромоты [116].

В ходе масштабного многоцентрового исследования «CARDIAC» (Coronary Artery Risk Determination Investigating the Influence of ADMA Concentration) было показано, что концентрация ADMA в крови пациентов растет с увеличением количества классических факторов риска развития ишемической болезни сердца. В рамках этого исследования продемонстрировано, что повышение концентрации ADMA в крови на 1 мкмоль/л приводило к двукратному увеличению риска развития проявлений ишемической болезни [117,118,119].

Установлено, что концентрация ADMA коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии [120,121,122] и поток-опосредованной дилатацией [123,124,125].

Имеются данные об увеличении концентрации ADMA при сердечной недостаточности, при этом выдвинуто предположение, что это вещество способно оказывать влияние на сердечный ритм и систолическую функцию левого желудочка [126].

Frobert O. et al. (2008) показали, что уровень ADMA можно рассматривать в качестве независимого фактора риска проявлений ИБС у пациентов, которым была выполнена чрескожная коронарная ангиопластика. Кроме того, показано, что концентрация ADMA в крови может увеличиваться вследствие инсулинезависимого сахарного диабета и инсулинорезистентности [127,128,129,130], при увеличении концентрации триглицеридов [131], а также уровня общего холестерина [132,101], гомоцистеина [133,134,135,91], у детей с врожденными пороками сердца и легочной гипертензией [136], а также у пациентов с сосудистой деменцией [137,138].

Отмечается, что уровень ADMA в составе плазмы крови наблюдается также при инфаркте миокарда. При этом, в некоторых исследовательских трудах выявлена взаимосвязь частоты летального исхода по причине инфаркта миокарда в случаях, где наблюдается увеличение уровня ADMA, вне зависимости от наличия у пациента других факторов риска [139,140,141,142].

Meinitzer A. et al. (2007) провели анализ работы масштабного исследования The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study, согласно которому в течении 5,5 лет изучали влияние концентрации ADMA плазме крови больных ИБС, и выявили связь его содержания со смертностью от сердечно-сосудистых событий. При этом не имело значения наличие традиционных факторов риска у данных пациентов. Также Leong T. et al. (2008) проводили в течение 2 лет клиническое исследование, которое подтвердило связь повышенной концентрации данного вещества, отмечающейся у больных с АГ и ИБС с увеличением частоты инсультов и инфарктов миокарда. Результаты исследования также были подтверждены другими проведенными экспериментами [143,144].

Bae S. et al. (2005) провели исследование, которое доказывает факт уменьшения концентрации ADMA в плазме крови у больных, у которых

наблюдался острый коронарный синдром по окончании 14-дневной стандартной терапии. Также в результате лечения с назначением бета-блокаторов, аспирина, блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ было достигнуто понижение уровня ADMA у больных с ИБС [145]. Отмечается, что такой эффект также наблюдается в результате проведения чрескожной баллонной ангиопластики [146]. Многие ученые подтверждают тот факт, что при медикаментозном лечении данной категории пациентов, а также больных с реваскуляризацией миокарда, наблюдается положительная динамика их клинического состояния, в результате которой достигается уменьшение концентрации ADMA в плазме крови.

Willeit P. et al. (2015) выполнили мета-анализ существующих публикаций, посвященных определению уровня ADMA и SDMA у пациентов с ССЗ. Авторами были проанализированы данные 22 проспективных когортных исследований, проведенных в 9 странах, с включением 20 тыс. пациентов, с целью оценки достоверности и стабильности связи уровня ADMA и SDMA в крови с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Было установлено, что для пациентов, у которых концентрация ADMA в крови была повышенной, риск развития ССЗ был на 40% выше, чем у обследуемых со сниженной концентрацией ADMA. Это положение было справедливо как в отношении обследованных лиц с наличием в анамнезе ССЗ, так и для обследуемых, у которых ранее не отмечалось признаков сердечно-сосудистой патологии. В то же время значимой связи между концентрацией SDMA и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний установить не удалось.

По результатам Фрамингемского исследования повышенный уровень ADMA оказался связан с более высоким риском обнаружения признаков «немного» инфаркта мозга по данным магнитно-резонансной

томографии [138]. Кроме того, результаты рандомизированных контролируемых исследований указывают на то, что определенный уровень концентрации L-аргинина связан со снижением уровня АД [147] и способствует восстановлению функции эндотелия [148].

Несмотря на структурное сходство с ADMA, метаболизм и функции SDMA имеют ряд существенных отличий, чем отчасти объясняются противоречивые результаты исследований. Для SDMA характерен крайне слабый ингибирующий эффект в отношении NO-синтазы (либо отсутствие такого эффекта) [149]. В то время как более 80% циркулирующего ADMA выводится путем ферментативного расщепления с помощью фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы (DDAH), который обнаружен в различных сегментах нефрона почки [150], SDMA в основном фильтруется почками в неизмененном виде [151].

Мета-анализ 18 исследований показал, что существует сильная корреляция уровня SDMA в крови и скорости клубочковой фильтрации, следовательно, SDMA может выступать в качестве эндогенного маркера нарушений почечной функции [152]. Возможно, отсутствие значимой связи уровня SDMA с ССЗ по результатам данного обзора обусловлено низкой статистической мощностью, поскольку данные для SDMA были доступны только в небольшом количестве исследований.

Следует отметить, что до настоящего времени неясно, имеется ли прямая взаимосвязь между концентрацией ADMA и клиническим эффектом терапии. Хотя исследователями отмечается взаимосвязь между уровнем концентрации ADMA и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, все же ученые указывают, что такая зависимость не может быть неоспоримым доказательством влияния ADMA на развитие такого рода болезней [153,72,68]. Увеличение концентрации ADMA может представлять собой следствие, но не причину развития ССЗ.

Рассматривается несколько гипотез патогенетической роли ADMA крови при ССЗ. Предполагают, что факторы риска этих заболеваний могут способствовать увеличению концентрации ADMA за счет нескольких механизмов:

- уменьшение активного воздействия ДДАГ, которое обуславливает нарушение гидролиза ADMA;
- увеличение интенсивности процесса метилирования аргиновых остатков, которые являются составляющей структуры белков;
- запуск процесса протеолиза метилированных белков, который влечет за собой увеличение синтеза продукции ADMA;
- уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вследствие чего происходит снижение экскреции ADMA [154,122].

В экспериментах показано, что увеличению уровня ADMA в крови способствуют нарушения функции почек, подтверждением чего является повышенная концентрация этого вещества при гипергомоцистеинемии [155], а также при снижении скорости клубочковой фильтрации [156]. В качестве других потенциальных механизмов повышения уровня ADMA рассматривают снижение активности фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы- 2 наряду с увеличением образования ADMA при усилении метилирования белков и активации протеолиза.

Таким образом, можно сделать вывод, что изученные экспериментальные данные являются доказательством того, что разрушение ADMA происходит вследствие гиперэкспрессии ферментов, а это, в свою очередь, обуславливает снижение его концентрации в крови. Данные знания помогут в выстраивании терапии для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции. Также отмечается, что на практике данные исследования должны подтверждаться положительными результатами, которые лягут в основу оценки прогностической эффективности воздействия с целью снижения уровня ADMA в крови.

Изучение взаимосвязи между ADMA и различными медикаментозными препаратами, которые назначаются при лечении ССЗ, выявляют факт того, что некоторые препараты влияют на увеличение образования NO, и таким образом, могут улучшить механизм функционирования эндотелия у этих пациентов. В ходе исследований были выявлены случаи, когда применение ингибиторов АПФ [157], блокаторов АРА II и пероральных гипогликемических препаратов приводили к снижению содержания ADMA в плазме крови [158]. Этот процесс, однако, сопровождался заметным уменьшением уровня ADMA вплоть до -30%, что в сравнении и его исходным уровнем является достаточным для оказания влияния на работу сосудистых функций [159]. Проблема отмечается в том, что данные функции обнаружены и описаны, однако механизм такого влияния не рассмотрен детально и считается неизученным.

Многочисленные исследования, однако, не способствовали изучению влияния статинов на уровень содержания ADMA в плазме крови пациентов с ССЗ, хотя в ходе работы выявлялось заметное улучшение работы эндотелиальной функции вследствие использования вышеперечисленных лекарственных препаратов [160,161,162]. Рассмотрение влияния правастатина и симвастатина показало, что их применение приводит к улучшению сосудистого тонуса у больных, у которых отмечается низкая концентрация ADMA. В то же время у пациентов с повышенным уровнем ADMA наблюдается склонность к резистентной реакции на работу статинов [163,164].

Можно сделать вывод, что исследования, проведенные к настоящему времени, позволяют определить функцию ADMA. Так, ADMA является особым маркером риска ССЗ. Он связан с совокупностью болезней и патологических состояний, которые обусловлены нарушением механизмов работы продукции NO. Исследования подтверждают связь концентрации

уровня ADMA в плазме крови и развитие ЭД, а также повышение риска ССЗ. Однако несмотря на это, отмечается необходимость в продолжении исследований влияния роли ADMA в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования такого характера должны быть как клиническими, так и экспериментальными, и включать в себя рассмотрение таких вопросов, как связь ADMA с осуществлением медикаментозного лечения и оценка эффективности терапии ССЗ.

1.4 Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в изучении сдвигов микроциркуляции

Оценка нарушений микроциркуляции (МЦ) и функции эндотелия представляет собой одну из важнейших проблем медицинской диагностики. К настоящему времени имеется большой объем информации об изменениях МЦ при АГ, сахарном диабете, венозной недостаточности и других заболеваниях. [167,168,169].

По определению, микроциркуляция представляет собой кровоток через систему мелких сосудов в органе и ткани, доставляющий питательные вещества к клеткам, а также утилизирующий продукты обмена, в результате постоянного потока крови, соответствующего потребностям тканей [170].

В системе микроциркуляции выделяют следующие регулируемые параметры:

- уровень объемного кровотока, который зависит от скорости кровотока в капиллярах и обуславливается прекапиллярным сопротивлением;
- гидростатическое давление, определение которого зависит от пре- и посткапиллярного сопротивления при их взаимосвязи;
- площадь обменной поверхности сосудов, значение которой зависит от капилляров, которые включены в кровоток;

– реактивность эндотелия, которая регулируется состоянием эндотелиоцитов [171,172].

Особенность капилляров отмечается в отсутствии в их структуре стенки гладкомышечных клеток, за счет чего отмечается отсутствие активной вазоконстрикции. А.Крог (Крог А., 1927) выявил, что капилляры имеют способность сокращаться и расширяться, что обуславливает у них наличие собственного тонуса и независимость от реакций, происходящих в артериолах. Идентичная позиция имеется у многих исследователей. Например, Zwieback (1937) описывал в своих трудах, что диаметр капилляров является константой и не зависит от динамики кровотока в микроциркулярном русле.

В наше время выявлено много способов изучения состояния микрокровотока, среди которых основными являются биомикроскопия, плетизмография, методы радиоактивного очищения, ультразвуковая доплерография, транскутанное измерение напряжения кислорода и углекислого газа в тканях, неинвазивная оценка поток-зависимой вазодилатации (flow-mediated vasodilation, FMD), лазерная доплеровская флоуметрия.

Одним из неинвазивных методов диагностики ЭД является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), которая выражается в оптическом зондировании тканей и анализа сигнала, которые находят отражение от эритроцитов, являющихся составляющей кровотока в микрососудах [173,174,175]. Данный метод обуславливается измерением перфузии ткани кровью при помощи осуществления зондирования ткани изучением гелий-неонового лазера ($\lambda=632,8$ нм). При этом происходит регистрация излучения, которое отражается от подвижных и неподвижных тканевых компонентов [176,177]. В случае отражения ткани от неподвижных структурных элементов не происходит смены частоты, однако для отраженного от подвижных компонентов (в частности эритроцитов)

лазерного излучения наблюдается процесс доплеровского смещения частоты, которое отличается от зондирующей частоты сигнала тем, что предоставляет возможность оценки скорости движения эритроцитов в объеме ткани [178,179].

Во время ЛДФ происходит выработка сигнала, который отвечает за изменение потока крови в зондируемом объеме, равного $1,5 \text{ мм}^3$ за единицу времени [180, 181,182]. Наряду с этим наблюдается зависимость слоя, подвергающегося зондированию, от типа ткани. На основе этой зависимости могут проявляться такие элементы МЦ русла, как артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, венулы, а также артериоло-венулярные анастомозы.

Стоит отметить, что благодаря прибору можно осуществить оценку флоуметрии, которая будет выражена в виде сигнала. Его амплитуда будет пропорциональна скорости и количеству эритроцитов. Эти данные способствуют оценке состояния микроциркуляции крови на основе данных анализа изменений перфузии, выраженных в виде ЛДФ-граммы [183,33].

Метод лазерной доплеровской флоуметрии, впервые был предложен Штерном (Stern M.D., 1975). Согласно его модели, метод ЛДФ не предполагал ограничений в рамках тестируемой области в связи с мобильностью световодного зонда, которая обуславливается его возможностью прикрепления практически к любому участку кожи.

Выделяют также еще одну характерную черту ЛДФ, согласно которой существует возможность проведения большого количества измерений, а также их регистрации и обработки в условиях реальных временных масштабов. Эта характеристика была определены в 1998 г. В.И.Козловым и основывалась на возможности проведения мониторинговых исследований и анализа всей совокупности ритмических процессов, проходящих в микрососудах. Так, среди таких процессов выделяют как пульсовые, так и метаболически, проходящие в

поверхностных слоях кожи, а также на слизистых оболочках и поверхностных отделах различных органов при оперативных вмешательствах. Помимо этого, также существуют разного вида функциональные тесты: локальная ишемия, охлаждение, нагревание и т.д. Использование этих тестов в совокупности с методом ЛДФ открывает возможности изучения влияния факторов воздействия на периферическую микрогемодинамику наряду с выявлением приспособительных запасов МЦ.

Интенсивность кровотока в микроциркулярном русле обуславливается возникновением колебаний, которые характеризуют состояние систем, осуществляющих регуляцию его уровня. При этом отмечается, что ритмическая структура колебаний периферического кровотока находит отражение различных систем организма, которые оказывают на него непосредственное влияние. К таким системам относят сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную и другие [184,185]. Учитывается также временная динамичность кровотока, которая зависит от жизнедеятельности тканей. Это обуславливает отсутствие, или, напротив, возникновение различных колебаний, выводимых на ЛДФ-грамме [186,187].

В свою очередь состояние этих механизмов МЦ может быть охарактеризовано с помощью нормированных показателей ритмических составляющих флуксуций. При определении активных факторов контроля микроциркуляции отбираются те, которые способны регулировать поток крови при помощи влияния на мышечный компонент стенок сосуда. Выделяют эндотелиальный и миогенный факторы контроля МЦ, а также нейрогенные механизмы, связанные с регуляцией просвета сосудов [188]. Для диагностики нарушений работы МЦ используют метод сравнительного анализа состояния активных, а также дыхательных и пульсовых (пассивных) механизмов осуществления регуляции кровотока.

К примеру, это может определяться доминированием активного механизма над пассивным, либо наоборот [189].

Значение анализа амплитудно-частотного спектра выделяется в возможности осуществления оценки вклада каждого звена микроциркулярного русла в условиях их изоляции и оценки их участия в модуляции кровотока на уровне микрососудов. Также метод ЛДФ может использоваться в анализе колебаний кровотока и оценивании значимости влияния миогенных, нейрогенных и эндотелиальных компонентов тонуса микрососудов [190].

Следует учитывать тот факт, что расстройства микроциркуляции не проявляются в состоянии покоя, поэтому для проведения работы по выявлению латентных нарушений МЦ важно выполнять функциональные пробы, которые классифицируют на констрикторные и дилататорные. К констрикторным пробам относят дыхательную пробу, пробу с венозной окклюзией и постуральную. Дилататорные пробы представлены тепловой пробой, электростимуляционной и пробой с артериальной окклюзией [190].

Наиболее часто используемыми функциональными пробами при ЛДФ являются: дыхательная, постуральная (ортостатическая), холодовая, тепловая, фармакологическая (ионофоретическая), электростимуляционная, окклюзионная.

Использование метода ЛДФ находит применения при необходимости осуществления оценки состояния и функционирования МЦР в состоянии нормы, а также при наличии каких-либо патологий. В настоящее время метод ЛДФ распространен в сфере диагностики микроциркулярных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [191,192], ХОБЛ, и сахарным диабетом [193]. Также ЛДФ активно используется при выборе стратегии лечения в случаях повреждения периферических нервов, контроле за кровоснабжением тканей в раневой зоне, а также после

реконструктивных операций. Значение аппаратного тестирования микроциркулярных расстройств в клинической практике заключается в возможности организовывать диагностический процесс и выявлять ранние проявления вышеперечисленных патологий, а в последствии проводить оценку и на основе полученных результатов выбирать эффективную тактику медикаментозного лечения.

1.5 Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для изучения нарушений в системе микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией

Патологические изменения микроциркулярного русла значительно влияют на процесс формирования и динамику таких заболеваний, как АГ, метаболический синдром, мультифокальные атеросклеротические поражения сосудов и хроническая ишемическая болезнь сердца. Различные исследования микрогемодициркуляции основываются на принципах поэтапности. Исследования данной области являются перспективными и значимыми, так как они предоставляют возможность освоения новых детальнейших аспектов генеза различных симптомов болезней и способствуют выстраиванию эффективного подхода к медикаментозной терапии [194]. При изучении метода ЛДФ на практике было выявлено, что пациенты с АГ имеют именно сдвиги в микроциркуляторном русле выступают в качестве основного фактора, способствующего увеличению периферического сосудистого сопротивления [195,196,197].

Особенность гемодинамики при АГ заключается в увеличении общего периферического сосудистого сопротивления, вследствие возрастания тонуса резистивных сосудов, возникающего в связи с расстройствами его нейрогуморальной регуляции. В понятие «резистивные сосуды» входят артериолы и вены, расположение которых базируется в пре- и посткапиллярных областях сосудистого русла, которые отвечают за обеспечение регулярного кровоснабжения органов и тканей. Стоит

отметить, что в покое сопротивление в венозном русле в 5-6 раз меньше, чем сопротивление артериол потоку крови. Эта функция формирует общее периферическое сосудистое сопротивление и участвует в обеспечении регионарного распределения сердечного выброса и формировании среднего гидростатического давления в капиллярной сети. Прекапиллярные сфинктеры не принимают участия в регуляции сосудистого сопротивления, но массовое закрытие последних увеличивает его. Таким образом, в капиллярах и прекапиллярных сфинктерах формируется приближенное к постоянному перфузионное давление, а физические и метаболические процессы обеспечивают адекватный кровоток в тканях и органах. [198].

Патологические изменения резистивных сосудов сопровождается, главным образом, значительными отклонениями величин АД. Увеличенный тонус сосудов, обусловленный повышенной симпатoadреналовой активностью наблюдается в 15-25% случаев АГ. Длительные центрогенные вазоспазмы, преимущественно артериол, в результате которых в дальнейшем формируются вторичные патологические изменения в сосудах, включаются в патогенез РААС по принципу порочного круга [192].

Ключевой факт в патогенезе АГ представлен реактивной функциональной и структурной перестройкой сосудистой стенки [199]. Несмотря на то, что ремоделирование сосудов имеет вторичный и адаптивный характер к повышению артериального давления с целью ограничения локальной перфузии в соответствующих органах и тканях, скорость перестройки может быть ускорена при наследственно-генетической предрасположенности. Механизмов, ответственных за расстройства микроциркуляции при АГ выделяют несколько:

- rareфикация;
- ремоделирование стенки сосудов;

- изменение регуляции сосудистого тонуса, с преобладанием констрикции;

- нарушение реологических свойств крови [192].

Вышеперечисленные структурно-функциональные изменения микроциркуляторного русла взаимосвязаны и имеют место у пациентов с АГ параллельно. Уменьшение плотности капиллярной сети микроциркуляторном русле и изменение структуры мелких сосудов, сопровождающие течение АГ, приводят к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а также к неадекватному проявлению перфузии органов и тканей. Процесс протекания заболевания зависит от расстройств в системе МЦ сердца, а также головного мозга и почек [200]. Многочисленные исследования подтверждают снижение плотности капиллярной сети, которое наблюдается при развитии АГ. Доказательство данного факта осуществлялось исследователями на основе экспериментов, проведенных на животных, а также на изучении различных процессов, сопровождающих МЦ у людей. Впервые термин «рарефикация» был изучен и упомянут в исследованиях Ruedemann A.D., а в последствии представлен в работах Lack A., Adolph W. Это произошло более шестидесяти лет назад при описании результатов исследования конъюнктивы глаза. Grasser в начале 1990-х годов впервые опубликовал свои наблюдения по рарефикации капиллярного русла кожи тыльной стороны пальца. Prasad A. et.al. в 1994 г. с помощью капилляроскопии с флюоресцеинангиографией, проводимой на коже предплечья, также обнаружил у пациентов с артериальной гипертензией снижение плотности капилляров.

По данным исследований, проведенных в России (В.И.Козлов, 2000) применение ЛДФ показало, что у больных с АГ в 91% случаев отмечено снижение ЛДФ сигнала и уровня активных вазомоций по сравнению со

здоровыми людьми. Авторы отмечают, что показатели находятся в прямой зависимости от тяжести АГ.

Исследователь А.А.Федорович (2014) провел комплексный анализ процессов микроциркуляции в коже путем применения ЛФД и осуществления вейвлет-анализа осцилляций кровотока. Работа проводилась с 90 больными АГ, возраст которых был в пределах 26-69 лет. Пациенты были объединены в 3 экспериментальные группы. Контрольная группа была представлена 32 здоровыми людьми с оптимальным уровнем артериального давления. У еще 32 испытуемых была выявлена АГ I степени, а 26 пациентов имели АГ II ст. Оценка состояния «активных» тонусформирующих (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) и «пассивных» (венулярный, кардиальный) звеньев модуляции микрокровотока анализировалась путем измерения амплитудно-частотного спектра ЛФД-грамм в условиях вейвлет-преобразования. Ученым было выявлено, что ранние стадии АГ характеризовались нормальным состоянием тонуса активных формирующих звеньев модуляции микрокровотока. Констрикторная активность микрососудов также не была модифицирована, а способность артериол к дилатации не была изменена. Однако при этом наблюдалось снижение дилататорного запаса, которое уменьшалось при прогрессировании патологии. В исследовании было отмечено главное нарушение в системе микроциркуляции у пациентов, страдающих АГ. Оно выражалось в нарушении работы системы оттока крови от капиллярного русла, которое характеризовалось увеличением состояния застоя в процессе усугубления симптомов заболевания и выражалось в увеличении амплитуды пассивного фактора модуляции кровотока [201].

В исследовании Абрамович С.Г. и соавт., (2010) с помощью ЛДФ определены показатели микроциркуляции у здоровых людей и у пациентов с АГ. Данная работа отчетливо выявила что, у больных АГ на фоне роста

пассивных (пульсовой и дыхательной) механизмов контроля перфузии, формирующих продольные колебания кровотока и выражающиеся в изменении объема крови в сосуде, происходит снижение функционирования активных (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный) механизмов. Главным образом это отразилось на амплитуде пульсовой волны, величина которой оказалась достоверно выше аналогичного показателя здоровых людей более чем на 60,0 %. Амплитуда пульсовой волны – это параметр, который меняется по ходу изменения состояния тонуса резистивных сосудов. Возрастание амплитуды пульсовой волны прямо пропорционально увеличению притока крови в микроциркуляторное звено кровеносной системы. Аналогичные изменения выявляются у пожилых больных в связи со снижением эластичности стенки сосудов, а также у пациентов с АГ. [195] Также, следует подчеркнуть, что в ходе данной работы не были установлены различия состояния тканевого кровотока у больных с контролируемой и неконтролируемой формой АГ. Также не оценивалось структурно-функциональное состояние сосудов мышечно-эластического типа, что помогло бы оценить понимание полной картины изменений в микро- и макроциркуляторном русле при различных формах течения АГ.

В работе Давыдкина И.Л. и соавт. (2014) было проведено обследование, включавшее 60 больных АГ и гипертоническими кризами (ГК), при этом авторы изучали показатели микроциркуляции. Было выявлено, что у пациентов с осложненными гипертоническими кризами показатель микроциркуляции ПМ был на 15,1% ниже по сравнению с контрольной группой, которую составили пациенты без ГК. Также было обнаружено, что величина нормированных амплитуд активных миогенных колебаний микрокровотока у больных с осложненными ГК оказались на 26% ниже по сравнению с пациентами с неосложненными ГК и 8,6% ниже по сравнению с пациентами группы контроля. Авторы полагают, что

выявленные изменения МЦ способствуют увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий у больных АГ, что является важным в условиях приёмного отделения при оказании экстренной помощи, а также в решении вопроса о показаниях к госпитализации и дифференцированном подборе лекарственных средств. Однако, в данном исследовании не проанализировано состояние сосудов мышечно-эластического типа и состояние микроциркуляции, а также влияние АДМА на регионарное кровообращение у пациентов с неконтролируемой и контролируемой формой АГ[171].

Александрова О.М. (2008) провела исследование, которое заключалось в оценивании функций кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у людей с АГ. Для исследования были отобраны 120 больных, имеющих АГ I-II стадии. Возраст испытуемых составлял $54,6 \pm 4,5$ лет, а заболевание у пациентов протекало на протяжении $8,2 \pm 1,5$ лет. В контрольную группу вошли здоровые люди в количестве 28 человек, которые были сопоставлены по полу и возрасту. В ходе исследования был проведен анализ амплитудно-частотного спектра у пациентов с АГ, который показал весомые изменения активных медленных колебаний, пассивных пульсовых и дыхательных колебаний микрокровотока. Также, в отличие от контрольной группы, у испытуемых с АГ было выявлено уменьшение частоты медленных активных колебаний. Такой спад является следствием патологических изменений в микрососудах, которые становятся причиной снижения способности прекапиллярных сфинктеров к сокращению. Важным аспектом является тот факт, что проведенное исследование было осуществлено с целью изучения особенностей микрокровотока у пациентов с АГ, и для выявления разницы между их состоянием, и состоянием здоровой группы. Таким образом, исследование не предполагало изучение зависимости ремоделирования сосудов микроциркуляторного ложа от специфического

эндогенного ингибитора синтазы оксида азота (ADMA) у пациентов с неконтролируемой и контролируемой формой АГ [198].

Таким образом, в клинической практике актуальной является оценка состояния МЦ у пациентов с АГ. При этом большинство авторов полагают, что метод ЛДФ может быть использован для оптимизации прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий, а также дифференцированной фармакотерапии, определения порядка госпитализации пациентов [202]. Учитывая фундаментальную роль МЦ в жизнедеятельности организма, ее характеристики могут быть использованы в качестве одного из критериев выделения группы больных с повышенным риском развития осложнений [203]. Показатели МЦ, полученные с использованием метода ЛДФ могут служить дифференциально-диагностическими критериям в подборе дифференцированной терапии больным АГ.

* * *

Можно сделать вывод, что анализ теоретической литературы позволил выявить основную причину заболеваемости с последующей временной утратой трудоспособности, которая заключается в выявлении осложнений гипертонической болезни. Таким образом, АГ является причиной инвалидности и ранней смертности населения в нашей стране. Увеличение уровня артериального давления является одним из факторов риска осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях, среди которых выделяют стенокардии напряжения, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и хроническую сердечную недостаточность. Вследствие важности изучения ССЗ и факторов риска данных патологий, многие исследователи уделяют большое внимание ранней диагностике АГ и оценке прогноза заболевания. Разработка новых подходов лечения и

диагностики АГ, а также апробация результатов исследования на практике помогают осуществлять профилактику заболевания кровеносной системы.

В этой связи ряд представляется перспективным изучение взаимосвязи между риском развития осложнений АГ и плазматической концентрацией ADMA. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о наличии прямой статистически значимой связи между концентрацией ADMA и различными проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний у широкого спектра пациентов. Однако для уточнения и систематизации полученных результатов необходимо проведение дальнейших, в том числе интервенционных исследований, направленных на подтверждение выявленных причинно-следственных связей различных ADMA-ассоциированных сигнальных путей с развитием эндотелиальной дисфункции.

В наше время наблюдается ситуация, согласно которой на стадии изучения находятся механизмы развития дисфункции эндотелия. Основной упор делается на проведение терапии, которая способствует положительному влиянию на эндотелий - статины, ингибиторы АПФ и различного рода антиоксиданты. При этом данные препараты считаются самыми действенными и больше всего попадают во внимание исследователей. Однако, количество и успешность проведенных исследований не гарантируют решение всех вопросов, так как проблемы прогнозирования, профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции все еще считаются открытыми.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проведения исследований, направленных на уточнение диагностической и патогенетической роли асимметричного диметиларгинина как важнейшего маркера развития эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедре факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России на базе ГУЗ УКБ №4.

Для проведения исследования в работу были привлечены пациенты в возрасте старше 18 лет. Критерием их включения в работу было наличие у них эссенциальной АГ. Перед началом работы всеми участниками было дано согласие на проведение исследования и были проинформированы о его проведении. Регламентировалось исследование Хельсинкской декларации о правах человека. Все больные подписали добровольное согласие на участие.

Критериями исключения из исследования являлось наличие у пациентов симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, сахарного диабета и прочих эндокринных заболеваний, хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле СКД-ЕРІ) <45 мл/мин/1,73 м², стеноз брахиоцефальных артерий (БЦА) по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) $>50\%$, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые сопутствующие инфекционные заболевания, клинические состояния, которые свидетельствовали бы о III стадии АГ, как перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторная ишемическая атака (ТИА), инфаркт миокарда (ИМ), клиника стенокардии, кровоизлияние в сетчатку, а также пациенты, имеющие клапанные пороки сердца, болезнь Рейно и васкулиты.

Все включенные пациенты после подписания добровольного информированного согласия были разделены на 2 группы. Первая группа включала в себя 88 пациентов с неконтролируемой АГ (НАГ), вторую группу составили 46 пациентов с контролируемой АГ (КАГ). Пациенты в

обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту, длительности АГ, распространенности курения и ряду биохимических показателей (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Характеристика обследованных групп

Показатель	НАГ	КАГ	P
	n=88	n=46	
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
Возраст	60,0[52,0-66,0]	59,0 [51,0-65,0]	0,47
Пол, муж/жен, %	38,64/61,36	41,31/58,69	0,93
Среднесуточное систолическое АД,мм рт.ст.	155 [152,5-161,0]	122,5 [115,5-127,0]	<0,001
Среднесуточное диастолическое АД,мм рт.ст.	97 [92,5-98,8]	75,0 [72,2-83,0]	<0,001
Степени АГ, 1/2/3, %	7,95/23,86/68,18	13,04/19,56/67,4	>0,05
Длительность АГ	11,0[4,0-20,0]	11,0 [4,0-19,0]	0,742
Курение, да/в прошлом/никогда, %	47,75/19,3/32,95	50/19,57/30,43	0,112
ИМТ, кг/м ²	29,15[26,4-32,35]	29 [25,9-30,8]	0,291
Ожирение, %	43,2	32,6	0,038
Общий холестерин, ммоль/л	5,34[4,6-6,1]	5,46 [5,05-6,1]	0,241
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,045[2,3-3,81]	3,30 [2,28-3,87]	0,837
Триглицериды, ммоль/л	1,52[1,14-2,05]	1,58 [1,10-2,24]	0,73
Глюкоза, ммоль/л	5,52[5,24-5,90]	5,26 [5,08-5,87]	0,328
Креатинин, мкмоль/л	83,9[72,2-91,0]	88,7[70,4-97,7]	0,275
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,7[60,8-84,3]	72,2 [52,5-87,9]	0,372

Анализ распределения пациентов по полу показал отсутствие различий в двух группах. Так, в группе больных с НАГ было 34 мужчины (38,63%) и 54 женщины (61,36%), тогда как в группе КАГ было 19 мужчин (41,3%) и 27 женщин (58,69).

Медиана возраста пациентов в группе НАГ составила 60,0 [52,0-66,0] лет, в группе КАГ - 59,0 [51,0-65,0] лет. Длительность АГ в группе I составила 11,0 [4,0-20,0] лет, в группе КАГ была такой же - 11,0 [4,0-19,0] лет.

В группе больных с НАГ доля курящих пациентов составила 47,75% (42 пациента), в группе КАГ относительное количество таких больных было почти аналогичным – 50% (23 пациента), при этом значимых межгрупповых различий по данному показателю выявлено не было.

При анализе анамнестических данных о курении было выявлено, что в группе I доля пациентов, куривших в прошлом, составила 19,3% (17 больных), 32,95% пациентов группы (29 больных) не курили никогда.

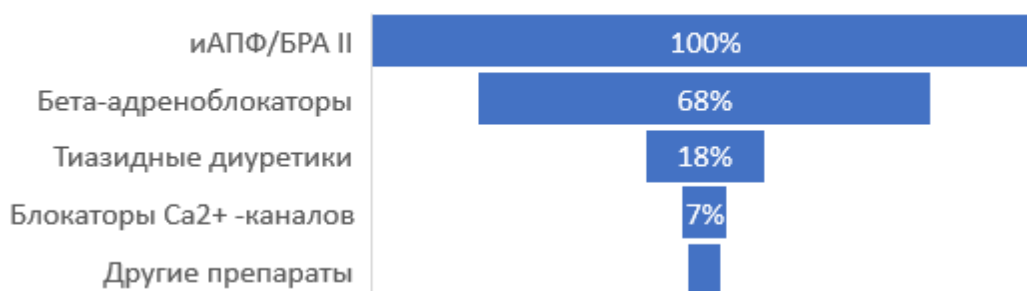
В группе II на долю курильщиков в прошлом пришлось 19,57% (9 больных), а относительное количество пациентов, никогда не куривших, составило 30,43% (14 больных). Статистически значимых различий между группами по наличию курения в анамнезе обнаружено не было.

Сравнение клинических проявлений заболевания у больных с неконтролируемым течением АГ и КАГ показало, что более чем у половины пациентов с НАГ при повышении АД проявлялись церебральные симптомы (головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, ухудшение памяти и концентрации внимания) - доля таких больных составила 53,4% (47 пациентов). Кардиальные симптомы (боль в области сердца, учащенное сердцебиение) возникали у 4,54% больных (4 пациента). В 42% случаев (37 пациентов) эпизоды повышения АД протекали бессимптомно. В группе КАГ у 16 больных (34,78%)

наблюдалась церебральная симптоматика, в 13,04% случаев (у 6 пациентов) – кардиальная, в 52,17% случаев (у 24 пациентов) – течение заболевания было бессимптомным. Сравнение показало, что частота проявлений различных симптомов на фоне повышения АД в группах пациентов с НАГ и КАГ была сопоставима.

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 2. Основанием установления диагноза АГ являлись жалобы, сбор анамнестических данных, результаты физикального обследования и лабораторно-инструментальных методов в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, ESC 2016. Группу КАГ составили лица со стабильной антигипертензивной терапией, достигнутыми целевыми уровнями АД (ESC/EHS, 2016 г.) [204], отсутствием гипертонических кризов в течение последнего года и набравшие по результатам теста Мориски-Грина ≥ 3 баллов. Все пациенты этой группы получали антигипертензивную терапию, в том числе в виде монотерапии 23,9%, комбинированной двухкомпонентной терапии 58,7%, трехкомпонентной – 10,9%, четырехкомпонентной – 6,5%: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II в 100%, селективные бета-адреноблокаторы – в 68%, тиазидные/тиазидоподобные диуретики – в 18%, антагонисты кальция – в 7%, другие препараты – в 5 %. (рис.1)



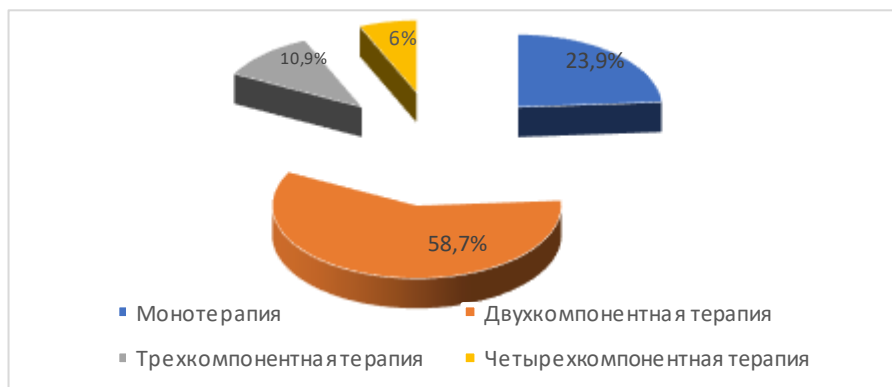


Рис.1 Антигипертензивная терапия пациентов с КАГ.

К НАГ были отнесены пациенты, у которых целевые цифры АД не были достигнуты, вследствие отсутствия постоянной антигипертензивной терапии и эпизодического приема препаратов «по требованию» при случаях самостоятельной регистрации повышенных значений АД (как правило выше 160/90 мм рт ст), а также с наличием в анамнезе гипертонических кризов в течение последнего года и количеством баллов по результатам теста Мориски-Грина ≤ 2 баллов.

Проводилось физикальное и общеклиническое исследования. Оценка толщины КИМ и выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях выполнялась с помощью ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) на аппарате LOGIQF6 (GEHealthcare, США). Суточное мониторирование АД проводилось с помощью прибора VPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) по стандартной методике. Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам выполнялась объемная компьютерная осцилометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия) по стандартной методике. С целью оценки параметров микроциркуляции эндотелиальной функции использовался метод лазерной доплерфлоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАКК-02, НПП «Лазма», Россия) по стандартной методике [205].

Когнитивная функция оценивалась с помощью валидной, широко используемой Монреальской шкалы (тест MoCA), где максимальное

количество баллов – 30. В норме количество баллов составляет 26 и выше [206]. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) была разработана как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции.

Клинические проявления АГ достоверно не были связаны с тем или иным типом вегетативного статуса у пациентов обеих групп ($p>0,05$).

Оценка 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) проводилась по шкале SCORE, с использованием калькулятора <http://www.klinrek.ru/calcs/score.htm>. Интерпретация полученных данных была следующая: низкий риск <1%, умеренный риск 1-5%, высокий риск 5-10% и очень высокий риск >10%.

Всем больным, включенным в исследование выполнено определение плазменной концентрации АДМА методом иммуноферментного анализа на анализаторе XpressELISAKit (Германия), Кат.№ 7828. Для этого всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся забор венозной крови. Венозную кровь на определение АДМА у больных забирали утром натощак. Приготовление и хранение сыворотки выполнялось в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкциях к наборам реактивов. Применялся иммуноферментный набор «ADMA direct ELISA Kit Иммуноферментный набор для количественного *in vitro* определения АДМА в образцах сыворотки, цитратной или ЭДТА плазмы». После центрифугирования, сыворотку крови замораживали и хранили при температуре минус 20⁰С. Образцы с липемией и гемолизом, в связи с вероятностью потенциальных неправильных результатов, для анализа не использовались. Диапазон нормальных значений АДМА в сыворотке крови (согласно инструкции) $0,45\pm 0,19$ мкмоль/л.

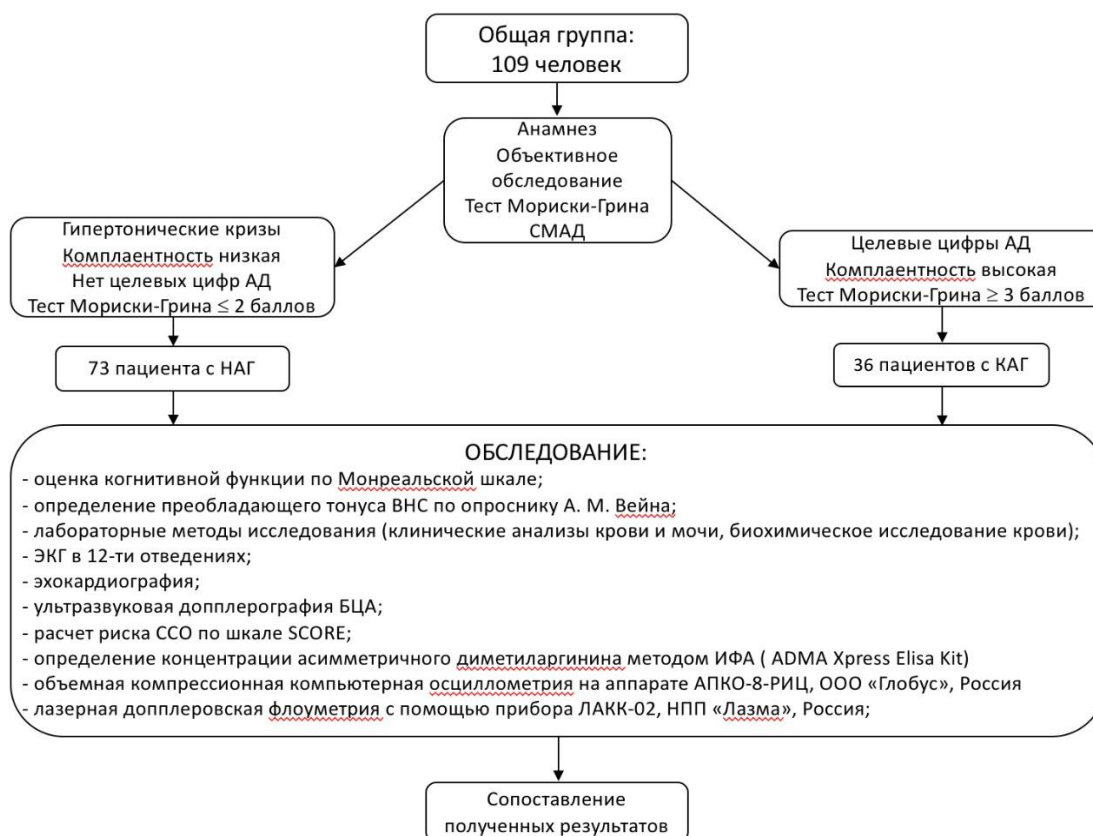


Рис.2 Дизайн исследования

2.2 Исследование микроциркуляции

Всем пациентам проводилось исследование микроциркуляторного русла с помощью аппарата «ЛАКК-02» (Россия). Это одноканальный лазерный анализатор микрокровотока в видимой красной части спектра.

Комплекс «ЛАКК-02» состоит из диагностического блока, встроенного оптоволоконного зонда, встроенного пульсоксиметра, калиброванных светофильтров, кабеля связи между компьютером и диагностическим аппаратом и CD-диска с программным обеспечением.

Световой оптический зонд, состоящий из 3 моноволокон используется в качестве датчика. Первое волокно осуществляет передачу лазерного излучения от диагностического аппарата к месту исследуемого интереса, два других волокна реализуют прием рассеянного в тканях лазерного излучения. [187]

Регистрация ЛДФ-граммы производилась в течение 6 минут. Перед началом регистрации сигнала необходим 30-минутный прогрев комплекса

и дальнейшая калибровка. Исследование желательнее проводить в утренние часы, после предварительной 15-20 минутной адаптации больного к температуре в помещении (как правило - 21-24°C). Регистрация ЛДФ проводится пациентам натошак и без предшествующего курения в течение 1 часа. Зонд устанавливается на ладонной поверхности третьего пальца правой руки и фиксируется с помощью лейкопластыря. Правая рука обычно располагается на уровне сердца, на столе. Необходимая ориентация зонда строго перпендикулярно поверхности кожи обеспечивается при помощи регулировочных элементов штатива. Состояние микроциркуляции диагностируется в 2 этапа. На 1 этапе исследуется базальный кровоток, на 2 этапе анализируется амплитудно-частотный спектр колебаний микрокровотока. На 1 этапе производится расчет средних значений перфузии с определением числовых значений ПМ, СКО (сигма, σ) и K_v .

Показатель микроциркуляции (ПМ), измеряемый в перфузионных единицах (пф.ед.), представляет собой величину средней перфузии крови в границах времени регистрации. При зондировании участка ткани отражение излучения осуществляется от всех эритроцитов, находящихся в микроциркуляторном русле, т.е. величина ПМ определяется общим микрососудистым кровотоком, включая сигналы не только от капиллярного компонента, но и от артериол и венул. Поэтому величина ПМ характеризует не только капиллярную перфузию. Это интегральный показатель микрокровотока. Значение показателя микроциркуляции находится в прямой зависимости от величины гематокрита в микрососудах, скорости потока эритроцитов и количества функционирующих капилляров в исследуемом участке ткани. Понижение значения ПМ обусловлено угнетением компенсаторных возможностей микроциркуляции, таких как снижение скорости потока крови и уменьшение числа функционирующих капилляров. [187]

Параметр СКО (сигма, σ), вычисляемый по формуле для среднеквадратичного отклонения представляет среднюю временную изменчивость перфузии относительно среднего значения ПМ. И он имеет размерность в перфузионных единицах (пф.ед.). Параметр σ выражается в измерении средней модуляции кровотока во всех частотных диапазонах. Отмечается зависимость, согласно которой увеличение σ приводит к более интенсивному модулированию микрокровотока.

Отмечается связь двух значений: σ и ПМ. Так, анализ результатов ЛДФ проводится на основе вычисления соотношения значений этих двух параметров, которые в совокупности составляют коэффициент вариации:

$$K_v = \sigma / \text{ПМ} * 100\%$$

Величина K_v – это показатель напряженности функционирования регуляторных систем микрокровотока. При возрастании значения данного параметра при условии повышения σ происходит усиление активных механизмов контроля. Так как увеличение амплитуд пассивных ритмов (в основном, сердечного) обычно сопровождается возрастанием параметра средней перфузии ПМ, то при нормировке $\sigma/\text{ПМ}$ влияние изменений последних ритмов нивелируется.

Базовые расчетные параметры ПМ, σ , K_v отражают общее состояние нутритивного кровотока. На 2 этапе анализа ЛДФ-граммы производится более детальная оценка функционирования микроциркуляции методом исследования структуры ритмов колебаний перфузии. Таким образом, на 2 этапе выполняется вейвлет-анализ для оценки амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии. Контроль микрокровотока детерминируется по активным (миогенный – 0,07-0,15 Гц; нейрогенный – 0,02-0,052 Гц; эндотелиальный – 0,0095-0,02 Гц) и пассивным (сердечный- 0,8-1,6 Гц; дыхательный – 0,15-0,4 Гц) факторам контроля регуляции в системе микроциркуляторного русла.

В ходе нашей работы анализировались максимальные амплитуды активных и пассивных факторов регуляции микроциркуляции.

Эндотелиальные колебания (активный фактор) обусловлены функционированием эндотелия, преимущественно, выбросом вазодилататора NO [207].

Нейрогенные колебания, также именуемые активными факторами, находят связь с симпатическими адренергическими влияниями, которые они оказывают на гладкие мышцы артериол и артериолярных участков в артериоло-венулярных анастомозах. Воздействие колебаний наблюдается на тех участках кожи, где имеются эти мышцы.

Миогенные колебания, относящиеся к активным факторам регуляции микрокровотока, являются синусоидальными. При уменьшении периферического сосудистого сопротивления, происходит увеличение амплитуды миогенных колебаний и, соответственно наоборот, угнетение вазомоторных амплитуд приводит к росту мышечного сосудистого сопротивления, следовательно, к снижению тканевого кровотока.

Дыхательная волна является одним из пассивных факторов, осуществляющих регулирование микрокровотока. При этом дыхательная волна, представляющая собой один из пассивных факторов регуляции микрокровотока, является следствием изменения венозного давления при вентиляции легких и обусловлена присасывающим действием «дыхательного насоса». Местом сосредоточения дыхательных ритмов в системе микроциркуляции являются вены.

Приносящаяся в микроциркуляторное русло со стороны артерий амплитуда пульсовой волны является величиной, которая варьируется относительно состояния тонуса артериол (резистивных сосудов). Должно полагать, что увеличение объема притока артериальной крови в микрососудистое русло, модулированное пульсовой волной наблюдается при снижении вышеуказанного сосудистого тонуса.

Выполнять диагностику механизмов модуляции по величине амплитуд весьма затруднительно, в связи с разбросом амплитуд колебаний. Ввиду вышесказанного, предпочтительнее оценивать вклад амплитуды колебаний каждой группы ритмов относительно средней модуляции кровотока. Таким образом, анализируется показатель $A/3\sigma*100\%$ (где A - амплитуда колебаний, а σ – среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии), характеризующий функциональный вклад факторов регуляции в модуляцию кровотока. Дополнительно определялся показатель $A/M*100\%$, который отражает функциональный вклад фактора регуляции в модуляцию кровотока.

При проведении вейвлет-анализа расчетным методом также анализировались следующие показатели: показатель шунтирования (ПШ), нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонусы.

Формирование нейрогенного компонента сосудистого тонуса опосредуется через поступление вазоконстрикторных симпатических импульсов по постганглионарным адренергическим волокнам.

Миогенный сосудистый тонус не зависит от вазоконстрикторных симпатических импульсов, характеризуется существованием базального тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Таким образом, факт наличия базального миогенного компонента обуславливает сохранение состояния резистивных сосудов даже после устранения всех воздействий. При этом базальный тонус артериол, прекапилляров и сфинктеров характеризуется активностью гладкомышечных клеток-пейсмейкеров, которые способны осуществить деполяризацию. [208]

Лазерная доплеровская флоуметрия с осуществлением спектрального вейвлет-анализа осцилляций кровотока дает возможность определить показатель шунтирования (ПШ) как в зонах с артериоло-венозными анастомозами (АВА), так и в участках без них. Следует

отметить, что величина ПШ отражает не абсолютные значения, а относительные доли шунтового нутритивного кровотока.

Всем пациентам в рамках исследования микроциркуляции была проведена окклюзионная проба общей длительностью 9-10 мин, реализующая путем пережатия манжетой тонометра путем накачивания воздуха до 220-240 мм рт.ст. на 3 минуты, установленную на плече исследуемой верхней конечности таким образом, чтобы вызвать остановку кровотока в исследуемой области. В результате прекращения подачи крови в плечевую артерию, снижается интенсивность кровенаполнения и наблюдается отток крови из сосудов микроциркулярного русла. Далее наблюдается наступление момента декомпрессии кровотока в плечевой артерии, когда процесс восстанавливается и запускается реактивная постокклюзионная гиперемия, в результате которой происходит наполнение кровью сосудов микрокровоотока. Во время реактивной гиперемии, выявляемое изменение кровенаполнения от минимальных в момент компрессии до его максимальных значений, отражает весь диапазон возможностей кровенаполнения ткани.

При анализе результатов окклюзионной пробы важны следующие показатели:

Мокл, перф.ед. – показатель микроциркуляции, регистрируемый в процессе окклюзии (перф.ед.). Он отражает уровень «биологического нуля» кровотока в отсутствии притока крови.

ПМмакс, перф.ед. – это максимальное значение ПМ в результате развития постокклюзионной реактивной гиперемии.

РКК,% – резерв капиллярного кровотока, рассчитываемый как отношение ПМмакс к ПМисх, выражается в процентах. Уменьшение РКК может наблюдаться при явлениях застоя крови в венах и стаза (так как при развитии постокклюзионной реактивной гиперемии часть кинетической энергии притекающих в МЦ русло эритроцитов неизбежно

расходуется на преодоление инертности форменных элементов крови, находящихся в состоянии стаза), а также при увеличении притока крови в микроциркуляторное русло (при увеличении числа исходно функционирующих капилляров);

ПМвосст, перф.ед. – среднее значение ПМ после окклюзии в восстановительном периоде.

dM, перф.ед. - это разница между двумя уровнями кровотока (минимальным и исходным), который наблюдается во время окклюзии и характеризует уровень кровенаполнения микрососудистой сети. При этом увеличение данного показателя служит показателем возрастания числа функционирующих капилляров и скорости потока эритроцитов.

2.3 Исследование сосудистой жесткости

Для исследования жесткости сосудистой стенки используется метод объемной компрессионной осциллометрии с помощью прибора «АПКО-8-РИЦ Анализатор кровообращения» (Россия), которое предназначено для неинвазивного анализа показателей гемодинамики артериальной части системы кровообращения больного с помощью программного измерения параметров пульсовой волны в участке конечности при воздействии на него линейно нарастающего во времени давления, создаваемого в пневмоманжете.

Основной принцип анализа показателей гемодинамики базируется на сравнении изменений мгновенных величин давления в измеряемом сосуде с возрастающим давлением в измерительной манжете, с одновременной регистрацией абсолютных значений осциллометрической кривой артериального пульса. На формирование объемной осциллометрической кривой артериального пульса влияет взаимодействие давления в манжете и в сосуде, что обуславливает закономерное появление признаков АД [209]

Исследование проводилось в следующих условиях: пациент отдохнул перед исследованием в течение 10 минут и на момент

исследования занимал сидячее положение. За час до обследования обследуемому рекомендуют воздержаться от употребления кофеинсодержащих напитков и от курения табака. Измерительную пневмоманжету накладывали на левое плечо таким образом, чтобы середина приемной камеры манжеты – над проекцией плечевой артерии, а середина манжеты находилась на уровне 4-го межреберья. Нижний край пневмоманжеты устанавливался на 2,5 см выше уровня локтевой ямки. Рука пациента должна опираться на твердую поверхность, а положение руки обследуемого должно обеспечивать нахождение манжеты на уровне сердца, лежать без напряжения и спокойно.

Производилась поочередная регистрация трех осциллограмм с интервалом не менее 2 минут, согласно инструкции по эксплуатации анализатора. Во ходе проведения измерения с помощью программного обеспечения прибора встроенным компрессором в течение 30-50 секунд создается линейно нарастающее давление в диапазоне приблизительно от 0 до 300 мм рт.ст. (в зависимости от уровня АД конкретного пациента), далее в определенный момент (также зависящий от величины АД больного) происходит автоматическое прекращение компрессии. Затем полученные результаты проходят компьютерную обработку с помощью прилагаемого к анализатору программного пакета.

Анализировались следующие показатели:

- Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), см/сек, представляющая собой характеристику упруго-вязкого состояния сосуда и его тонуса. СРПВ находится в прямой зависимости как от эластичности сосудистой стенки, так и от соотношения толщины стенки сосуда к его радиусу. Чем больше СРПВ, тем ригиднее сосуд. Превышение ее значения выше референсных значений указывает на повышении жесткости сосудистой стенки и увеличение тонуса гладкой мускулатуры.

- Системная податливость или податливость сосудистой системы (ПСС), мл/мм рт.ст. – представляет собой величину, согласованную с АД, отражает ответную пропускную способность артериального русла крупных артерий. Она характеризует податливость сосудистой системы, а именно центральных артерий, т.е. компрессионной камеры. ПСС вычисляется путем отношения изменения объема к изменению давления: ударный объем (УО)/пульсовое АД. Повышенные значения также отражают увеличение жесткости сосудистой стенки.

- Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), дин/см/с-5 – отражает сопротивление резистивных сосудов потоку крови и его величина обусловлена степенью проходимости прекапиллярного русла. Совместно с уровнем сердечного выброса ОПСС поддерживает относительное постоянство среднего АД. Превышение его значения означает несоответствие минутного объема крови просвету прекапиллярного русла и повышение тонуса капилляров.

- Удельное сопротивление периферических сосудов (УСПС), у.е. – характеризуется сопротивлением артериол, отнесенным к площади поверхности тела, устанавливаемые в условиях покоя, т.е. при фактическом сердечном индексе (СИ) и среднем АД (СрАД) и вычисляется по формуле: $УСПС = \text{Среднее АД} / \text{СИ}$. Увеличение или уменьшение этого параметра свидетельствует о констриктивной или дилататорной реакции периферических сосудов, соответственно.

2.4 Статистический анализ результатов

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов пакета программ STATISTICA 10. Для описания данных использовались средняя и стандартное отклонение или медиана с указанием межквартильного интервала. Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводился однофакторный анализ. Для

выявления различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney U-Test. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Также проводился корреляционный анализ в ходе которого рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Взаимосвязь АДМА с особенностями течения АГ.

Определение плазменной концентрации АДМА как одного из перспективных маркеров эндотелиальной дисфункции установило, что концентрация АДМА у больных с неконтролируемой АГ была достоверно выше – 0,69 [0,62-0,81] мкмоль/л, чем в группе контролируемой АГ - 0,62 [0,58-0,70] мкмоль/л ($p=0,03$), при этом значения данного показателя существенно превышали референсные значения ($0,45\pm 0,19$ мкмоль/л) [28]. ($p < 0,0001$). (рис.3.1)

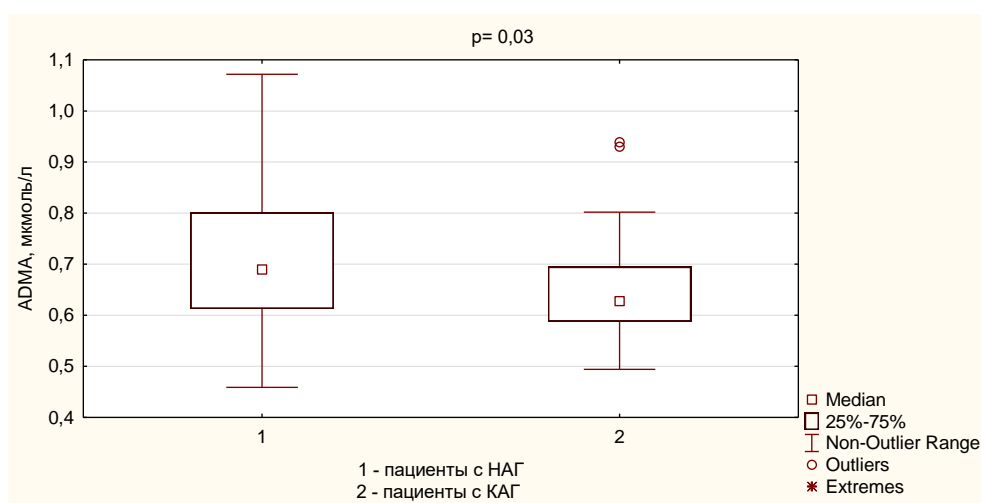


Рис. 3.1 Сравнение концентрации АДМА в двух группах.

При исследовании корреляционных связей уровня АДМА в общей группе пациентов с АГ были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем АДМА и возрастом пациентов, а также между уровнем АДМА и длительностью течения АГ (рис.3.2); коэффициенты корреляции для данных пар показателей составили 0,5 и 0,43, соответственно ($p < 0,05$). При этом наличие табакокурения в анамнезе и распространенность курения в настоящее время не были достоверно связаны с уровнем АДМА ($p > 0,05$).

Проведение анализа на поиск взаимосвязей концентрации АДМА в плазме крови в зависимости от преобладающей клинической симптоматики: церебральной, кардиальной или бессимптомного течения

АГ, не выявило достоверных различий как в общей, так и группах сравнения ($p > 0,05$).

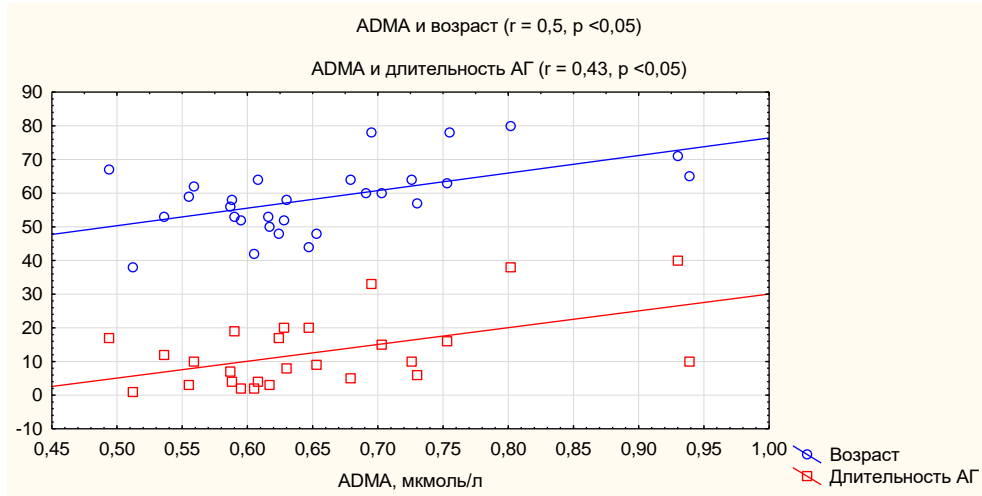


Рис.3.2 Корреляционная зависимость концентрации ADMA с возрастом и длительностью АГ.

Также при проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная положительная взаимосвязь повышения концентрации ADMA в сыворотке крови с увеличением степени АГ у пациентов с НАГ ($p < 0,05$). (рис.3.3)

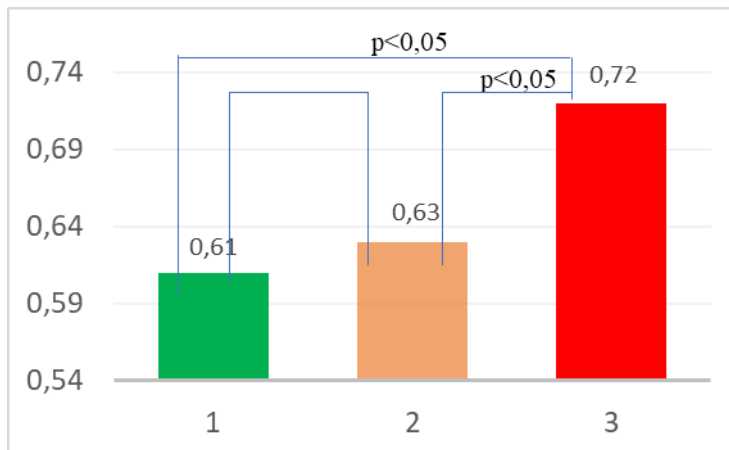


Рис.3.3 Уровень ADMA при разной степени АГ у пациентов с НАГ.

При анализе результатов СМАД были получены следующие данные. В группе НАГ среднее систолическое АД (САД) в дневные часы составило 155,0 [152,5-161,0] мм рт. ст., тогда как в группе КАГ значение

показателя было достоверно ниже и составило 122,5 [112,5-127,0] мм рт. ст. ($p < 0,001$) (таблица 3.1).

Среднее диастолическое АД (ДАД) в дневные часы у больных НАГ было на уровне 97,0 [92,5-98,8] мм рт. ст., у пациентов II группы значение этого параметра составило 75,0 [72,2-83,0] мм рт. ст. и было значимо меньше, чем в группе I ($p < 0,001$).

В ночные часы медиана уровня САД была равна 123,0 [107,0-141,0] мм рт. ст. у больных I группы и 106,0 [102,5-125,0] мм рт. ст. у больных II группы, при этом показатели пациентов с КАГ значимо отличались от таковых в группе НАГ ($p < 0,01$).

По уровню ДАД в ночные часы между группами также было выявлено достоверное различие: у больных с НАГ медиана ДАД в ночные часы была равна 89,5 [84,0-106,0] мм рт. ст., у больных с КАГ значение данного показателя составило 67,0 [54,5-73,0] мм рт. ст.

Медиана суточного индекса САД составила 9,2 [5,0-15,0] % в I группе и 10,0 [3,6-16,0] % во II группе, суточный индекс ДАД был на уровне 16,0 [9,0-20,0] % и 11,7 [8,6-18,3] %, при этом достоверных межгрупповых отличий выявлено не было.

Величина утреннего подъема САД в группах больных была сопоставима и составила 40,0 [34,0-55,0] мм рт. ст. у больных с НАГ и 32,0 [25,0-45,0] мм рт. ст. у больных с КАГ. Величина утреннего подъема диастолического давления у пациентов I группы была значимо выше таковой у пациентов II группы ($p = 0,02$), значения этого показателя составили соответственно 35,0 [21,0-40,0] мм рт. ст. и 22,0 [12,0-30,0] мм рт. ст.

Скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД составила соответственно 17,5 [13,1-27,3] мм рт. ст./ч и 12,5 [6,1-22,9] мм рт. ст./ч для пациентов группы НАГ; 16,0 [10,0-40,0] мм рт. ст./ч и 11,0

[4,0-20,0] мм рт. ст./ч в группе КАГ, при этом межгрупповых различий по данным показателям выявлено не было.

Медиана индекса гипертонической нагрузки (за сутки) систолического АД была равна 57,0 [16,0-89,0]% в группе больных с НАГ и 23,0 [0-35,7]% у пациентов с КАГ, таким образом, в последней группе значение этого показателя было значимо ниже, чем в группе I ($p < 0,05$).

Медиана индекса гипертонической нагрузки диастолического АД была выше в I группе, ее значение составило 22,0 [11,0-35,0]%, в то время как во II группе - 11,0 [0-20,5]%. Однако при этом значимых различий по данному показателю выявлено не было.

Таблица 3.1

Результаты СМАД

Показатель	Группа I (НАГ) (n=88)	Группа II (КАГ) n=46	p
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
Ср. САД в дневные часы, мм рт. ст	155,0 [152,5-161,0]	122,5 [112,5-127,0]	<0,001*
Ср. ДАД в дневные часы, мм рт. ст.	97 [92,5-98,8]	75,0 [72,2-83,0]	<0,001*
Ср. САД в ночные часы, мм рт. ст.	123,0 [107,0-141,0]	106,0 [102,5-125,0]	0,007*
Ср. ДАД в ночные часы, мм рт. Ст.	89,5 [84,0-101,0]	67,0 [54,5-73,0]	<0,001*
СИ САД %	9,2 [5,0-15,0]	10,0 [3,6-16,0]	0,733
СИ ДАД %	16,0 [9,0-20,0]	11,7 [8,6-18,3]	0,286
Величина утр. подъема САД	40,0 [34,0-55,0]	32,0 [25,0-45,0]	0,058
Величина утр. подъема ДАД	35,0 [21,0-40,0]	22,0 [12,0-30,0]	0,021*
Скорость утр. подъема САД	17,5 [13,1-27,3]	16,0 [10,0-40,0]	0,841
Скорость утр. подъема ДАД	12,5 [6,1-22,9]	11,0 [4,0-20,0]	0,494

Гипертонический индекс САД	57,0 [16,0-89,0]	23,0 [0-35,7]	0,030*
Гипертонический индекс ДАД	22,0 [11,0-35,0]	11,0 [0-25,5]	0,515

Таким образом, проведенное исследование показало, что САД и ДАД в дневные и ночные часы у пациентов с неконтролируемой АГ были значимо выше, чем в группе больных с контролируемым течением заболевания. Отмечена тенденция к повышению величины утреннего подъема ДАД у этих пациентов I группы по сравнению с соответствующим уровнем у больных с КАГ. Также у больных с неконтролируемой формой заболевания были существенно выше, чем в группе сравнения уровни индекса гипертонической нагрузки систолического и диастолического АД.

В группе пациентов с НАГ при анализе корреляционных связей между уровнем ADMA и показателями суточного мониторирования АД было установлено, что только суточный индекс САД достоверно отрицательно взаимосвязан с уровнем ADMA (таблица 3.2), величина коэффициента корреляции составляла $-0,5$ ($p < 0,05$). Прочие параметры СМАД в группе НАГ не были связаны с уровнем указанного маркера.

Таблица 3.2

Взаимосвязь уровня ADMA и показателей СМАД
в группе НАГ

Показатели СМАД	ADMA	p
Среднее САД днем	-0,198	>0,05
Среднее ДАД днем	-0,204	>0,05
Среднее САД ночью	0,259	>0,05

Показатели СМАД	ADMA	p
Среднее ДАД ночью	0,044	>0,05
СИ САД %	-0,500*	<0,05
СИ ДАД %	-0,281	>0,05
Величина утреннего подъема САД	0,123	>0,05
Величина утреннего подъема ДАД	0,125	>0,05
Скорость утреннего подъема САД	0,172	>0,05
Скорость утреннего подъема ДАД	0,163	>0,05
Гипертонический индекс САД	-0,024	>0,05
Гипертонический индекс ДАД	-0,018	>0,05

В группе контролируемого течения АГ корреляционная связь уровня ADMA с суточным индексом САД утратила свою статистическую значимость ($p > 0,05$) (таблица 3.3). При этом в отличие от группы НАГ в группе КАГ отмечалась сильная отрицательная взаимосвязь между уровнем ADMA и гипертоническим индексом ДАД ($r = -0,756$, $p < 0,05$), а также отрицательные взаимосвязи умеренной силы между уровнем ADMA и средними уровнями ДАД в дневные и ночные часы с коэффициентами корреляции $-0,559$ и $-0,537$, соответственно ($p < 0,05$), которые не выявлялись в первой группе. Вероятнее всего, это объясняется компенсаторной реакцией эндотелия сосудистой стенки в ответ на высокое ДАД. Клетки эндотелия в ответ на этот стимул реагируют усилением «гормонального ответа» в виде снижения образования ADMA - ингибитора синтазы оксида азота (NO) [210].

Взаимосвязь уровня АДМА и показателями СМАД
в группе КАГ

Показатель	ADMA	p
Среднее САД днем	-0,231	>0,05
Среднее ДАД днем	-0,559*	<0,05
Среднее САД ночью	-0,302	>0,05
Среднее ДАД ночью	-0,537*	<0,05
СИ САД %	0,371	>0,05
СИ ДАД %	0,301	>0,05
Величина утреннего подъема САД	0,162	>0,05
Величина утреннего подъема ДАД	-0,188	>0,05
Скорость утреннего подъема САД	0,076	>0,05
Скорость утреннего подъема ДАД	0,058	>0,05
Гипертонический индекс САД	-0,477	>0,05
Гипертонический индекс ДАД	-0,756*	<0,05

При оценке суточного профиля АД у пациентов с неконтролируемым течением АГ выявлены следующие результаты. Суточный профиль САД по типу «диппер» установлен у 26 пациентов (29,5%), по типу «нондиппер» - у 41 (46,6 %), по типу «найтпикер» - у 16 (18,2%) и по типу «овердиппер» у 5 пациентов (5,7%). Суточный профиль ДАД типу «диппер» определён в 32 случаях (36,36 %), по типу «нондиппер» - в 36 (40,9 %), по типу «найтпикер» - в 9 (10,23 %) и по типу «овердиппер» - в 11 случаях (12,5 %). Пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с типом суточного профиля САД и 4 группы – в соответствии с типом суточного профиля ДАД.

По результатам дисперсионного анализа обнаружено, что наибольшая концентрация креатинина в плазме крови выявлялась у пациентов 3 группы – «найтпикеров» ($p = 0,04$) и составила $95,17 \pm 15,8$ мкмоль/л, в то время как у пациентов 4 группы составила $88,35 \pm 6,15$ мкмоль/л, а у пациентов с нормальным и недостаточным снижением ночного САД составила $79,54 \pm 14,08$ мкмоль/л и $79,64 \pm 15,81$ мкмоль/л соответственно. (рис. 3.4)

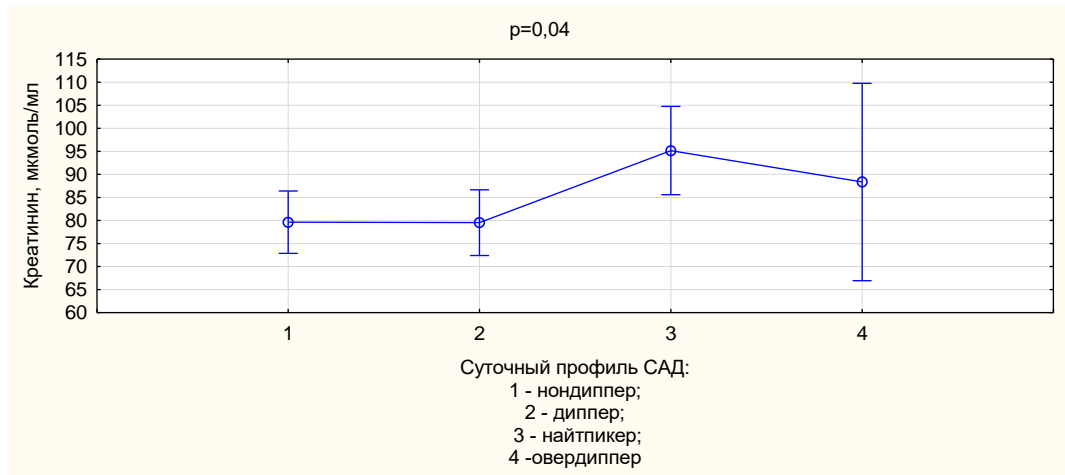


Рис.3.4 Сравнительная оценка концентрации креатинина в крови у пациентов с НАГ в зависимости от суточного профиля САД.

Аналогичные результаты получены при сравнительной оценке СКФ у пациентов с НАГ: самая низкая СКФ наблюдалась у пациентов с повышением ночного САД («найтпикер») и составила $60,0 \pm 17,15$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p = 0,02$), самая высокая СКФ соответственно выявлена у пациентов с нормальным суточным профилем САД и составила $78,55 \pm 11,4$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$. (рис.3.5)

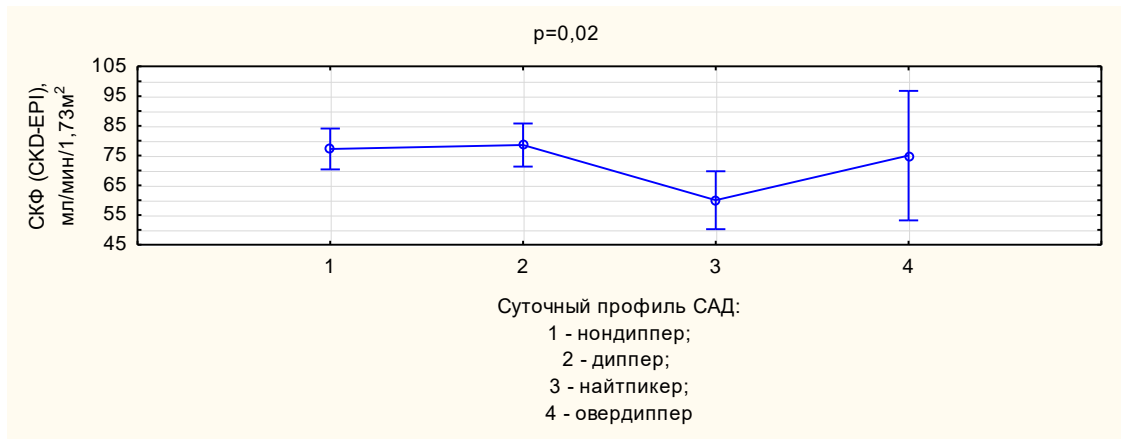


Рис.3.5 Сравнительная оценка скорости клубочковой фильтрации у пациентов с НАГ в зависимости от суточного профиля САД.

Оценка суточного профиля ДАД у пациентов с НАГ выявила достоверное различие средней концентрации АДМА у пациентов четырех групп. ($p=0,01$) (рис.3.6) Самое высокое содержание АДМА наблюдалась у «найтпикеров», где его значение составило $0,85 \pm 0,02$ мкмоль/л. У «нондипперов» плазменная концентрация АДМА была выше, чем у «овердипперов» и составила $0,82 \pm 0,12$ мкмоль/л и $0,73 \pm 0,15$ мкмоль/л, соответственно. Достоверно самое низкое содержание данного маркера было обнаружена у пациентов с нормальным суточным профилем ДАД и составило $0,65 \pm 0,11$ мкмоль/л.

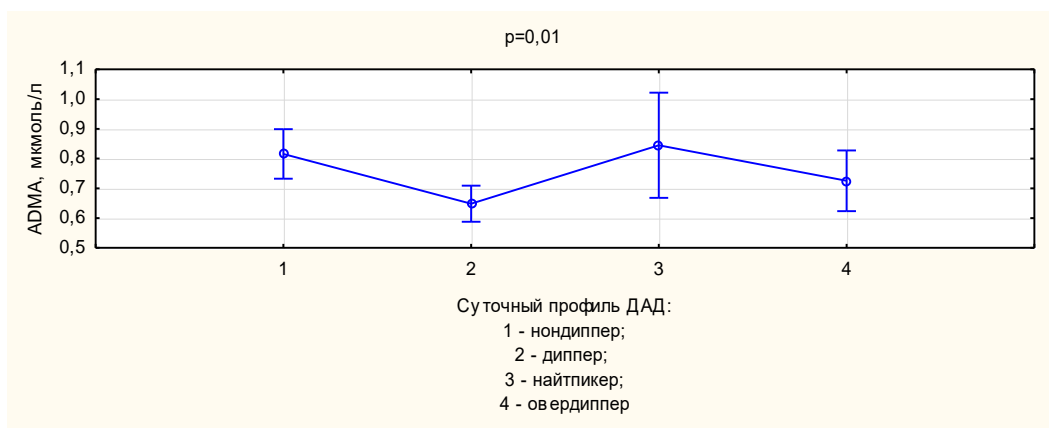


Рис.3.6 Сравнительная оценка плазменной концентрации АДМА у пациентов с НАГ в зависимости от суточного профиля ДАД.

Также при анализе влияния нарушений суточного профиля ДАД на поражение органов-мишеней АГ выявлено достоверное различие средних величин толщины КИМ у пациентов с НАГ ($p=0,04$). Так у пациентов с недостаточным ночным снижением ДАД выявлены наибольшие показатели ТКИМ - $1,13\pm 0,27$ см, в то время как у пациентов с избыточным ночным снижением ДАД – «овердиппер», зафиксированы самые низкие значения ТКИМ – $0,84\pm 0,09$ см. У «найтпикеров» и «дипперов» среднее значение ТКИМ составило $1,1\pm 0,14$ см и $1,05\pm 0,17$ см, соответственно. (рис.3.7)

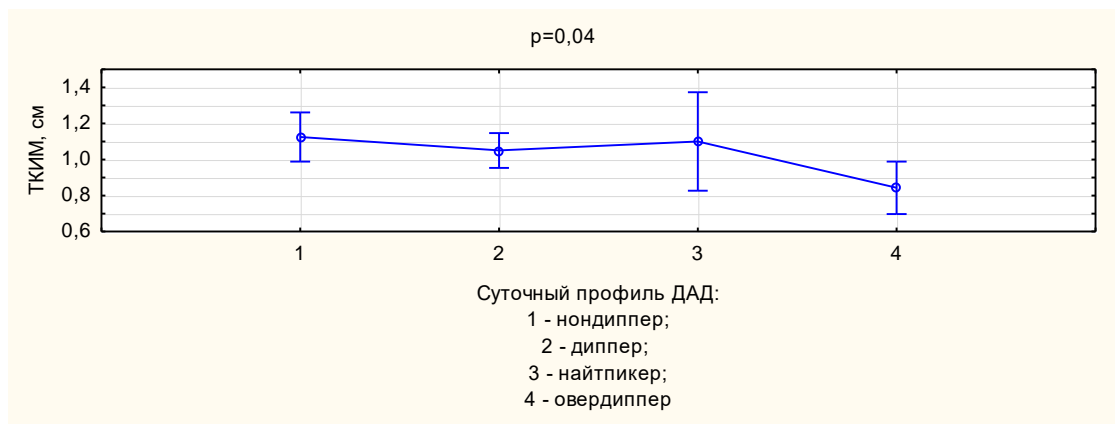


Рис.3.7 Сравнительная оценка ТКИМ у пациентов с НАГ в зависимости от суточного профиля ДАД.

По результатам нашего исследования наиболее выраженное снижение почечной функции отмечено у пациентов с суточным профилем САД – «найтпикер». В то время как наибольшее содержание АДМА у пациентов с неконтролируемой формой заболевания отмечена у пациентов с повышением ночного диастолического АД. Нарушение циркадной динамики ДАД в виде недостаточного ночного снижения также достоверно отражается на процессах ускорения сосудистого ремоделирования в виде увеличения ТКИМ у пациентов с НАГ.

Соответственно, в связи с вышеуказанным, оценка суточного профиля ДАД наравне с суточным профилем САД должна проводиться у всех пациентов с АГ. Результаты многочисленных исследований выявили

взаимосвязь показателей, полученных при СМАД с прогнозом АГ. СМАД является значимым методом обследования больных с АГ.

3.2 Стратификация риска по шкале SCORE и АДМА

Для оценки сердечно-сосудистого риска смерти от ССЗ у обследуемых применялась шкала риска SCORE. Сравнение не выявило значимых межгрупповых различий уровней 10-летнего риска ССО по шкале SCORE.

Однако, при анализе взаимосвязи уровня АДМА с увеличением риска фатальных осложнений по шкале SCORE также была выявлена положительная достоверная связь ($r = 0,4$, $p < 0,05$). (рис. 3.8)

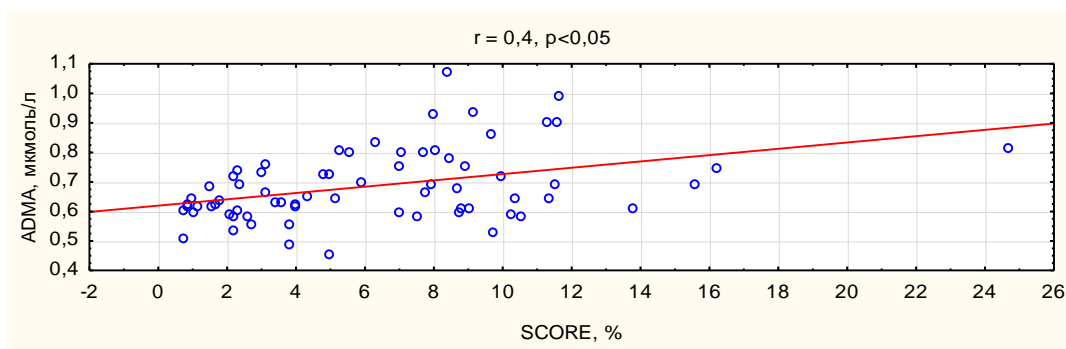


Рис. 3.8 Корреляционная зависимость уровня риска ССО по шкале SCORE от концентрации АДМА в плазме крови у пациентов с НАГ ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

Определение ССР с использованием данной шкалы проводилось у всех пациентов с НАГ не старше 65 лет, за исключением тех, кто автоматически относится к категории высокого и очень высокого ССР (ХБП, а также очень высокие уровни отдельных факторов риска).

Все пациенты с НАГ были разделены на 3 группы в зависимости от уровня риска: 1 – пациенты низкого и умеренного риска (0-4,99%), 2 группа – пациенты с высоким риском (5,0-9,99%), 3 группа – пациенты с очень высоким риском ССО ($\geq 10\%$). При проведении дисперсионного однофакторного анализа влияния риска по шкале SCORE на концентрацию АДМА выявлена достоверное статистически значимое различие ($p < 0,05$). (рис. 3.9)

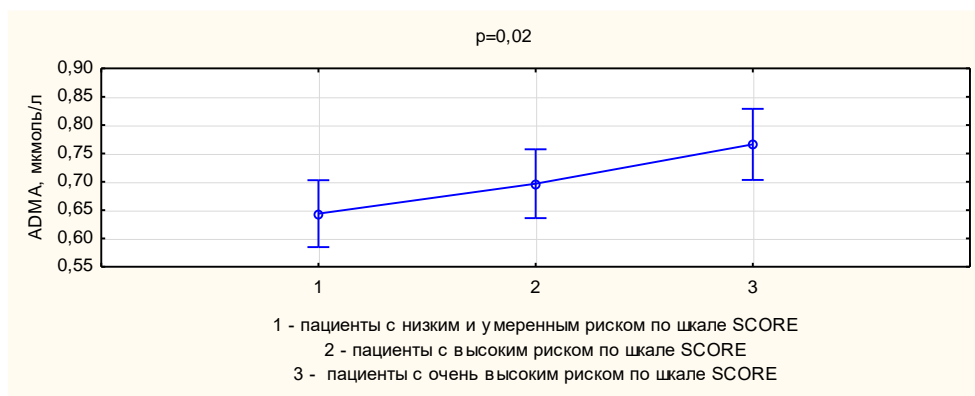


Рис.3.9 Сравнительный анализ концентрации АДМА у пациентов с НАГ разным риском по шкале SCORE.

Таким образом, у больных с НАГ при увеличении уровня риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE выявлены более высокие концентрации АДМА.

Полученные нами результаты в значительной мере согласуются с сообщениями других авторов. [211,212]. Более того, АДМА стала рассматриваться не только как диагностический показатель, но и как возможная цель терапевтического воздействия.

Вместе с тем, результаты корреляционного анализа увеличения риска фатальных ССО по шкале SCORE с лабораторно-инструментальными данными пациентов обеих групп выявили достоверные взаимосвязи со следующими показателями: с уровнем креатинина в плазме крови ($r= 0.422$, $p<0.05$), со скоростью клубочковой фильтрации ($r= -0.34$, $p<0.05$), с прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий ($r= 0.42$, $p<0.05$), с показателем конечного диастолического размера, толщины задней стенки и индексом массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии ($r= 0,32$; $r= 0.36$ и $r=0.472$ соответственно, $p<0.05$). (рис.3.10, рис.3.11)

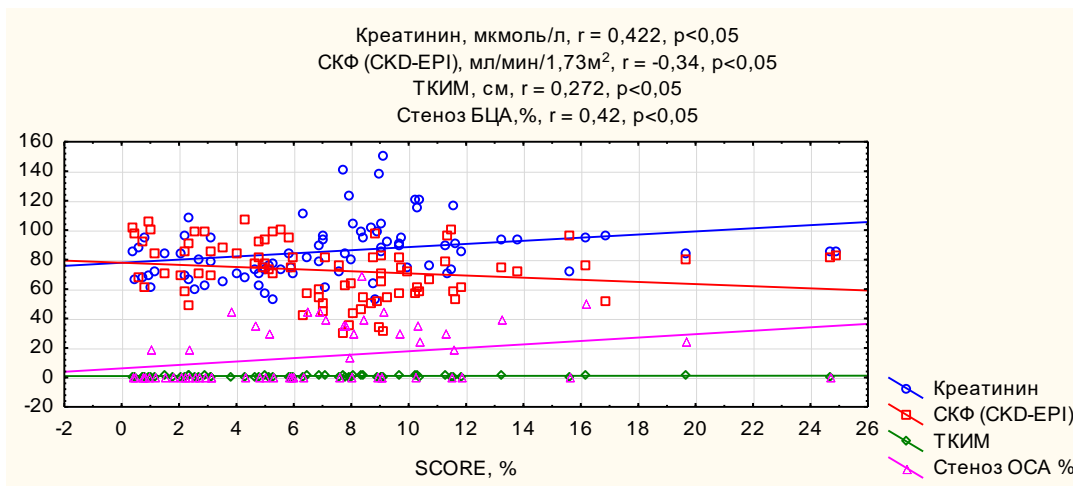


Рис. 3.10 Корреляции некоторых лабораторно-инструментальных данных с достоверным увеличением риска фатальных ССО по шкале SCORE у пациентов с АГ

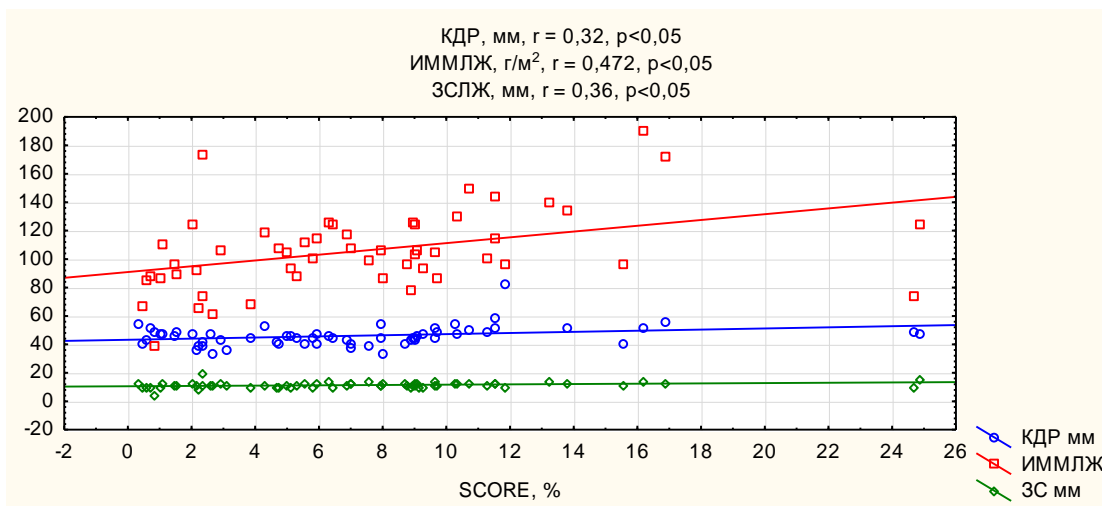


Рис. 3.11 Корреляции показателей эхокардиографии с достоверным увеличением риска фатальных ССО по шкале SCORE у пациентов с АГ

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрировано достоверное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в зависимости от прогрессирования ухудшения функции почек, атеросклероза брахиоцефальных сосудов, структурных изменений левого желудочка с формированием дилатации и гипертрофии на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии.

3.3 Уровень АДМА и поражение органов-мишеней при НАГ и КАГ.

3.3.1 Увеличение жесткости сосудистой стенки

Анализ толщины КИМ, как наиболее раннего и характерного поражения сосудистой стенки при АГ, выявил достоверное увеличение ТКИМ, как у пациентов с НАГ, так и КАГ обеих групп в сравнении с нормой. При анализе данных УЗДГ БЦА в группе НАГ получена достоверно более высокая толщина КИМ по сравнению с группой КАГ.

Достоверных межгрупповых различий степени стеноза БЦА, частоте увеличения ТКИМ или наличия стеноза выявлено не было (таблица 3.4).

Таблица 3.4

Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
ТКИМ, мм	1,1 [0,90-1,20]	1,0 [0,80-1,10]	0,042
Доля лиц с ТКИМ \geq 0,9см, %	92	88	0,43
Доля лиц со стенозом БЦА, %	43	37	0,211
Тяжесть стеноза БЦА, %	30,0[20-40]	35,0 [20-45]	0,74

Таким образом, величина толщины комплекса интима-медиа у больных с НАГ оказалась достоверно выше по сравнению с соответствующим уровнем у больных с КАГ.

Также в группе пациентов с неконтролируемым течением заболевания выявлена значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией АДМА и степенью стеноза БЦА ($r = 0,53$, $p < 0,05$). (рис.3.12)

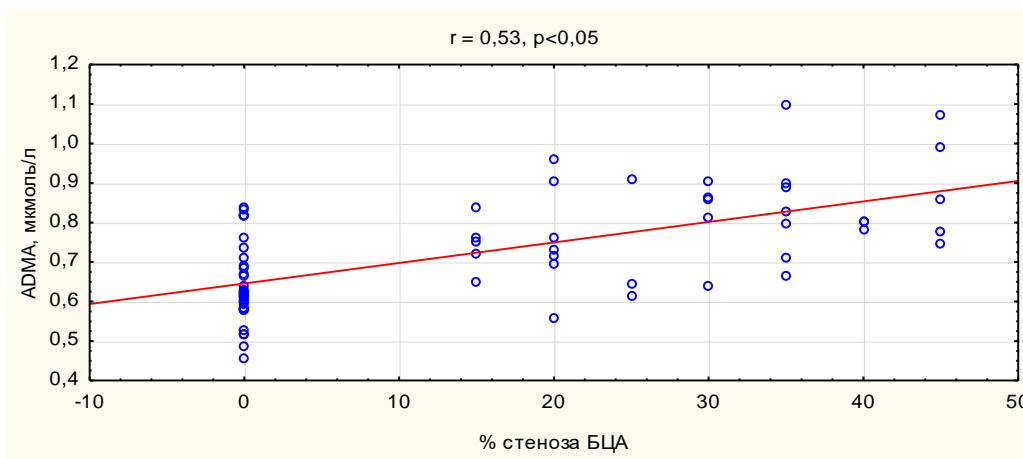


Рис.3.12 Взаимосвязь степени стеноза БЦА от концентрации АДМА в плазме крови у пациентов с НАГ

В своей исследовательской работе Voger R.H и Chan J.R. et.al., 2000 г., выявили доказательство прямого инициирующего влияния АДМА на прогрессирование атеросклероза сосудистой стенки, который реализует этот процесс следующими факторами:

- усилением продукции провоспалительных и хемотаксических цитокинов;
- адгезией моноцитов;
- накоплением окисленных ЛПНП в макрофагах. [101,102]

P. Veermeersch et.al., 2001 г., дополнительно в своих трудах выявил усиление процессов атерогенеза у мышей при длительной экспозиции высоких концентрации АДМА в плазме крови. [213] Введение АДМА в патофизиологически обоснованных дозах здоровым добровольцам в работах V.Achan et.al., 2003., и J.T.Kielstein et.al.,2006., вызывало значительные гемодинамические изменения: повышение АД и ОПСС. Основной научной целью данных экспериментальных работ было исследование быстрых влияний АДМА. Ученые также не исключали тот факт, что превышение концентрации АДМА выше референсных значений, может приводить к ускорению течения атеросклероза, что подтверждено в некоторых трудах. [151,214]

У больных с контролируемой АГ статистически значимых корреляций уровня АДМА и показателей УЗДГ брахиоцефальных артерий выявлено не было ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции).

Общеизвестно, что сосудистая стенка претерпевает возрастные структурные изменения в виде фиброзно-склеротического утолщения КИМ, увеличения экстрацеллюлярного матрикса и количества гладкомышечных клеток. [215] Результаты проведенного корреляционного анализа показали достоверную положительную связь нарастания утолщения ТКИМ с возрастом пациентов в группе НАГ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), в то время как в группе КАГ такая взаимосвязь не была обнаружена ($p > 0,05$). (рис.3.13)

Корреляционный анализ достоверно показал, что НАГ ускоряет возрастные изменения ТКИМ.

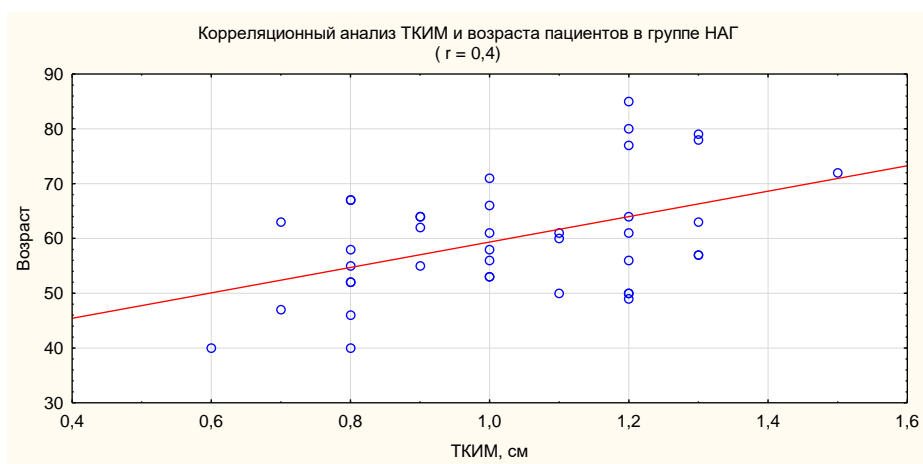


Рис.3.13 Корреляционная зависимость прогрессирования утолщения КИМ от возраста пациентов в группе НАГ

При оценке жесткости сосудистой стенки установлено, что скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) у всей группы в целом составила 1170 [1011-1290] см/сек, что выше уровня, рекомендованного ESC/EHS, 2016 г., как пороговый для диагностики поражения органов-мишеней, связанных с АГ (>1000 см/сек). Достоверных различий СРПВ

между группами НАГ и КАГ, как в абсолютных значениях, так и частоте превышения нормальных показателей выявлено не было (таблица 3.5).

Величина ОПСС была сходной в обеих группах, при этом у больных группы I была равна в среднем 1244,0 [1088,0-1337,0], у пациентов в группе II - 1200,0 [1024,0-1272,0], достоверных различий по этому показателю не было ($p>0,05$).

Удельное сопротивление, отражающее сопротивление резистивных сосудов, отнесенное к поверхности тела, у больных с НАГ было на уровне 29,0 [26,0-32,0], в группе с КАГ - 26,0 [24,0-30,0], при этом межгрупповых различий по данным показателям выявлено не было.

Однако, при проведении сравнительного дисперсионного анализа была обнаружена достоверная зависимость возрастания удельного сопротивления периферических сосудов от увеличения ИМТ у пациентов с АГ ($p= 0,01$). (рис.3.14)

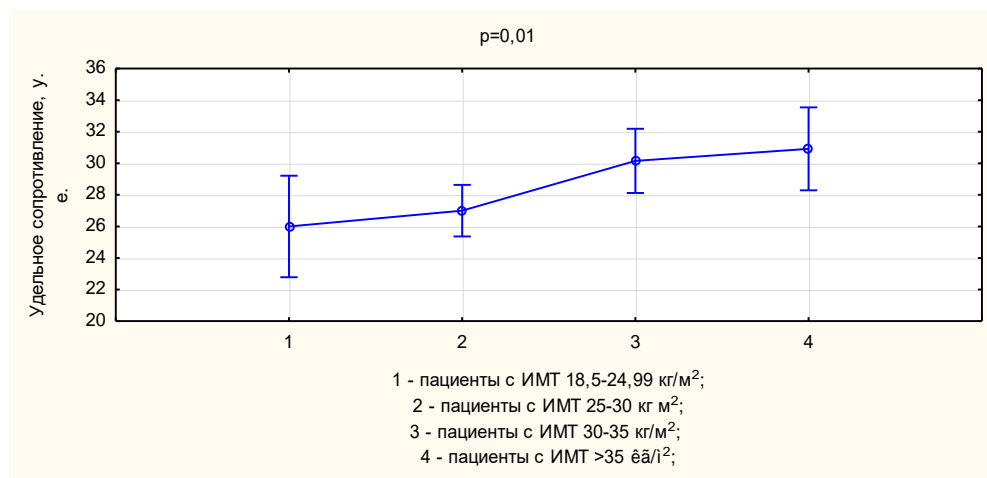


Рис.3.14 Зависимость возрастания удельного сопротивления периферических сосудов от увеличения ИМТ у пациентов с АГ

Податливость сосудистой стенки составила в первой группе 1,65 [1,47-1,83], в группе II значение показателя было достоверно выше и составило 1,76 [1,71-1,85] ($p<0,05$).

Значение пульсового АД у больных НАГ было на уровне 56,0 [46,0-65,5] мм рт. ст. и было достоверное выше, чем у пациентов группы II, где значение этого показателя составило 48,0 [42,5-53,0] мм рт. ст. ($p=0,036$).

Таким образом, увеличение жесткости сосудистой стенки в виде значимой положительной корреляции с атеросклерозом у пациентов с НАГ прямо ассоциировано с увеличением содержания АДМА, в то время как для общей группы пациентов с АГ значимый вклад в нарастание артериальной ригидности вносят уже известные факторы, такие как возраст и ожирение.

Таблица 3.5

Сравнение жесткости сосудистой стенки у пациентов с НАГ и КАГ

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
СРПВ, см/сек	1144 [1000-1290]	1138 [1028-1279]	0,385
Доля лиц с СРПВ>1000 см/сек, %	95	92	0,784
ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$	1244,0 [1088,0-1337,0]	1200,0 [1024,0-1272,0]	0,093
Удельное сопротивление, у.е.	29,0 [26,0-32,0]	26,0 [24,0-30,0]	0,067
Податливость сосудистой системы, мл/мм рт.ст.	1,65 [1,47-1,83]	1,76 [1,71-1,85]	0,044*
АД пульсовое, мм рт.ст.	56,0 [46,0-65,5]	48,0 [42,5-53,0]	0,036*

3.3.2 Ремоделирование сердца

По данным эхокардиографии конечный диастолический размер левого желудочка (КДР) у больных I группы составил 46,0 [43,0-48,7] мм, у больных II группы - 44,0 [40,5-50,5] мм, конечный систолический размер левого желудочка (КСР) был равен в среднем в группе НАГ 28,0 [26,0-31,5] мм, в группе КАГ - 27,5 [24,0-32,5] мм (таблица 3.6).

Медиана фракции выброса (ФВ) левого желудочка составила в первой группе 65,0 [62,0-68,6]%, в группе 2 была такой же - 65,0 [60,0-67,0]%

Уровни вышеперечисленных показателей были в пределах нормативных значений.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в группе пациентов с НАГ был равен 105,7 [94,2-125,0] г/м², в группе пациентов со КАГ значение этого показателя было ниже - 94,9 [82,5-111,2] г/м², хотя значимых межгрупповых отличий выявлено не было. При этом значения данного показателя превышали нормативный уровень в обеих группах.

Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила в группе НАГ - 12,0 [11,0-13,4] мм, у пациентов группы КАГ существенно не отличалась и была на уровне - 11,0 [9,6-12,5] мм. ($p>0,05$) Значение показателя в обеих группах превышало соответствующий показатель нормы.

Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) составила 11,6 [10,3-12,3] мм в группе НАГ и 11,0 [10,0-12,4] мм в группе КАГ. Значения данного показателя были на уровне верхней границы нормы. Фракция укорочения составила у больных I группы 38,0 [33,5-39,2] %, у больных II группы - 37,7 [34,0-46,3] %.

Сравнение не выявило значимых отличий всех эхокардиографических показателей.

Таблица 3.6

Данные эхокардиографии

Показатель	Показатели нормы	Группа I НАГ n=88	Группа II КАГ n=46	p
		Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
КДР, мм	40,0-56,0	46,0 [43,0-48,7]	44,0 [40,5-50,5]	0,557

КСР, мм	26,0-37,0	28,0 [26,0-31,5]	27,5 [24,0-32,5]	0,617
ФВ, %	Более 55	65,0 [62,0-68,6]	65,0 [60,0-67,0]	0,774
ИММЛЖ, г/м ²	71-94	105,7 [94,2- 125,0]	94,9 [82,5-111,2]	0,145
ТМЖП, мм	9,0-11,0	12,0 [11,0-13,4]	11,0 [9,6-12,5]	0,062
ТЗСЛЖ, мм	7,5-11,0	11,6 [10,3-12,3]	11,0 [10,0-12,4]	0,292
Фракция укорочения, %	Более 30 %	38,0 [33,5-39,2]	37,7 [34,0-46,3]	0,442

Помимо вышеописанных показателей оценивали также выраженность диастолической дисфункции левого желудочка, при этом были получены следующие данные. У пациентов с НАГ замедленную релаксацию наблюдали в 71,6% (63 пациента) случаях, в группе больных с контролируемой формой АГ на долю таких больных пришлось 65,2% (30 пациентов) ($p=0,57$).

Рестриктивный тип диастолической дисфункции был выявлен у 4 (4,54%) пациентов I группы и у одного больного (2,2%) во II группе. В 23,86% случаев в группе НАГ (у 21 пациента) и в 32,6% случаях в группе КАГ (15 пациентов) нарушения диастолической функции отсутствовали. При этом значимых межгрупповых отличий по частоте встречаемости различных вариантов диастолической дисфункции отмечено не было.

В ходе нашей работы было проведен сравнительный анализ выраженности гипертрофии ЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от степени ожирения. Для этого все 109 пациентов были разделены на 4 группы: 1 – пациенты с ИМТ 18,5-24,99 кг/м²; 2 – пациенты с ИМТ 25-30 кг/м²; 3 – пациенты с ИМТ 30-35 кг/м²; 4 группа сформирована путем объединения пациентов с ИМТ более 35 кг/м², в связи с очень малой выборкой пациентов с морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м²). Как

показали результаты нашей работы, имеется достоверное межгрупповое различие толщины ЗСЛЖ, характеризующий степень ГЛЖ в зависимости от увеличения ИМТ пациентов ($p=0,03$). (рис.3.15)

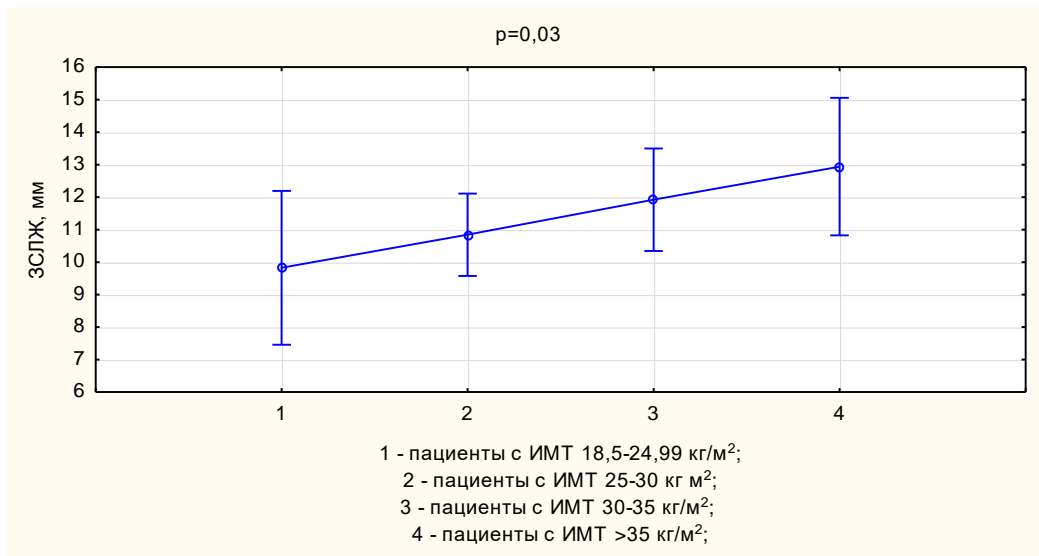


Рис. 3.15 Зависимость утолщения ЗСЛЖ от увеличения ИМТ у пациентов с АГ.

У пациентов I группы среднее значение толщины ЗСЛЖ при этом составила $9,82 \pm 0,57$ мм, у пациентов 2 группы – $10,84 \pm 2,34$ мм, у пациентов 3 группы этот показатель составил $11,9 \pm 1,65$ мм, в то время как у пациентов 4 группы он был на уровне $12,94 \pm 3,72$ мм. Крупные эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали, что изменение структуры левого желудочка является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и маркером летальности. [216]

Таким образом, у больных АГ с ожирением значительно чаще по сравнению с пациентами с нормальной массой тела формируется гипертрофия левого желудочка.

Таким образом, результаты эхокардиографического исследования показали, что у больных с НАГ была отмечена тенденция к повышению по сравнению с группой больных с контролируемой гипертензией значений

показателей КДР, индекса массы миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции по типу замедления релаксации. Другие параметры ЭХО-КГ существенно не различались.

Статистическая достоверность корреляционных связей между уровнем ADMA и оцениваемыми в настоящем исследовании эхокардиографическими показателями также не подтвердилась ни в группе НАГ, ни в группе больных с контролируемой формой гипертонии ($p>0,05$).

3.3.3 Нарушение почечной функции

Стоит отметить, что при межгрупповом анализе, у пациентов с НАГ была отмечена выраженная положительная корреляционная связь концентрации ADMA с уровнем креатинина ($r=0,63$, $p<0,05$), а также выявлена достоверная отрицательная связь уровня ADMA с фильтрационной функцией почек, оцененной с помощью СКФ ($r=-0,47$, $p<0,05$). (рис.3.16)

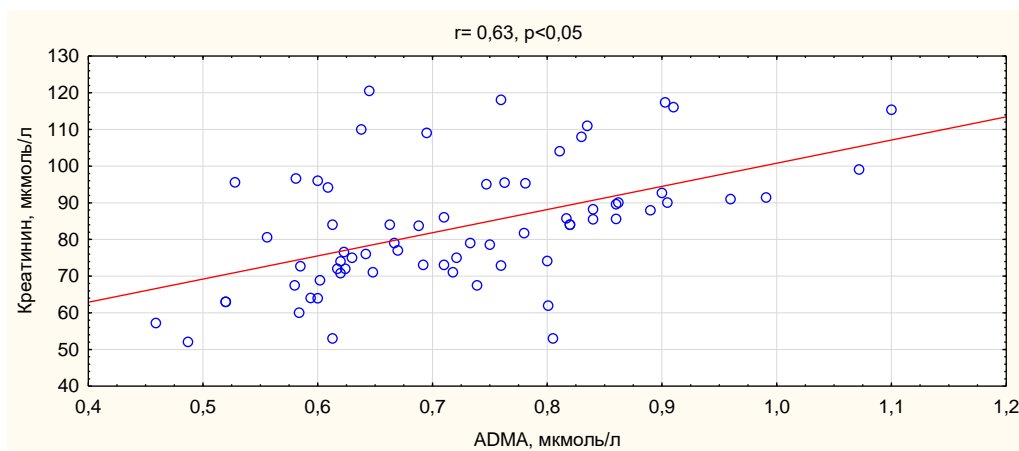


Рис.3.16 Корреляционная связь уровня ADMA и креатинина в плазме крови у пациентов с НАГ

У пациентов II группы корреляционные связи уровня ADMA с функцией почек были слабыми и статистически недостоверными ($p>0,05$).

Для более детального изучения выявленной зависимости все пациенты были разделены на 3 группы по уровню СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ: 1 группа- СКФ >90 мл/мин/1,73м², 2 группа – СКФ=60-

89 мл/мин/1,73м², 3 группа – 59 мл/мин/1,73 м²>СКФ> 45 мл/мин/1,73 м².

По мере нарастания уровня АДМА в крови было выявлено статистически значимое снижение СКФ ($p=0,03$), то есть увеличение уровня АДМА можно потенциально рассматривать в качестве предиктора или маркера поражения функции одного из органов-мишеней – почек. (рис.3.17)

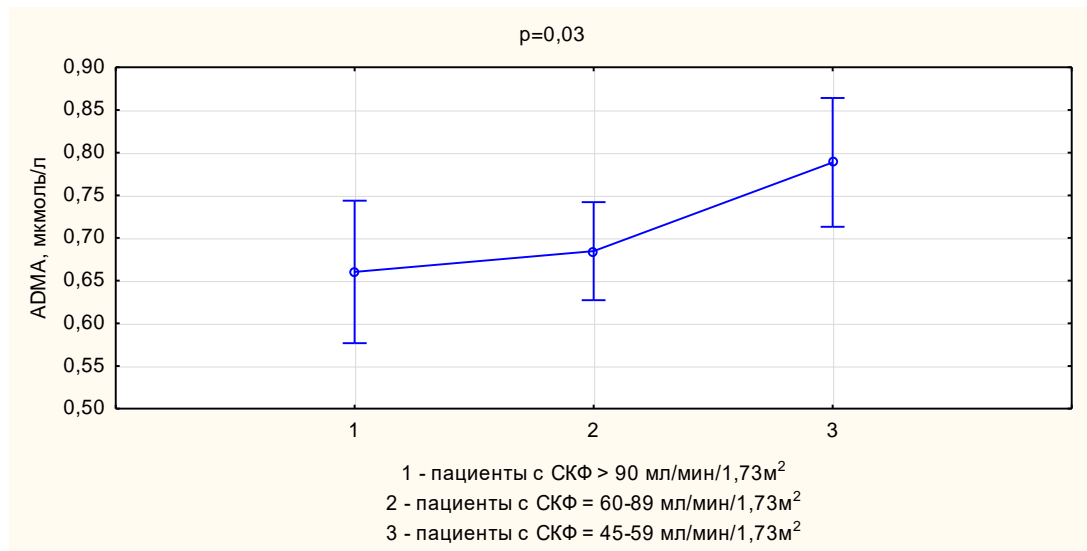


Рис.3.17 Зависимость СКФ от концентрации АДМА в плазме у пациентов с НАГ.

В подтверждение полученных нами результатов, приводится факт того, что в процессе высвобождения АДМА из метилированных белков при протеолизе двумя принципиальными факторами, контролирующими его уровень, являются печеночный метаболизм и почечный клиренс. Обычно намного больше АДМА подвергается печеночному метаболизму, чем почечной экскреции [164]. Так, больные печеночной недостаточностью имеют высокие цифры АДМА и аргинина, которые нормализуются после трансплантации печени, что говорит о существенной роли органа в элиминации АДМА. Соответственно, первичное снижение почечной функции в меньшей степени может привести к повышению концентрации этого маркера.

Результаты нашей работы также подтверждаются исследованиями D.Fliser et.al. (2005). Согласно их работе, было выявлено, что АДМА

является эндогенным ингибитором NO-синтазы, который связан с прогрессированием недиабетической почечной недостаточности как в легкой, так и в умеренной степени тяжести. Другие ученые Kielstein и соавт. в своем исследовании доказали, что при внутривенном введении АДМА, у больных наблюдается снижение кровотока в почках при параллельном повышении сопротивления сосудистой сети почки, что приводит к задержке натрия и повышению АД. Поэтому, снижение концентрации АДМА в плазме может представлять новую терапевтическую мишень для предотвращения прогрессирующего повреждения почек у пациентов с НАГ. [217]

3.3.4 Когнитивные расстройства

Прогноз АГ определяется как развитием сердечно-сосудистых катастроф, включая инфаркт миокарда, инсульты и транзиторно-ишемические атаки, так и поражением органов-мишеней. АГ – одна из причин возникновения когнитивных нарушений, приводящих в том числе и к деменции.

По данным MoCA в группе НАГ выявлены достоверно более низкий показатель когнитивной функции - 24,0[22,0-26,0] баллов и достоверно более высокая частота снижения когнитивного статуса, а у пациентов с контролируемым течением АГ этот показатель составил 26,0 [25,0-27,0] баллов ($p = 0,002$). (табл. 3.7) (рис. 3.18)

Таблица 3.7

Сравнение результатов MoCA в обследованных группах

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
В среднем, баллы	24,0[22,0-26,0]	26,0 [25,0-27,0]	0,002
С нормальным уровнем	28,0[26,5-28,0]	27,0[26,5-27,0]	0,358
Со сниженным уровнем	23,0 [21,0-24,0]	24,0[22,0-25,0]	0,233

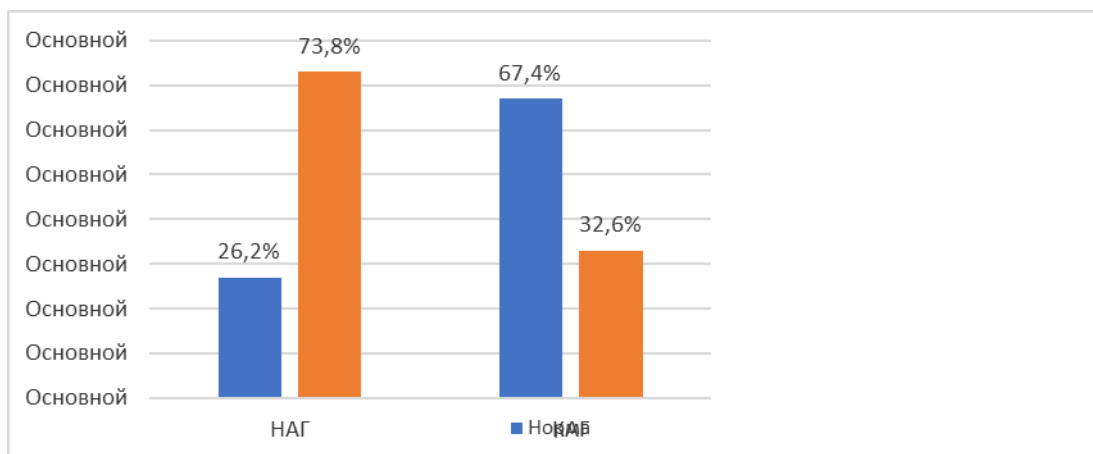


Рис. 3.18 Частота снижения когнитивной функции по данным МоСА в группах НАГ и КАГ.

Когнитивные нарушения были выявлены у 73,8% больных с неконтролируемой формой АГ, в то время как этот показатель к группе КАГ составил 32,6%.

Сосудистые когнитивные расстройства возникают в связи с нарушением высших мозговых функций сосудистой этиологии [218,219]. При развитии сосудистой деменции большое внимание уделяется нарушениям МЦ и изменению жесткости сосудистой стенки. Отмечается, что капилляры представляют собой самый терминальный отдел большого круга кровообращения, основная функция которых определяется адекватным осуществлением обменных метаболических процессов в тканях, в том числе и головного мозга. К замедлению процессов метаболизма при АГ приводит нарушение МЦ и эндотелиальная дисфункция, что в итоге влечет когнитивные нарушения. [219,220]

Результаты нашего обследования и проведенного корреляционного анализа также дополнительно выявили достоверную значимую положительную взаимосвязь ПМ с уровнем когнитивной функции у пациентов с НАГ ($r = 0,6$, $p < 0,05$). (рис. 3.19)

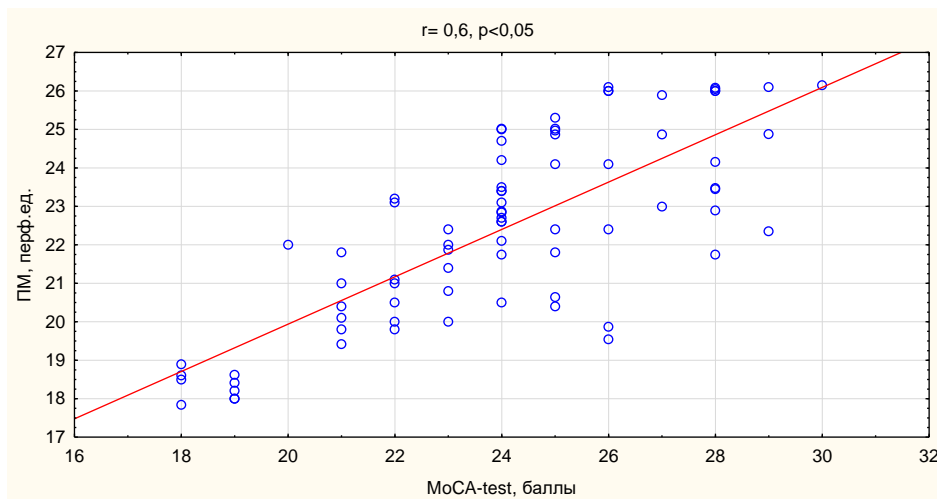


Рис.3.19 Взаимосвязь уровня когнитивной функции с показателем микроциркуляции (ПМ) у пациентов с НАГ

Таким образом, достоверное увеличение жесткости сосудистой стенки, а также значимое снижение ПМ у пациентов с НАГ, выявленные в ходе нашего исследования уже способны приводить к когнитивным нарушениям.

Результаты статистического анализа также указали на наличие достоверного различия уровня почечной функции у пациентов с нормальной и сниженной когнитивной функцией ($p=0,01$) (рис.3.20)

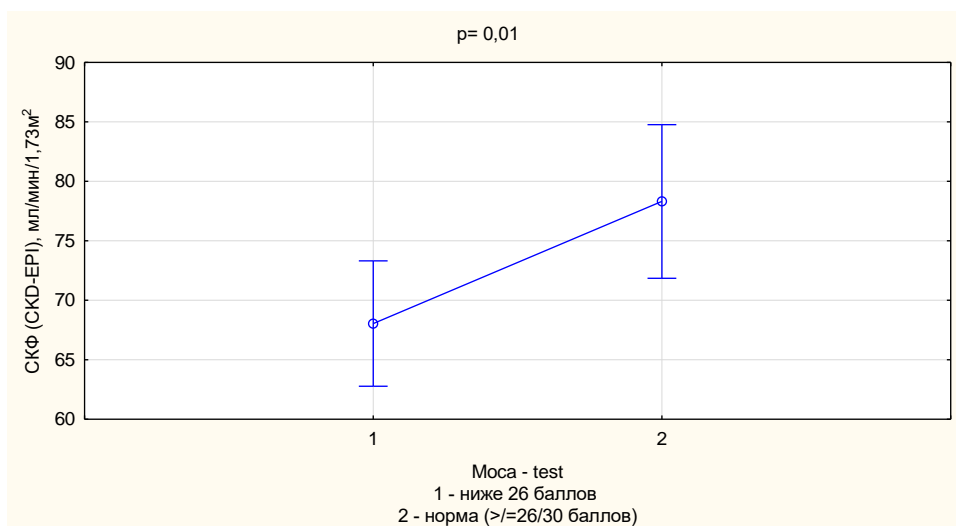


Рис. 3.20 Достоверные различия уровня почечной функции у пациентов с нормальной и сниженной когнитивной функцией у пациентов с АГ.

Ухудшение функции почек инициирует развитие и прогрессирование нарушений трофики тканей за счет стимулирования гиперкоагуляции, воспаления и потенцирования оксидативного стресса. Вышеперечисленные механизмы ухудшают нормальное функционирование эндотелиоцитов и являются причиной ускорения сосудистого ремоделирования. Данный процесс при поражении почек формируется под влиянием таких факторов, как патологическая протеинурия, расстройство кальций-фосфорного обмена, снижение гемоглобина, увеличение концентрации гомоцистеина, которые непосредственно, в свою очередь, обусловлены хронической болезнью почек. [221,222].

В ходе нашего исследования была выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь умеренной силы уровня стеноза брахиоцефальных сосудов со степенью снижения СКФ ($r = 0,53$, $p < 0,05$). (рис.3.21)

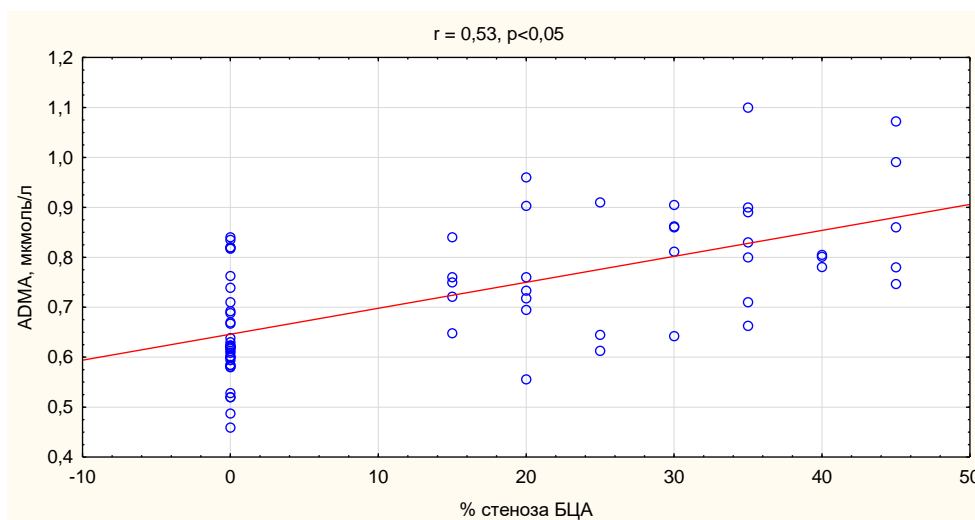


Рис.3.21 Корреляционная взаимосвязь прогрессирования стеноза брахиоцефальных сосудов со степенью снижения СКФ у пациентов с АГ

Ремоделирование сосудов головного мозга является основным составляющим субстратом формирования цереброваскулярной недостаточности у категории больных с клиничко-лабораторными

признаками поражения почек. Данный процесс является главным этиологическим фактором, который приводит к острым и хроническим нарушениям мозгового кровообращения [223]. Расстройство когнитивной функции, степень которой прогрессирует от незначительного снижения до деменции, сопровождает хроническую цереброваскулярную болезнь в связи с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью. Тот факт, что по мере ухудшения течения ХБП, происходит достоверное повышение частоты и степени когнитивных нарушений доказано в нескольких исследованиях [224,225]. Также отмечается, что у больных с ХБП КН развивается раньше и выражается в большей степени, чем в общей группе, при этом происходит видимое увеличение инвалидизации и смертности этих пациентов [226-228]. Соответственно, для улучшения диагностики и правильной стратегии терапии сосудистой деменции, необходимо дальнейшее исследование факторов риска когнитивной дисфункции при ХБП. Это, в свою очередь, также улучшит подход к первичной и вторичной профилактике когнитивных нарушений.

Проведение статистического анализа взаимосвязи выраженности нарушений когнитивной функции с показателями жесткости сосудистой стенки выявили достоверное нарастание когнитивных нарушений с увеличением жесткости сосудистой стенки. Так по результатам дисперсионного анализа величина податливости сосудистой стенки у пациентов с когнитивными нарушениями составила $1,64 \pm 0,21$ мл/мм рт.ст., в то время как у пациентов с нормой данный показатель упруго-эластических свойств сосудистой стенки был на уровне $-1,8 \pm 0,27$ мл/мм рт.ст. ($p=0,04$). (рис.3.22)

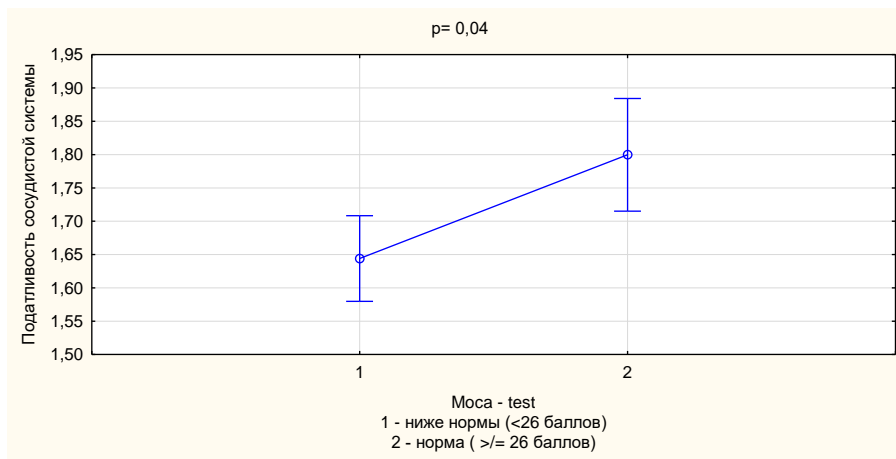


Рис.3.22 Взаимосвязь нарушений когнитивной функции с показателями жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ

Проведение корреляционного анализа также установило достоверную отрицательную связь между уровнем когнитивной функции по Монреальской шкале и толщиной КИМ ($r = -0.5$, $p < 0,05$), у пациентов с неконтролируемым течением АГ (рис. 3.23)

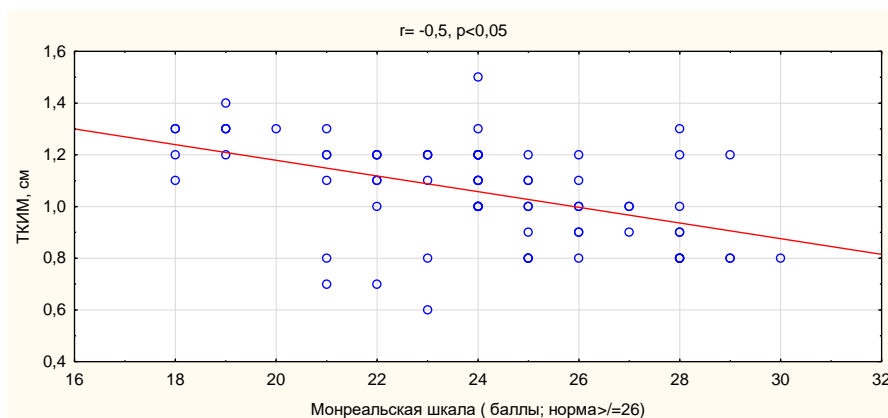


Рис.3.23 Взаимосвязь нарушений когнитивной функции с толщиной КИМ у пациентов с НАГ

Таким образом, ремоделирование сосудов на фоне неконтролируемой АГ приводит к ухудшению когнитивной функции. Большое количество известных к настоящему времени исследований также достоверно подтверждают, что достоверным и независимым фактором риска когнитивных нарушений, в том числе и формирования тяжелых сосудистых деменций является неконтролируемое течение АГ [229,230].

Общеизвестно, что к основным немодифицируемым факторам возникновения и прогрессирования когнитивных расстройств относится возраст. Не противоречат этому и полученные результаты нашего исследования. Средний возраст пациентов без когнитивных нарушений составил $56,37 \pm 9,45$ лет, в то время как у пациентов с когнитивными нарушениями он был на уровне $62,5 \pm 10,8$ лет ($p=0,003$). (рис.3.24)

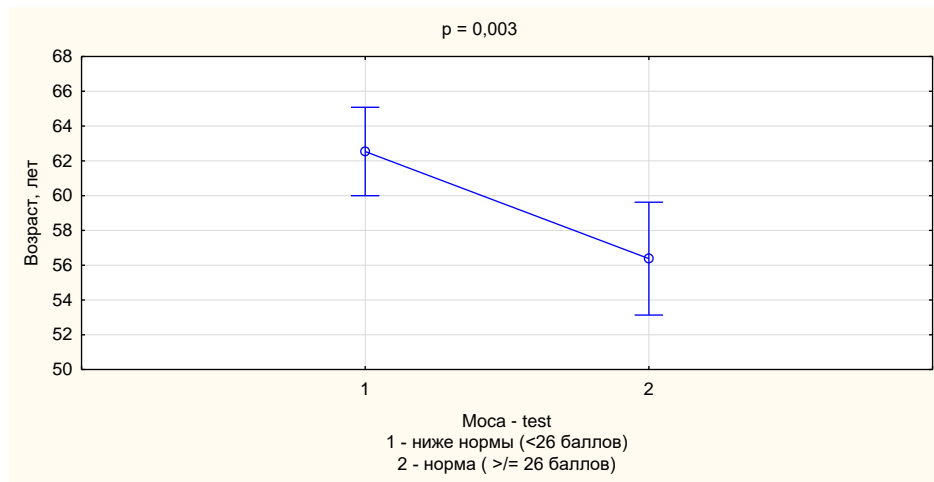


Рис.3.24 Ухудшение когнитивной функции в зависимости от возраста пациентов с АГ

3.4 Особенности микроциркуляции у больных с КАГ и НАГ и взаимосвязь с уровнем АДМА.

При увеличении темпа прогрессирования АГ в микроциркулярном русле наблюдаются некоторые морфологические изменения, находящие отражение на ЛДФ-грамме. Начальный этап формирования АГ характеризуется увеличением сердечного выброса с последующим изменением крупных эластических сосудов, которые выполняют демпфирующую и проводящую функцию. Так, крупные эластические сосуды при длительной нагрузке высоким артериальным давлением становятся жесткими, в связи со структурно-функциональным ремоделированием сосудистой стенки в виде увеличения количества нерастяжимых коллагеновых волокон. Это является причиной увеличения СРПВ, амплификации отраженной волны с пульсовой во время сердечных

сокращений, в результате чего возникает повреждение микроциркуляторного русла. При этом отмечается, что микрососудистая сеть по-разному реагирует на увеличение АД, однако следует одной компенсаторно-приспособительной цели, которая заключается в уменьшении степени нагрузки на стенку капилляра.

Так, например, у пациентов с высокими резервными возможностями отмечается возможным снижением сопротивления и давления в микроциркуляторном русле за счет открытия нефункционирующих капилляров. Однако при регулярном и долгосрочном воздействии повышенных цифр артериального давления на стенки капилляров наблюдается уменьшение просвета резистивных сосудов, а иногда полная окклюзия за счет стойкого сокращения прекапиллярных сфинктеров [198].

Проведение ЛДФ у больных с АГ позволило определить межгрупповые различия в составе структуры гемодинамических нарушений микроциркуляции и отклонения основных параметров ЛДФ-граммы от нормального уровня. Показатель микроциркуляции ПМ, отражающий скорость периферического кровотока, оказался достоверно сниженным у пациентов НАГ и составил 22,82 [18,62-26,05] пф.ед. по сравнению с нормой ($p < 0,05$). [232]

Снижение ПМ является свидетельством сниженных компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла, так как при уменьшении числа функционирующих капилляров происходит снижение скорости кровотока. [198] Таким образом, доказывается то, что ухудшению микрогемодинамики способствует неконтролируемое течение АГ.

У пациентов с КАГ отмечалось достоверное повышение среднего ПМ по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$), что обусловлено, вероятно, раскрытием нефункционирующих капилляров, способствующих уменьшению давления на каждый сосуд микроциркуляторного русла в ответ на увеличение сердечного выброса.

При проведении межгруппового анализа ПМ у пациентов с КАГ был достоверно выше, чем в группе НАГ - 30,55 пф.ед. [27,08-34,4] и 22,82 пф.ед. [18,62-26,05], соответственно ($p=0,001$) (рис. 3.25).

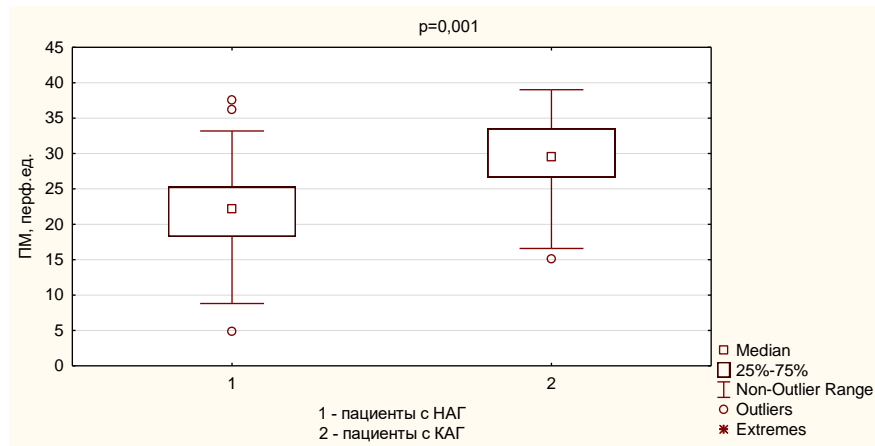


Рис. 3.25 Сравнительный анализ ПМ в обследованных группах ($p<0,05$)

Значение параметра среднеквадратичного отклонения параметра микроциркуляции (СКО), позволяющий определить выраженность нарушений механизмов регуляции тканевого кровотока, был снижен у пациентов обеих групп по сравнению с нормой ($p<0,01$) [232] и составили 0,98 пф.ед. [0,75-1,50] и 1,07 пф.ед. [0,74-1,22] у пациентов НАГ и КАГ соответственно, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было. (табл.3.11) Снижение данного показателя ЛДФ-граммы говорит об угнетении работы регуляторных механизмов. Медиана коэффициента вариации, увеличение величины которого отражает улучшение регуляции микроциркуляции, в группе НАГ составила 4,35 [3,11-6,9] и оказалось достоверно выше, чем в группе больных с контролируемой АГ –3,51 [2,24-5,75] ($p=0,03$). Однако, следует учесть тот факт, что КВ, % рассчитывается путем отношения СКО к ПМ, следовательно увеличение КВ в I группе является лишь следствием нормирования данного значения, вследствие повышенного параметра средней перфузии ПМ во второй группе больных.

Таким образом, расчетные параметры - ПМ, СКО и КВ, позволяющие оценить общее состояние микроциркуляции выявили

снижение объемной скорости периферического кровотока у пациентов с НАГ, угнетение функционирования механизмов активного контроля тканевого кровотока.

При проведении Wavelet-анализа данных ЛДФ-гаммы были получены следующие результаты: величина максимальной амплитуды (A_{\max}) эндотелиального фактора регуляции кровотока ($AЭ_{\max}$) у больных группы НАГ составила 0,37 [0,26-0,43], у больных группы КАГ – 0,45 [0,27-0,65]. Медиана значений максимальной амплитуды нейрогенного фактора регуляции кровотока ($АН_{\max}$) была равна в первой группе 0,31 [0,25-0,41], во второй группе существенно не отличалась и составила 0,35 [0,26-0,70] ($p>0,05$). Значение параметра AM_{\max} – миогенного фактора регуляции кровотока было на уровне 0,27 [0,18-0,36] у пациентов с НАГ, у пациентов с КАГ было практически на том же уровне 0,28 [0,23-0,35].

Перечисленные параметры амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы относят к активным медленным колебаниям, связанным с ритмической активностью собственных компонентов микроциркуляторного русла, представленных эндотелием капилляров, прекапиллярными сфинктерами и путями «шунтирующего» кровотока. В норме эти параметры являются преобладающими среди других в спектре колебаний. Спад амплитуды колебаний является следствием патологических изменений в микрососудах, что является причиной снижения способности прекапиллярных сфинктеров к сокращению. [175-177]

Значение максимальных амплитуд пассивного фактора регуляции кровотока: дыхательного – AD_{\max} составило 0,37 [0,16-0,23] и 0,21 [0,17-0,27] в группах I и II соответственно. Колебания AD_{\max} связаны с дыхательными движениями и обусловлены ростом притока крови к сердцу во время вдоха и его спадом на выдохе, и у здоровых лиц выражены слабо,

либо отсутствуют. Вышеприведенные значения максимальных амплитуд значимо не различались в двух группах.

Уровень пульсовых колебаний (AP_{max}), характеризующий состояние приносящего артериолярного звена микроциркуляторного русла был достоверно повышен в группе больных КАГ – 0,24 [0,16-0,29] ($p=0,03$), тогда как у больных НАГ отмечалось некоторое уменьшение – 0,17 [0,15-0,22]. Следует также учесть тот факт, что увеличение амплитуды сердечного ритма всегда сопровождается повышением параметра ПМ, что также имело место в нашем исследовании у пациентов с КАГ.

Результаты Wavelet-анализа ЛДФ-граммы показали, что у пациентов с АГ обеих групп достоверно были выше показатели нейрогенного (НТ) и миогенного тонусов (МТ), где медиана НТ в группе пациентов с НАГ составила 3,11 [2,28-4,07], а значение МТ 3,47 [2,82-5,85], где норма $1,85 \pm 1,08$ и $2,36 \pm 0,72$ соответственно ($p < 0,05$). [232] Во второй группе показатели составили 2,83 [2,24-3,75] и 3,55 [2,71-7,19] соответственно, достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Значение показателя шунтирования (ПШ) составило 1,24 [1,03-1,53] и 1,36 [1,05-1,63] в группах I и II, соответственно, при этом величины показателя достоверно не различались. (табл.3.8)

Таблица 3.8

Результаты лазерной доплеровской флоуметрии

Показатель	Группа I (НАГ) n=88	Группа II (КАГ) n=46	p
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
ПМ	22,82 [18,62-26,05]	30,55 [27,08-34,4]	<0,001*
СКО	0,98 [0,75-1,50]	1,07 [0,74-1,22]	0,788
Коэффициент вариации	4,35 [3,11- 6,9]	3,51 [2,24-5,75]	0,03*
$AЭ_{max}$	0,37 [0,26-0,43]	0,45 [0,27-0,65]	0,168

AH_{max}	0,31 [0,25-0,41]	0,35 [0,26-0,70]	0,235
AM_{max}	0,27 [0,18-0,36]	0,28 [0,23-0,35]	0,563
AD_{max}	0,20 [0,16-0,23]	0,21 [0,17-0,27]	0,133
AP_{max}	0,17 [0,15-0,22]	0,24 [0,16-0,29]	0,03*
HT	3,11 [2,27-4,03]	2,83 [2,40-3,78]	0,477
MT	3,47 [2,78-5,67]	3,55 [2,78-6,73]	0,696
ПШ	1,24 [1,03-1,53]	1,36 [1,05-1,63]	0,393

Функциональный вклад различных ритмических составляющих в модуляцию кровотока оценивался по следующей формуле: $A_{max}/M \cdot 100\%$. [232]

Медиана отношения $AЭ_{max}/M \cdot 100\%$ составил в первой и второй группах 1,57 [1,16-2,03] и 1,60 [0,94-2,32], соответственно (таблица 3.14).

Величина $AH_{max}/M \cdot 100\%$ у больных со стабильной АГ составила 1,37 [1,05-2,04], в группе II значение этого показателя было несколько ниже и составило 1,27 [0,91-2,20]. Уровень $AM_{max}/M \cdot 100\%$ был равен 1,22 [0,87-1,50] и 0,87 [0,73-1,33] в группах НАГ и КАГ, соответственно. Ни по одному из вышеприведенных показателей межгрупповых значимых различий выявлено не было.

Значение показателя $AD_{max}/M \cdot 100\%$ в группе НАГ составило 0,79 [0,75-0,90], в группе КАГ уровень $AD_{max}/M \cdot 100\%$ составил 0,77 [0,72-0,83], достоверных межгрупповых различий не было. ($p < 0,05$). Медианы значений $AP_{max}/M \cdot 100\%$ были практически равны у больных обеих групп, составив 0,72 [0,65-1,03] и 0,74 [0,64-0,93], соответственно.

Функциональный вклад различных ритмических составляющих в регуляцию тканевой перфузии оценивался по мощности спектра флаксмоций и рассчитывался по следующей формуле: $A_{max}/3\sigma \cdot 100\%$. [232]

При межгрупповом анализе выявлено достоверное снижение вклада эндотелия в регуляцию кровотока ($AЭ_{max}/3\sigma \cdot 100\%$) у пациентов с НАГ, где

$AE_{max}/3\sigma \cdot 100\%$ составил 11,44 [9,19-14,23], у пациентов второй группы 13,16 [10,43-18,80], ($p=0,03$). Общеизвестно, что амплитуда эндотелиальных колебаний связана с продукцией эндотелиоцитами эндотелиального фактора релаксации сосудов, опосредующего свое действие через оксид азота (NO). Можно полагать, что снижение данного показателя, вероятно, свидетельствует об эндотелиальной дисфункции на фоне нарушения эндотелий- зависимой вазодилатации. (рис.3.26) [195]

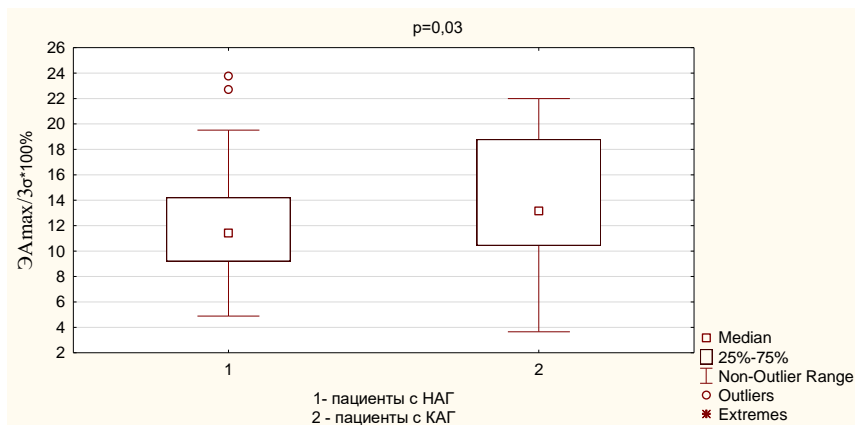


Рис.3.26 Сравнительный анализ вклада эндотелия в общий уровень тканевой перфузии в 2 группах пациентов с АГ

Медиана уровня $AE_{max}/3\sigma \cdot 100\%$ в обеих группах достоверно не отличалась и составила 10,71 [8,27-14,70] и 11,78 [8,82-13,88], соответственно.

Значение $AE_{max}/3\sigma \cdot 100\%$ составило в I группе - 9,62 [5,88-11,64], а во II группе - 9,40 [5,00-12,00]. Медиана $AD_{max}/3\sigma \cdot 100\%$ была равна 6,07 [4,63-9,50] для пациентов группы НАГ и 6,10 [4,25-9,05] для пациентов группы с КАГ. Уровни $AP_{max}/3\sigma \cdot 100\%$ составили 6,26 [4,70-8,62] и 6,42 [4,22-8,98] в группах I и II, соответственно. Значимых межгрупповых различий вышеприведенных показателей выявлено не было. (табл.3.9)

Таблица 3.9

Производные показатели Wavelet-анализа данных ЛДФ

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
		Медиана [ИКР]	

$AЭ_{max}/M \times 100\%$	1,57 [1,16-2,03]	1,60 [0,94-2,32]	0,934
$AH_{max}/M \times 100\%$	1,37 [1,05-2,04]	1,27 [0,91-2,20]	0,762
$AM_{max}/M \times 100\%$	1,22 [0,87-1,50]	0,87 [0,73-1,33]	0,117
$AD_{max}/M \times 100\%$	0,79 [0,75-0,90]	0,77 [0,72-0,83]	0,15
$AP_{max}/M \times 100\%$	0,72 [0,65-1,03]	0,74 [0,64-0,93]	0,470
$AЭ_{max}/3\sigma \times 100\%$	11,44 [9,19-14,23]	13,16 [10,43-18,80]	0,03*
$AH_{max}/3\sigma \times 100\%$	10,71 [8,27-14,70]	11,78 [8,82-13,88]	0,430
$AM_{max}/3\sigma \times 100\%$	9,62 [5,88-11,64]	9,40 [5,00-12,00]	0,737
$AD_{max}/3\sigma \times 100\%$	6,07 [4,63-9,50]	6,10 [4,25-9,05]	0,729
$AP_{max}/3\sigma \times 100\%$	6,26 [4,70-8,62]	6,42 [4,22-8,98]	0,813

Производные показатели Wavelet-анализа ЛДФ-граммы в обеих группах не были достоверно ассоциированы с уровнем АДМА. Все соответствующие коэффициенты корреляции были статистически незначимыми независимо от характера течения АГ ($p > 0,05$).

Результаты проведенного корреляционного анализа показали значимые положительные взаимосвязи ПМ с амплитудами пассивных факторов регуляции кровотока у пациентов обеих групп: с амплитудой дыхательной волны (AD_{max}) ($r = 0.63$) и с максимальной амплитудой пульсовой волны (AP_{max}) ($r = 0.33$) в группе пациентов с неконтролируемой АГ. (рис.3.27) Коэффициенты корреляции для указанных пар показателей у пациентов с КАГ составили $r = 0.67$ и $r = 0.47$, соответственно ($p < 0,05$). Учитывая факт выявления у пациентов обеих групп достоверного снижения функционирования активных механизмов контроля перфузии по сравнению с нормой [231], а также наличие у пациентов с АГ достоверной положительной зависимости ПМ с пассивными факторами регуляции кровотока, свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки у эть+ой категории больных.

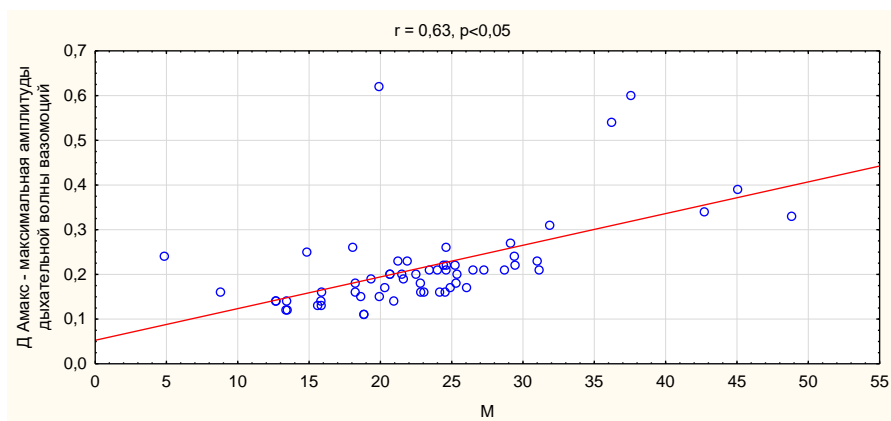


Рис. 3.27 Корреляционный анализ амплитуды дыхательных волн флаксмоций и показателя микроциркуляции у пациентов с неконтролируемой АГ

Таким образом, проведение реактивной постокклюзионной гиперемии в группе больных КАГ позволило выявить увеличение показателя dM , который является разницей между исходным и минимальным кровотоком в процессе окклюзии. Это показатель, характеризующий уровень кровенаполнения микрососудистой сети – $6,09$ [$1,17-4,79$] в сравнении с группой неконтролируемого течения АГ – $0,45$ [$-2,94-0,52$] ($p < 0,001^*$). Возрастание этого показателя говорит об увеличении числа функционирующих капилляров и скорости потока эритроцитов. [198] Также, результаты окклюзионной пробы (табл.3.10) показали отсутствие достоверных различий, кроме показателя микроциркуляции в восстановительном периоде ($p=0,03$), что отражает процесс улучшения уровня микроциркуляции после окклюзии у пациентов с контролируемым течением заболевания.

Таблица 3.10

Анализируемые параметры окклюзионной пробы

Параметр	Группа I (НАГ) n=88	Группа II (КАГ) n=46	p
ПМ _{исх} (пф.ед.)	22,5 [18,3-26,1]	30,5 [27,08-34,4]	0,001*
ПМ _{окл} (пф.ед.)	22,05 [17,78-29,04]	24,51 [21,81-33,23]	0,10
ПМ _{макс} (пф.ед.)	29,90 [24,80-35,91]	34,60 [30,40-40,20]	0,15

dM=ПМ-ПМ _{окл} (пф.ед.)	0,45 [-2,94-0,52]	6,09 [1,17-4,79]	<0,001*
РКК, %	112,0 [105,3-119,5]	111,9 [104,2-121,8]	0,83
ПМ _{восст} (пф.ед.)	26,66 [21,36-30,54]	31,24[27,96-35,64]	0,03*

Значение РКК составило 112,0 [105,3-119,5] у пациентов с НАГ и 111,9 [104,2-121,8] у больных с контролируемой АГ, при этом показатели в двух группах значимо не различались.

При проведении корреляционного анализа была обнаружена достоверная положительная взаимосвязь средней силы резерва капиллярного кровотока и вклада эндотелия в общий уровень регуляции кровотока у пациентов с контролируемой АГ ($r = 0,51$).

По результатам корреляционного анализа была выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь умеренной силы между уровнем ADMA и показателем РКК, значение коэффициента корреляции для данной пары показателей составило $r = -0,4$ ($p < 0,05$). (рис.3.28) Ассоциации прочих показателей ЛДФ с уровнем ADMA не подтвердили свою статистическую значимость ($p > 0,05$).

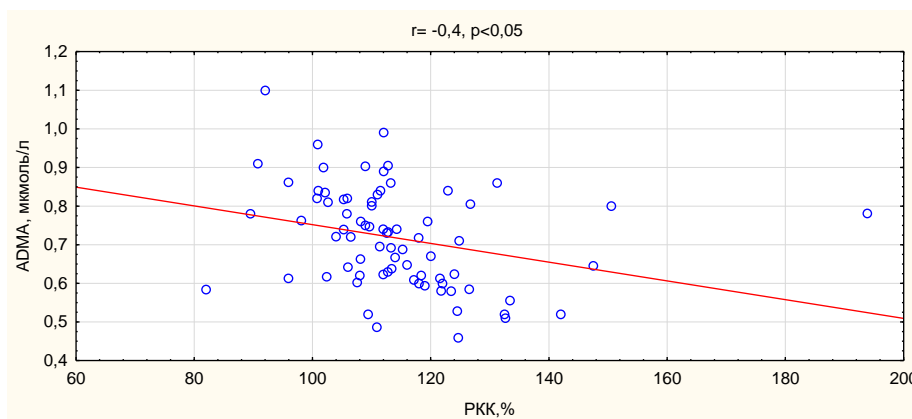


Рис.3.28 Взаимосвязь резерва капиллярного кровотока (РКК) с концентрацией ADMA в крови у пациентов с НАГ.

В группе пациентов с контролируемым течением АГ ни один показатель ЛДФ не коррелировал с уровнем ADMA ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа СРПВ с вкладом отдельных ритмических составляющих в общий уровень тканевой перфузии выявлена отрицательная взаимосвязь умеренной силы как с активными (эндотелиальным $\text{ЭАmax/M*100\%} = -0,35$; нейрогенным $\text{НАmax/M*100\%} = -0,41$; миогенным $\text{МАmax/M*100\%} = -0,42$), так и пассивными (дыхательным $\text{ДАmax/M*100\%} = -0,41$; пульсовым $\text{ПАmax/M*100\%} = -0,42$) факторами модуляции кровотока у пациентов с НАГ. У пациентов с КАГ такие взаимосвязи обнаружены не были ($p > 0,05$). Таким образом, повышение жесткости сосудистой стенки способствует снижению вклада факторов модуляции кровотока в общий уровень перфузии у пациентов с НАГ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время АГ рассматривается как многофакторное заболевание с вовлечением в патогенетический процесс всех структурных компонентов сердечно-сосудистой системы. Ключевая задача терапии АГ заключается в достижении целевых значений уровня АД. Наличие неконтролируемой АГ приводит к резкому увеличению сердечно-сосудистого риска, который приводит к раннему и значительному поражению органов-мишеней. [233]

Обследованная нами сплошная выборка больных АГ является репрезентативной, поскольку отражает популяционные закономерности распространенности КАГ. В нашем исследовании доля лиц с КАГ была в два раза меньше, чем пациентов с НАГ, и составила 34,3%, что согласуется с невысокими по стране показателями эффективности лечения АГ и ее контроля в целом. [9] Пациенты НАГ отличались более низким уровнем приверженности, оцененным с помощью шкалы Мориски-Грина, и более высокой частотой ожирения и курения, что характерно для течения как резистентной, так и плохо контролируемой АГ. [11]

Результаты нашего исследования также показали, что у пациентов с НАГ плазменный уровень АДМА, являющийся сильным конкурентным ингибитором NO-синтазы и медиатором развития эндотелиальной дисфункции, достоверно выше, чем у пациентов с контролируемым течением заболевания. Полученные нами результаты в значительной степени согласуются с сообщениями других авторов. В работе Gonenc A. et al. (2013), было изучено содержание в плазме крови у больных АГ концентрация АДМА, малонового диальдегида (МДА), оксида азота, коэнзима Q10. Авторами было установлено, что у больных с неконтролируемой АГ значимо выше концентрации АДМА по сравнению с соответствующим показателем у обследуемых с контролируемой АГ, что, по мнению авторов, подтверждает большую выраженность

эндотелиальной дисфункции у этого контингента больных по сравнению с пациентами с контролируемым течением заболевания. [210]

Нами впервые было проведено исследование по влиянию АДМА на сердечно-сосудистый риск при контролируемой и неконтролируемой АГ. Результаты нашего исследования выявили положительную достоверную взаимосвязь уровня АДМА с увеличением риска фатальных осложнений по шкале SCORE у пациентов с АГ. Также при проведении дисперсионного анализа у больных с АГ при увеличении уровня риска ССО по шкале SCORE выявлялись более высокие концентрации АДМА. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о существовании прямой статистически достоверной связи между уровнем АДМА и частотой различных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. [119,212]

Так, в исследовательской работе с периодом наблюдения 24 года, в которой оценивали исходный уровень АДМА у 880 женщин, применяя высокоэффективную жидкостную хроматографию, Leong T. и соавт. (2008) выявили, что увеличение концентрации АДМА на 0,15 мкмоль/л от базового уровня было ассоциировано с возрастанием частоты риска развития инфаркта миокарда и инсульта на 30%.

В ходе нашей работы также были установлены многочисленные значимые взаимосвязи концентрации АДМА с клинико-демографическими и лабораторно-инструментальными данными пациентов. Так, полученные в работе данные указывают на наличие выраженной положительной корреляционной связи содержания АДМА в плазме крови с уровнем креатинина, а также установлено достоверное статистически значимое снижение СКФ по мере нарастания уровня АДМА у пациентов с НАГ. В условиях *in vitro* выявлены механизмы, отвечающие за возрастание внутри- и внеклеточной концентрации АДМА. Доказано, что увеличение напряжения сдвига сосудистой стенки потенцирует активность и

экспрессию аргинин-N-метилтрансферазы в культуре клеток. [6,87] Вероятно, этот механизм и объясняет повышение концентрации АДМА, которое наблюдается при состояниях гиперволемии, таких как артериальная гипертензия и хроническая почечная недостаточность. [90,161,222]

Вместе с тем, заслуживает внимания выявленный нами факт отсутствия такой взаимосвязи (статистически достоверной) в группе контроля, у пациентов с контролируемым течением АГ. Таким образом, увеличение уровня АДМА вероятно можно рассматривать в качестве маркера поражения функции почек – одного из органов-мишеней при АГ.

Очень интересными представляются полученные нами данные по взаимосвязи уровня АДМА и прогрессирования атеросклероза БЦА у пациентов с НАГ. В ходе нашего исследования выявлена достоверная положительная корреляционная связь средней силы прогрессирования атеросклероза БЦА с содержанием АДМА в плазме у пациентов с неконтролируемым течением АГ. Огромный клинический интерес представляют пациенты с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, как в связи с высокой частотой развития у этих больных острых мозговых катастроф, так и в связи с высокой распространенностью данной патологии. [234]

Сегодня нельзя считать решенным вопрос о первичности или вторичности наблюдаемых феноменов в отношении артериальной гипертензии и АДМА.

При оценке суточного профиля АД в нашем исследовании продемонстрировано достоверное различие средней концентрации АДМА в зависимости от степени ночного снижения ДАД. Пациентами с самым неблагоприятным типом суточного профиля ДАД, который ассоциировался со значимым повышением уровня АДМА оказались «найтпикеры». Inan B. et al. (2016) обнаружили наличие положительных

корреляционных связей между показателями САД и ДАД с уровнем ADMA, а также отрицательной корреляции концентрации ADMA с активностью антиоксидантной системы организма. Авторами продемонстрировано, что повышение уровня ADMA является независимым фактором риска увеличения уровней САД и ДАД и по итогам исследования заключили, что возрастание концентрации ADMA является фактором, участвующим в патогенезе маскированной АГ [235]. Между тем, наличие достоверной взаимосвязи концентрации АДМА с поражением почек также подтверждается установлением статистически значимого снижения функции почек, оцениваемого по уровню СКФ аналогично у пациентов с ночным повышением профиля АД - «найтпикеров». По-видимому, установленные как нами, так и другими авторами закономерности свидетельствуют о потенциальной возможности использования уровня ADMA у пациентов с АГ в практических целях в качестве маркера прогноза стадии поражения органов-мишеней.

Неконтролируемая АГ (НАГ) наряду с возрастом играет ключевую роль, являясь одной из основных детерминант жесткости сосудистой стенки и прогрессирования когнитивных нарушений. НАГ потенцирует ускорение возрастных инволютивных изменений в самой сосудистой стенке, приводя к ее ремоделированию и дальнейшему формированию атеросклеротических бляшек. [230] У пациентов с АГ в качестве непосредственных маркеров ускоренного ремоделирования сосудов, приводящих к развитию когнитивной дисфункции и расстройствам микроциркуляции, рекомендовано определять такие известные показатели как: толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), эндотелиальную функцию и оценку когнитивной функции с помощью MoCA теста. [215]

Увеличение жесткости сосудистой стенки является одним из механизмов запуска и прогрессирования атеросклероза, развития его

осложнений и достаточно часто ассоциируется с высоким риском когнитивной дисфункции и коронарных осложнений. [219] Одним из основных показателей жесткости сосудистой стенки служит увеличение СРПВ. Согласно Европейским рекомендациями по АГ [204], риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает линейно по мере увеличения СРПВ. Результаты нашего исследования показали, что СРПВ у пациентов с АГ обеих групп была достоверно выше нормы. Также было выявлено, что повышение показателя жесткости сосудистой стенки приводит к снижению вклада активных факторов модуляции кровотока в общий уровень перфузии у пациентов с НАГ.

В когортном исследовании пациентов с АГ, J.Blacher и соавт. убедительно продемонстрировали клиническую значимость СРПВ. В ходе данного исследования отмечено, что СРПВ является более значимым маркером развития коронарных осложнений, чем степень гипертрофии левого желудочка, уровень креатинина в крови и дислипидемия. [236] В известном исследовании с участием 1045 пациентов, P. Boutouyrie и соавт. доказали, что СРПВ у пациентов, страдающих АГ, является значимым и независимым предиктором развития первичных сердечно-сосудистых событий. Увеличение СРПВ также является одним из критериев EVA-синдрома (синдром раннего сосудистого старения). Концепция сосудистого возраста представляет собой по сути возрождение идеи о том, что «человек стар настолько, насколько стары его артерии». [215]

При наличии известных факторов риска ССЗ степень утолщения КИМ увеличивается, что в ходе нашего исследования мы и наблюдали. Корреляционный анализ достоверно показал, что НАГ ускоряет увеличение ТКИМ. В значительной мере согласуются с сообщениями других авторов и полученные нами результаты в которых, в частности, показано, что у больных с АГ концентрация ADMA возрастает с увеличением периферического пульсового давления, концентрация этого

маркера связана со скоростью клубочковой фильтрации и с большей величиной ТИМ брахиоцефальных артерий.

Актуальной и широко изучаемой проблемой является изучение влияния увеличения жесткости сосудов на прогрессирование поражений органов-мишеней и на увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ. Основными факторами повышения жесткости сосудистой стенки являются АГ и возраст. По-видимому, главный механизм данного процесса – продукция коллагена, самого жесткого субстрата артериальной стенки, стимулируемая нагрузкой на сосудистую стенку. [237]

В ходе нашего исследования продемонстрирована достоверная положительная корреляционная зависимость толщины КИМ с возрастом пациентов. Влияние возраста на ремоделирование стенки сосудов обусловлено, вероятно, как факторами связанными непосредственно с выраженностью и продолжительностью синтеза ее элементов, так и длительностью экспозиции артерии повышенным АД. В данной связи, главным образом, упоминаются эндотелиальная дисфункция и атеросклероз. Общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений также является возраст. Старение приводит к качественным изменениям сосудистой стенки, которое проявляется повышением сосудистой жесткости и расстройствами регионарного кровообращения. [237,238]

Исследование когнитивной функции представляет собой хорошо известный метод оценки расстройств центральной нервной системы (ЦНС) у больных с АГ. Однако, оно было включено в рекомендации по диагностике и лечению АГ как инструмент измерения ее поражения вследствие АГ лишь в 2018 г. При длительной АГ поражение головного мозга проявляется развитием и прогрессированием цереброваскулярной болезни, в том числе сосудистой деменции, которая, как правило, манифестируется когнитивными расстройствами. Согласно статистике,

тяжелую когнитивную дисфункцию в виде деменции имеют от 3 до 20 % лиц старше 65 лет. Распространенность более легких когнитивных нарушений у пожилых достигает 40-80 % достоверно повышается в зависимости от возраста. [239] Проблема профилактики, выявления и лечения когнитивных расстройств представляется исключительно актуальной в условиях современной тенденции к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, увеличению доли лиц пожилого возраста в популяции.

Применение широко известного и высоковалидного опросника MoCA выявило достоверно более низкие показатели когнитивной функции у пациентов с НАГ.

В нашем исследовании, проведение корреляционного анализа также установило достоверную отрицательную связь утолщения толщины КИМ и нарастания когнитивных расстройств у пациентов с неконтролируемым течением АГ. Таким образом, ремоделирование сосудов на фоне неконтролируемой АГ приводит к ухудшению когнитивной функции. Большое количество известных к настоящему времени исследований также достоверно подтверждают, что достоверным и независимым фактором риска когнитивных нарушений, в том числе и формирования тяжелых сосудистых деменций является неконтролируемое течение АГ [229,230].

Нами также обнаружена достоверная положительная корреляционная связь когнитивной функции и микроциркуляторных параметров, а именно ПМ у пациентов с НАГ, что свидетельствует о вкладе именно нарушений микроциркуляции в развитие нарушений функции ЦНС.

В патогенезе АГ расстройства микроциркуляции играют важнейшую роль. Общеизвестно, что общее периферическое сосудистое сопротивление более чем на 70% формируется в микрососудистом русле, а точнее на уровне мелких артериол и прекапиллярных сфинктеров.

Микроциркуляторные нарушения, которые приводят к развитию микроангиопатии, нарушению регионарного кровообращения и формированию эндотелиальной дисфункции ускоряют прогрессирование поражения органов-мишеней, которое, в свою очередь, приводит к еще более выраженной дисфункции микрососудистой сети и замыканию «порочного круга» развития осложнений [167-169, 171,172]

Изменения микроциркуляции при неконтролируемом течении АГ недостаточно полно изучены. Не исследован вопрос о существовании взаимосвязи между нарушением регионарного кровообращения и выраженностью увеличения жесткости сосудистой стенки, степенью угнетения когнитивной функции, а также зависимость микроциркуляторных расстройств от уровня АДМА в сыворотке крови у пациентов с НАГ. Ремоделирование сосудов микроциркуляторного русла при АГ имеет некоторые особенности, которые связаны с регионарным перераспределением сердечного выброса и предупреждением передачи чрезмерных вариаций гидростатического давления на капилляры. Реализация этих функций в условиях наличия АГ обеспечивается через повышение ОПСС, жесткости сосудистой стенки. Таким образом, замыкается «порочный круг» развития АГ. [194]

В нашем исследовании анализ состояния микроциркуляторного русла и ее расстройств проводили одним из современных методов исследования – лазерной доплеровской флоуметрией. Преимуществом данного метода является его неинвазивность, возможность исследования как кровотока в сосудах малого калибра (артериолах, капиллярах, венах), так и их прижизненных динамических процессов в режиме реального времени, и бессрочном мониторинге, что весьма значимо при постоянно меняющемся состоянии сосудистого русла. Проведенный поиск научных публикаций говорит о том, что данный метод исследования был использован впервые для обследования нарушений регионарного

кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением АГ. В связи с этим, учитывая результаты предыдущих исследований как в нашей стране, так и за рубежом, целесообразно изучить микроциркуляторные изменения у пациентов с контролируемой и неконтролируемой формой АГ, а также оценить корреляционную связь с другими методами функциональной диагностики.

В ходе проведенного исследования были оценены базальные показатели микроциркуляции у пациентов с АГ, что имеет важное значение для физиологии гемодинамики и выделения диагностических критериев при развитии патологического процесса в системе кровообращения. Исследование опорных показателей МЦ у пациентов с НАГ и КАГ показали достоверно значимые различия.

Анализ параметров базального кровотока выявил, что показатель микроциркуляции, отражающий интенсивность кровотока в микроциркуляторном русле оказался достоверно сниженным у пациентов НАГ по сравнению с нормой ($p < 0,05$) и по сравнению с пациентами с КАГ ($p = 0,001$). Снижение ПМ говорит о сниженных компенсаторных возможностях микроциркуляторного русла в виде уменьшения числа функционирующих капилляров и снижении скорости кровотока. По мере прогрессирования АГ также происходит структурное и функциональное ремоделирование нутритивного кровотока, которое проявляется в виде rareфикации капилляров и мелких артериол. [198] Таким образом, неконтролируемое течение АГ ухудшает микрогемодинамику. У пациентов с КАГ отмечалось достоверное повышение среднего показателя микроциркуляции ПМ по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$), что вероятно обусловлено раскрытием «спящих» капилляров, которое способствует снижению давления на каждый сосуд микроциркуляторного русла в ответ на увеличение сердечного выброса.

В ходе Wavelet-анализа данных ЛДФ-граммы установлено, что неконтролируемая и контролируемая АГ сопровождается достоверным повышением нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов. При анализе спектральных характеристик показателя микроциркуляции по данным Wavelet-анализа в группе пациентов обеих групп мы также обнаружили достоверно низкие амплитуды колебаний эндотелиального, нейрогенного и миогенного происхождений [231], что в свою очередь может дополнительно приводить к повышению тонуса микрососудов у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми.

Данные, найденные в доступной литературе подтверждают то, что снижение амплитуды миогенных колебаний опосредовано угнетением спонтанной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки. [180-183] Нейрогенный сосудистый тонус, в свою очередь, связан с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы микрососудов. Возбуждение симпатических вазомоторных волокон приводит к увеличению симпатической импульсации, и, таким образом, возрастает нейрогенный тонус, увеличивается жесткость сосудистой стенки и уменьшается амплитуда осцилляций кровотока в нейрогенном диапазоне, что, в свою очередь, потенцирует формирование вазоконстрикции. Вышеперечисленные механизмы отчетливо также подтверждаются при изучении амплитудно-частотного спектра факторов активного (нейрогенный, миогенный и эндотелиальный) и пассивного (дыхательный и пульсовой) контроля микроциркуляторного русла. Так, НАГ и КАГ сопровождаются достоверным снижением вклада активных факторов контроля тканевой перфузии и модуляции микрокровотока и соответствующих их амплитуд. Сниженные показатели амплитуд осцилляций в эндотелиальном, нейрогенном, и миогенном диапазонах колебаний подтверждают наличие повышения тонуса микрососудов. [231] Изучение влияния пассивных факторов контроля микрокровотока показало

значимое увеличение уровня пульсовых колебаний в группе больных КАГ, что, как правило, всегда сопровождается повышением параметра ПМ, которое также имело место в нашем исследовании у пациентов с контролируемым течением АГ.

При проведении окклюзионной пробы было выявлено достоверное снижение РКК у пациентов обеих групп в сравнении с нормой, вероятно отражающее нарушение вазодилатации после окклюзии, а также структурную инволюцию капиллярного русла у пациентов с АГ. Общеизвестно, что при наличии длительной АГ процесс редификации капиллярного русла происходит в 2 стадии. Стадия функциональной редификации характеризуется изменением микрокровотока вследствие вазоконстрикции в действующей капиллярной сети. Именно в период функционального разрежения при проведении лазерной доплеровской флоуметрии отмечается снижение ПМ, а в результате проведения окклюзионной пробы наблюдается его возрастание. На второй стадии происходит уже морфологическая редукция микрососудов, проявляющаяся абсолютным уменьшением количества функционирующих капилляров и, несмотря на максимальную вазодилатацию действующих сосудов, в ходе постокклюзионной гиперемии не наблюдается последующего повышения ПМ. Исследование динамики кровотока, при окклюзионной пробе у пациентов с АГ, выявило достоверное значимое снижение постокклюзионной гиперемии (ПМ в восстановительном периоде) у пациентов с НАГ. В работе Rossi M. et al., 2011 были обнаружены схожие результаты.

Выявленная нами достоверная отрицательная корреляционная между показателем РКК и концентрацией АДМА в плазме крови у пациентов с НАГ в сочетании с достоверным уменьшением поток-зависимой вазодилатации, проявляющийся в виде снижения РКК, которое позволяет

подтвердить влияние АДМА на развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с неконтролируемым течением АГ.

Дополнительно в ходе нашего исследования выявлено ухудшение эндотелиальной функции у пациентов с НАГ на основании достоверного снижения вклада эндотелия в регуляцию кровотока.

В нашей работе у пациентов с НАГ была выявлена достоверная положительная корреляционная связь средней силы между средним показателем микроциркуляции (ПМ) с уровнем когнитивной функции.

В исследовании Орловой Н.В.и соавт. (2014), пациентам с АГ 1-2 степени проводились тесты на когнитивные расстройства, СМАД, определение СРПВ, а также оценка структуры микроциркуляторного русла. Когнитивные нарушения и увеличение жесткости сосудистой стенки были выявлены у всех больных АГ.

Таким образом, достоверное увеличение сосудистой жесткости, а также значимое снижение показателя микроциркуляции ПМ у пациентов с НАГ, выявленные в ходе нашей работы, уже способны приводить к когнитивным нарушениям.

Наши результаты подчеркивают важную прогностическую и клиническую значимость определения концентрации АДМА, сосудистой жесткости и состояния микроциркуляции, так как прогрессирование эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости сосудов и структурно-функциональная рарефикация микроциркуляторного русла являются основными патологическими состояниями при неконтролируемой АГ, приводящими к недостаточной перфузии органов-мишеней, и, как следствие к их фатальному поражению.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в группе с неконтролируемой АГ выявлено повышение уровня ADMA как по сравнению с референсными значениями, так и в сравнении с пациентами с контролируемой АГ ($p=0,03$).

2. При исследовании микроциркуляторного русла обнаружено достоверное уменьшение показателя микроциркуляции, функционирования механизмов активного контроля тканевого кровотока и снижение резерва капиллярного кровотока у пациентов с неконтролируемой АГ.

3. У пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ установлено увеличение скорости распространения пульсовой волны, свидетельствующее о повышении жесткости сосудистой стенки. Межгрупповые различия скорости распространения пульсовой волны были недостоверны.

4. Выявлена достоверная корреляционная зависимость уровня ADMA у больных с неконтролируемым течением АГ со снижением скорости клубочковой фильтрации ($r= -0,47$), со степенью стеноза брахиоцефальных артерий ($r= 0,53$) и уровнем риска по шкале SCORE.

5. Обследование пациентов с помощью Монреальской шкалы выявило достоверно более низкий показатель когнитивной функции у пациентов с неконтролируемой АГ ($p=0,002$). Выявлена прямая связь между состоянием когнитивной функции и показателем микроциркуляции ($r=0,6$), что может быть обусловлено прогрессирующими нарушениями микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления нарушения регионарного кровообращения больных с АГ в комплекс обследования рекомендовано включить исследование уровня ADMA для диагностики эндотелиальной дисфункции и изучение параметров микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии.

2. Повышение средней концентрации ADMA при увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, может быть использовано для уточнения подхода к расчету уровня риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемой АГ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
- НАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия
- КАГ — контролируемая артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ИМТ — индекс массы тела
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- SCORE – (Systematic Coronary Risk Estimation) систематическая оценка коронарного риска
- ССР – сердечно-сосудистый риск
- ADMA – асимметричный диметиларгинин
- ЭД — эндотелиальная дисфункция
- СМАД - суточное мониторирование АД
- САД – систолическое АД
- ДАД – диастолическое АД
- СИ – суточный индекс
- ЭХО-КГ — эхокардиография
- УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий
- ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
- СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
- ОПСС – общее периферического сосудистое сопротивление
- КДР – конечный диастолический размер
- КСР – конечный систолический размер
- ФВ – фракция выброса
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
- ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений

ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия

ПМ – показатель микроциркуляции

СКО – среднеквадратичное отклонение

КВ – коэффициент вариации

$AЭ_{max}$ – максимальная амплитуда эндотелиального фактора регуляции кровотока

$АН_{max}$ – максимальная амплитуда нейрогенного фактора регуляции кровотока

$АМ_{max}$ – максимальная амплитуда миогенного фактора регуляции кровотока

$АД_{max}$ – максимальная амплитуда дыхательного фактора регуляции кровотока

$АП_{max}$ – максимальная амплитуда пульсового (сердечного) фактора регуляции кровотока

ПШ – показатель шунтирования

НТ – нейрогенный тонус

МТ – миогенный тонус

$AЭ_{max}/3\sigma*100\%$ - вклад эндотелия в регуляцию тканевой перфузии

$АН_{max}/3\sigma*100\%$ - вклад нейрогенного фактора в регуляцию тканевой перфузии

$АМ_{max}/3\sigma*100\%$ - вклад миогенного фактора в регуляцию тканевой перфузии

$АД_{max}/3\sigma*100\%$ - вклад дыхательного фактора в регуляцию тканевой перфузии

$АП_{max}/3\sigma*100\%$ - вклад пульсового фактора в регуляцию тканевой перфузии

$AЭ_{max}/M*100\%$ - функциональный вклад эндотелия в модуляцию кровотока

$AN_{\max}/M*100\%$ - функциональный вклад нейрогенных колебаний в модуляцию кровотока

$AM_{\max}/M*100\%$ - функциональный вклад миогенных колебаний в модуляцию кровотока

$AD_{\max}/M*100\%$ - функциональный вклад дыхательных колебаний в модуляцию кровотока

$AP_{\max}/M*100\%$ - функциональный вклад пульсовых колебаний в модуляцию кровотока

РКК – резерв капиллярного кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Дисфункция эндотелия - ранний маркер дебюта артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т.13, № 2. - С. 110.
2. Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА; 2016.
3. Бокерия О.Л., Салия Н.Т., Сокольская М.А., Крымшамхалова А.Ш. Высокочастотная ультразвуковая доплерография в оценке состояния тканевой микроциркуляции и вазорегулирующей функции эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2015. - № 3. - С. 3-16.
4. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 2004. – Vol. 109.- P. 27–32.
5. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С. и др. Метаблический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Артериальная гипертензия. - 2015. - Т. 21, № 6. - С. 587-594.
6. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2000. – Vol. 20. – P. 2032-2037.
7. Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine // Ann. Clin. Biochem. - 2010. – Vol.47. – P.17-28.
8. MacAllister R.J., Parry H., Kimoto M. et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase // Br. J. Pharmacol. - 1996. – Vol.119. – P. 1533-1540.
9. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования

ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14). DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.

10. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертония — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012;2:29-35.
11. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Рефрактерная артериальная гипертензия. В: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА; 2016. С.296-320.
12. Антипова С.И., Антипов В.В. Болезни системы кровообращения: эпидемиологические и демографические сопоставления // Медицинские новости. - 2011. - № 12. - С. 37-43.
13. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 1. – С.5–10.
14. Паутов И.С. Восприятие рисков ухудшения здоровья населением России и механизмы его формирования // Вестник Удмуртского Университета. Серия 3. - 2010. - Вып.2. - С.119-128.
15. Лашкул З.В. Влияние реформирования здравоохранения Украины на показатели заболеваемости и смертности от артериальной гипертензии // Медицинские новости. - 2014. - № 3 (234). - С. 32-35.
16. Джумагулова А.С., Романова Т.А., Полупанов А.Г. Распространенность и эффективность контроля артериальной гипертензии в Кыргызской республике (по данным международного исследования «ИНТЕРЭПИД») // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. - 2014. -Т. 14, № 4. - С.63-66.

17. Давидович И.М., Афонасков О.В., Козыренко А.В., Староверова Ю.К. Распространенность артериальной гипертонии и факторов риска у мужчин молодого и среднего возраста - военнослужащих Дальневосточного военного округ // Дальневосточный медицинский журнал.- 2008. - № 3. - С.10-13.
18. Kim S.J., Lee J., Jee S.H. et al. Cardiovascular risk factors for incident hypertension in the prehypertensive population // Epidemiol. Health. – 2010. – Vol. 1. – P. 32.
19. Sim J.J., Shi J., Kovesdy C. et al. Impact of Achieved Blood Pressures on Mortality Risk and End-Stage Renal Disease Among a Large, Diverse Hypertension Population // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. – Vol.64 (6).- P.588-597
20. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - № 8(6). – С.12-18.
21. Фомина Н.А. Медико-социальные аспекты раннего выявления эссенциальной артериальной гипертонии у подростков: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 2012. – 22 с.
22. Иванова Е.С., Уянаева А.И., Мухарлямов Ф.Ю. Немедикаментозная коррекция метеочувствительности у лиц с мягкой артериальной гипертонией // Доктор.Ру. - 2011. - № 8 (66). - С. 27-31.
23. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 9–13.
24. Усков В.М., Маркова Е.В., Золоедов В.И. Статистический контроль эффективности лечения артериальной гипертонии у

- больных с ожирением // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13, № 2. - С. 119-121.
25. Harding A.H., Frost G.A., Tan E. et al. The cost of hypertension-related ill-health attributable to environmental noise // *Noise Health*. – 2013. – Vol.15 (67). – P.437-445.
26. Nagele E., Jeitler K., Horvath K. et al. Clinical effectiveness of stress-reduction techniques in patients with hypertension: systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens*. - 2014. - Jul 31. [Epub ahead of print]
27. Nakamura K., Okamura T., Miura K., Okayama A. Hypertension and medical expenditure in the Japanese population: Review of prospective studies // *World J. Cardiol*. – 2014. – Vol.26 (7). – P.531-538.
28. Бойцов С.А., Уриновский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах // *Кардиология*. - 2009. - № 4. - С. 19–24.
29. Doherty T.M. Molecular, endocrine and genetic mechanisms of arterial calcification // *Endocr. Rev*. - 2004. - Vol.25(4). - P.629–672.
30. Giuseppe M., Cadeddu C. Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases // *J. Cardiovasc. Med*. - 2010. - Vol. 11. - P.207–220.
31. Guo X., Zhang X., Guo L. et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Curr. Hypertens Rep*. – 2013. – Vol.15 (6). – P.703-716.
32. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M. et al. Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change: The

- Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study // JAMA Neurol. – 2014. - Aug 4. [Epub ahead of print]
33. Денисов Е.Н., Русанова Н.Р. О значении эндотелия в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии // Научные исследования: от теории к практике. - 2015. - Т. 1, № 4 (5). - С. 88-89.
34. Попова А.А. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: особенности формирования в зависимости от возраста, факторов риска и сопутствующей патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Казань, 2014. – 22 с.
35. Sydow K., Hornig B., Arakawa N. et al. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia: potential role of ADMA // Vasc. Med. - 2004. – Vol. 9. – P. 93-101.
36. Tsang H., Leiper J., Hou Lao K. et al. Role of asymmetric methylarginine and connexin 43 in the regulation of pulmonary endothelial function // Pulm. Circ. – 2013. – Vol.3 (3). – P.675-691
37. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. - 125 с.
38. Светлова Л.В. Оптимизация диагностики артериальной гипертензии у детей подросткового возраста на основе анализа суточного профиля артериального давления и ригидности сосудистой стенки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Волгоград, 2011. – 24 с.
39. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. - 2002. –Vol. 90. – P.40–48.

40. Arrieta A., Woods J.R., Qiao N., Jay S.J. Cost-Benefit Analysis of Home Blood Pressure Monitoring in Hypertension Diagnosis and Treatment: An Insurer Perspective // Hypertension. - 2014. - Jul 14. Epub ahead of print.
41. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 1232 с.
42. Rheaume C., Arsenault B., Despres J. et al. Impact of abdominal obesity and systemic hypertension on risk of coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk Population Study // J. Hypertens. – 2014. - Aug. 6. [Epub ahead of print]
43. Staessen J.A. Hypertension: Age-specificity of blood-pressure-associated complications // Nat. Rev. Cardiol. – 2014. - Jul 29. [Epub ahead of print]
44. Дзяк Г.В., Колесник Т.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журнал. - 2008. - № 2. - С.37–43.
45. Шаповалова Э.Б. Артериальная гипертензия и факторы риска ее развития в двух популяциях телеутов Кузбасса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Барнаул, 2010. – с.22.
46. Asayama K., Wei F.F., Staessen J.A. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure // Hypertens. Res. – 2015. – Vol.38 (2). – P.97–101.
47. Кардиология / Под ред. Б.Гриффина и Э.Тополя. Пер. с англ. – М.: Практика, 2008. – 1248 с.
48. Пузин С.Н., Шургая М.А., Потапов В.Н. и др. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при гипертонической болезни и профилактика их инвалидизирующих

- последствий // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. - 2013. - № 3. - С. 21-28.
49. Алескерова Н.Г. Адекватность контроля артериальной гипертензии у жителей Крайнего Севера // Медицинская наука и образование Урала. - 2013. - Т. 14, № 2 (74). - С. 11-14.
50. Евсевьева М.Е., Кумукова З.В. Особенности психологического статуса у лиц молодого возраста с признаками артериальной гипертензии // Российский психиатрический журнал. - 2007. - № 3. - С. 53-57.
51. Солдатенко И.В., Лысенко Н.В. Прогностически значимые критерии эффективности контроля коморбидной с остеоартрозом артериальной гипертензии // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина. - 2010. - № 20 (918). - С. 60-64.
52. Yokokawa H., Goto A., Sanada H. et al. Association between control to target blood pressures and healthy lifestyle factors among Japanese hypertensive patients: Longitudinal data analysis from Fukushima Research of Hypertension (FRESH) // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol.8 (4). - P.364-373.
53. Streddo C., Fuchs S.C., Merlo A.R. et al. Shift work is not associated with high blood pressure or prevalence of hypertension // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5 (12). – P.5250.
54. Любченко П.Н., Атаманчук А.А. Оценка общих и профессиональных рисков развития гипертонической болезни у рабочих машиностроительных заводов, контактирующих с вредными производственными факторами // Альманах клинической медицины. – 2012. -№27. – С.72-75.

55. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 2 (94). – С.55–62.
56. Табаров М.С., Тоштемирова З.М., Саидмурадова Р.А. и др. Физиология и патология эндотелия // Вестник Авиценны. - 2012. - № 2 (51). - С. 196-202.
57. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. - 1997. – Vol. 20. – P. 3–10.
58. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 2004. – Vol. 109.- P. 27–32.
59. Денисов Е.Н., Русанова Н.Р. О Состоянии эндотелия при артериальной гипертензии // Информационный архив. - 2014. - Т. 8, № 3-4. - С. 80-82.
60. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96, № 4. - С. 659-665.
61. Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков // Практическая медицина. - 2014. - № 9 (85). - С. 24-27.
62. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. – 2007. - Vol.115. – P. 1285–1295.
63. Drexler H. Factors involved in the maintenance o endothelial function // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82.- P. 3–4.
64. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P.115–126.

65. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 546–549.
66. Малиновская А.Я. Дисфункция эндотелия у женщин с артериальной гипертензией и патологическим течением климакса и возможности ее коррекции с использованием комбинированной терапии моэксиприлом и дилтиаземом // *Рецепт*. - 2016. - № 1 (105). - С. 59-71
67. Буряк В.В. Роль асимметричного диметиларгинина в формировании патофизиологических механизмов нарушения контроля уровня артериального давления // *Молодой ученый*. - 2014. - № 6-2 (09). - С. 142-144.
68. Liu X., Hou L., Xu D. et al. Effect of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on heart failure development // *Nitric Oxide*. – 2016. – Vol.54 .- P.73-81.
69. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // *Успехи физиологических наук*. - 2013. - Т. 44,. № 4. - С. 88-102.
70. Willoughby S.R., Rajendran S., Chan W.P. et al. Ramipril sensitizes platelets to nitric oxide: implications for therapy in high-risk patients // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2012. – Vol.60. – P.887–894.
71. Rubbo H., Trostchansky A., Botti H. et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein // *Biol. Chem*. – 2002. – Vol. 383. – P. 547–552.
72. Inan B., Ates I., Ozkayar N. et al. Are increased oxidative stress and asymmetric dimethylarginine levels associated with masked hypertension? // *Clin. Exp. Hypertens*. – 2016 .- Vol.38 (3). – P.294-298.

73. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2107–2111.
74. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases regulation and function // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837.
75. Nickening G., Harrison D.G. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis // *Circulation*. - 2002. – Vol.105. – P.393–396.
76. Pattillo Ch.B., Bir Sh., Rajaram V., Kevil Ch.G Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89. – P.533–541.
77. Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. - 2012. - № 8 (1). – С.88-94.
78. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3- hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2001. – Vol. 21. – P.1712–1719.
79. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35 (1). – С. 60–66.
80. Гайнутдинов Э.Р., Галявич А.С. Асимметричный диметиларгинин – фактор риска повторного острого коронарного синдрома // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2009. - Т. 8, № 6. - С. 81.
81. Landim M.B., Casella Filho A., Chagas A.C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis // *Clinics (Sao Paulo)*. - 2009. – Vol. 64. – P.471-478.

82. Siekmeier R., Grammer T., März W. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* - 2008. – Vol. 13. – P.279-297.
83. Barylski M., Małyszko J., Rysz J. et al., Lipids, blood pressure, kidney – what was new in 2011? // *Arch. Med. Sci.* - 2011. – Vol. 7. – P.1055-1066.
84. MacAllister R.J., Parry H., Kimoto M. et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase // *Br. J. Pharmacol.* - 1996. – Vol.119. – P. 1533-1540.
85. Rho J., Choi S., Seong Y. et al. Prmt5, which forms distinct homo-oligomers, is a member of the protein-arginine methyltransferase family // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P.11393-1401.
86. Siegerink B., Maas R., Vossen C. et al. Asymmetric and symmetric dimethylarginine and risk of secondary cardiovascular disease events and mortality in patients with stable coronary heart disease: the KAROLA follow-up study // *Clin. Res. Cardiol.* - 2013. – Vol.102. – P.193–202.
87. Schepers E., Speer T., Bode-Boger S. et al. Dimethylarginines ADMA and SDMA: the real water-soluble small toxins? // *Semin. Nephrol.* – 2014. – Vol.34 (2). – P.97-105.
88. Tain Y.L., Huang L.T. Restoration of asymmetric dimethylarginine-nitric oxide balance to prevent the development of hypertension // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15(7). – P.11773-11782.
89. Xia W., Xu L., Xu W. et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* - 2015. – Vol.37(5). – P.393-397.
90. Schmidt R.J., Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease // *Kidney Int.* - 2000. – Vol. 58. – P.1261-1266.

91. Sydow K., Fortmann S.P., Fair J.M. et al. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities // *Clin. Chem.* - 2010. - Vol. 56. – P.111-120.
92. Teerlink T., Nijveldt R.J., de Jong S., van Leeuwen P.A. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography // *Anal. Biochem.* - 2002. – Vol.303. – P.131-137.
93. Jacobi J., Tsao P.S. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review // *Am. J. Nephrol.* - 2008. – Vol.28. – P.224–237.
94. Галявич А.С., Гайнутдинов Э.Р. Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2009. - Т.8, № 1. - С.31-34.
95. Boger R.H. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor // *Cardiovasc. Res.* - 2003. – Vol.59. – P.824–833.
96. Leiper J., Nandi M., Torondel B. et al. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis // *Nat. Med.* – 2007. – Vol.13. – P.198–203.
97. Hasegawa K., Wakino S., Tatematsu S. et al. Role of asymmetric dimethylarginine in vascular injury in transgenic mice overexpressing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 // *Circ. Res.* – 2007. – Vol.101. – P.2–10.
98. Dayoub H., Achan V., Adimoolam S. et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P.3042–3047.

99. Tsai C.M., Kuo H.C., Hsu C.N. et al. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats // *Transl. Res.* – 2014. – Vol.164 (6). – P.452-459.
100. Caplin B., Leiper J. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol.32. – P.1343–1353.
101. Chan J.R., Böger R.H., Bode-Böger S.M. et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2000. – Vol.20. – P. 1040-1046.
102. Boger R.H., Bode-Booger S.M., Tsao P.S. et al. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes // *J. Am. Coll. Cardiol.* -2000. – Vol.36. – P.2287–2295.
103. Kubes P., Suzuki M., Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1991. – Vol.88. – P.4651–4655.
104. Tsao P.S., Buitrago R., Chan J.R., Cooke J.P. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* Tsikas D. A critical review and discussion of analytical methods in the Larginine/nitric oxide area of basic and clinical research // *Anal. Biochem.* - 2008. – Vol.379. – P.139–163.
105. Booger R.H., Bode-Boger S.M., Kienke S. et al. Dietary Larginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol.136. – P.67–77.
106. Jiang D.J., Jia S.J., Dai Z., Li Y.J. Asymmetric dimethylarginine induces apoptosis via p38 MAPK/caspase-3-dependent signaling

- pathway in endothelial cells // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2006. – Vol.40. – P.529–539.
107. Boger R.H., Bode-Bogge S.M., Mugge A. et al. Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production // *Atherosclerosis.* - 1995. – Vol.117. – P.273–284.
108. Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., Бойцов С.А. Потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2016. - Т. 15, № 2. - С.57-62.
109. Boger R.H., Maas R., Schulze F., Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality – an update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk // *Pharmacol. Res.* - 2009. – Vol. 60. – P.481-487.
110. DeFtereos S., Bouras G., Tsounis D. et al. Association of asymmetric dimethylarginine levels with treadmill-stress-test-derived prognosticators // *Clin. Biochem.* - 2014. – Vol.47 (7-8). – P.593-598.
111. Gokce N. L-arginine and hypertension // *J. Nutr.* - 2004. – Vol. 134. – P. 280-281.
112. Zoccali C., Bode-Boger S., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study // *Lancet.* - 2001. – Vol.358. – P.2113–2117.
113. Klima L., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz-Skrzypek K. et al. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers // *Kardiol. Pol.* - 2013. – Vol.71 (9). – P.917-923.

114. Poreba R., Gao P., Poreba M. et al. Left ventricular diastolic dysfunction and plasma asymmetric dimethylarginine concentration in persons with essential hypertension // Arch. Med. Sci. – 2015. – Vol.11 (3). – P.521-529.
115. Гишинский М.А. Метаболизм аргинина и эндотелиальная дисфункция // В кн.: Физиология кровообращения VI Всероссийская с международным участием школа-конференция. – М., 2016. - С. 36-37.
116. Surdacki A. L-arginine analogs-inactive markers or active agents in atherogenesis // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. - 2008. – Vol. 6. – P. 302-311.
117. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980 .- Vol.288 .- P. 373– 376.
118. Vallance P., Leone A., Calver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure // Lancet. - 1992. – Vol. 339. – P.572-575.
119. Schulze F., Lenzen H., Hanefeld C. et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study // Am. Heart J. - 2006. – Vol.152. – P. 493.
120. Каладзе Н.Н., Янина Т.Ю., Ревенко Н.А. Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с толщиной комплекса интима-медиа и уровнем артериального давления у детей с артериальной гипертензией // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Т. 16, № 3-1. - С. 72-75.
121. Bai Y., Sun L., Du L. et al. Association of circulating levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with carotid intima-media

- thickness: evidence from 6168 participants // *Ageing Res. Rev.* – 2013. – Vol.12. – P.699–707.
122. Notsu Y., Yano S., Shibata H. et al. Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol.239 (1). – P.61-66.
123. Boger G.I., Rudolph T.K., Maas R. et al. Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin: Effect of combination with oral L-arginine // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol.49. - P.2274–2282.
124. Paiva H., Kahonen M., Lehtimaki T. et al. Levels of asymmetrical dimethylarginine are predictive of brachial artery flow-mediated dilation 6 years later // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol.212. - P.512–515.
125. Ardigo D., St€uehlinger M., Franzini L. et al. ADMA is independently related to flow-mediated vasodilation in subjects at low cardiovascular risk // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol.37.- P. 263–269.
126. Saitoh M., Osanai T., Kamada T. et al. High plasma level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level // *Heart Vessels.* - 2003. – Vol. 18. – P. 177-182.
127. Богомолова И.К., Михно В.А. Изучение асимметричного диметиларгинина как маркера дисфункции эндотелия при сахарном диабете 1-го типа у детей // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* - 2011. - Т. 26, № 3-2. - С. 136-139.
128. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М., Карпов А.А. и др. Роль асимметричного диметиларгинина в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* - 2012. - Т. 11, № 4 (44). - С.91-94.

129. De Giorgis T., Marcovecchio M., Giannini C. et al. Blood pressure from childhood to adolescence in obese youths in relation to insulin resistance and asymmetric dimethylarginine // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. – Vol.39 (2). – P.169-176.
130. Stuhlinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor // *JAMA.* - 2002. – Vol.287. – P.1420–1426.
131. Lundman P., Eriksson M.J., Stuhlinger M. et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. – Vol.38. – P.111–116.
132. Boger R.H., Bode-Böger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction — its role in hypercholesterolemia // *Circulation.* - 1998. – Vol.98. – P.1842–1847.
133. Dayal S., Rodionov R.N., Arning E. et al. Tissue-specific Downregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase in Hyperhomo-cysteinemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2008. – Vol.295(2). – P.816–825.
134. Korandji C., Zeller M., Guillard J.C. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and hyperhomocysteinemia in patients with acute myocardial infarction // *Clin. Biochem.* - 2007. – Vol.40. – P.66–72.
135. Rodionov R.N., Lentz S.R. The homocysteine paradox // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2008. – Vol.28. – P.1031–1033.
136. Boger R.H., Sydow K., Borlak J. et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human

- endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases // *Circ. Res.* - 2000. - Vol.87. – P.99–105.
137. Khan U., Hassan A., Vallance P., Markus H.S. Asymmetric dimethylarginine in cerebral small vessel disease // *Stroke.* - 2007. – Vol. 38. – P. 411-413.
138. Pikula A., Böger R., Beiser A. et al. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study // *Stroke.* - 2009. – Vol. 40. – P.2959-2964.
139. Borgeraas H., Strand E., Ringdal Pedersen E. et al. Omega-3 status and the relationship between plasma asymmetric dimethylarginine and risk of myocardial infarction in patients with suspected coronary artery disease // *Cardiol. Res. Pract.* - 2012;2012:201742.
140. Zeller M., Korandji C., Guillard J.C. et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2008. – Vol.28. – P.954–960.
141. Schnabel R., Blankenberg S., Lubos E. et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study // *Circ. Res.* - 2005. – Vol. 97.- P.53-59.
142. Duckelmann C., Mittermayer F., Haider D.G. et al. Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2007. – Vol.27. – P.2037–2042.
143. Chen S., Li N., Deb-Chatterji M. et al. Asymmetric dimethylarginine as marker and mediator in ischemic stroke. // *Int. J. Mol. Sci.* - 2012. – Vol.13 (12). – P.15983-16004.
144. Schwedhelm E., Wallaschofski H., Atzler D. et al. Incidence of all-cause and cardiovascular mortality predicted by symmetric

- dimethylarginine in the population-based study of health in Pomerania // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9. – P.9687.
145. Yada T., Kaji S., Akasaka T. et al. Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2007. – Vol.37. – P.269–276.
146. Krempl T.K., Maas R., Sydow K. et al. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events // *Eur. Heart J.* - 2005. – Vol.26. - P.1846-1851.
147. Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z. et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Am. Heart J.* - 2011. – Vol.162. – P.959–965.
148. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol.89. – P.77–84.
149. Schwedhelm E., Boger R.H. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2011. – Vol.7. – P.275–285.
150. Kielstein J.T., Booger R.H., Bode-Boger S.M. et al. Low dialysance of asymmetric dimethylarginine (ADMA)—in vivo and in vitro evidence of significant protein binding // *Clin. Nephrol.* - 2004. – Vol.62. – P.295–300.
151. Achan V., Broadhead M., Malaki M. et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2003. – Vol.23. – P.1455–1459.

152. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Boeger S.M. et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a metaanalysis // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol.21. – P.2446–2451.
153. Bouras G., Deftereos S., Tousoulis D. et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – Vol.13 (2). – P.180-200.
154. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М. и др. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия.* – 2008. – Т.14, № 4. – С.306-314.
155. Dayal S., Lentz S.R. ADMA and hyperhomocysteinemia // *Vasc. Med.* - 2005. – Vol. 10. – P.27-33.
156. Leiper J.M., Vallance P. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA) // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2006. – Vol.62, Suppl.13. – P.33–38.
157. Chen J.W., Hsu N.W., Wu T.C. et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X // *Am. J. Cardiol.* - 2002. – Vol.90. – P.974–982.
158. Asagami T., Abbasi F., Stuelinger M. et al. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes // *Metabolism.* - 2002. – Vol.51. – P.843–846.
159. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA) // *Vasc. Med.* - 2005. – Vol.10, Suppl. 1. – P.49–57.

160. Paiva H., Laakso J., Lehtimäki T. et al. Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2003. – Vol.41. – P.219–222.
161. Panichi V., Mantuano E., Paoletti S. et al. Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease // *J. Nephrol.* - 2008. – Vol.21. – P.38–44.
162. Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S. et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations // *Sci Rep.* – 2015. – May 13;5:9902.
163. Janatuinen T., Laakso J., Laaksonen R. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults // *Vasc. Med.* – 2003. – Vol.8. – P.185–189.
164. Boger R.H., Cooke J.P., and Vallance P. ADMA: an emerging cardiovascular risk factor // *Vasc. Med.*- 2005. – Vol.10, Suppl.1. – P.1–2.
165. Leiper J., Nandi M. The therapeutic potential of targeting endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2011. – Vol.10. – P.277–291.
166. Sun T., Zhou W., Luo X. et al. Oral L-arginine supplementation in acute myocardial infarction therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol.32. – P.649–652.
167. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Варианты функциональной организации микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией по результатам лазерной доплеровской флоуметрии // *Российский кардиологический журнал.* - 2015. - № 4 (120). - С. 7-12.
168. Кириченко А.А., Аверьянова И.М. Микроциркуляция при артериальной гипертензии и на фоне нормализации артериального

- давления с помощью антигипертензивной терапии // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 3 (95). - С. 38-41.
169. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Быковская Т.Ю. Микроциркуляторное русло у пациентов с артериальной гипертонией // Атеросклероз и дислипидемии. - 2013. - № 3 (12). - С. 49-55.
170. Танканаг А.В. Разработка методов спектрально-временного анализа колебаний периферического кровотока для лазерной доплеровской флоуметрии // Диссертация кандидата биологических наук. – 2007, Пушкино.
171. Давыдкин И.Л., Бакшеев М.Г., Кириченко Н.А. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. - 2014. - Т.16, № 5-4. - С.1269-1272.
172. Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А., Рогоза А.Н. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертонией 1-2-й степени // Системные гипертензии. - 2014. - Т. 11, . № 2. - С. 29-35.
173. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии // Клиническая медицина. - 2013. - Т. 91, № 11. - С.21-27.
174. Вчерашний Д.Б., Ерофеев Н.П., Новосельцев С.В. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - Т.28, № 24 (195). - С. 35-41.

175. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Баранов В.В. Колебательный контур регуляции линейной скорости капиллярного кровотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. - № 3. – С. 52-58.
176. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинимо-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. -№ 1. – С. 84-101.
177. Крупаткин А.И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов кожи с помощью спектрального анализа колебаний микрогемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. -№ 4. – С.52-59.
178. Анисимова А.В., Крупаткин А.И., Сидоров В.В. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - Т. 13, № 3 (51). - С. 31-37.
179. Крупаткин А.И., Рогаткин Д.А., Сидоров В.В. Клинико-диагностические показатели при комплексном исследовании микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции // В кн.: Гемореология и микроциркуляция: Материалы шестой международной конференции. – Ярославль, 2007. – С.106.
180. Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Биофизические принципы лазерной доплеровской флоуметрии // В кн.: Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы второго всероссийского симпозиума. - М., 1998. - С. 17-24.

181. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Меркулов М.В. и др. Функциональная оценка периваскулярной иннервации конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. - М., 2004. – 125 с.
182. Федорович А.А., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н., Чихладзе Н.М. Функциональное состояние резистивных микрососудов кожи у больных гипертонической болезнью по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 2, № 14. - С. 58-68.
183. Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С. Перспективы оценки вегетативного статуса при помощи лазерной доплеровской флоуметрии // Вестник алтайской науки. - 2013. - № 2-1. - С. 132-134.
184. Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В., Бобровницкий И.П. и др. Информативность лазерной доплеровской флоуметрии в оценке и прогнозе эффективности магнитотерапии у больных с артериальной гипертензией // Вестник восстановительной медицины. - 2012. - № 5. - С. 18-22.
185. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2010. - № 1. – С. 49-60.
186. Брискин Б.С., Эктов П.В., Клименко Ю.Ф. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике обострений хронического панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. - 2007. - № 2. – С.79-84.

187. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. и соавт. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. – 2011. – Протокол №10.
188. Кирилина Т.В., Красников Г.В., Танканаг А.В. и др. Пространственная синхронизация колебаний кровотока в системе микроциркуляции кожи человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2009. - № 3. – С.32-36.
189. Лядошук В.А., Денисенко А.Д. Содержание асимметричного диметиларгинина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца // Медицинский академический журнал. - 2011. - Т. 11, № 1. - С. 30-33.
190. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Кутепов И.А. Исследование информационных процессов в микрососудистых сетях с помощью вейвлет-анализа колебательных структур кровотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. - № 3. –С. 21-31.
191. Williams S.A. and Tooke J.E., MacGregor G.A. et.al. Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension. *Clinical Science*. – 1990;79 (Suppl 1):5-8.
192. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. М.:Визарт; 2004.
193. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Показатели микроциркуляции у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Кардиология Узбекистана. - 2016. - № 1-2 (39-40). - С.208-209.
194. Назарова О.А., Назарова А.В. Состояние микроциркуляции и эластичность сосудистой стенки у пациентов с гипертонической болезнью II стадии // Врач-аспирант. - 2012. - Т. 52, № 4. - С. 48-56.

195. Абрамович С.Г., Машанская А.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2010. - Т. 92, №1. - С. 57-59.
196. Анисимова А.В., Галкин С.С., Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Неинвазивная оценка микроциркуляторного русла при цереброваскулярной патологии с помощью лазерных технологий // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 9 (153). - С.5-8.
197. Бычина Е.С., Панченкова Л.А. Функциональные характеристики микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом // Медицинская визуализация. - 2013. - № 6. - С. 100-104.
198. Александрова О.М. Состояние кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV(1). – С.147-149.
199. Vicaut E. Microcirculation and arterial hypertension // Drugs. – 1999. – № 58. – P. 1–10.
200. Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. и др. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии // Системные гипертензии. - 2016. - Т. 13, № 2. - С.11-16.
201. Федорович А.А., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н., Чихладзе Н.М. Функциональное состояние артериальных и веноулярных микрососудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - Т. 13, № 3 (51). - С. 45-60.

202. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Состояние системы микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций на терапии актовегином // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2015. - Т. 14, № 3 (55). - С.40-51.
203. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Стратификация сердечно-сосудистого риска на основе определения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия // CardioСоматика. - 2011. - № 1. - С. 71-72.
204. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
205. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // Руководство для врачей. - Москва. – 2005.
206. Morisky D.E., [Green L.W.](#), [Levine D.M.](#) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.
207. Stefanovska A., Bracic M. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. -1999. -№46(10). - С. 1230-9.
208. Парин В.В., Меерсон Ф.З. Очерки клинической физиологии кровообращения // Изд.2, перераб.и доп. -1965.
209. АПКО-8-РИЦ Анализатор параметров сердечного выброса и артериального давления осциллометрический// Методические рекомендации. – 2006.

210. Gonenc A., Hacycevki A., Tavit Y. et al. Oxidative stress in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers // *Eur. J. Intern. Med.* - 2013. – Vol.24 (2). – P.139-144.
211. Usui M., Matsuoka H., Miyazaki H. et.al. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure // *Life Sci.* – 1998. -V.62. – p. 2425-2430.
212. Valkonen V.P., Laakso J., Paiva H. et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and risk of acute coronary events. Does statin treatment influence plasma ADMA levels? // *Atherosclerosis.* – 2003. – Suppl.4. – P. 19-22.
213. Vermeersch, P. L-arginine administration reduces neointima formation after stent injury in rats by a nitric oxide-mediated mechanism / P. Vermeersch, Z. Nong, E. Stabile // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1604-1615.
214. Kielstein J.T., Tsikas D., Fliser D. Effects of asymmetric dimethylarginine (ADMA) infusion in humans // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – V.62. Suppl. 13. – P.39-44.
215. Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2014. -№13(5). – С.74-81.
216. Чичкова М.А., Козлова О.С. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением // *Астраханский медицинский журнал.* — 2012. — Т. 7, № 2. — С. 99-104.
217. Kielstein J.T., Boger R.H., Bode-Borger S.M. et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerosis disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – V.10 - №3. – P.594-600.

218. Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20– летнего наблюдения 999 пациентов. Обзоры клинической кардиологии. 2005. 2. 37–49.
219. Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д., Хачирова А.И. и соавт. Изучение влияния микроциркуляции и жесткости сосудов у больных артериальной гипертензией на когнитивные нарушения // Сибирский медицинский журнал. – 2014. - №4. – С.119-122.
220. Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией (частота, диагностика, лечение): Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.
221. Кутырина ИА. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 608–16. [Kutyryna IA. Vascular remodeling in chronic renal failure. In: Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Nephrology. National Guide]. Mukhin NA, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 608–16.]
222. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39 (2 Suppl 1):S1–266.
223. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. Hypertension. 1991 Aug;18(2):132–41.
224. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. Adv Chronic Kidney Dis. 2008 Apr;15(2):123–32.

225. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci.* 1995 Dec;134(1–2):83–8.
226. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):2127–33. Epub 2005 May 11.
227. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul;15(7):1904–11.
228. Slinin Y, Paudel ML, Ishani A, et al. Kidney function and cognitive performance and decline in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Nov;56(11):2082–8. doi: 10.1111/j.1532- 5415.2008.01936.x. Epub 2008 Sep 15.
229. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. // *Lancet.* – 2001. - 358. – P.1033-41.
230. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // *Нервные болезни.* – 2013. - №3. – С.16-21.
231. Тихомирова И.А., Бабошина Н.В., Терехин С.С. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2018. - №17(3). – С.80-86.
232. Козлов В.И., Азизов Г.А. и соавт. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции

- крови // Методическое пособие для врачей (Протокол №10, 2011 г.). – 2012.
233. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. – № 10. – С.4–12.
234. Den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL., et.al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease // Stroke. 2013 Apr;44(4). P. 1002-7.
235. Inan B., Ates I., Ozkayar N. Are increased oxidative stress and asymmetric dimethylarginine levels associated with masked hypertension? // Clin. Exp. Hypertens. 2016. V.38(3). P.294-8.
236. Blacher J., Asmar R., Djane S. Aortic pulse velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients // Hypertension. 1999. V.33. P.1111-1117.
237. Hashimoto J. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2009. V.3. P.367–378.
238. Groenewegen K. A., den Ruijter H. M., Pasterkamp G. et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications // European Journal of Preventive Cardiology. 2016. V.23(3). P. 264-274.
239. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Ed. By O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et.al. Martin Dunitz, 2004.