

# СОСТОЯНИЕ КРУПНЫХ СОСУДОВ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ – НОВАЯ МИШЕНЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.Е. Стаценко\*, М.В. Деревянченко

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

**Цель.** Оценить влияние 12-недельной комплексной терапии с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом на показатели жесткости сосудистой стенки крупных артерий и параметры микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Включено 30 больных АГ II-III стадии в сочетании с СД 2 типа в возрасте 40-70 лет. Всем пациентам назначена фиксированная комбинация эналаприла с индапамидом в дополнение к гиполлипидемической и гипогликемической терапии. Оценивали эластические свойства крупных артерий путем анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и расчета индекса аортальной жесткости (ИАЖ), изучали показатели МЦ, определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Результаты. Через 12 нед у всех больных были достигнуты целевые значения артериального давления (АД). Уровень офисного систолического АД снизился на 18,8% ( $p < 0,05$ ), а офисного диастолического АД – на 13,1% ( $p < 0,05$ ). Лечение не оказывало негативного влияния на параметры углеводного обмена – концентрация HbA1c снизилась на 2,7%. Через 12 нед значительно уменьшились СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов – на 10,8% и 10,1%, соответственно, а также ИАЖ – на 27,4%. Отмечен значимый рост миогенного фактора регуляции МЦ, уменьшение показателя шунтирования – на 21,8%.

**Заключение.** Комплексная терапия с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом в течение 12 нед показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. Лечение значимо уменьшало жесткость сосудистой стенки крупных артерий, улучшало показатели МЦ у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, сосудистая жесткость, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):21-25**

## State of a large vessels and microcirculation – a new target for antihypertensive therapy in patients with hypertension and type 2 diabetes

M.E. Statsenko\*, M.V. Derevyanchenko

Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

**Aim.** To evaluate the effect of 12 weeks of complex therapy with the fixed combination of enalapril and indapamide on indicators of vascular stiffness of large arteries and parameters of skin microcirculation (MC) in patients with arterial hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM) type 2.

**Material and methods.** 30 patients with HT stage II-III in combination with DM type 2 aged 40-70 years were included into the study. The fixed combination of enalapril and indapamide in addition to lipid-lowering and hypoglycemic therapy was prescribed to all patients. Elastic properties of large arteries were assessed by analyzing the pulse wave velocity (PWV) and the calculation of the index of aortic stiffness (IAS). Skin MC and level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) were also determined.

**Results.** After the 12-week treatment all patients reached the target values of blood pressure (BP). Office systolic and diastolic BP levels decreased by 18.8 and 13.1% ( $p < 0.05$  for both), respectively. The treatment did not have a negative effect on glucose metabolism – HbA1C concentration decreased by 2.7%. PWV in the vessels of elastic and muscular types decreased by 10.8 and 10.1% ( $p < 0.05$  for both), respectively, and IAS decreased by 27.4% ( $p < 0.05$ ). Significant growth in factor myogenic regulation of MC and reduction in bypass indicator by 21.8% were found.

**Conclusion.** Combined therapy with the inclusion of a fixed combination of enalapril and indapamide for 12 weeks had a high antihypertensive efficacy and good tolerability in patients with HT and DM type 2. Treatment significantly reduced the vascular stiffness of large arteries and improved the MC indices in these patients.

**Keywords:** microcirculation, vascular stiffness, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, combined antihypertensive therapy.

**Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):21-25**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

Сосуды являются одним из основных органов-мишеней как при артериальной гипертензии (АГ), так и при сахарном диабете (СД) 2 типа. Сочетание АГ и СД 2 типа приводит к усилению повреждающего действия, направленного сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки и сосуды [1].

В настоящее время достаточно хорошо изучены особенности поражения макрососудов при АГ, при СД 2 типа, а также при сочетании АГ и СД 2 типа [2-4]. Жесткость сосудистой стенки признана интегральным по-

казателем сердечно-сосудистого риска [5-7], а «золотым стандартом» определения аортальной жесткости является оценка скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ) – класс I; уровень доказательности А [8]. Следовательно, влияние антигипертензивного препарата на эластичность сосудистой стенки – одна из важных мишеней современной антигипертензивной терапии (АГТ).

Артериальная гипертензия определяет процессы ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях, что обуславливает высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

Микроциркуляторные нарушения играют ведущую роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ [10]. Изменения структуры и плотности микрососудов характерны для гипертрофии левого желудочка. Предполагается, что изменения микрососудов миокарда имеют большое значение в раз-

*Сведения об авторах:*

**Стаценко Михаил Евгеньевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, проректор по научной работе ВолГМУ

**Деревянченко Мария Владимировна** – к.м.н., ассистент той же кафедры

витии ишемической болезни сердца, а также сердечной недостаточности на фоне АГ [11-13]. Неотъемлемой частью системы микроциркуляции (МЦ) являются клубочковые капилляры почек [10].

Нарушения нейрогуморальной регуляции тонуса микрососудов и изменения проницаемости базальной мембраны по мере эволюции АГ сменяются структурной перестройкой сосудистого ложа с исходом в нефроангиосклероз и хроническую почечную недостаточность [11-12, 14-16].

Одним из обязательных компонентов СД при длительном его течении является поражение микроциркуляторного русла и связанные с ним осложнения (нефро-, ретино- и нейропатия). В последние годы некоторые авторы используют термин «микроваскулярная болезнь», под которой понимают поражение микрососудов [17-19]. Действительно, изменения плотности и распределения микрососудов в различных органах, а также ремоделирование и потеря микроциркуляторного русла были обнаружены в ходе эволюции СД [20-21].

На сегодняшний день малоизученными остаются вопросы о роли микроциркуляторных нарушений в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при сочетании АГ и СД 2 типа, о наличии взаимосвязей между ремоделированием микрососудов и макрососудов, а также о влиянии антигипертензивной терапии на состояние МЦ [22]. Вероятнее всего, микроваскулярная болезнь у таких пациентов является следствием нескольких одновременно реализующихся патогенетических механизмов, таких как гипергликемия, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, повышение артериального давления (АД), липидотоксичность, усиление секреции цитокинов и факторов роста эндотелия [23-26]. Мы предполагаем, что активация этих процессов исходно повреждает микроциркуляторное русло, а уже позднее приводит к изменению функции и структуры крупных сосудов [22].

Цель исследования: оценить влияние 12-недельной АГТ фиксированной комбинацией эналаприла с индапамидом на показатели жесткости сосудистой стенки крупных артерий и параметры МЦ у больных АГ и СД 2 типа.

## Материал и методы

Проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование: включено 30 больных АГ II-III стадии в сочетании с СД 2 типа в возрасте 40-70 лет. Пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые значения АД (<140/85 мм рт. ст. [27]). За 5-7 дней до включения в исследование больным отменяли антигипертен-

зивные препараты («отмывочный период»). Пациентам назначена АГТ фиксированная комбинация эналаприла с индапамидом. Продолжена гиполипидемическая терапия аторвастатином, а также комбинированная гипогликемическая терапия метформином и гликлазидом в течение 12 нед.

Физическое обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, у обследуемых подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом боратного аффинного анализа с помощью наборов NycoCard® HbA1c, Axis-Shield, Норвегия на NycoCard® ридере II (Axis-Shield, Норвегия).

Эластические свойства крупных артерий анализировали при измерении СРПВ в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-програмном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов рассчитывались как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегментах, соответственно. Нормативы определяемых показателей СРПВ рассчитывали индивидуально для каждого больного с помощью программного обеспечения «Поли-Спектр-8/Е», учитывая пол и возраст пациента. Изучали эндотелий-зависимую вазодилатацию путем оценки изменения СРПВм на фоне реактивной гиперемии (нормальной пробой считали снижение СРПВм от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое) [28]. Дополнительно рассчитывали индекс аортальной жесткости (ИАЖ) по соотношению пульсового АД к ударному объему крови по результатам ультразвукового исследования сердца.

У всех больных изучали показатели МЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (НПО «Лазма», Россия). Анализировали следующие параметры МЦ: показатель микроциркуляции – (ПМ); интегральный коэффициент вариаций (Kv); параметры, характеризующие нейрогенный (Ан/СКО), миогенный (Ам/СКО), эндотелиальный (Аэ/СКО) факторы регуляции МЦ. Рассчитывали показатель шунтирования (ПШ) по соотношению Ан/Ам. Резервные возможности МЦ оценивали при проведении окклюзионной пробы, во время которой определяли резервный капиллярный кровоток (РКК). Нормативы определяемых показателей ЛДФ рассчитыва-

ли индивидуально для каждого больного с помощью программного обеспечения ЛАКК-ОП, учитывая пол и возраст пациента. По значениям ПМ на исходной ЛДФ-грамме и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции. Выделяли следующие гемодинамические типы микроциркуляции: нормоциркуляторный (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме+норма РКК), гиперемический (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме+снижение РКК), спастический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме+повышение РКК), застойно-стазический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме+снижение РКК). В тех случаях, когда указать конкретный гемодинамический тип микроциркуляции было затруднительно, решающим являлся показатель РКК, отражающий функциональные возможности сосудов МЦ [29].

Контроль безопасности терапии проводили путем регистрации нежелательных явлений в период лечения пациентом в Дневнике самоконтроля. Нежелательные лекарственные явления оценивали с использованием метода открытого стандартного вопроса и мониторинга лабораторных и инструментальных показателей, которые могли бы свидетельствовать о развитии нежелательных лекарственных реакций во время визитов.

Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice).

Получено разрешение Регионального Независимого Этического комитета на проведение клинического исследования – протокол одобрения № 192-2013 от 11.03.2013 г.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ MS Ex-

cel 2010 (Microsoft, США). В зависимости от вида распределения показателя применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Через 12 нед наблюдения у всех больных были достигнуты целевые значения АД (табл. 2). Уровень офисного систолического АД (САД) снизился на 18,8% ( $p < 0,05$ ), а офисного диастолического АД (ДАД) – на 13,1% ( $p < 0,05$ ). Проводимое лечение не оказывало негативного влияния на параметры углеводного обмена:  $\Delta\% = -2,7$  по концентрации HbA1c.

Через 12 нед отмечено значимое уменьшение СРПВэ на 10,8%, СРПВм – на 10,1%, а также ИАЖ – на 27,4% (табл. 3).

При анализе показателей МЦ на фоне лечения эналаприлом и индапамидом отмечены статистически значимый рост Ам/СКО на 14,3%, уменьшение ПШ – на 21,8% (табл. 4).

При оценке сосудистого компонента эндотелиальной функции лишь у 23,3% пациентов с АГ и СД 2 типа исходно зафиксирована нормальная реактивность крупных артерий (анализировали по проценту снижения СРПВм при проведении окклюзионной пробы), у 46,6% больных изучаемой группы встречался нормоциркуляторный тип микроциркуляции, отличающийся наибольшей сбалансированностью регуляции микрокровотока (табл. 2 и 3). Через 12 нед терапии при проведении окклюзионной пробы отмечена тенденция к увеличению процента снижения СРПВм на 9,94% (табл. 2), а также к перераспределению гемодинамических типов микроциркуляции: на 10% уменьшилось количество лиц с застойно-стазическим типом микроциркуляции ( $p > 0,05$ ).

Выявлены статистически значимые корреляционные отношения между показателями, характеризующими состояние макро- и микрососудов: сильная обратная связь между СРПВэ и Аэ/СКО ( $r = -0,85$ ), средней силы

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных (n=30)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	23 (76,7%)
Возраст, лет	57,0±1,35
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,4±0,7
Курящие, n (%)	7 (23,3%)
Длительность АГ, лет	13,2±1,4
Среднесуточная доза эналаприла, мг/сут	26,3±2,2
Среднесуточная доза индапамида, мг/сут	2,5±0
Длительность СД, лет	6,1±1,5
Среднесуточная доза метформина, мг/сут	1212,5±73,0
Среднесуточная доза гликлазида, мг/сут	81,3±6,3
Среднесуточная доза аторвастатина, мг/сут	16,3±0,9
ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет	

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у включенных в исследование больных (n=30)

Параметр	Исходно	12 недель
САД офисное, мм рт. ст.	166,4±4,1	135,1±2,6*
ДАД офисное, мм рт. ст.	92,9±1,4	80,7±1,7*
ЧСС, уд./мин	70,8±2,0	66,6±1,9
HbA1c, %	7,83±0,2	7,62±0,2
* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением		

Таблица 3. Динамика состояния крупных артерий включенных в исследование больных (M±m)

Параметр	Исходно	Через 12 нед
СРПВэ, м/с	10,75±0,48	9,59±0,26*
СРПВэ >нормы, %	76,7	66,7
СРПВм, м/с	9,66±0,38	8,68±0,3*
СРПВм >нормы, %	43,3	33,3
СРПВм/СРПВэ	0,92±0,03	0,91±0,17
Снижение СРПВм (окклюзия), %	-5,38	4,56
Нормальная окклюзионная проба, %	23,3	23,3
Сниженная окклюзионная проба, %	0	0
Низкая окклюзионная проба, %	23,3	23,3
Парадоксальная окклюзионная проба, %	53,4	53,4
ИАЖ, мм рт.ст./мл	1,06±0,07	0,77±0,05*

\*p<0,05 по сравнению с исходным значением  
 СРПВм – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа; СРПВэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа

обратные связи между СРПВэ и РКК (r=-0,51), между ИАЖ и Аэ/СКО (r=-0,49). Отмечены достоверные корреляционные взаимоотношения между процентом снижения СРПВм во время окклюзии и ПМ (r=0,6), а также Kv (r=-0,32).

За период наблюдения пациентов нежелательные явления не зарегистрированы.

## Обсуждение

Комплексная терапия с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Значимое уменьшение жесткости сосудистой стенки крупных артерий через 12 нед, возможно, обусловлено дополнительным положительным влиянием индапамида на действие эналаприла за счет прямого сосудорасширяющего действия, связанного со стимуляцией синтеза простациклина в эндотелии [30].

Статистически значимый рост миогенного фактора регуляции МЦ сопряжен с увеличением амплитуды колебаний кровотока в миогенном спектре флуксуций, что свидетельствует о стимуляции активных механизмов микрокровотока и о повышении резерва микроциркуляторной продуктивности [31].

Значимое снижение ПШ на фоне комплексной терапии с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом можно объяснить значимым повышением активности миогенного фактора. Уменьшение степени выраженности шунтирующего

Таблица 4. Динамика показателей микроциркуляции (n=30)

Показатель	Исходно	Через 12 нед
ПМ, перф.ед.	21,94±1,15	20,88±0,94
Kv, у.е.	5,75±0,44	5,46±0,46
Ан/СКО, у.е.	0,53±0,03	0,49±0,02
Ам/СКО, у.е.	0,35±0,01	0,40±0,02*
Аэ/СКО, у.е.	0,42±0,03	0,42±0,03
ПШ, у.е.	1,65±0,142	1,29±0,079*
РКК, %	138,5±8,3	137,4±8,4
<b>Тип микроциркуляции</b>		
Нормоциркуляторный, %	46,6	46,6
Гиперемический, %	33,4	33,4
Спастический, %	10	20
Застойно-стазический, %	10	0

\*p<0,05 по сравнению с исходным значением  
 ПМ – показатель микроциркуляции; Kv – интегральный коэффициент вариаций; ПШ – показатель шунтирования; РКК – резервный капиллярный кровоток

кровотока на уровне МЦ русла приводит к повышению эффективности доставки кислорода и снижению гипоксии периферических тканей.

К прогностически менее благоприятным относят гиперемический и застойно-стазический типы микроциркуляции [32]. Уменьшение процента больных с застойно-стазическим типом микроциркуляции через 12 нед может быть связано с повышением РКК и соответствующим увеличением количества пациентов с более благоприятным спастическим типом микроциркуляции.

Рост процента снижения СРПВм при проведении окклюзионной пробы позволяет предположить возможное увеличение количества пациентов с «нормальной окклюзионной пробой» среди больных с АГ и СД 2 типа при оценке более длительной терапии. Мы также высказываем гипотезу о том, что положительное влияние комбинированной АГТ фиксированной комбинацией эналаприла с индапамидом направлено в первую очередь на восстановление микроциркуляторного русла, а уже позднее приводит к изменению функции и структуры крупных сосудов.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверных связей между параметрами, характеризующими жесткость крупных артерий и параметрами МЦ, что позволяет считать состояние микроциркуляции не менее важной мишенью АГТ, чем состояние макрососудов.

## Заключение

Таким образом, комплексная терапия с включением фиксированной комбинации эналаприла с индапамидом в течение 12 нед показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость

у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. Данное лечение не только достоверно уменьшало жесткость сосудистой стенки крупных артерий, но и статистически значимо улучшало показатели МЦ у этой категории пациентов. В связи с этим состояние микрососудов наряду с магистральными артериями может рассматриваться как новая мишень АГТ у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Необходимы дальнейшие исследования с изучением большего количества пациентов и более длительным периодом наблюдения.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Smirnov V.V., Mavrichева I.S., Gavrilova A.E. Hypertension in patients with diabetes. *Lechashiy vrach* 2009; 11: 38-44. In Russian (Смирнов В.В., Мавричева И.С., Гаврилова А.Е. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач* 2009; 11:38-44).
- Aoun S., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (10): 693-700.
- Mattace-Raso F., Hofman A., Verwoert G.C. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values». *Eur Heart J* 2010;31:2338-50.
- Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Patino-Alonso M.C., et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012; 12: 37.
- Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445-8.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318-27.
- Vasyuk Y.A., Galyavich A.S., Ivanova S.V., et al. Consensus of Russian experts to assess arterial stiffness in clinical practice, the Russian Society of Cardiology, 2015: draft. Available at: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Soglasovannoe\\_mnenie\\_arterial\\_zhestkost.doc](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Soglasovannoe_mnenie_arterial_zhestkost.doc). Checked by 02/17/2016 In Russian (Васюк Ю.А., Галевич А.С., Иванова С.В., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике Российское общество кардиологов, 2015: проект. Доступно на: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Soglasovannoe\\_mnenie\\_arterial\\_zhestkost.doc](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Soglasovannoe_mnenie_arterial_zhestkost.doc). Проверено 17.02.2016).
- Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension* 2015;66 (3):698-722.
- Belenkov Y.N., Privalova E.B., Danilogorskaya S.A., et al. Vascular remodeling in hypertensive patients: diagnostics and correction. *Kardiologia* 2012; 52 (6): 62-72. In Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., и др. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертензией: возможности диагностики и коррекции. *Кардиология* 2012; 52(6): 62-72).
- Podzolkov V.I., Bulatov V.A., Son E.A., Makolkov V.I. Antihypertensive efficacy of valsartan, impact on the state of the central hemodynamics and microcirculation: from the point of view of organoprotection. *Sistemnye gipertenzii* 2004;1:40-3. In Russian (Подзолков В.И., Булатов В.А., Сон Е.А., Маколкин В.И. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопroteкции. *Системные гипертензии* 2004;1:40-3).
- Levy B.I.. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735-40.
- Struijker Boudier HAJ. Hypertension and the microcirculation. In: Kaplan N., ed. *Hypertension, microcirculation and end organ damage*. London.: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 49-55.
- Makolkov V.I., Podzolkov V.I., Pavlov V.I., Samoilenko V.V. Microcirculation in hypertension. *Kardiologia* 2003; 5: 60-7. In Russian (Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология* 2003; 5: 60-7).
- Yudkin J.S., Forrester R.D., Jackson C.A. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington. Diabetes Surv. Lancet* 1988; 2: 530-3.
- Baumann M., Burkhardt K., Heemann U. Microcirculatory marker for the prediction of renal end points: a prospective cohort study in patients with chronic kidney disease stage 2 to 4. *Hypertension* 2014; 64(2): 338-46.
- Wong T.Y. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research. *Hypertension* 2014; 64(2): 233-4.
- Karalliedde J., Gnuoli L. Future strategies to prevent renal microvascular disease complications in diabetes. *Future Cardiol* 2008; 4: 77-83.
- Krentz A.J., Clough G., Byrne C.D. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 781-791
- Maric-Balkan C., Flynn E.R., Chade A.R. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(3):F308-15.
- Lindenmeyer M.T., Kretzler M., Boucherot A., et al. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in human diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1765-76.
- Nawroth P.P., Isermann B. Mechanisms of diabetic nephropathy-old buddies and newcomers part 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 667-2.
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Titarenko M.N., Pastukhova O.R. Violations of skin microcirculation in hypertensive diabetic patients according to the stage of chronic kidney disease. *Nephrologia* 2015;19(5):57-63. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2015; 19(5):57-63).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Features of hypertensive patients with type 2 diabetes: a view of the cardiologist. *Pharmateka* 2013; 16: 52-7. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: взгляд кардиолога. *Фарматека* 2013; 16: 52-7).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Correction of endothelial dysfunction in patients with hypertension and type 2 diabetes by combined antihypertensive therapy. *Terapevticheskij Arhiv* 2014; 86 (8): 90-3. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический Архив* 2014; 86(8): 90-3).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Ostrovsky O.V., Titarenko M.N. Endothelial dysfunction - a target for combination antihypertensive therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Terapevticheskij Arhiv* 2013;9: 57-62. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В., Титаренко М.Н. Дисфункция эндотелия – мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Тер Архив* 2013; 9: 57-62).
- Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Correction of endothelial dysfunction by combined antihypertensive therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Kardiologia* 2015; 55(3):17-20. In Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2015; 55(3):17-20).
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L., et al. Pulse wave velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya nedostatochnost* 2005; 1: 16-8. In Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность* 2005; 1: 16-8).
- Krupatkin AI, Sidorov VV. *Laser Doppler flowmetry of microcirculation*. Moscow: Meditsina; 2005. In Russian (Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*. Москва: Медицина; 2005).
- Morozova T.E., Andrushinina T.B. The combined antihypertensive therapy of hypertension. *Consilium Medicum* 2008; 10 (12): 10-12. In Russian (Морозова Т.Е., Андрушинина Т.Б. Комбинированная антигипертензивная терапия артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2008; 10 (12): 10-12).
- Vasilyev A.P., Streltsova N.N. Age features of circulation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroirkuljacija* 2012; 11 (4): 23-7. In Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Возрастные особенности микрогемодициркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2012; 11 (4): 23-7).
- Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Sekisova M.A. Functional features microcirculatory pattern in patients with arterial hypertension and their prognostic value. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2011; 10 (5): 14-9. In Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Функциональные особенности микроциркуляторной картины у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(5): 14-9).

Получено: 08.02.2016

Принята в печать: 15.02.2016