

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Щербакова Ольга Николаевна

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО
ОБМЕНА У СОТРУДНИКОВ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ,
СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Якушин Сергей Степанович

Рязань - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК

СОКРАЩЕНИЙ.....4

ВВЕДЕНИЕ.....6

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемного сочетания гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа.....15

1.2. Значение ранней диагностики сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена.....20

1.3. Общие факторы риска развития гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа.....28

1.3.1. Клинические особенности и диагностика нарушений углеводного обмена у сотрудников органов внутренних дел при гипертонической болезни.....34

1.4. Роль эндотелиальной дисфункции при сочетанном течении гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа.....38

1.5. Развитие хронической болезни почек при гипертонической болезни и сахарном диабете 2 типа.....44

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объекты исследования.....54

2.2. Методы исследования.....56

2.3. Методы статистического анализа.....64

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....65

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СЛУЖАЩИХ С ОРГАНАХ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ.....69

ГЛАВА 5. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У СОТРУДНИКОВ

ОРГАНОВ НУТРЕННИХ ДЕЛ, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	78
ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ У БОЛЬНЫХ ГБ И СД.....	88
ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ с ГБ и СД.....	95
ГЛАВА 8. АНАЛИЗ РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ШКАЛЕ SCORE У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВОЗМОЖНЫМ СОПУТСТВУЮЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	101
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	106
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ESC – Европейское общество кардиологов
- ESH – Европейское общество по гипертонии
- HbA1c- гликированный гемоглобин
- АГ – артериальная гипертензия
- АД - артериальное давление
- АДА- Американская Диабетическая Ассоциация
- В-ЛП- липопротеиды
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ЗСЛЖ- задняя стенка левого желудочка
- ИБС- ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР - инсулинорезистентность
- КДР – конечный диастолический размер
- КИМ – комплекс интима-медиа
- КСР – конечный систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПОНП- липопротеиды очень низкой плотности
- МАУ – микроальбуминурия
- МВД- Министерство внутренних дел
- МЖП- межжелудочковая перегородка
- МСЧ МВД- медико-санитарная часть Министерства внутренних дел
- HbA1c- гликированный гемоглобин
- НГП – нарушение гликемии натощак
- НТКГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОВД- органы внутренних дел
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА- общая сонная артерия

ОТ- окружность талии

ПА – плечевая артерия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТИМ – толщина интимы медиа

УЗДС- ультразвуковое дуплексное сканирование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП- хроническая болезнь почек

ХПН- хроническая почечная недостаточность

ХС ЛПВП- холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧСС- частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭХО-КГ- кардиография

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний и высокая смертность определяют актуальность ранней диагностики сахарного диабета 2 типа при наличии гипертонической болезни. Ежегодно от патологии сердца и сосудов умирают примерно 1 млн. 200 тыс. человек, что составляет около 55% общей смертности. В целом, распространенность артериальной гипертонии находится в диапазоне 30-45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения. И лишь у части больных с артериальной гипертензией имеется только повышение АД, а у большинства же обнаруживаются и другие сердечно-сосудистые факторы риска. [87, 120]. Более того, одновременное наличие повышенного АД и других факторов сердечно-сосудистого риска может взаимоусиливать друг друга, и в совокупности давать более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности [70, 71, 87].

В тоже время, во всех странах отмечается растущая заболеваемость сахарного диабета (СД). По данным ВОЗ, в 2011г примерно у 360 млн. человек было выявлено это заболевание, причем увеличение пациентов происходит за счет СД 2 типа 85-95% от всех случаев выявленного сахарного диабета. Это число растет, и к 2030г может достичь 552 млн. человек, причем предполагается, что более чем половина больных будут недиагностированными [87, 115, 116, 134]. В дополнение ко всему, большое количество человек будут иметь те или иные состояния, предшествующие СД 2 типа (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, эугликемическая резистентность к инсулину), которые зачастую выявляются случайным образом. Причем, выявленное нарушение толерантности к глюкозе у 4-9% пациентов ежегодно переходит в сахарный диабет 2 типа [47]. Установлено, что выявление нарушений углеводного обмена происходит при обращении пациента к кардиологу и терапевту по поводу уже развившихся микрососудистых

осложнений. Практика показывает, что у большинства пациентов развивающиеся нарушения углеводного обмена длительное время протекают скрыто, никак клинически себя не проявляя. Поэтому реальное число пациентов с сахарным диабетом 2 типа, и с различными нарушениями углеводного обмена превышает зарегистрированное в 2-3 раза [69]. По данным Государственного регистра сахарного диабета [51] в РФ от сердечно-сосудистой патологии умирает 72,6% пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Учитывая российские и европейские рекомендации пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа уже автоматически имеют «высокий» общий сердечно-сосудистый риск, а при наличии других факторов риска или поражении органов-мишеней – «очень высокий» [16].

Наличие гипертонической болезни, особенно в сочетании с сахарным диабетом 2 типа обуславливают, как правило, более выраженные макро- и микрососудистые осложнения. А раннее развитие микроангиопатий (ретино-, нефро-, нейропатий) свидетельствует, что такой риск незаметен до развития стойкой длительной гипергликемии. Фактическая распространенность осложнений нарушений углеводного обмена также превышает зарегистрированные показатели, при этом у 55% больных осложнения своевременно не диагностируются [67, 124]. В последнее десятилетие проводилось множество многоцентровых рандомизированных исследований (CODE, UKPDS, HOT, ADVANCE), результаты которых показывали наличие нескольких сердечно-сосудистых осложнений у пациентов страдающих сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью, а также важность контроля как уровня гликемии, так и уровня АД [47, 114, 117, 118, 133, 136]. Учитывая это, ежегодно происходит повышение качества лечения и контроля сахарного диабета. Тем не менее, распространенность недиагностированных нарушений углеводного обмена, в том числе и сахарного диабета 2 типа у пациентов с ГБ растет [1, 3, 10, 17, 25, 120, 128, 151]. По данным

скрининговых исследований проведенных в нескольких городах России распространенность впервые выявленного СД 2 типа составила в среднем 13,9%, а нарушений углеводного обмена 14,4-36,4% в зависимости от диагностического метода [120]. Исследование NATION 2016г, проведенное в РФ, показало наличие предиабета у 19,3% взрослого населения (20-79 лет) и у 5,4% населения наличие сахарного диабета 2 типа, причем у 54% впервые диагностированного [21]. Скрининг сахарного диабета будет особенно оправдан в конкретных популяциях высокого риска, например при наличии гипертонической болезни, и других факторов риска в анамнезе. Эмоциональное перенапряжение, стрессы, также являются факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, и нарушений углеводного, липидного обмена [73, 76]. Сотрудники органов внутренних дел в связи с особенностью их профессиональной деятельности составляют особую социальную группу требующего повышенного внимания к факторам риска развития ССЗ и ранней диагностике данных заболеваний [50, 74, 81]. В последние годы проведено немало исследований по изучению психоэмоционального статуса сотрудников ОВД в развитии различных патологий, их факторов риска, особенностей течения гипертонической болезни [81, 95, 102]. Однако, несмотря на достаточно высокую распространенность гипертонической болезни (35-45% по данным Центрального клинического госпиталя МВД) и наличие сахарного диабета (у 2-4% среди эндокринной патологии) у данной категории граждан, сочетанное их течение и раннее выявление нарушений углеводного обмена изучено не было.

Прогрессирующая природа СД 2 типа, гипертонической болезни и связанного с ними сердечно-сосудистого риска, угрожающего здоровью человека в разные возрастные периоды жизни определяет целесообразность более ранней диагностики нарушений углеводного обмена. Особенно у пациентов с гипертонической болезнью, служащих в органах внутренних дел, т.к. своевременная профилактика и диагностика

СД 2 типа улучшает качество жизни и продлевает период трудоспособности сотрудников ОВД.

Цель исследования:

Использование современных методов диагностики для выявления нарушений углеводного обмена у сотрудников ОМВД, страдающих гипертонической болезнью для улучшения ранней диагностики сахарного диабета 2 типа и его осложнений.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту нарушений углеводного обмена у сотрудников органов внутренних дел, страдающих гипертонической болезнью с учетом таких показателей как уровень глюкозы крови, тест толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин.
2. Оценка других факторов риска (курение, ожирение, питание, малоподвижный образ жизни, дислипидемия, тяжесть гипертонической болезни) и установление их возможной взаимосвязи с нарушениями углеводного обмена у сотрудников органов внутренних дел, страдающих гипертонической болезнью.
3. Выявление эндотелиальной дисфункции при сочетанном течении гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа.
4. Изучение возможностей ранней диагностики хронической болезни почек у сотрудников органов внутренних дел с гипертонической болезнью I-II стадией и нарушениями углеводного обмена.
5. Сравнительная оценка риска смертельных осложнений у пациентов с изолированной гипертонической болезнью и с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, служащих в органах внутренних дел.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование комплексного подхода при обследовании пациентов с гипертонической болезнью, и особенно сотрудников ОВД, для ранней диагностике нарушений углеводного обмена, в т.ч. и

сахарного диабета 2 типа, что при своевременном лечении и контроле, впоследствии, приведет к снижению развития сосудистых осложнений и хронической болезни почек.

2. Выявление ранних доклинических признаков атеросклероза, в виде утолщение комплекса интимы-медиа, и эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью и нарушениями углеводного обмена, служащих в органах внутренних дел.
3. Важность оценки уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа с целью ранней диагностики скрыто протекающей хронической болезни почек.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования были 118 пациентов с гипертонической болезнью I или II степени. Проводилось скрининговое исследование, в котором были обследованы 118 пациентов мужского пола в возрасте от 33 до 59 лет с гипертонической болезнью I или II стадиями гипертонической болезни.

Все пациенты по результатам обследования и наличия нарушений углеводного обмена были разделены на 2 группы: 1-ая - пациенты с ГБ и нарушением углеводного обмена (42 человека), и 2-ая - пациенты с ГБ и нормогликемией (76 человек). Все обследуемые пациенты проходили комплексное обследование по выявлению факторов риска ССЗ, микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, хронической болезни почек (ХБП). Предметами исследования были возможная оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена при гипертонической болезни с использованием комплексного подхода и выявление ранних осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2) для своевременного лечебного вмешательства.

Методы исследования

У всех пациентов проводились клинические, инструментальные (СМАД, ХМЭКГ, ЭХО-КГ, УЗДС сосудов дуги аорты с применением пробы реактивной гиперемии), лабораторно-биохимические исследования (глюкоза крови натощак, тест толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин, креатинин, билирубин, трансаминазы, показатели липидного спектра крови).

Всем пациентам рассчитывалась СКФ по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). При этом учитывался пол, возраст, масса тела пациента, уровень креатинина в сыворотке крови. С учетом национальных рекомендаций по ХБП выставлялся диагноз и стадия поражения почек.

Наличие эндотелиальной дисфункции оценивалось по результатам УЗДС сосудов дуги аорты с проведением пробы реактивной гиперемии. Прирост диаметра плечевой артерии (ПА) от исходного менее 10% оценивался как дисфункция эндотелия.

Всем пациентам проводилась оценка прогнозируемого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет (по шкале SCORE). Все данные переносились в единую базу данных после завершения обследования (Microsoft Excel) и обрабатывались с применением математико-статистического метода. Статистическая достоверность оценивалась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10.

Научная новизна

1. Впервые был использован комплексный подход при обследовании больных с гипертонической болезнью I-II стадии, для ранней диагностики нарушений углеводного обмена и выявления сахарного диабета 2 типа в доклинической фазе у сотрудников органов внутренних дел;
2. Впервые установлена высокая частота нарушений углеводного

обмена и СД2 при ГБ I-II стадии и взаимосвязь других факторов риска (курение, ожирение, дислипидемия, тяжесть ГБ) с впервые диагностированными нарушениями углеводного обмена у сотрудников органов внутренних дел, страдающих ГБ;

3. Впервые было изучено состояние функции эндотелия у больных с ГБ и СД 2 типа, и проведена сравнительная ее оценка у пациентов с ГБ при нормальном уровне глюкозы.
4. Была проведена оценка показателей почечной функции у пациентов с сочетанным течением ГБ и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена (в том числе СД2) и выявлена высокая распространенность ХБП у данной категории пациентов.
5. При переоценке кардиоваскулярного риска после комплексного обследования был установлен высокий кардиоваскулярный риск по шкале SCORE у пациентов с ГБ и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена.

Практическое значение работы

1. У лиц, работающих в системе МВД, страдающих гипертонической болезнью I-II стадии, рекомендуется определение глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина и выполнение глюкозотолерантного теста для раннего выявления нарушений углеводного обмена, в том числе доклинического СД2.
2. У пациентов с ГБ I-II стадии, служащих в органах внутренних дел, с сопутствующим СД2 или другим нарушением углеводного обмена (ГГН, НТГ) рекомендуется определение СКФ для ранней диагностики ХБП.
3. Пациентам с ГБ I-II стадии и СД2 для ранней диагностики доклинического атеросклероза и нарушения функции эндотелия рекомендуется проведение УЗДС сосудов с определением толщины интимы-медиа.
4. Всем пациентам с ГБ, служащим в органах внутренних дел рекомендуется определение риска сердечно-сосудистых осложнений

по шкале SCORE для индивидуализации профилактических и лечебных мер.

Теоретическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили выявить высокую распространенность нарушений углеводного обмена и СД2, у пациентов с ГБ I-II ст., что предопределяет необходимость скрининг СД2 у данных пациентов. Причем, при впервые диагностированном СД2 у ряда пациентов было выявлено микрососудистые изменения и скрыто протекающая ХБП, что существенно увеличивает кардиоваскулярный риск и ухудшает прогноз.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения РОККД, терапевтического и лечебно-реабилитационного отделений клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области», поликлиники ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области», в учебный процесс кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Возможная область применения

При оказании помощи в терапевтических, кардиологических, эндокринологических отделениях медицинских организаций (стационары и поликлиники).

Степень достоверности и апробация работы

Диссертационная работа была выполнена на современном научном уровне, с использованием последних методов статистики. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования. Автором использован достаточный объем отечественных и иностранных литературных источников.

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях (3-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца», г. Москва, 2015г, V Международный форум кардиологов и

терапевтов, 2016, г. Москва). Основные результаты работы были доложены на внутригоспитальной конференции клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области». Апробация работы проведена 22.11.2016 г. на межкафедральном совещании кафедр госпитальной терапии, фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики, пропедевтики внутренних болезней, терапии ФДПО с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых журналов, утвержденный ВАК при Министерстве образования и науки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 203 источника (126 отечественных и 77 зарубежных). Работа проиллюстрирована 19 рисунками, 34 таблицами и 1 приложением.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемного сочетания гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа.

Гипертоническая болезнь, как в нашей стране, так и в других странах Европы является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний [ESH/ESC, 2013].

В сочетании с такими распространенными факторами риска, как нарушения углеводного обмена, липидного обмена, ожирение, курение, гиподинамия, гипертоническая болезнь является причиной не менее 70-75% инсультов, острых сердечно-сосудистых катастроф на фоне атеросклеротических заболеваний и в большинстве стран остается основной причиной смертности населения [1, 11, 31, 33, 36, 131, 138].

Не менее 40 лет назад американские ученые G.Rose и G.Evans определили гипертоническую болезнь, как такой уровень АД, при котором лечебные воздействия для его снижения оказывают положительный эффект на общее состояние человека [11, 33, 156]. С этих пор экспертами было многократно пересмотрены пороговые значения АД, постепенно снижая их с уровня 160/95 мм рт. ст. до 140/90 мм рт. ст. [33, 37]. Конечно, это не могло, не отразится на статистике распространенности АГ. И сейчас, даже, несмотря на определенную стабильность порогового значения АД, распространенность ГБ продолжает увеличиваться [30]. В настоящее время АГ занимает 30-45% общей популяции, с постепенным возрастанием по мере старения [30, 84, 87]. Необходимо учесть и существование маскированной артериальной гипертензии, распространенность которой, учитывая результаты многих популяционных исследований, достигает 15% (диапазон 10-17%). Таким образом, АГ страдает около четверти населения земного шара [20, 24].

С другой стороны, второе, не менее грозное заболевание – сахарный диабет 2 типа, которое заслуженно называют эпидемией XXI века [2, 3, 4, 13, 18, 22, 26,]. Прогрессивное увеличение частоты сахарного

диабета (СД) по всему миру, привело к тому, что на 2011г около 360 млн. страдают этим заболеванием, при этом 95% составляет сахарный диабет 2 типа. Несмотря на большое количество сахароснижающих препаратов для лечения СД, это число растет, и к 2030 г. этой патологией может страдать каждый 20-й житель планеты. Также предполагается, что более чем половина больных будут недиагностированными, и ещё 300 млн. человек иметь те или иные состояния, предшествующие развитию сахарного диабета 2 типа [4, 56, 61, 62, 68]. К так называемому «преддиабету» можно отнести гипергликемию натощак, нарушение толерантности к глюкозе, диабет беременных, эугликемическую резистентность к инсулину [83, 85, 117, 121]. Около 90% случаев сахарного диабета приходится на СД 2 типа, при этом прослеживается явная тенденция к омоложению заболевания [79,80,85]. Медико-социальная значимость СД в первую очередь обусловлена высокой частотой развития макро- и микрососудистых осложнений, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, прежде всего АГ [23, 28]. Сосудистые осложнения включают в себя поражения магистральных сосудов головного мозга, сердца, почек, нижних конечностей, что ведет не только к снижению качества жизни и инвалидизации, но и увеличивает смертность среди данной категории пациентов [5, 8, 14, 19, 41, 44, 135, 144].

Очевидно, что гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа являются двумя очень распространенными заболеваниями, которые, к сожалению, часто сосуществуют. Как правило, у большинства лиц, имеющих обе эти патологии, развитие эссенциальной АГ предшествует нарушениям углеводного обмена, соответственно риск возникновения СД 2 типа на фоне имеющейся АГ увеличивается в 2,7 раза [13, 56, 77]. Сопутствующие нарушения углеводного обмена при АГ являются важнейшими факторами риска формирования и быстрого прогрессирования сосудистых изменений. При совместном течении АГ и СД риск инсульта увеличивается в 3-4 раза, терминальной почечной

недостаточности в 2-25 раз, в 10-20 раз полной потери зрения, в 20 раз гангрены нижних конечностей [4, 6, 28]. При сочетании АГ и СД в 5 раз возрастает риск развития, часто фатальной, ишемической болезни сердца. Установлено, что само наличие, даже неосложненного СД 2 типа несет в себе такой же риск развития сердечно-сосудистой патологии, как и перенесенный инфаркт миокарда у лиц без сахарного диабета [29, 43, 44, 52, 57].

Врачам-терапевтам, в своей практической деятельности, часто приходится сталкиваться с таким «смертельным дуэтом». И действительно, ведь при сочетанном течении АГ и СД происходит мощное взаимоусиливающее повреждающее действие, которое направлено сразу на несколько органов- мишеней. Это ведет к необходимости объединения специалистов различных направлений: терапевтов, эндокринологов-диабетологов, кардиологов, неврологов, офтальмологов, нефрологов, для правильного ведения пациента [27, 35].

В последнее время в литературе часто встречается изучение отдельных компонентов и сочетаний метаболического синдрома. Это понятие, описанное в 1988г G.V. Reaven включает АГ, СД 2 типа, НТКГ, ИР, дислипидемию (гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, со снижением уровня ХС ЛПВП), абдоминальное ожирение, микроальбуминурию [11, 157, 169, 172]. Наибольший интерес проявляется к комбинации артериальной гипертензии с различными нарушениями углеводного обмена. Все эти патологические состояния являются результатом инсулинорезистентности, т.е. снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. Наиболее важное клиническое значение имеют клетки мышечной, жировой и тканей печени. ИР встречается не только при данном сочетании симптомов, но и при других состояниях (поликистоз яичников, ХПН, беременности, старении), в том числе и в 10% случаев физиологических [99, 100, 104, 112, 142, 193].

По данным многочисленных исследований ИР наблюдается у 84% больных СД 2 типа, у 58% у пациентов с АГ, у 63% при гиперурикемии, при низком уровне ЛПВП в 88% случаев, и при гипертриглицеридемии в 84% пациентов [99, 112]. В результате ИР происходит снижение поступления глюкозы из крови в миоциты. Так как чувствительность к антилиполитическому действию инсулина снижена, то в жировой ткани происходит накопление свободных жирных кислот, которые поступают в печень в виде субстрата для образования ЛПОНП, и способствует развитию стеатоза печени [112, 113, 196]. При этом снижается синтез гликогена, усиливается его расщепление до глюкозы (гликогенолиз) и гиперпродукция глюкозы ведет к повышенному содержанию ее в крови [24]. ИР может предшествовать развитию сахарному диабету 2 типа, и встречаться у пациентов с нормальной массой тела, а также у ближайших родственников пациентов без клинических проявлений данного заболевания. Это может свидетельствовать о генетической основе феномена ИР [23, 27]. Длительное время ИР может компенсироваться гиперпродукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что может поддерживать нормальный углеводный обмен. При срыве этого механизма, происходит манифестация нарушений углеводного обмена, с последующим развитием глюкозотоксичности. Параллельно гиперинсулинемия активизирует симпатическую нервную систему, реабсорбцию Na и жидкости в почечных канальцах, митогенные эффекты с усиленной пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки и нарастанию эндотелиальной дисфункции [40, 49, 86]. В результате этих изменений повышается ЧСС и усугубляется течение АГ.

Также есть предположение, что ИР может формироваться постепенно при длительном течении АГ [55]. Развитие ИР при сочетанном течении АГ и СД 2 типа взаимно отягощает течение данных заболеваний. В связи с тем, что при СД происходит масштабное поражение всего

сосудистого русла, как ни при одном другом заболевании, то наличие при этом ГБ считается наиболее благоприятным сочетанием сердечно-сосудистой коморбидности.

Поэтому, крайне важно распознавать и диагностировать доклинические сердечно-сосудистые осложнения опасного коморбидного сочетания гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа, для того, чтобы, вовремя назначить соответствующее лечение и остановить развитие тяжелых сердечно-сосудистых событий.

1.2. Значение ранней диагностики сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена.

Сахарный диабет 2 типа является тяжелым постоянно развивающимся хроническим заболеванием, которое является независимым фактором развития различных, часто фатальных сердечно-сосудистых осложнений [5, 28, 49, 62, 192]. Прогрессирующее увеличение частоты СД 2 типа практически во всех странах мира делает его наиболее актуальной медико-социальной проблемой современности. По оценке Международной федерации диабета на 2011 г., 52 млн человек страдает СД 2 типа, и предполагается, что к 2030 г., это число вырастет до 64 млн. человек [16]. В 2011 г. уже у 63 млн человек было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. За этот же период, насчитывается около 600 млн. человек во всем мире, умерших от сердечно-сосудистой патологии [83, 91].

Результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных в ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ доказывают, что истинная численность больных СД значительно больше официально зарегистрированных лиц, и составляет около 7% населения. При этом расходы в здравоохранении, связанные с лечением СД в Европе в 2011 г. превзошли 75 млрд евро, и по прогнозам к 2030 г. достигнут 90 млрд. евро [2, 91]. Самыми страшными и инвалидизирующими последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные

сосудистые осложнения [135, 139, 141]. Самой частой причиной слепоты у лиц среднего возраста является диабет, при этом риск ее развития в 25 раз выше, чем в общей популяции [8]. По данным МЗ России, за год в нашей стране более 11 тыс. ампутаций нижних конечностей приходится на долю больных сахарным диабетом. У пациентов с СД 2 типа увеличивается риск развития мозговых инсультов в 2-3 раза, а сердечно-сосудистых заболеваний (ОИМ, ИБС, ОНМК, АГ) возрастает в 4 раза [10, 17].

В настоящий момент, СД 2 типа расценивают как эквивалент сердечно-сосудистого заболевания, что обуславливает необходимость более серьезного к нему отношения. Немаловажную роль в этом, играет скудная клиническая картина СД 2 типа, часто у большинства этих пациентов бывает полное отсутствие симптоматики. Это может приводить к поздней диагностике заболевания, и к моменту постановки диагноза уже выявлению большого процента многообразных сосудистых осложнений [22, 60]. Как известно, основными показателями, характеризующими состояние углеводного обмена, являются уровень глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Безусловно, гипергликемия играет важнейшую роль в развитии любых сосудистых осложнений при СД. Подтверждением этого, является выявленная в многочисленных исследованиях зависимость между показателями углеводного обмена и риском ангиопатий (табл. 1).

Также, получены доказательства того, что риск развития сосудистых осложнений повышается даже при незначительном увеличении уровня HbA_{1c} (<6,5%). С учетом проведенных многоцентровых клинических исследований (DCCT, UKPDS) Европейская группа по изучению СД установила риск развития диабетических ангиопатий в зависимости от уровня HbA_{1c}: низкий - при HbA_{1c} <6,5%, умеренный- при HbA_{1c} от 6,6% до 7,5%, и высокий- при HbA_{1c} >7,5% (при плохой компенсации метаболических нарушений) [34, 36]. В результате проведенного проспективного исследования UKPDS (UK Prospective

Diabetes Study) около 50 % пациентов с впервые выявленным СД 2 типа уже имели признаки диабетических микроангиопатий, а у 30% пациентов с диагностированным СД 2 типа даже признаки перенесенного инфаркта миокарда.

Таблица 1.

Риск развития сосудистой патологии в зависимости от уровня гликемии.

Риск развития микро- и макрососудистых осложнений в зависимости от показателей углеводного обмена			
Показатель	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
НbA1c, %	<6,5	>6,5	>7,5
Глюкоза плазмы венозной крови натощак, ммоль/л	<6,0	>6,0	>7,0
Глюкоза капиллярной крови (при самоконтроле)			
Глюкоза натощак, ммоль/л	<5,5	>5,5	>6,0
Глюкоза после еды, ммоль/л	<7,5	>7,5	>9,0

Связь гипергликемии с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, снижающих качество жизни пациентов и увеличивающих смертность, была подтверждена во многих Европейских исследованиях (в EPIC-Norfolk, ARIC, ADVANCE). Было отмечено, что повышение гликированного гемоглобина на 1%, достоверно увеличивает риск развития ССЗ в 2 раза, а при исходном уровне НbA1c в пределах 7% - риск макрососудистых заболеваний возрастает на 38%. По данным исследования DECODE, также было выявлено, что повышение гликемии более 8 ммоль/л, будет увеличивать риск развития ССЗ в 3 раза. Однако максимальный уровень фатальных исходов был в группе повышенного уровня постпрандиальной глюкозы (>11,1 ммоль/л) [20, 68].

Постпрандиальный уровень глюкозы является прогностически более важным, независимым фактором риска смертности. Поэтому для более информативной оценки риска неблагоприятных сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа, необходимо оценивать не только уровень гликемии натощак и гликированный гемоглобин, но и обязательно проводить тест толерантности к глюкозе [12, 59, 67, 105].

СД 2 типа чаще всего развивается после длительного периода эугликемической резистентности. Но через некоторое время возникает дефицит β -клеток поджелудочной железы с манифестацией сахарного диабета 2 типа [105, 132].

Учитывая высокую распространенность сахарного диабета, в некоторых странах проводят активное его выявление путем анкетирования, либо скринингового лабораторного обследования населения. При этом проводят разделение пациентов на группы абсолютного и относительного риска [181, 182]. Такой метод наиболее целесообразен в связи с большими материальными затратами необходимыми для обследования. По данным Международной Федерации по сахарному диабету, на диагностику и лечение в большинстве стран мира уходит до 10% средств национальных фондов здравоохранения, причем большая часть идет на лечение сердечно-сосудистых осложнений.

В группу абсолютного риска будут входить лица с генетической предрасположенностью. Стартовым механизмом для ее реализации при СД 2 типа чаще всего является ожирение. Известно, что при 1 степени ожирения частота диабета увеличивается в 2 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, а при 3 степени – в 8-10 раз [158, 161].

К группе относительного риска можно отнести лиц с ожирением, атеросклерозом, артериальной гипертензией, хроническим панкреатитом, с различными эндокринными заболеваниями, которые сопровождаются гиперпродукцией контринсулярных гормонов (болезнь Иценко- Кушинга,

феохромацитома, акромегалия, ДТЗ и др.), с длительным приемом ГКС, люди пожилого и старческого возраста.

Лица с вышеперечисленными факторами риска должны проходить обследование с целью выявления возможных нарушений углеводного обмена, а главное, возможных микрососудистых осложнений. Соответственно, скрининг нарушений углеводного обмена должен быть направлен на лиц с высоким риском смертности. Это подтверждает и исследование ADDITION, проведенное в нескольких странах, в Англии, Дании и Голландии. В нем были собраны доказательства того, что у лиц с впервые выявленным СД 2 типа при помощи скрининга, риск ССЗ низкий и очень низкий. Но скрининг может способствовать и раннему выявлению сосудистых осложнений, а следовательно, снижению общего сердечно-сосудистого риска, что в результате делает его предпочтительным. Кроме того, не менее важно выявлять лиц с «преддиабетом», поскольку у большинства из них рано или поздно будет манифестировать СД 2 типа, который при раннем выявлении можно предотвратить изменением образа жизни. Убедительные данные приводятся в международных исследованиях DPS, DPP, Malmo, DaQing за период наблюдения 3-6 лет.

Важно, что модификация образа жизни у пациентов с нарушенным углеводным обменом снижает относительный риск развития СД 2 типа на 46-63%. К сожалению, даже самые мотивированные пациенты не способны следовать здоровому образу жизни постоянно. Это включает ограничение приема высококалорийной пищи, активизацию физических нагрузок, отказ от вредных привычек и др. По данным международных испытаний через определенное время вес пациентов снова нарастает, и как правило даже превышает исходный, что вновь увеличивает риск развития СД 2 типа [32, 65]. Поэтому здоровый образ жизни является своего рода лекарством, которое не предусматривает отмены, т.к. сохраняется основная причина развития этих заболеваний - инсулинорезистентность [116].

К сожалению, пациенты с ранними нарушениями углеводного обмена (гипергликемией натощак, нарушение толерантности к глюкозе) часто не получают должного контроля со стороны врачей, что в итоге ведет к прогрессированию различных метаболических нарушений и манифестации СД 2 типа. Известно, что в течении первого года после установления НТКГ, у 5-10% происходит развитие СД 2 типа, через 5 лет у 20-35% пациентов, а если НТКГ сочетается с нарушенной глюкозой натощак, то переход заболеваний в СД 2 типа возникает у 38-65% лиц [146]. Однако, статистики выявления ранних нарушений углеводного обмена практически не ведется, значит данные пациенты не получают должного внимания и коррекции метаболических нарушений.

В настоящее время ведущие международные организации (ВОЗ, АДА, МДФ, ESC, EASD) предлагают различные модели проведения скрининга для ранней диагностики нарушений углеводного обмена. Основные подходы включают:

- измерение глюкозы плазмы натощак или HbA1c для установления распространенности нарушений углеводного обмена и СД 2 типа,
- оценка этиологических факторов развития СД 2 типа с учетом клинических и лабораторных изменений,
- применение опросников для выявления факторов риска (наиболее используемая шкала FINDRISK).

В 2011 г. ВОЗ гликированный гемоглобин был принят в качестве диагностического критерия СД 2 типа. Этот показатель отражает средний уровень глюкозы крови в течении последних 3-х месяцев. В соответствии с национальными рекомендациями 2015 г., в настоящее время для диагностики нарушений углеводного обмена и СД 2 типа используют данные критерии (табл. 2).

Существенным отличием критериев АДА от критериев ВОЗ является снижение верхней границы нормы глюкозы плазмы натощак до

5,5 ммоль/л, что может увеличить распространенность нарушений углеводного обмена в популяции.

Таблица 2.

Критерии диагностики нарушений углеводного обмена.

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак или через 2 ч после ПГТТ	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
Натощак*, или через 2 ч после ПГТТ** или «случайное определение»***	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥ 7,8 и <11,1	≥ 7,8 и < 11,1
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ	≥ 5,6 и <6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8

Примечание: *Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы,

**Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией,

***при наличии классических симптомов гипергликемии.

Своевременная постановка диагноза при СД 2 типа снижает риска развития поздних сосудистых осложнений. Поздняя диагностика объясняется медленным, постепенным началом болезни, часто без ярких клинических проявлений. Очень часто нарушения углеводного обмена диагностируются врачом случайно, при первом обращении пациента по поводу сосудистых осложнений. Как правило, это происходит через 6-8

лет после начала заболевания. Есть данные, что нарушения углеводного обмена в 70% случаев приводят к возникновению диабета, а у 25% лиц манифестация СД происходит в течении 3-5 лет [119, 126]. При этом затраты на сосудистые осложнения составляют наибольшую часть всех расходов на СД 2 типа. А если пациент имеет одновременно наличие и макро- и микрососудистых осложнений, затраты на его лечение увеличиваются в 3,5 раза [116].

В заключение, хочется подчеркнуть, цитируя Дедова И.И., что «...ранняя диагностика нарушений углеводного обмена не только главный фактор сохранения здоровья нации и возможность профилактики сосудистых осложнений, но и эффективный метод экономии государственных средств» [18].

1.3. Общие факторы риска развития гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа

Гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа являются заболеваниями со схожей многофакторной этиологией. При совместном течении этих заболеваний, эффект имеющихся у одного пациента факторов риска не просто суммируется, а умножается. Такие пациенты относятся к группам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии [18, 64, 78]. Факторы риска развития ГБ и СД 2 типа можно разделить на 2 основные группы: модифицируемые (изменяемые) и немодифицируемые (неизменяемые) [31]. Немодифицируемые факторы риска данных заболеваний – факторы, на которые, к сожалению, повлиять мы никак не можем. Одним из таких факторов является возраст.

Во многом это связано с тем, что с возрастом идет накопление других факторов риска как СД 2 типа, так и ГБ [187]. При одинаковых цифрах АД риск развития серьезных сосудистых осложнений (ОНМК, ОИМ, ОКС и т.д.) у пожилых людей 10 раз выше, чем у лиц среднего возраста, и в 100 раз выше по сопоставлению с лицами молодого возраста.

Согласно рекомендациям АДА (Американской диабетической ассоциации) лица старше 45 лет относятся к группе риска развития СД 2 типа. Поэтому все лица старше 40 лет должны проходить обследование для исключения нарушений углеводного обмена. Долгое время считалось, что развитие ИГБ, и СД 2 типа возникает в зрелом возрасте, и до 40 лет встречается крайне редко.

Однако, многочисленные публикации подтверждают распространенность этих заболеваний в более молодом возрасте, даже у подростков и детей [152]. Результаты исследования Sayeed M.A. Mantab H. Показали, что в возрастной группе 20-29 лет в 2,5% уже был СД 2 типа, в группе лиц 40-49 лет – в 3,7% была выявлена данная патология, а у лиц старше 60 лет этот показатель достиг 6,7% [185]. Ряд исследователей Европейских стран считают, что в развитии нарушений углеводного обмена с возрастом происходит нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. В исследовании, в Московской области, была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между возрастом и уровнем гликемии, у лиц без нарушений углеводного обмена [103].

Еще одним немодифицируемым фактором риска ИГБ и СД 2 типа является наследственная предрасположенность к данным заболеваниям. Всем известно, что чем больше близких родственников страдает сахарным диабетом 2 типа или артериальной гипертензией, тем выше риск развития этих патологий. При наличии у близких родственников сосудистых осложнений (ОНМК, ОИМ, ОКС) в возрасте до 55 лет, риск развития осложнений ИГБ у пациента повышается в несколько раз. Риск развития СД 2 типа повышается в 2-6 раз, если родные страдают этим заболеванием [167].

Близкие родственники относятся к группе риска развития СД 2 типа и АГ, так как есть не только вероятность развития генетической

предрасположенности, но возможно у них имеется схожий образ жизни, и пищевые предпочтения [183, 184].

К модифицируемым факторам риска в первую очередь необходимо отнести ожирение, в том числе абдоминального типа. По результатам нескольких эпидемиологических исследований оценка ожирения должна проводиться не только по ИМТ, но и по объему талии, что является фактором риска более высокой смертности. По данным ВОЗ (2004 г.), существуют критерии оценки ожирения по ИМТ (табл. 3).

По данным ВОЗ в 2008 г. около 1,6 млрд взрослого населения планеты имели избыточный вес, из них более 500млн. человек - ожирение. По экспертным оценкам предполагается, что к 2030 г. лиц с избыточным весом будет около 2,2 млрд, а с ожирением- 1,1 млрд человек.

Таблица 3.

Критерии оценки ожирения по ИМТ.

<i>Классификация</i>	<i>ИМТ (кг/м²)</i>
Недостаток веса	< 18,5
Тяжелая кахексия	<16,0
Кахексия средней степени	16,0-16,9
Снижение веса	17,0-18,5
Нормальные значения	18,5-24,9
Избыточный вес	25,0-29,9
Ожирение	≥30,0
1 степени	30,0-34,9
2 степени	35,0-39,9
3 степени	≥40,0

В настоящее время нет единого подхода к диагностике абдоминального ожирения. Национальная образовательная программа по холестерину (National Cholesterol Education Program, NCEP) США

предлагает критерии абдоминального ожирения: для мужчин при $OT > 102$ см. В соответствие с критериями диагностики метаболического синдрома (IDF, 2005 г., 2006 г.) $OT \geq 94$ см у мужчин, уже считается абдоминальным ожирением. В настоящее время, значительное число исследований подтверждают связь ожирения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ИБС, СД 2 типа, и других отягощающих патологий (синдром Пиквика и обструктивное апноэ во сне). При нарастании массы тела появляется необходимость обеспечивать кровью большее количество клеток, при этом увеличивается работа сердца и повышается АД. Кроме этого, абдоминальное ожирение является мощным фактором риска не только СД 2 типа, но и предиктором развития метаболического синдрома, который совмещает гормональные и метаболические нарушения. Большое количество исследований доказало взаимосвязь метаболических изменений и нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину. Инсулинорезистентность является первопричиной развития СД 2 типа и ГБ, а также ССЗ (ИБС, ОИМ) и структурных изменений миокарда (гипертрофия миокарда). Еще в 1999г Е.Calle и соавторы провели исследование в США, по результатам которого абдоминальное ожирение, отягощенное курением, повышает риск сердечно-сосудистых событий в 5,5 раз [153]. По результатам исследования ANHEAD (алгоритм действий для здоровья при диабете) было отмечено, что при уменьшении массы тела на 8,6% существенно снижается уровень гликированного гемоглобина, уменьшается ряд факторов риска ССЗ [137]. Это исследование изучало долгосрочные результаты действия изменения массы тела на риск развития сосудистых осложнений при СД 2 типа, в течение 4 лет.

Наличие избыточной массы тела, чаще всего подразумевает и гиподинамию, еще один фактор развития ГБ и СД 2 типа. Уменьшение риска развития СД при усиленной физической нагрузке связывают с уменьшением инсулинорезистентности, т. е. усилением чувствительности

тканей к инсулину. Физическая активность при СД 2 типа и ГБ обладает протекторным действием. По данным немногочисленных исследований низкая физическая активность (малоподвижный или сидячий образ жизни) ассоциируется со значительным увеличением смертности, причем у лиц старше 60 лет является превалирующим фактором развития фатальных осложнений [155].

Не менее важным фактором является дислипидемия, в виде гипертриглицеридемии, увеличения содержания атерогенных липопротеидов низкой плотности и уменьшения содержания холестерина липопротеидов высокой плотности. Эти нарушения в значительной степени ускоряют развитие сахарного диабета 2 типа и его сосудистых осложнений. А развитие атеросклеротических процессов усугубляет течение артериальной гипертензии с развитием более серьезной сердечно-сосудистой патологии [45, 150]. По данным литературы, течение атеросклероза при сахарном диабете 2 типа отличается более агрессивным течением и полисегментарным поражением сосудов различного диаметра [40, 45, 75]. Отмечено, что возникновение атеросклеротических процессов в сосудах может быть и в молодом возрасте при наличии начальных проявлениях нарушения углеводного обмена [88, 89].

Таким образом, ГБ и СД 2 типа являются во многом взаимообуславливающими состояниями, которые при совместном течении ведут к развитию мощных сердечно-сосудистых катастроф. Поэтому пациенты с гипертонической болезнью и нарушением углеводного обмена однозначно требуют ранней оценки общего сердечно-сосудистого риска и сопутствующих заболеваний [92, 96].

Общий сердечно-сосудистый риск складывается не только из взаимодействия инсулинорезистентности и отягощающих заболеваний, но и также связан с накоплением факторов риска. В соответствие с рекомендациями ADA (Американской диабетической ассоциации) всем взрослым с наличием избыточной массы тела в сочетании с одним или

более других факторов риска необходимо проводить скрининговое обследование для выявления СД.

Шкала риска SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) оценивает риск всех фатальных осложнений атеросклеротического процесса в ближайшие 10 лет, к ним может отнести и смерть от коронарного атеросклероза, разрыва аневризмы аорты, периферического атеросклероза, атеросклероза мозговых артерий, а не только смерть от ИБС. Данная шкала была разработана на основании результатов 12 эпидемиологических исследований, которые проводились в Европе и России с участием 205178 человек. Она работает на статистику смертности от всех фатальных кардиоваскулярных осложнений, и является более достоверной по сравнению со шкалами, оценивающими суммарный риск фатальных и нефатальных осложнений.

Уменьшение риска фатальных осложнений основывается на тщательном выявлении и по-возможности устранении всех модифицируемых факторов. Скрининг пациентов на выявление нарушений углеводного обмена должен проводиться не только у пациентов с «классическими» проявлениями диабета (сухость во рту, полидипсия, потеря веса, полиурия), но и для пациентов с наличием факторов риска развития СД, без клинических симптомов заболевания. В соответствии с рекомендациями ADA (Американской диабетической ассоциации) всем взрослым с наличием избыточной массы тела в сочетании с одним или более других факторов риска необходимо проводить скрининговое обследование для выявления СД.

1.3.1. Клинические особенности и диагностика нарушений углеводного обмена у сотрудников органов внутренних дел при гипертонической болезни

Сотрудники Министерства внутренних дел в связи с особенностями их профессиональной деятельности (работу в чрезвычайных ситуациях, повышенную эмоционально-физическую нагрузку, выполнение экстренных

боевых и оперативных задач, применение огнестрельного оружия, ненормированный рабочий день) составляют особую социальную группу, требующую повышенного внимания со стороны здоровья и развития стресс-индуцированной сердечно-сосудистой патологии [9, 139].

Эмоциональное перенапряжение является одной из причин прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, в том числе гипертонической болезни, нарушений углеводного, липидного обменов и как следствие, более выраженной кардиоваскулярной патологии [50, 139]. В связи с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых сосудистых осложнений среди населения, и в частности среди сотрудников органов внутренних дел, появляется необходимость более внимательного отношения к факторам риска ССЗ, и ранней диагностике данных патологий. По данным литературы, манифестации таких патологий как СД 2 типа и ГБ стали все чаще выявляться у лиц молодого возраста, что еще больше актуализирует раннюю диагностику заболеваний. [53, 73]. Также известно, что тяжелые стрессы способствуют прогрессированию ССЗ и атеросклероза (15, 26). Конечно, эмоциональное напряжение в виде фактора риска действует не изолированно, а в комплексе с другими негативными влияниями и отягощенной наследственностью.

В последние десятилетия артериальная гипертония является актуальной научно-практической проблемой, что связано не только с высоким уровнем заболеваемости, но и развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений [30, 72].

Параллельно, увы, не с меньшими масштабами, идет прогрессивный рост заболеваемости СД 2 типа [6, 7]. Самое опасное, что развитие СД протекает постепенно и бессимптомно, исподволь оказывая повреждающее действие на органы-мишени. Поэтому крайне важна ранняя диагностика и изучение особенностей течения этих заболеваний, особенно при их сочетании, в разных популяционных группах. Часто,

высокие профессиональные нагрузки ведут к развитию стресс-индуцированной патологии, преимущественно у мужчин трудоспособного возраста [53].

В последнее время проведено много исследований по изучению психоэмоционального статуса сотрудников органов внутренних дел в развитии различных патологий, в частности артериальной гипертонии. Действительно, эмоциональный стресс у сотрудников полиции возникает не только во «внештатных» ситуациях, но и ежедневно, ввиду необходимости быстрого реагирования. Многие отечественные исследователи отмечают высокий уровень невротизации сотрудников силовых структур РФ, что в конечном итоге отражается не только на их профессиональной деятельности, но и на здоровье [76, 81].

В системе органов внутренних дел существуют так называемые группы предназначения, которые предъявляют дополнительные требования к состоянию здоровья сотрудников. Всего таких групп четыре. В первую и вторую группу входят сотрудники с более интенсивной физической и эмоциональной нагрузкой (оперативные работники, сотрудники ГИБДД, ОМОН и др.). Третью и четвертую группу составляют так называемые «кабинетные» работники с определенной спецификой деятельности (работники кадровой службы, медицинской службы, начальствующий состав). С учетом проведенных исследований по оценке факторов риска развития ССЗ, в частности ГБ, были определены сердечно-сосудистые риски для разных групп предназначения. Наличие никотиновой зависимости повышало риск развития ГБ в 2 раза, ожирение любой степени и увеличенная окружность талии в 3 раза увеличивало риск сердечно-сосудистых осложнений [9, 50]. С профессиональных позиций, также были определены факторы сердечно-сосудистого риска, увеличивающие возможность приобретения ССЗ на 2-3%, к ним относятся длительный стаж работы в системе ОВД, работа на компьютере более 4 часов (для «кабинетных работников»), профессиональное вождение,

ночные и суточные дежурства [53]. Наиболее неблагоприятная ситуация складывалась в группе «кабинетных работников», где преобладающими факторами риска ССЗ было наличие более выраженного ожирения, низкой физической активности, а профессиональном плане - более длительный стаж работы [74]. Невысокая физическая активность отрицательно сказалась на работниках «кабинетов», увеличив риск ГБ в 2,5 раза, по сравнению с лицами, занимающимися физическими нагрузками [76].

Также отдельно, было проведено обследование сотрудников после командировок на территорию Северо-Кавказского региона, по результатам которой, у половины лиц были обнаружены признаки нервно-психического перенапряжения (по заключениям психолога и психотерапевта) и развития у них дезадаптации и синдрома посттравматических стрессовых расстройств. Сочетание указанного синдрома с другими факторами сердечно-сосудистого риска (более интенсивное курение в условиях стресса, длительный стаж службы, пребывание в зонах служебно-боевого применения), в том числе и отягощенной наследственности по кардиоваскулярной патологии может привести к стресс-индуцированной сердечно-сосудистой патологии [74].

В литературе встречаются работы по оценке особенностей течения ГБ, которые проявлялись вариабельностью АД у сотрудников ОВД [35, 102]. И в частности, было выявлено ее сочетание с более сильной вазопрессорной реакцией, как результат усиленной работы симпатической нервной системы [95].

По результатам большинства работ у половины исследуемых пациентов ГБ протекала бессимптомно с большим количеством клинически не проявляемых осложнений (гипертрофия ЛЖ, снижении функции почек). Бессимптомная нефропатия проявлялась микроальбуминурией, а у ряда пациентов даже ХБП 3 стадии [102].

Основными целями ведомственной медицины является непрерывное проведение лечебно-профилактических мероприятий для

поддержания здоровья и профессиональной пригодности у сотрудников ОВД. Ранняя профилактика и диагностика заболеваний увеличивает качество жизни, а также, и продлевает период работоспособности сотрудников и снижает уровень инвалидизации [15, 43].

При этом возможное развитие коморбидной патологии у сотрудников ОВД является не достаточно изученным. Еще менее изученными являются особенности углеводного, липидного обмена при ГБ, что очень важно в развитии кардиоваскулярных осложнений. Анализ данной проблемы может стать основой для разработки и осуществления мероприятий по первичной и вторичной профилактике ГБ и СД 2 типа. ГБ и СД 2 типа являются не только распространенными патологиями среди действующих сотрудников ОВД [ГКГ МВД России, 2015], но и служат причиной раннего увольнения.

В доступной нам литературе практически отсутствуют работы по исследованию нарушений углеводного обмена у сотрудников ОВД, и тем более они не рассматриваются в сочетании с ГБ, поэтому очень актуально проведение исследований, позволяющих своевременно выявлять и мониторировать факторы риска для более полноценной коррекции состояния здоровья наблюдаемых лиц.

1.4. Роль эндотелиальной дисфункции при сочетанном течении гипертонической болезни и сахарном диабете 2 типа

Атеросклероз является хроническим прогрессирующим заболеванием, характеризующимся наличием атеросклеротических бляшек, с последующим образованием трещины, эрозии или разрывом бляшки, что может проявиться серьезным осложнением атеросклероза коронарных артерий в виде ишемии миокарда, и инфаркта миокарда [38, 45]. Артериальная гипертония, сахарный диабет, курение, дислипидемия, ожирение и гиподинамия - все эти заболевания тесно связано с развитием атеросклеротического процесса и эндотелиальной дисфункции, а главное, являются факторами риска сердечно-сосудистой смертности в мире [101,

106]. Длительное воздействие этих факторов риска в конечном итоге подавляет защитные механизмы сосудистого эндотелия, подрывая его целостность и в конечном итоге, ведут к эндотелиальной дисфункции (ЭД). Большинство из этих факторов риска коррелируют как с выявлением ЭД на доклиническом этапе, так и суммарно влияют на ее выраженность [122].

Сосудистый эндотелий состоит примерно из $1-6 \times 10^3$ эндотелиальных клеток, и составляет примерно 1,5 кг общей массы тела [129, 140]. В течении многих лет считали, что эндотелий является инертным, полупроницаемым барьером между циркулирующей кровью и основной тканью сосуда. Однако многочисленные исследования доказали, что эндотелий на самом деле метаболически активный орган, играющий решающую роль в поддержании сосудистого гемостаза, выпуская различные вазоактивные факторы, которые либо расширяют, либо сужают кровеносные сосуды в зависимости от типа стимула [140, 153].

В процессе изучения атеросклероза основное значение отводилось нарушениям свертывающей системы крови [160]. Однако в 1976 г. Ross и Harker модифицировали теорию Вирхова «реакции на повреждение» [160, 167]. Но, наиболее полно раскрывает патогенез атеросклероза иммунологическая теория. Она объединяет все многообразные аспекты его развития и в основу ставит иммунологические сдвиги, к которым относятся высокая активность гуморального иммунитета, признаки иммунокомпетентности у эндотелиальных клеток. Согласно этой теории к повреждающим факторам эндотелия относятся взаимодействующие компоненты липидного обмена и иммунных факторов [168].

В 1980-х годах был открыт тот факт, что оксид азота (NO) является эндотелий расслабляющим фактором. Позже, стало очевидно, что оксид азота не только основная сердечно-сосудистая сигнальная молекула, но и то, что его изменения имеют решающее значение в прогнозировании атеросклеротического процесса [171].

Патогенез ЭД является многофакторным, важную роль в котором, как считается, играет окислительный стресс [172]. Он проявляется как основа клеточного механизма с последующим изменением вазоактивного, воспалительного, гемостатического и окислительно-восстановительного гемостаза сосудистой системы организма. Более того, окислительный стресс при наличии нарушений углеводного обмена запускает механизмы повреждения в-клеток, что усугубляет заболевание и ведет к прогрессированию СД 2 типа [63, 75].

ЭД связана с изменением равновесия между сосудорасширяющими и сосудосуживающими факторами, где вазоконстрикторные вещества доминируют и приводят к прогрессированию патофизиологических изменений. Одновременно происходит усиление процессов агрегации и адгезии тромбоцитов, повышается проницаемость эндотелия для моноцитов, липопротеидов. С участием активированных тромбоцитов и макрофагов происходит усиление миграции и пролиферация гладкомышечных клеток [63].

Стабильно высокий уровень окружающих факторов риска, ассоциирующихся с кардиоваскулярным риском (гипертоническая болезнь, сахарный диабет) вызывает последовательную реакцию в эндотелиальных клетках, которая ведет к активации их и развитию эндотелиальной дисфункции. ЭД характеризуется снижением биодоступности оксида азота, что в настоящее время расценивается как ранний обратимый предшественник атеросклероза [170, 179]. Поэтому выявление ЭД еще в доклинической стадии является важным инструментом в предупреждении и прогрессировании атеросклеротического процесса. Основной ролью ЭД является патофизиологическая связь между ранними изменениями эндотелиальных клеток, связанными с факторами кардиоваскулярного риска, и развитием ИБС, что важно, как для ученых, так и клиницистов.

По результатам многочисленных научно-исследовательских работ стало известно, что еще на доклиническом этапе происходят гемодинамические изменения, характеризующиеся сосудистой и клеточной активацией [153, 195]. Наиболее ранние изменения происходят на уровне микроциркуляции. Поэтому надо учесть, что сосудистый эндотелий вовлечен в адаптивные реакции организма еще на стадии формирования заболевания [195, 196].

Чаще всего длительное бессимптомное течение начального периода сосудистых поражений ведет к несвоевременной диагностике и недостаточной терапии, что в будущем приводит к быстрому прогрессированию основного заболевания с развитием тяжелых сосудистых осложнений [152]. Особенно актуальна данная проблема при течении сочетанных взаимоотяжеляющих патологий, как например гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа.

Стойкая артериальная гипертензия самостоятельно ведет к повреждению эндотелия путем повышения уровня адгезивных молекул и снижение доступности оксида азота [52]. Существуют несколько точек зрения по вопросу первичности ЭД при гипертонической болезни. По данным некоторых авторов, дисфункция эндотелия при АГ является больше следствием заболевания чем его причиной, являясь преждевременным старением кровеносных сосудов из-за хронического повреждающего действия высоких цифр АД [55, 56]. Другие исследователи, видят ЭД наследственным феноменом, встречающимся у детей и внуков пациентов с гипертонической болезнью, которая не изменяется при нормализации АД [63]. Вероятнее всего, что патогенез ГБ, и эндотелиальной дисфункции составляет «замкнутый круг», потенцируя взаимное прогрессирование и развитие.

С другой стороны, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при сочетанном течении гипертонической болезни и нарушениях углеводного обмена также оказывают прямое атерогенное действие на

сосуды, увеличивая синтез липидов в гладкомышечных клетках, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов [41, 65]. В исследовании IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) была выявлена достоверная зависимость между степенью инсулинорезистентности и толщиной сосудистой стенки сонной артерии как у пациентов с СД 2 типа, так и без него. При каждом увеличении инсулинорезистентности на единицу, толщина КИМ увеличивалась на 30 мкм [88]. По результатам других исследований (DCCT, UKPDS, DCCT/EDIC), четко установлена взаимосвязь между повышенным уровнем гликемии и развитием микрососудистых осложнений и смертельных исходов, даже у лиц с впервые установленным СД 2 типа.

У людей уже страдающих СД 2 типа часто обнаруживают нарушение липидного обмена в виде гипертриглицеридемии и низкого содержания ХС ЛПВП. По результатам ряда исследований повышение холестерина плазмы крови выявляется у 55-77% пациентов с СД 2 типа, что увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности [89].

По данным исследования Paris Prospective Study (11-ти летнее исследование) уровень триглицеридов связан с риском смерти от ОИМ и его осложнений при наличии СД 2 типа. По данным Laakso M. и соавт. Снижение ЛПВП менее 0,9 моль/л при СД 2 типа ведет увеличению риска смерти в 4 раза от кардиоваскулярной патологии [Laakso M., Lehto S., Penttila I. Lipids and lipoproteins predicting]. В исследованиях RADIANCE 1 и RADIANCE 2 (Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New Sept Inhibitor) было выявлено достоверное повышение средних значений ТИМ у пациентов с АГ и СД 2 типа и с низким значением ЛПВП, по сравнению с нормальным уровнем ЛПВП. А также, была проведена активная гиполипидемическая терапия с достоверным уменьшением ТИМ. Имеются также данные, что наличие эндотелий зависимой вазодилатации является предшественником увеличения ТИМ, которое наблюдается при длительном течении ГБ и СД 2 типа [92].

Существует несколько методов оценки эндотелиальной дисфункции: определение маркеров ЭД и оценка эндотелий зависимой вазодилатации [58, 123].

К циркулирующим маркерам ЭД относятся маркеры системной биодоступности оксида азота, ET1 (эндотелиальный пептид с сильными вазоконстрикторными и митогенными свойствами), фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, адгезивные молекулы [125].

Наиболее информативной в настоящее время является методика определения эндотелий зависимой вазодилатации. При этом оценивают изменение диаметра магистральной артерии или объемного кровотока в ней в ответ на стимуляцию эндотелия [123, 125]. Существуют неинвазивные методики (проба с реактивной гиперемией или введение эндотелий независимых вазодилататоров) и инвазивные - инфузия в артерию эндотелий зависимых вазодилататоров (ацетилхолин, метахолин, серотонин, брадикинин). Для оценки результата сравнивают реакцию сосудов на стимулы [57, 58].

Наиболее широко используемым неинвазивным методом, в виду своей достоверности, является ультразвуковой метод для определения ЭД периферических артерий, описанный Celermajer et al. в 1992г [58].

Для оценки сосудистого ремоделирования используют такой показатель как толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии, который не только отражает процесс атеросклеротического поражения сосудов, в т. ч. и на ранних стадиях, но и является независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии.

Таким образом, выявление эндотелиальной дисфункции очень актуально в настоящее время, поскольку эта патология считается субклиническим маркером сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие общности факторов риска и патогенетических механизмов повреждения сосудистой стенки при сочетанном течении ГБ и СД 2 типа ведет к более

агрессивному воздействию на эндотелий и повышенному риску сочетанного поражения сосудов. Это обуславливает необходимость более раннего обследования и выявления эндотелиальной дисфункции, а также назначения своевременной адекватной терапии (гиполипидемической и антиагрегантной). Работы по исследованию эндотелиальной дисфункции у служащих ОВД, страдающих гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, не проводились.

1.5. Развитие хронической болезни почек при гипертонической болезни и сахарном диабете 2 типа

Последние годы ознаменовались неукротимым ростом хронических неинфекционных болезней, которые ежегодно приводят к развитию тяжелых осложнений, увеличению инвалидизации и смертности [34, 39]. Среди них важное место занимает хроническая болезнь почек (ХБП). В странах Европы количество пациентов с СД и терминальной почечной недостаточности за 9 лет увеличилось вдвое [130]. В России за период 2000-2010гг был проведен скрининг диабетических осложнений в рамках подпрограммы «Сахарный диабет», по результатам которой распространенность диабетической нефропатии составила 45%, что значительно превысило данные регистра Российского диализного общества (9,5%) [18]. Конечно, данный регистр не может включить всех пациентов с ХБП, так как большинство пациентов не получают заместительной почечной терапии и не учитываются. К сожалению, результаты лечения терминальной ХБП (гемодиализ, перитонеальный диализ) ведут к низкой выживаемости пациентов, в виду поздней диагностики заболевания и тяжелого соматического состояния, а также наличию сердечно-сосудистых осложнений [22]. Более высокие показатели выживаемости, обеспечивается путем трансплантации почек, что является оптимальным методом заместительной почечной терапии, однако ввиду высокой стоимости он является менее доступным для основного числа пациентов.

При этом еще менее учтенной остаются больные с начальной и умеренной почечной недостаточностью, что затрудняет прогноз динамики распространенности терминальной почечной недостаточности [143].

Рост численности пациентов с ХБП обусловлен не хроническими заболеваниями почек, а все большим распространением таких заболеваний как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение [66, 77].

В тоже время, с каждым годом во многих странах увеличивается продолжительность жизни, что ведет к увеличению доли пациентов старшего и пожилого возраста, которые к этому времени уже имеют высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и недостаточности функции почек [145].

Таблица 4.

Факторы риска развития ХБП.

Немодифицируемые	Модифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Пожилой возраст ✓ Мужской пол ✓ Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) ✓ Расовые и этнические особенности ✓ Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Диабет ✓ Артериальная гипертензия ✓ Аутоиммунные болезни ✓ Хроническое воспаление/системные инфекции ✓ Инфекции и конкременты мочевых путей ✓ Обструкция нижних мочевых путей ✓ Лекарственная токсичность ✓ Высокое потребление белка ✓ Дислипидемия ✓ Табакокурение ✓ Ожирение/метаболический синдром ✓ Гипергомоцистеинемия ✓ Беременность

В развитии ХБП участвуют различные факторы риска - модифицируемые и немодифицируемые (Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек, 2012) (Табл.4).

И конечно, во главе модифицируемых факторов находятся ГБ и СД, что при сочетанном их течении наносит «двойной удар» в развитии нарушения функционирования почек.

Важно, что многие факторы риска ХБП еще также являются и «классическими» факторами сердечно-сосудистого риска.

Соответственно, прогрессирование ХБП зависит от длительно сохраняющихся, факторов риска, которые с течением времени могут накапливаться, постепенно усиливая повреждающие действие не только на почечную функцию, но и увеличивая кардиоваскулярный риск.

Признаки ХБП регистрируются в 36% случаев у пациентов старше 60 лет, и уже в 16% у лиц трудоспособного возраста, а при имеющейся кардиоваскулярной патологии частота ее развития достигает 26% [183, 186].

Помимо этого, в России, средний возраст больных находящих на заместительной почечной терапии составляет 47 лет, т.е. трудоспособная часть населения. По данным крупных научно-исследовательских работ, даже ранние доклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска фатальных кардиоваскулярных событий, а также ведут к прогрессированию имеющейся сердечно-сосудистой патологии [93]. Своевременное назначение медикаментозной терапии в доклинической стадии ХБП, способно замедлить прогрессирование нарушения функции почек, тем самым отодвигая начало заместительной почечной терапии [121].

Таким образом, драматический рост числа больных с ХБП разной степени выраженности требует проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП и обеспечения преемственности

лечения специалистов различных направленностей (нефрологов, терапевтов, эндокринологов, кардиологов) [149].

В связи с ростом числа пациентов с нарушением функции почек, заболевания, как вследствие патологии самих почек с известной причиной, так и стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации в течении 3-х месяцев были объединены в термин «хроническая болезнь почек» (Национальный почечный фонд США, 2002 г, ВОЗ, 2007 г).

Наиболее ранним проявлением ХБП считают наличие микроальбуминурии (МАУ). Критерием оценки МАУ является экскреция белка с мочой в количестве 30-300 мг/сут или 20-200 мкг/мин в ночной порции [94]. Также, МАУ диагностируют по соотношению альбумин/креатинин в утренней пробе мочи [93]. Следует учесть, что от момента появления клинических проявлений (микроальбуминурии и стойкой протеинурии) до развития хронической почечной недостаточности (повышенного уровня креатинина и мочевины крови) проходит 5-8 лет. Этот период нередко совпадает с латентным течением СД 2 типа, который манифестирует также спустя 5-10 лет от истинного начала заболевания [34]. Нельзя забывать, что МАУ следует рассматривать как предиктор не только развития ХБП, но и сердечнососудистой патологии [183]. Учитывая результаты последних исследований, МАУ возникает как результат повреждения всего нефрона, и нарушение тубулярной реабсорбции является основным компонентом роста альбуминурии [194]. Соотношение альбумин/креатинин не менее важно для определения уровня протеинурии и тяжести поражения почек. Индексация поражения почек представлена в таблице 5.

С клинической точки зрения, оценка данного соотношения необходима именно для ранней диагностики нарушенной почечной функции, при массивной протеинурии, выгоднее использовать определение общего белка с мочой.

В настоящее время появляется все больше данных о наличии повреждения почек даже при низком уровне МАУ (при 15 мг/сут.). В подтверждение этому выступают результаты исследования Steno Memorial Hospital (Дания). В нем было выявлено формирование микроальбуминурической стадии нефропатии уже при уровне альбуминурии 15-23 мг/сут. Другие рандомизированные исследования (HOPE, LIFE, PREVEND, Framingham Heart Study Offspring, Non-Trondelag Health Study) свидетельствуют и высоком риске развития кардиоваскулярных катастроф при минимальном уровне экскреции альбумина с мочой, даже без диагностированного на тот момент СД 2 типа и ГБ.

Таблица 5.

Определение ХБП по соотношению показателей альбумин/креатинин.

Индексация, описание и границы (альбумин, мг / креатинин, г)				
A0	A1	A2	A3	A4
оптимальная	повышенная	высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10	10-29	30-299	300-1999* Соответствует суточной протеинурии ≥0,5г	2000** Соответствует суточной протеинурии ≥3,5г

Стадии патологии почек определяются по скорости клубочковой фильтрации, которая отражает работу нефронов (Табл. 6).

Для определения СКФ используются различные методы расчета клиренса креатинина, к ним относятся формулы Кокрофта-Голта, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Формула CKD-EPI повышает точность результатов в области значений 60-90 мл/мин/1,73м² и в настоящее время

рекомендуется как скрининговый метод оценки СКФ в амбулаторной практике (KDIGO, 2013, Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек, 2012). При расчете СКФ учитывают возраст пациента, пол, рост, вес, клиренс креатинина сыворотки крови.

В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению хронической болезни почек (2012) критерием нарушения функции почек является снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м².

Таблица 6.

Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Стадии по СКФ, границы, описание, мл/мин/1,73м ²	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
	1	Высокая или оптимальная	>90
	2	Незначительно сниженная	60-89
	3а	Умеренно сниженная	45-59
	3б	Существенно сниженная	30-44
	4	Резко сниженная	15-29
	5	Терминальная почечная недостаточность	<15

При незначительном или начальном снижении СКФ (до 60 мл/мин/1,73м²) ХБП устанавливают только при наличии других маркеров повреждения почек. Для лиц старшего возраста (более 65 лет) эти показатели являются вариантом возрастной нормы. При наличии снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² диагноз ХБП не требует подтверждения другими маркерами нарушенной функции почек. Таким образом, одновременная оценка таких показателей как СКФ и альбуминурия крайне необходима для первичной диагностики ХБП, а также для своевременного прогнозирования сердечно-сосудистого риска [69, 120].

Существует несколько механизмов развития нефропатии при гипертонической болезни и сахарном диабете, в котором участвуют метаболические и гемодинамические факторы. Одним из механизмов является феномен гиперфльтрации и внутриклубочковой гипертензии,

открытый Brenner ВМ (1978 г.). В основе лежит длительное бессимптомное влияние гипергликемии, приводящее к функциональным, а позднее к структурным изменениям почек [198]. Длительное внутриклубочковое давление приводит к механическому повреждению прилегающих структур, вследствие чего происходит продукция избыточного количества продуцируемого коллагена. Он откладывается с развитием склеротического процесса, утолщая базальную мембрану клубочка, на фоне этого происходит нарушение ее проницаемости. Не менее важным является повышенная активность локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Основные компоненты данной системы были открыты в 1950-х годах [176]. Результатами многих исследований было установлено, что при СД часто присутствует синдром гипоренинемического гипоальдостеронизма [195]. Они подтверждают, что активность ренина плазмы имеет прямо противоположную зависимость от уровня глюкозы крови, чем хуже гликемический контроль (чем выше гликированный гемоглобин), тем ниже активность ренина плазмы. Параллельно с этим, уровень циркулирующего ангиотензина II не имеет корреляционной связи с уровнем глюкозы, и остается стабильно высоким. Почки являются одним из источников ангиотензина II (АТ II), в частности собирательные трубки нефрона. Высокий уровень АТ II ведет к образованию про-ренина в собирательных трубках почек, который свою очередь влияет на образование локального АТ II с его высвобождением в интерстициальную ткань почек. Таким образом, получается «замкнутый круг», или как описывал в 1999 г. Prise D.A. «Парадокс сахарного диабета» [182]. Поэтому при гипергликемии (СД 2 типа, НТКГ, НГПТ) активность локального про-ренина и АТ II в собирательных трубках почек повышена в 3,5 раза, а активность ренина плазмы при этом сохраняется низкой [166]. В условиях нормальной физиологии состояние внутриклубочковой гемодинамики определяет активность локального АТ II. При патологических условиях, активация почечного АТ II при

соединении с АТ1-рецепторами артериол ведет к их спазму, результатом чего становится внутриклубочковая гипертензия. Длительное воздействие высокого давления внутри клубочков, неизменно ведет к их склерозированию [167]. В то же время, соединение АТ II с рецепторами АТ1 в почках, способствует синтезу цитокинов, хемокинов, противовоспалительных медиаторов. В совокупности все эти механизмы провоцируют развитие тубулоинтерстициального фиброза, гломерулосклероза, и впоследствии терминальной почечной недостаточности [168].

По данным литературы, активация локально-почечной РААС выявляется в 80% случаев у пациентов с нарушением углеводного обмена (СД 2 типа, НТТГ), имеющих нарушение функции почек [110, 111]. Ряд проведенных рандомизированных исследований (DCCT, UKPDS, ADVANCE) выступают в пользу необходимости достижения оптимального уровня гликемии для профилактики развития и прогрессирования нефропатии. При сочетанном течении ГБ и СД 2 типа необходимо учитывать дополнительные факторы повреждения почек, к ним относятся дислипидемия, ожирение, гиперурикемия. Они независимо от наличия гипергликемии оказывают комплексное повреждающее действие на работу почек [111]. Большинство пациентов с СД 2 типа и ГБ имеют изменения липидного профиля, как правило, это повышение уровня триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности, наиболее выраженные при нефропатии [46]. Сходство гладкомышечных клеток и мезангиальных клеток клубочков по своей структуре, объясняет аналогию двух параллельно идущих процессов - формирование атеросклеротической бляшки в сосудах и развитие гломерулосклероза [181]. Повреждение клеток почечных канальцев идет посредством и самих липидов, профильтровавшихся в первичную мочу. Повышенный синтез компонентов мезангиального матрикса, также способствует склеротическому процессу в клубочках [42].

Не менее значимым предиктором прогрессирования нефропатии является само наличие протеинурии. Крупномолекулярные белки при нарушении структуры почечного фильтра контактируют с клетками почечных канальцев и мезангием. Это ведет не только к повреждению клеток, но усиленному процессу склерозированию клубочков [181]. Помимо этого, по результатам исследования RENAAL, протеинурия может рассматриваться как фактор прогрессирования нефропатии, у пациентов с СД 2 типа и начальной стадией поражения почек, и фактор риска кардиоваскулярных событий [187]. Анемия также является проявлением нарушения функции почек при развивающейся нефропатии. По данным эпидемиологических обследований (ФГУ ЭНЦ) анемия у пациентов с СД и нефропатией встречалась 2-2,5 раза чаще, чем у пациентов без поражения почек [90]. А также, было установлено, что анемия прогрессирует по мере увеличения альбуминурии и снижения СКФ, достигая 89% на ранних стадиях ХБП [94]. Основную роль в патогенезе анемии играет неадекватная выработка гормона эритропоэтина почками. Его уровень сохраняется стабильным, что не соответствует сниженным показателям гемоглобина (при анемии) [62].

Таким образом, поражение почек (ХБП) и развитие кардиоваскулярной патологии имеют как общие причины (артериальная гипертония, нарушения углеводного, липидного обмена и др.), так и механизмы развития и прогрессирования данных заболеваний (повышенная активность РААС, экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза). По данным литературы многочисленными исследованиями оценивались факторы риска развития ГБ у сотрудников ОВД, однако особое внимание возможным поражениям органов-мишеней при этом не уделялось. Более внимательное отношение специалистов к модифицируемым факторам риска у сотрудников ОВД, и комплексный подход в их устранении, позволит увеличить раннюю диагностику и профилактику ХБП и сердечно-сосудистых осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Объектом исследования были 118 пациентов с гипертонической болезнью I или II степени. Отбор пациентов проходил в 2014-2016 гг. в клиническом госпитале ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России» г. Рязани, находящихся на плановом стационарном лечении с основным направительным диагнозом: Гипертоническая болезнь I-II стадии. Проводилось скрининговое исследование, в котором были обследованы 118 пациентов мужского пола в возрасте от 33 до 59 лет с гипертонической болезнью I или II стадиями гипертонической болезни. Все пациенты по результатам обследования и наличия нарушений углеводного обмена были разделены на 2 группы:

-1 группу составили 42 пациента, страдающие гипертонической болезнью I-II ст. с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена, в т.ч. и с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа,

-Во 2-ую группу_ вошли 76 пациентов с гипертонической болезнью I-II ст. без нарушений углеводного обмена.

Все обследуемые пациенты проходили комплексное обследование по выявлению факторов риска ССЗ, микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, хронической болезни почек. Также были проанализированы данные об основном заболевании и его осложнениях, сопутствующих заболеваниях, проведенных обследованиях, из амбулаторных карт пациентов (форма №025/у-04) и другой медицинской документации.

Критериями включения в исследование были:

- мужской пол
- наличие гипертонической болезни I-II ст.
- информированное согласие на проведение исследования после предварительного разъяснения.

Критерии исключения:

-артериальная гипертензия 3 степени с цифрами АД > 180/100мм.рт.ст.

-вторичная артериальная гипертензия в анамнезе (эндокринная, вазоренальная и т.д.)

-наличие ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения, инфаркт миокарда в анамнезе)

-наличие клинически и гемодинамически значимых нарушений ритма сердца (синдром слабости синусового узла с паузами асистолии, частая желудочковая экстрасистолия с периодами аллоритмии)

-врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца,

- цереброваскулярная болезнь (ОНМК в анамнезе),

-сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа и/или нарушения углеводного обмена в анамнезе,

-онкологические заболевания, системные заболевания,

-тяжелые нарушения функции печени (гепатит любой этиологии в анамнезе), - нарушения функции почек (острая почечная недостаточность, острый гломерулонефрит, пиелонефрит в анамнезе)

-злоупотребление алкоголем,

-острый, хронический панкреатит в анамнезе.

2.2. Методы исследования

Программа обследования включала сбор анамнеза, общее клиническое обследование.

1. Определялись общие антропометрические показатели: масса тела, рост, окружность талии.

ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²). Для диагностики ожирения применялась классификация ожирения по ИМТ. Избыточная масса тела определялась при ИМТ 25-29,9 кг/м², ожирение при ИМТ более 30 кг/м². (ВОЗ, 1998 г.). Абдоминальное ожирение

устанавливалось при ОТ>94 см у мужчин, и при ОТ> 80 см у женщин (МДФ, 2004 г.).

2. Лабораторные исследования включали

1) Оценку углеводного обмена с определением

-гликемии натощак в капиллярной крови (ГН),

-гликозилированного гемоглобина (HbA1C),

-проведением теста толерантности к глюкозе.

Глюкозотолерантный тест проводился после ночного голодания в течении 8-14 часов. Во время проведения теста брали цельную капиллярную кровь натощак, затем пациент выпивал 200 мл водного раствора, содержащего 75г глюкозы в течении 5 мин. Повторный забор крови проводили через 2 часа от начала приема пациентом раствора глюкозы.

2) биохимическое исследование крови включало оценку липидного спектра (холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов), уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз.

3) Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) - наиболее универсальный и точный метод расчета СКФ, работающий на любой стадии ХБП и у представителей всех трех рас. При этом учитывался пол, возраст, масса тела пациента, уровень креатинина в сыворотке крови. По данным национальных рекомендации по ХБП стратификация стадий ХБП на основе СКД-ЕРІ- метода оценки СКФ довольно близко совпадает с данными, полученными с помощью референтного метода – плазматического клиренса $^{99m}TcDTPA$. Критерием снижения функции почек является уровень скорости клубочковой фильтрации, стандартизированной на поверхность тела, находящийся ниже нормальных значений, то есть ниже $90\text{мл/мин}/1,73\text{ м}^2$ (Национальные рекомендации по ХБП).

СКФ в пределах $60\text{--}89\text{ мл/мин}/1,73\text{ м}^2$ расценивают как начальное или незначительное ее снижение. Для установления ХБП в этом случае

необходимо наличие также и маркеров почечного повреждения. При их отсутствии ХБП не диагностируется. Для лиц 65 лет и старше это расценивают как вариант возрастной нормы. Лиц моложе этого возраста относят в группу высокого риска развития ХБП, им рекомендуют контроль состояния почек не реже 1 раза в год, активную профилактику ХБП.

Если СКФ ниже 60–89 мл/мин/1,73 м², наличие ХБП устанавливается даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения.

Таблица 7.

Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин/1,73 м ²)	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
	C1	Высокая или оптимальная	>90
	C 2	Незначительно сниженная	60-89
	C 3a	Умеренно сниженная	45-59
	C 3б	Существенно сниженная	30-44
	C 4	Резко сниженная	15-29
	C 5	Терминальная почечная недостаточность	<15

3. Проводилось электрокардиографическое обследование (ЭКГ) на аппарате Schiller (Швейцария) в первый день нахождения пациента в стационаре и повторно в течении госпитализации по необходимости. Обследование проводилось с целью диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушений ритма и проводимости сердца.

4. Суточное мониторирование АД

Для определения суточного профиля АД в исследовании использовался суточный монитор МД-01-Дон (МЕДИКОМ, Россия) (рисунок 1).



Рис. 1 Суточный монитор МД-01-Дон

Данный монитор имеет осциллометрический метод измерения АД, 24-х часового мониторинга АД (с программой передачи на ПК), точность которого соответствует требованиям протокола ESH-2001. Данная система использовалась для оценки исходного суточного уровня артериального давления, и для установления степени артериальной гипертонии. Мониторинг АД на обеих руках позволял выявить асимметрию, при ее наличии манжета аппарата устанавливалась на руку с большими показателями АД. Манжета со встроенным датчиком накладывалась на среднюю часть плеча, так чтобы датчик находился в районе лучшей пульсации плечевой артерии. Нижний край манжеты при этом должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. Манжет соединяется с прибором, записывающим показатели АД. Запись показателей происходит в автоматическом режиме с установленным интервалом (1 час в дневное время, 2 часа в ночное время). Помимо этого, пациенту нужно вести дневник, в котором он должен отражать информацию о своей деятельности и самочувствию. Результаты СМАД оценивались по истечении 24 часов с момента начала обследования. Показатели

заносятся в компьютер, где с помощью установленной программы проводился их анализ. Оценивались следующие показатели: САД и ДАД за активный период (мм.рт.ст.), САД и ДАД за период отдыха (мм рт.ст.), среднее САД и ДАД (мм рт.ст.), пульс за активный период и период отдыха, средний пульс (рисунок 2).

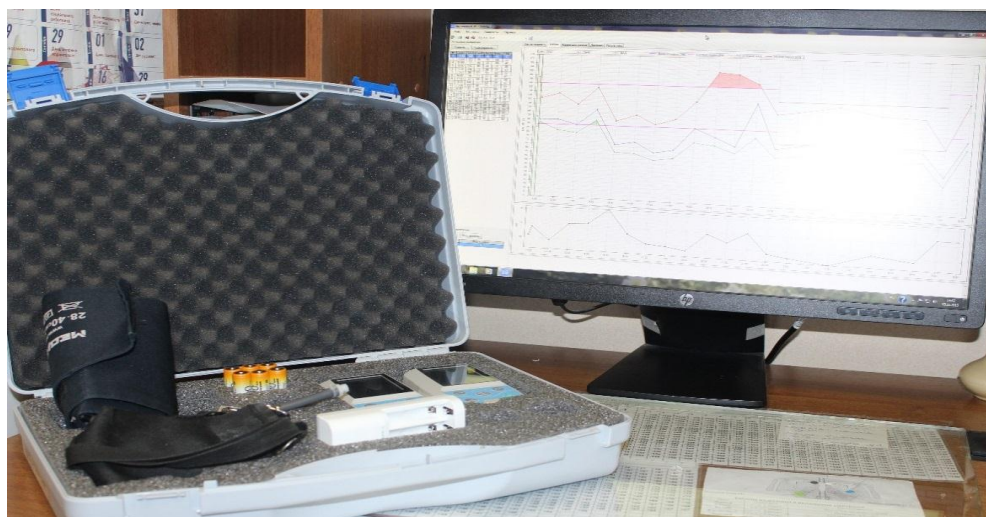


Рис. 2. Суточный монитор и программное обеспечение ОРМАД

При анализе суточного ритма АД, учитывались следующие разновидности суточных ритмов (табл. 8).

Таблица 8.

Типы суточных ритмов АД.

Название группы	Англоязычное название группы	СНСАД,%
Нормальная СНСАД	Dippers	10-20
Недостаточная СНСАД	Non-dippers	Меньше 10
Избыточная СНСАД	Over-dippers	Больше 22
Устойчивое повышение ночного АД	Night-peakers	0, показатель имеет отрицательное значение

Методика расчета СНСАД (степени ночного снижения АД)

Для САД	$(\text{ср. САД дневное} - \text{ср. САД ночное}) \times 100\% / \text{ср. САД дневное}$
Для ДАД	$(\text{ср. ДАД дневное} - \text{ср. ДАД ночное}) \times 100\% / \text{ср. ДАД дневное}$

5. Эхокардиография

Оценка функции и морфологических изменений сердечно-сосудистой системы производилась с помощью ЭХО-КГ на аппарате экспертного класса -Logiq S8 (рис. 3). Исследование проводилось в первые дни поступления в стационар, в зависимости от очередной возможности.



Рис. 3. Ультразвуковой сканер Logiq S8

При анализе ЭХО-КГ оценивались следующие параметры:

КДР- конечный диастолический размер, КСР-конечный систолический размер, МЖП- межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ- толщина задней стенки левого желудочка, Глобальная сократимость, Фракция выброса, ПЗР-передне-задний размер, Размер правого предсердия (ПП), Размер правого желудочка (ПЖ).

Диаметр легочной артерии, диаметр аорты, структурные изменения на клапанах, изменения перикарда, систолическое давление в легочной артерии, VA/VE, IVRT, ОТС.

6. Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов, с проведением пробы реактивной гиперемии.

Измерения диаметра плечевой артерии (ПА), и скоростных показателей функции эндотелия проводились на УЗ сканере высокого

разрешения экспертного класса -Logiq S8 с линейным датчиком 7,5 МГц по стандартной методике (D. Celermajer и соавт.). С целью минимизации факторов, влияющих на результаты исследования, все измерения проводились утром между 8.00 и 10.00. часов утра. Проксимальный и дистальный отделы обоих сосудов были видны при расположении руки в супинации с легким отведением.

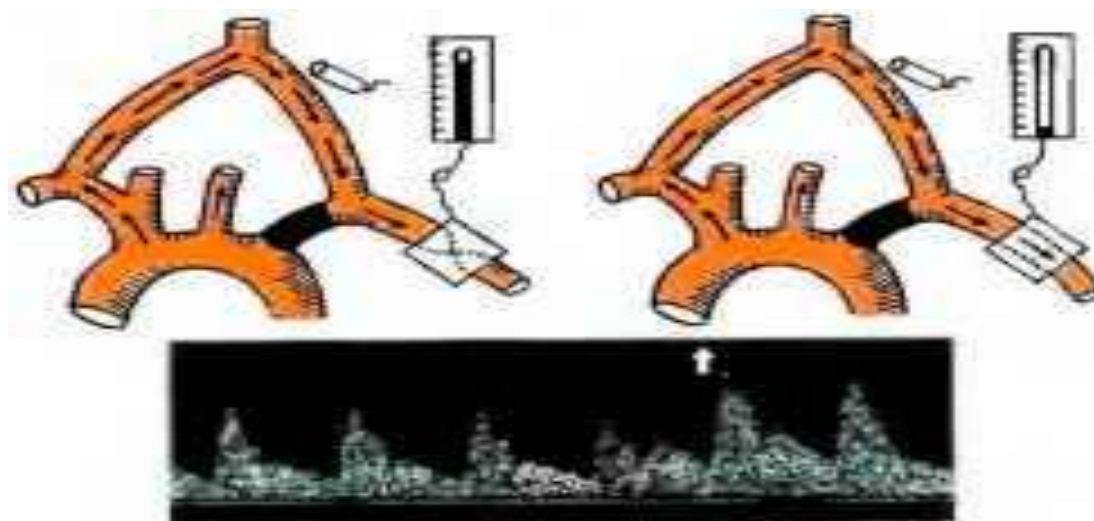


Рис. 4. Методика проведения пробы с реактивной гиперемией.

После идентификации сосудов в В-режиме, их обследовали в режиме ЦДК про продольной оси и, при необходимости, в поперечной. До измерения скорости кровотока для продольного сканирования изменяли луч и выбирали угол датчика, чтобы улучшить угол между лучом и сосудом и оптимизировать цветное изображение. Эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии изучали по методу, предложенному D. Celermajer и соавт. Плечевую артерию лоцировали на 3-10 см выше локтевого сгиба. Фаза покоя 10 мин. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования; диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией. Стимулом эндотелий-зависимой вазодилатации была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. Диаметр плечевой артерии измеряли в покое (через 10-15 мин отдыха). В манжете создавали давление 200-300 мм рт. ст. на 5 мин, после чего давление устраняли,

диаметр и скорость кровотока измеряли сразу после снятия манжеты в течение пяти минут с интервалом в 30 секунд.

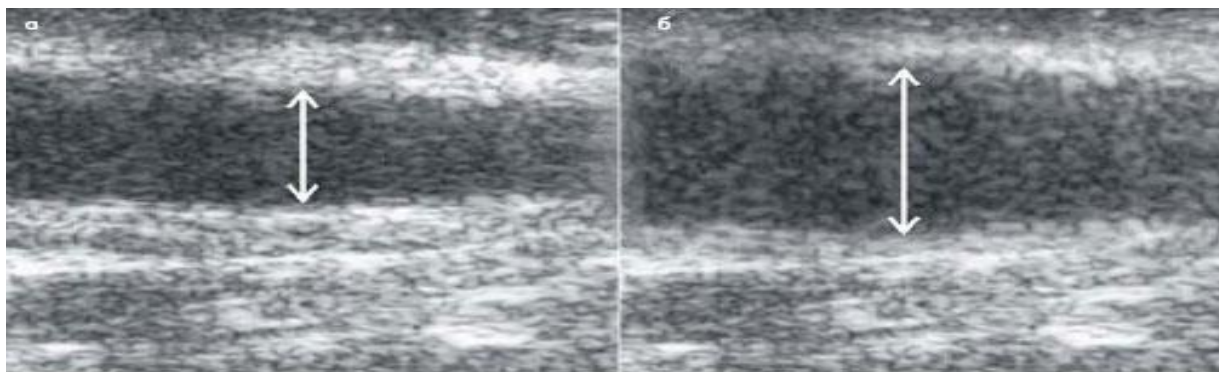


Рис. 6. Проба с реактивной гиперемией. Диаметр плечевой артерии - а) исходный, б) после окклюзии

Увеличение диаметра плечевой артерии через 60-90 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию оценивали, как патологическую реакцию. Прирост диаметра плечевой артерии (ПА) от исходного менее 10 % оценивался как дисфункция эндотелия.

Таблица 9.

Классификация типов реакции (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. 2003 г.)

Тип реакции	Величина индекса реактивности
положительная реакция	более 1,1
отрицательная реакция	от 0,9 до 1,1
парадоксальная реакция менее	менее 0,9

Всем пациентам оценивался риск смерти в ближайшие 10 лет от сердечно-сосудистой патологии по шкале SCORE (Systemic coronary risk evaluation). Эта шкала оценивает риск любых фатальных кардиоваскулярных осложнений, причиной которых является атеросклеротический процесс, при отсутствии ишемической болезни сердца в анамнезе. При оценке 10-ти летнего суммарного риска смерти от ССЗ учитываются возраст пациента, пол, наличие курения, максимальное систолическое АД и уровень общего холестерина. При использовании

шкалы SCORE риск смерти расценивают как низкий <1%, средний- 1-5%, высокий 5-10%, и очень высокий >10% [85].

2.3. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной параметрической и непараметрической статистики, с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %) статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера). Результаты исследования представлены как $M \pm \sigma$. Статистическую значимость различий двух независимых групп по количественному признаку при распределении признака, отличного от нормального, использовался критерий Манна-Уитни.

Сравнивая исследуемую выборку с популяцией, определялся 95% доверительный интервал полученных показателей. В случае не включения в полученный доверительный интервал медианы стандартизованного популяционного значения, статистически значимыми различия считались с $p < 0,05$.

Проводился корреляционный анализ интересующих нас данных с определением различных по силе корреляции. Данные вычисления проводились с помощью программ Excel-пакет статистического анализа и Statistica.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.

В скрининговом обследовании участвовали 118 мужчин в возрасте 33-59 лет (рис. 7), находившихся на плановом стационарном лечении в госпитале ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России», с направительным диагнозом: Гипертоническая болезнь I-II стадии.

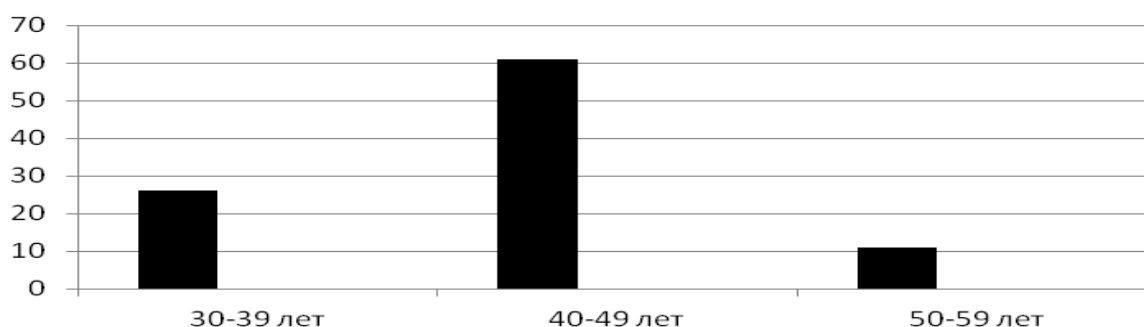


Рис. 7. Возраст исследуемых лиц.

Диагноз ГБ устанавливался на основании жалоб больного, анамнеза заболевания, объективного и инструментального обследования, в соответствии с Российскими рекомендациями по артериальной гипертензии от 2013г и рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESH/ESC 2013г). С учетом стадии гипертонической болезни пациенты распределились следующим образом: 43 пациента (36,4%) имели I стадию ГБ и 75 пациентов (63,6%) - со II стадией ГБ (рис. 8).

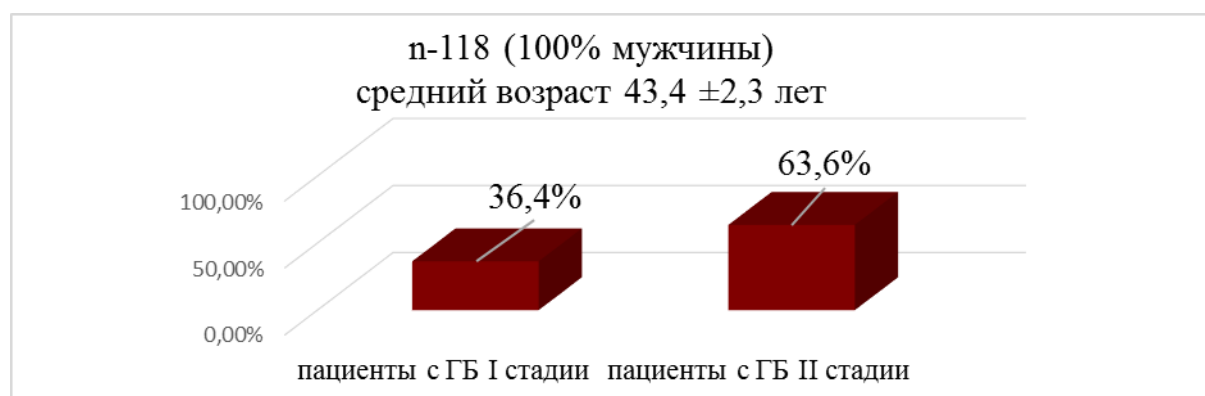


Рис. 8. Распределение пациентов в зависимости от стадии ГБ.

У пациентов с гипертонической болезнью также учитывалась степень артериального давления. Распределение исследуемых лиц по степени гипертонической болезни представлено в таблице 10.

Таблица 10.

Распределение исследуемых пациентов в зависимости от степени ГБ.

Количество больных	АГ 1 степени Систолическое АД 140-159 мм рт.ст. или Диастолическое АД 90-99 мм рт.ст.	АГ 2 степени Систолическое АД 160-179 мм рт.ст или Диастолическое АД 100-109 мм рт.ст	АГ 3 степени Систолическое АД \geq 180 мм рт.ст или Диастолическое АД \geq 110мм рт.ст
Абсолютное число	5	59	54
Процентное соотношение	4,2%	50%	45,8%

При предварительном обследовании анализировались данные анамнеза, антропометрические данные (рост, вес, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ)). С учетом классификации ожирения по ИМТ (ВОЗ,1998г) у исследуемых пациентов в большинстве случаев была выявлена избыточная масса тела и ожирение I степени, более точное распределение результатов представлено в табл.11.

Таблица 11.

Оценка ИМТ у исследуемых пациентов с ГБ.

Количество пациентов	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела (ИМТ-25-30 кг/м ²)	Ожирение I стадии (ИМТ-30-35 кг/м ²)	Ожирение II стадии (ИМТ -35-40 кг/м ²)	Ожирение III стадии (ИМТ >40 кг/м ²)
Абсолютное число	6	51	39	13	9
Процентное соотношение	5%	43%	33%	11%	8%

Пациентам, у которых первый показатель превышал нормальный, повторно определяли гликемию на следующий день. При постановке диагноза впервые выявленный сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе использовали диагностические критерии Российских клинических рекомендаций 2015 г (ВОЗ, 1999–2013гг.) и

Объединенных Рекомендаций Европейского общества кардиологов, и Европейской Ассоциации по изучению диабета (табл. 12).

Также, было важным наличие вредных привычек, в частности наличие курения (злоупотребление алкоголем входило в критерии исключения из группы исследования). Курильщики составили 21% (25 человек) из всех обследуемых лиц.

Таблица 12.

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013гг).

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*		
	Цельная кровь	капиллярная	Венозная плазма
Норма			
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6		< 6,1
	< 7,8		< 7,8
Сахарный диабет			
Натощак**	≥ 6,1		≥ 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ**	≥ 11,1		≥ 11,1
или Случайное определение***	≥ 11,1		≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Натощак (если определяется)	< 6,1		< 7,0
и Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 < 11,1		≥ 7,8 < 11,1
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак	≥ 5,6 < 6,1		≥ 6,1 < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8		< 7,8

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, РАБОТАЮЩИХ В ОМВД.

Всем пациентам проводилась оценка углеводного обмена с определением глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и проведением теста толерантности к глюкозе. В результате чего, была выявлена достаточно высокая распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов, работающих в системе ОВД, страдающих артериальной гипертонией. Повышение уровня глюкозы наблюдалось у 42-х пациентов (35,6%), при этом, из них, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) установлено у 13 чел. (11%), впервые диагностированная гипергликемия натощак (ГГН)- у 4 чел. (4%) а впервые выявленный СД2 наблюдался уже у 25 чел. (21%) (рис. 9).

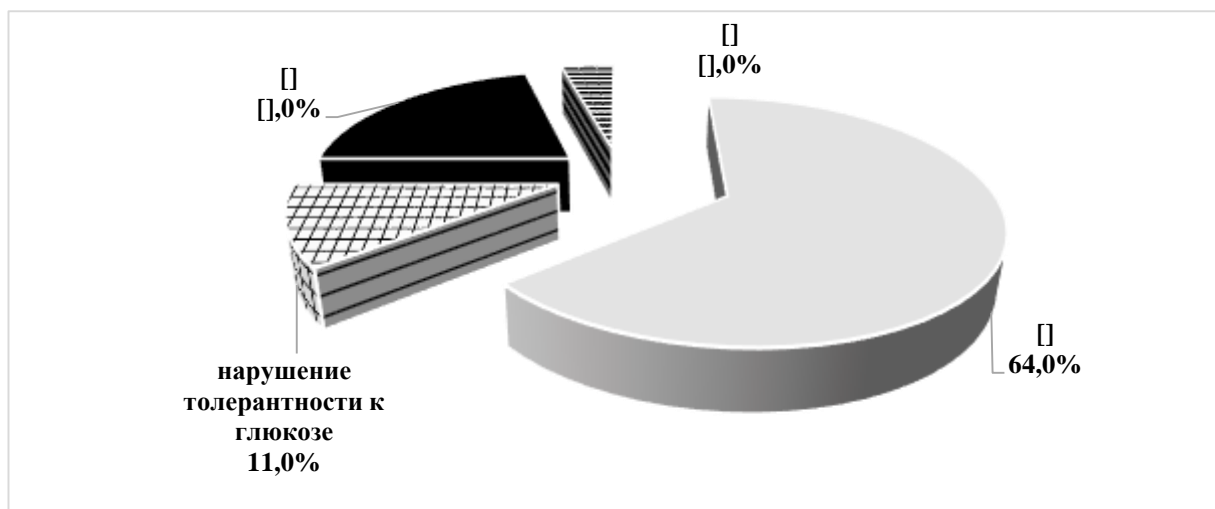


Рис. 9. Распространенность нарушений углеводного обмена среди пациентов с гипертонической болезнью.

Также производилась оценка гликированного гемоглобин (HbA1c) - еще одного не менее важного показателя, характеризующего состояние углеводного обмена. Этот показатель оценивает уровень глюкозы в течении последних 3-х месяцев, и играет важную роль для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений [5, 12]. На основании проведенных многоцентровых клинических исследований (DCCT, UKPDS) Европейская

группа по изучению СД установила, что риск развития сосудистых осложнений низкий – при $HbA1c < 6,5\%$, умеренный - при $HbA1c$ от 6,6 до 7,5 %, и высокий при плохой компенсации метаболических нарушений ($HbA1c > 7,5\%$).

По нашим данным, более высокий уровень $HbA1c$, и соответственно высокий риск сердечно-сосудистых событий, отмечался у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, вне зависимости от возраста обследуемых (Рис. 10).

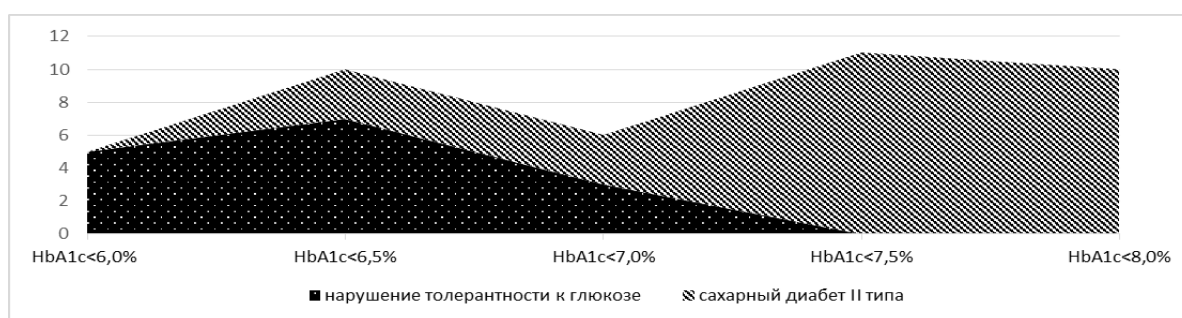


Рис. 10. Уровень гликированного гемоглобина у пациентов с ГБ в зависимости от нарушений углеводного обмена.

Анализируя выявляемость нарушений углеводного обмена, в разных возрастных группах, было получено следующее (табл. 13).

Таблица 13.

Распределение пациентов с нарушениями углеводного обмена в зависимости от возраста.

Исследуемые пациенты с ГБ	1.Возраст 30-39 лет	2.Возраст 40-49 лет	3.Возраст 50-59 лет	
Нормогликемия (n =76)	22 (29%)	49 (64%)	5 (7%)	p (1-2)<0,05 p (2-3)<0,01 p (1-3)<0,05
Впервые выявленный СД 2 (n =25)	5 (20%)	12 (48%)	8 (32%)	p (1-2)<0,05 p (2-3)<0,05 p (1-3)<0,05
Впервые выявленное НТГ (n =13)	1 (8%)	10 (77%)	2 (15%)	p (1-2)<0,01 p (2-3)<0,05 p (1-3)<0,05
Впервые выявленная гипергликемия натощак (n =4)	2 (50%)	2 (50%)		

Можно отметить преобладание пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена в возрасте 40-49 лет, что сопоставимо с превалированием пациентов данного возраста в общем количестве исследуемых лиц. Однако, нарушения углеводного обмена (ГГН и СД2) были диагностированы и в более молодом возрасте (30-39 лет).

Это свидетельствует о необходимости повышенного внимания к молодым пациентам, у которых длительное существование факторов риска при отсутствии вмешательств может привести к формированию высокого риска сердечно-сосудистой патологии и развитию заболеваний.

При анализе выявляемости нарушений углеводного обмена в зависимости от стадии гипертонической болезни мы получили, что нарушения углеводного обмена, в том числе и впервые выявленный сахарный диабет 2 типа, встречаются достоверно чаще у пациентов с гипертонической болезни II стадии (табл. 14), чем у пациентов с гипертонической болезнью I стадии.

Таблица 14.

Распределение пациентов при оценке углеводного обмена в зависимости от стадии гипертонической болезни.

Пациенты с гипертонической болезнью и разным уровнем гликемии	ГБ I стадии (n =43)	ГБ II стадии (n =75)	
Впервые выявленный СД 2 (n =25)	5 (20,0%)	20 (80,0%)	p<0,05
Впервые диагностированное НТКГ (n =13)	4 (31,0%)	9 (69,0%)	p<0,05
Впервые выявленная гипергликемия натощак (n =4)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	p<0,05

В зависимости от степени гипертонической болезни распределение нарушений углеводного обмена у пациентов было следующим (рис.11).

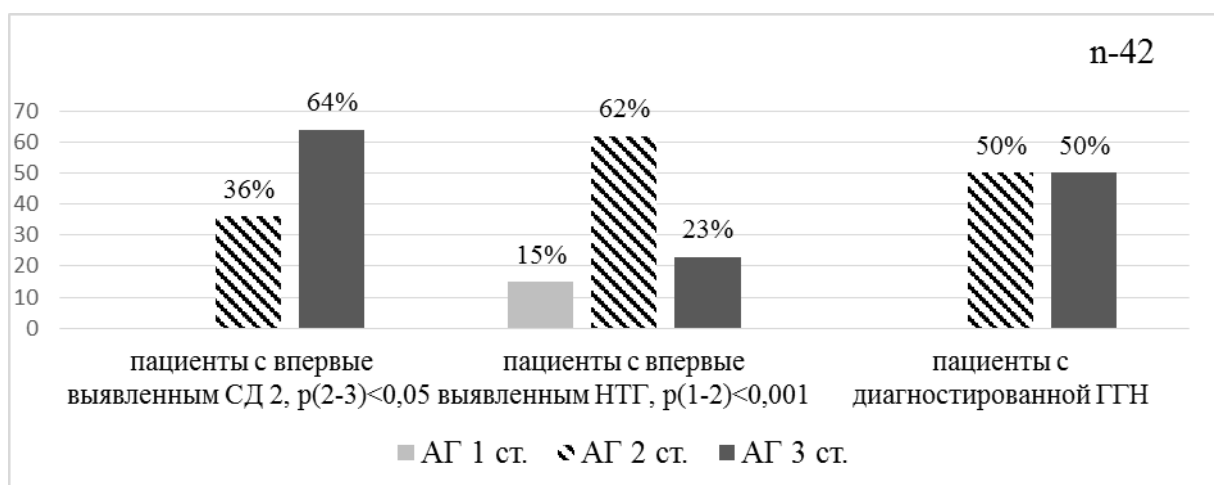


Рис. 11. Распределение пациентов с нарушениями углеводного обмена по степени ГБ.

Как видно из диаграммы, преимущество нарушений углеводного обмена наблюдалось у пациентов при 2-ой и 3-й степени гипертонической болезни (степени устанавливались в соответствии с национальными рекомендациями по артериальной гипертензии (2010 г.) и Европейскими клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии (2013 г.)).

С учетом данных СМАД, у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и нарушенной толерантностью были зарегистрированы более высокие цифры АД.

При оценке результатов проведенной эхокардиографии (ЭХО-КГ) у пациентов с гипертонической болезнью, служащих в органах внутренних дел, с учетом различий уровня глюкозы крови были получены следующие данные (табл. 15).

За норму принимались значения:

-Конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (размер желудочка в сантиметрах, который он имеет в состоянии покоя): 4,6 – 5,7 см.

-Конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (размер желудочка, который он имеет во время сокращения): 3,1 – 4,3 см

-Фракция выброса (ФВ): 58-60%.

Таблица 15.

Оценка показателей ЭХО-КГ у пациентов с ГБ.

Пациенты с ГБ с сопутствующими	КДР, мм	КСР, мм	ФВ (%)
Впервые выявленный СД (n =25)	5,23±0,3*	3,34±0,2*	65,6±1,2
НТКГ (n =13)	5,17±0,3	3,27±0,2	66±2,2
Нормогликемия (n =76)	5,08±0,3*	3,2±0,2*	66,5±2,2
Впервые выявленная гипергликемия натощак (n =4)	5,13±0,2	3,24±0,2	66±1,2

Отличия между показателями с достоверностью $p < 0,05$ *

По нашим данным, у исследуемых пациентов выявлялась незначительная тенденция к увеличению размеров ЛЖ у пациентов с нарушением углеводного обмена, по сравнению с группой, с нормальным уровнем глюкозы. Средний показатель КДР в группе с нормогликемией составил $5,08 \pm 0,3$, и средний КСР $3,2 \pm 0,4$, а в группе с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа средние показатели были на уровне $5,23 \pm 0,3$ и $3,34 \pm 0,2$ соответственно. Фракция выброса у всех обследуемых пациентов находилась в пределах нормы на одном уровне (66%).

Следует отметить наличие признаков гипертрофии левого желудочка (толщина ЗСЛЖ и МЖП) по данным ЭХО-КГ. Была выявлена тенденция наличия утолщения стенок левого желудочка при более высоком уровне глюкозы крови. (табл. 16).

Это свидетельствует, что нарушения углеводного обмена, особенно в сочетании с гипертонической болезнью, способствуют развитию ремоделирования миокарда левого желудочка, даже при малой длительности заболевания. Поэтому наличие более выраженной

гипертрофии левого желудочка при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа, даже на ранней стадии, уже утяжеляет прогноз, и увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 16.

Оценка гипертрофии миокарда ЛЖ у исследуемых пациентов.

Пациенты с ГБ и разным уровнем глюкозы крови	Толщина ЗСЛЖ	Толщина МЖП
Впервые выявленный СД2 (n-25)	1,29±0,12	1,29±0,15
НТКГ (n =13)	1,2±0,15	1,3±0,3
Нормогликемия (n =76)	1,21±0,3	1,16±0,12
Впервые выявленная гипергликемия натощак (n =4)	1,2±0,15	1,3±0,3

Также, при объективном осмотре и по данным СМАД, хочется обратить внимание на частоту сердечных сокращений у пациентов с гипертонической болезнью (табл. 17).

Таблица 17.

Средняя ЧСС у исследуемых пациентов.

Пациенты с ГБ	Пациенты с СД2	Пациенты с НТГ	Пациенты с ГГН	Пациенты с нормогликемией
Частота сердечных сокращений, (уд. в мин.)	85,8±6,1	72,8±6,3	74,8±5,3	72,7±6,1

Из таблицы №17 видно, что имеется тенденция к более частым сердечным сокращениям у пациентов с нарушенным углеводным обменом. Это может свидетельствовать о поражении парасимпатической нервной системы, на что в первую очередь влияет уровень глюкозы, а в данном случае впервые выявленный сахарный диабет 2 типа. Что также может расцениваться как ранний предиктор развития нарушений ритма и атипичного течения возможной ишемической болезни сердца. Следовательно, данные изменения требуют дополнительного контроля для своевременного предотвращения прогрессирования диабетической вегетативной нейропатии сердца.

Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью, служащих в органах внутренних была выявлена высокая распространенность нарушений углеводного обмена (35,6%), из них больше половины составил впервые выявленный сахарный диабет 2 типа (23%).

Клинический пример 1.

Больной В., 50 лет, поступил на плановое лечение в госпитале МСЧ МВД, с диагнозом: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск 3. ХСН 0.

Из анамнеза: С 2005 г страдает гипертонической болезнью с мах цифрами АД 170/100 мм рт.ст.. Антигипертензивную терапию применял эпизодически, только при повышенных цифрах АД. Не курит 7 лет назад. Имеет отягощенную наследственность по сахарному диабету по линии матери, отец перенес острый инфаркт миокарда в преклонном возрасте.

При объективном осмотре: масса тела-117 кг, рост-187 см. ИМТ-33,5 кг/м², что соответствует ожирению II степени. Окружность талии-102 см (в соответствие с критериями диагностики метаболического синдрома (IDF, 2005 г., 2006 г.) - наличие абдоминального ожирения). АД-165/100 мм рт.ст

По результатам анализов:

Общий анализ крови - эритроциты- 4,56 x10¹²/л, Нв-150 г/л, тромбоциты- 226,0 x10⁹/л, СОЭ 11 мм/ч.

Биохимический анализ крови - глюкоза крови- 3,9 ммоль/л, НвА1с- 6,5%, тест толерантности к глюкозе- 5,2-11,9 ммоль/л, общий холестерин- 6,6 ммоль/л, триглицериды-2,8 ммоль/л, ЛПНП-3,6 ммоль/л, ЛПВП-1,2 ммоль/л, мочевины -5,3 ммоль/л, в-ЛП-70 ед., креатинин-114мкмоль/л, билирубин-18,2 мкмоль/л, АСТ-27 Е/л, АЛТ-34 Е/л,

При расчете СКФ по формуле СКD-EPI она составила 64 мл/мин/1,73 м², что может быть расценено как начальное снижение СКФ (в соответствии с национальными рекомендациями по ХБП, 2012). ЭКГ -

ритм синусовый. Признаки ГЛЖ. ЭХО-КГ- выявлена гипертрофия стенок ЛЖ, толщина ЗСЛЖ-1,3 мм, толщина МЖП- 1,3 мм, КДР-5,2 мм, КСР-3,4 мм, ФВ -65%.

УЗДГ сосудов дуги аорты - выявлено утолщение комплекса интимы-медиа до 1,1 мм. При проведении пробы с реактивной гиперемией, прирост диаметра плечевой артерии после гипоперфузии, составил 6% (диаметр ПА до исследования -4,4 мм, после -4,66 мм). Риск развития фатальных осложнений атеросклероза по шкале SCORE (на момент поступления) составил 3%, что соответствует среднему риску.

Особенность этого пациента, заключается в том, что при исходно нормальном уровне гликемии (3,9 ммоль/л) при последующем комплексном обследовании пациента был впервые выявлен сахарный диабет 2 типа (HbA1c-6,5%, ПТТГ-5,2-11,9 ммоль/л) и множество осложнений при наличии практически одинаковых факторов риска.

Наличие нескольких факторов риска (ожирение, курение в анамнезе, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии и сахарному диабету), и дополнительной медикаментозной терапии в связи со скрыто протекающим сахарным диабетом, дислипидемией (гиполипидемической и гипогликемической) уже привело к развитию микрососудистых осложнений. У пациента уже была в наличии эндотелиальная дисфункция и утолщение комплекса интимы-медиа, что постепенно привело бы к развитию атеросклеротического процесса, прогрессирование которого можно замедлить адекватной медикаментозной терапией. Также, у данного пациента было снижение функции почек (СКФ-64 64 мл/мин/1,73 м²), которое пока клинически никак не проявлялось. И теперь, рассчитывая риск смерти по шкале SCORE после полного обследования, мы имеем пациента с очень высоким риском смерти, что требует от врача уже расширенной терапии.

ГЛАВА 5. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У СОТРУДНИКОВ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В настоящее время большое значение имеет оценка факторов риска, как изолированно, так и с учетом общего сердечно-сосудистого риска, степень которого будет зависеть не только от уровня артериального давления и поражения органов – мишеней, но и от возраста пациента, состояния липидного обмена, наличия избыточной массы тела и курения. Особенно это актуально у сотрудников органов внутренних дел с установленной гипертонической болезнью при сопутствующих нарушениях углеводного обмена, что уже усугубляет прогноз по развитию дополнительной сердечно-сосудистой патологии. Оценивая возраст исследуемых пациентов, мы отметили превалирование нарушений углеводного обмена в старших возрастных группах (табл. 18).

Таблица 18.

Распределение пациентов по возрасту в зависимости от сопутствующих нарушений углеводного обмена.

Исследуемые пациенты с ГБ	1.Возраст 30-39 лет	2.Возраст 40-49 лет	3.Возраст 50-59 лет	
Нормогликемия (n =76)	22 (29%)	49 (64%)	5 (7%)	p (1-2)<0,05 p (2-3)<0,01 p (1-3)<0,05
Впервые выявленный СД 2 (n =25)	5 (20%)	12 (48%)	8 (32%)	p (1-2)<0,05 p (2-3)<0,05 p (1-3)<0,05
Впервые выявленное НТГ (n =13)	1 (8%)	10 (77%)	2 (15%)	p (1-2)<0,01 p (2-3)<0,05 p (1-3)<0,05
Впервые выявленная гипергликемия натощак (n =4)	2 (50%)	2 (50%)		

Частота впервые выявленного сахарного диабета 2 типа увеличивалась в каждом десятилетии. Максимальное количество выявленных нарушений толерантности к глюкозе было отмечено в группе пациентов 40-49 лет. Также, при корреляционном анализе глюкозы крови, гликированного гемоглобина с возрастом была выявлена положительная корреляция средней силы. Таким образом, нарушения углеводного обмена у исследуемых лиц чаще встречались после 40 лет. Во многом это связано с тем, что с возрастом накапливаются и другие факторы риска сахарного диабета [154]. Однако, среди наших пациентов практически в одинаковом соотношении был впервые выявлен сахарный диабет как в достаточно молодом возрасте (до 40 лет), так и после 50 лет. Эти данные говорят не только о высокой распространенности сахарного диабета 2 типа среди сотрудников органов внутренних дел, но и о слишком раннем развитии данного заболевания у этой категории лиц.

Еще одним немодифицируемым фактором риска является наследственная предрасположенность. По нашим данным, почти 1/3 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа имели отягощенную наследственность по данному заболеванию. В несколько меньшем проценте отягощенная наследственность по СД наблюдалась у пациентов в группе с нарушением толерантности к глюкозе. Родственники лиц с нарушениями углеводного обмена относятся к группе риска развития сахарного диабета 2 типа, т.к. у них не только высока вероятность наличия генетической предрасположенности, но и вполне вероятно они имеют схожие пищевые предпочтения и их образ жизни (Табл. 19) [14, 15].

В таблице №19 видно, наличие отягощенного анамнеза по гипертонической болезни у всех категорий обследуемых лиц в одинаково высоком объеме (до 93%). При этом есть незначительное число пациентов, у которых присутствует семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым событиям, по категориям исследуемых лиц достоверных различий не получено.

Наличие отягощенной наследственности у пациентов с ГБ

Пациенты с ГБ	Отягощенная наследственность по СД2	Отягощенная наследственность по ГБ	Семейный анамнез ранних ССЗ (ИБС, ОИМ, ОКС, ОНМК)	
Нормогликемия (n =76)	3 (4%)	71 (93%)	9 (12%)	$p(1-2)<0,05$ $p(2-3)<0,05$ $p(1-3)<0,05$
СД2 (n -25)	7 (28%)	23(96%)	2 (7%)	$p(1-2)<0,05$ $p(2-3)<0,05$ $p(1-3)<0,05$
НТГ (n-13)	2 (15%)	11(85%)	1(8%)	$p(1-2)<0,05$ $p(2-3)<0,05$ $p(1-3)<0,05$
ГГН (n-4)		4 (100%)		$p(1-2)<0,05$ $p(2-3)<0,05$ $p(1-3)<0,05$
Общее число впервые выявленных нарушений углеводного обмена (n-42)	9 (22%)	38 (90%)	3 (7%)	$p(1-2)<0,001$ $p(2-3)<0,001$ $p(1-3)<0,001$

К факторам, повышающим риск возникновения и сахарного диабета, и метаболических нарушений, в свою очередь ускоряющих развитие сердечно-сосудистой патологии, относится повышенная масса тела и абдоминальное ожирение. Наши данные представлены в таблице 20.

Установлено, что достаточно большое количество пациентов имеют избыточную массу тела, а в группах с нарушенным углеводным обменом, встречается даже ожирение 3 степени (до 13,3%). В настоящее время для оценки избыточного веса и ожирения широко используется расчет ИМТ, с последующей оценкой риска развития сердечно-сосудистой патологии. Учитывая обследуемый контингент лиц (наличие больших физических нагрузок, в связи с их профессиональной деятельностью), ряд пациентов

могут иметь повышенный индекс массы тела за счет развития мышечной массы. Поэтому, для более объективной оценки, необходимо дополнительно учитывать наличие абдоминального ожирения и других метаболических нарушений. [Самородская И.В., 2014].

Таблица 20.

Оценка ИМТ у исследуемых пациентов.

Пациенты с ГБ	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела ИМТ 25-29,9 кг/м ²	Ожирение I степени ИМТ 30-34,9 кг/м ²	Ожирение II степени ИМТ 35-39,9 кг/м ²	Ожирение III степени ИМТ >40 кг/м ²
Нормогликемия (n =76)	6 (7,8%)	36 (47,4%)	20 (26,3%)	10 (13,2%)	4 (5,3%)
НТКГ (n =13)		7 (54%)	4 (31%)		2 (15%)
Впервые выявленный СД 2 типа (n =25)		8 (32%)	13 (52%)	1 (4%)	3 (12%)
Впервые выявленная гипергликемия натощак (n =4)			2 (50%)	2 (50%)	
Всего: (n =118)	6 (5%)	51 (43%)	39 (33%)	13 (11%)	9 (8%)

p<0,05

В настоящее время нет единого подхода к диагностике абдоминального ожирения. Национальная образовательная программа по холестерину (National Cholesterol Education Program, NCEP) США предлагает критерии абдоминального ожирения: для мужчин при ОТ > 102 см. В соответствии с критериями диагностики метаболического синдрома (IDF, 2005 г., 2006 г.) ОТ ≥ 94 см у мужчин, уже считается абдоминальным ожирением. В нашем случае, имеется одинаковое количество пациентов с ожирением 3 степени и абдоминальным ожирением (13,3%) в соответствии со всеми вышеизложенными критериями, однако в группе с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа количество пациентов с абдоминальным ожирением составляет 32,2%. Данные представлены на Рис. 12.

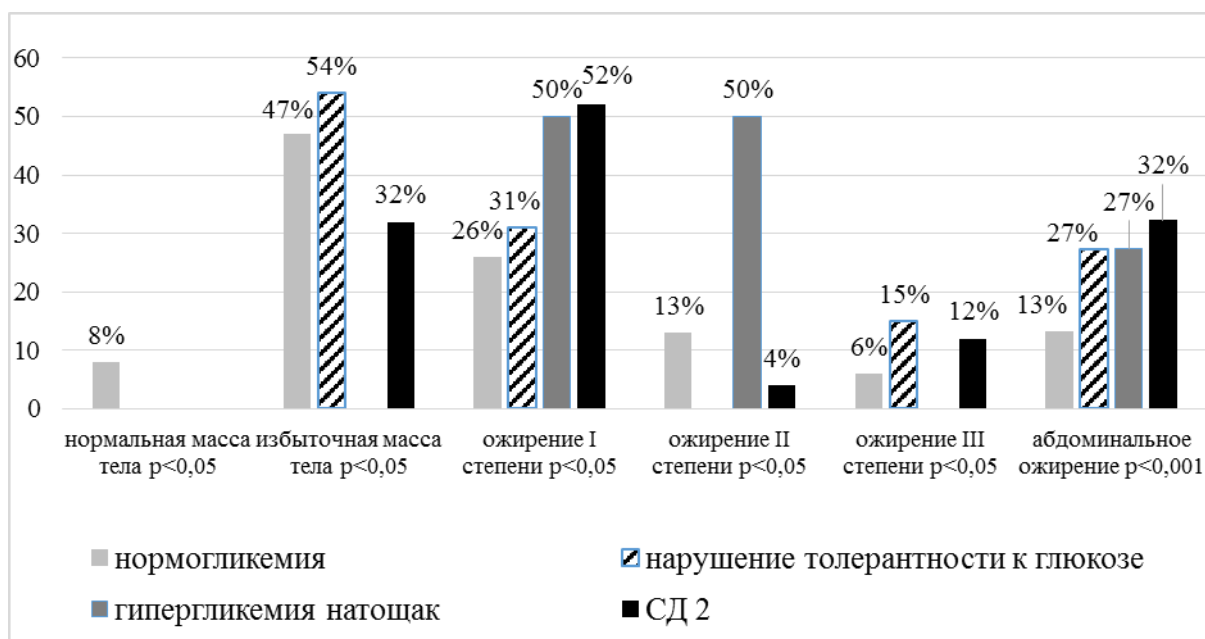


Рис. 12. Оценка абдоминального ожирения у исследуемых пациентов.

Примечание: p означает достоверность между количеством больных с нормальной и избыточной массой тела или ожирением суммарно при нарушениях углеводного обмена.

К абдоминальному ожирению и повышенной массе тела у наших больных может приводить и избыточное потребление калорий и качество потребляемой пищи. Сотрудники органов внутренних дел часто имеют сменный график работы, ненормированный рабочий день, интенсивность службы, связанная со стрессовыми условиями, при которых присутствует неправильное питание в виде «перекусов». Немаловажную роль в этом играет и гиподинамия у некоторых сотрудников, в то время как физическая активность обладает протекторным действием.

Еще одним независимым предиктором сердечно-сосудистого риска при гипертонической болезни в сочетании с нарушениями углеводного обмена являются атерогенные изменения липидного спектра крови. Оценка уровня показателей липидного спектра крови проводилась в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий (2009 г., 2012 г., 2015 г.). Особенности липидного профиля наших пациентов представлены в табл. 21.

Средние показатели общего холестерина достоверных отличий не имели. У всех исследуемых пациентов уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности был одинаково выше верхней границы нормы, и составил в среднем $5,64 \pm 1,03$ и $3,3 \pm 0,9$ соответственно.

Таблица 21.

Оценка липидного профиля у пациентов с ГБ.

Пациенты с ГБ	1.Общий холестерин ммоль/л	2.ХС ЛПНП ммоль/л	3.ХС ЛПВП ммоль/л	4.Коэффициент атерогенности	5.ТГ, ммоль/л (триглицериды)	
Нормогликемия (n =76)	$5,6 \pm 1,14$	$3,3 \pm 0,9$	$1,2 \pm 0,2$	$3,5 \pm 1,0$	$2,0 \pm 1,1$	P4<0,05
Впервые диагностированный СД2 (n =25)	$5,6 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,8$	P4<0,05 P5<0,05
Впервые выявленное НТГ (n =13)	$5,9 \pm 1,2$	$3,4 \pm 0,9$	$1,2 \pm 0,2$	$4,3 \pm 1,0$	$2,5 \pm 0,6$	P4<0,05 P5<0,05
Впервые выявленная ГГН (n =4)	$5,8 \pm 1,2$	$3,5 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,1$	$4,2 \pm 1,0$	$2,6 \pm 1,2$	P4<0,05

Примечание: P4 означает разницу по коэффициенту атерогенности; P5 – по сравнению показателей ТГ.

Показатели холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов исследуемых групп были в пределах нормы и достоверно не различались. Были выявлены достоверные различия по коэффициенту атерогенности, с явным повышением показателей в группе с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, и несколько менее выраженным повышением коэффициента атерогенности в группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе ($4,3 \pm 1,05$). Также, были выявлены достоверные отличия по уровню триглицеридов, значимое их повышение наблюдалось у пациентов с нарушением гликемического профиля. В группе пациентов с сопутствующим нарушением толерантности к глюкозе

средние показатели триглицеридов составляли $2,5 \pm 2,1$ ммоль/л, а в группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом, в среднем, - $3,10 \pm 2,5$ ммоль/л.

Нами был выявлено большое распространение нарушений липидного обмена среди пациентов с гипертонической болезнью, и особенно у пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного обмена, что проявилось уже возможным началом «классической» диабетической дислипидемии, в виде гипертриглицеридемии.

При обследовании пациентов оценивались функции печени и почек по основным биохимическим показателям крови. За норму принимались следующие значения (Табл. 22).

Таблица 22.

Оценка биохимических показателей крови.

	Референсные значения	Единицы измерения
Креатинин	44-100	мкмоль/л
Мочевина	2,5-8,3	ммоль/л
Билирубин	8,5-20,5	мкмоль/л
АСТ	<40	Ед/л
АЛТ	<41	Ед/л

В итоге было выявлено следующее (таблица 23): уровень мочевины был в пределах нормы во всех исследуемых группах, средние значения составили $5,5 \pm 1,05$. Уровень креатинина также не превышал пороговых значений, однако в группах с сопутствующим нарушением углеводного обмена креатинин достоверно чаще находился на верхних границах нормы. В группе с впервые выявленным сахарным диабетом средний креатинин составил $93,7 \pm 16,2$, а в группе пациентов с нарушенной

толерантностью к глюкозе - $98,1 \pm 12,6$. Уровень билирубина у наших исследуемых пациентов не превышал пороговых значений ни в одной из групп и в среднем составил $18,2 \pm 7,3$.

Таблица 23.

Оценка биохимических показателей крови у исследуемых пациентов.

Пациенты с ГБ и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Билирубин (мкмоль/л)	АСТ (Ед/л)	АЛТ (Ед/л)	
Нормогликемия (n =76)	$5,2 \pm 0,8$	$89,9 \pm 10,4$	$16,3 \pm 4,6$	$29,1 \pm 16,8$	$34,6 \pm 5,5$	(p<0,05)
СД2 (n =27)	$5,5 \pm 1,0$	$93,7 \pm 16,2$	$18,2 \pm 7,3$	$32,4 \pm 7,3$	$35,7 \pm 4,1$	(p<0,05)
НТГ (n =15)	$5,3 \pm 0,9$	$98,1 \pm 12,6$	$15,2 \pm 3,3$	$28,0 \pm 10,1$	$34,3 \pm 5,0$	(p<0,05)
ГГН (n =4)	$5,4 \pm 0,9$	$99,1 \pm 11,2$	$13,2 \pm 3,1$	$26,0 \pm 8,2$	$34,5 \pm 3,0$	(p<0,05)

Примечание: P – означает наличие статистической значимости по сравнению с лицами с нормогликемией.

Средние показатели трансаминаз сыворотки крови у пациентов с нормогликемией и с нарушенной толерантностью к глюкозе находились в допустимых пределах, и достоверно выше у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Уровень АСТ и АЛТ в группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом составили $42,4 \pm 7,3$ и $55,7 \pm 5,1$ соответственно. Незначительное повышение трансаминаз в этой группе можно объяснить наличием у пациентов ожирения 3 степени, возможно в связи с неправильным питанием, частым употреблением фастфуда (связанным с особенностями профессиональной деятельности, при ненормированном рабочем дне). Также у данных пациентов проводилось более интенсивное лечение гипертонической болезни, в связи со стойким повышением АД, что также могло способствовать

незначительному повышению активности АСТ и АЛТ. При контрольном проведении биохимического анализа крови с определением уровня билирубина, АСТ и АЛТ, в результатах отклонений от нормы выявлено не было.

Отдельно хочется остановиться еще на одном факторе риска развития сердечно-сосудистой патологии, а именно никотиновой зависимости. По результатам опроса исследуемых пациентов мы получили следующие данные (табл. 24).

Таблица 24.

Оценка никотиновой зависимости у исследуемых пациентов.

Пациенты с гипертонической болезнью	Наличие курения, абс. кол-во пациентов	Процентное содержание курильщиков в группах
Нормогликемия (n =76)	19	25%
Впервые выявленный СД (n =25)	4	16%
НТКГ (n =13)	3	23%
Впервые выявленная гипергликемия натощак (n =4)	2	50%

По результатам опроса общее количество курящих пациентов составило 26 человек (22%). При оценке наличия курильщиков в группах, было также отмечено, что их количество не превышает общего процентного содержания, с максимальным числом 25% в группе пациентов с гипертонической болезнью и нормальным уровнем глюкозы. В группах с нарушением углеводного обмена количество курящих пациентов не превысило 20% при НТКГ и 14,8% с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Однако, среди пациентов бросивших курить количество пациентов с нарушением углеводного обмена было несколько выше по сравнению с пациентами с изолированной гипертонической болезнью.

Статистической значимости между группами курящих пациентов и пациентов никогда не куривших установлено не было (рис.5). (Рис. 13).

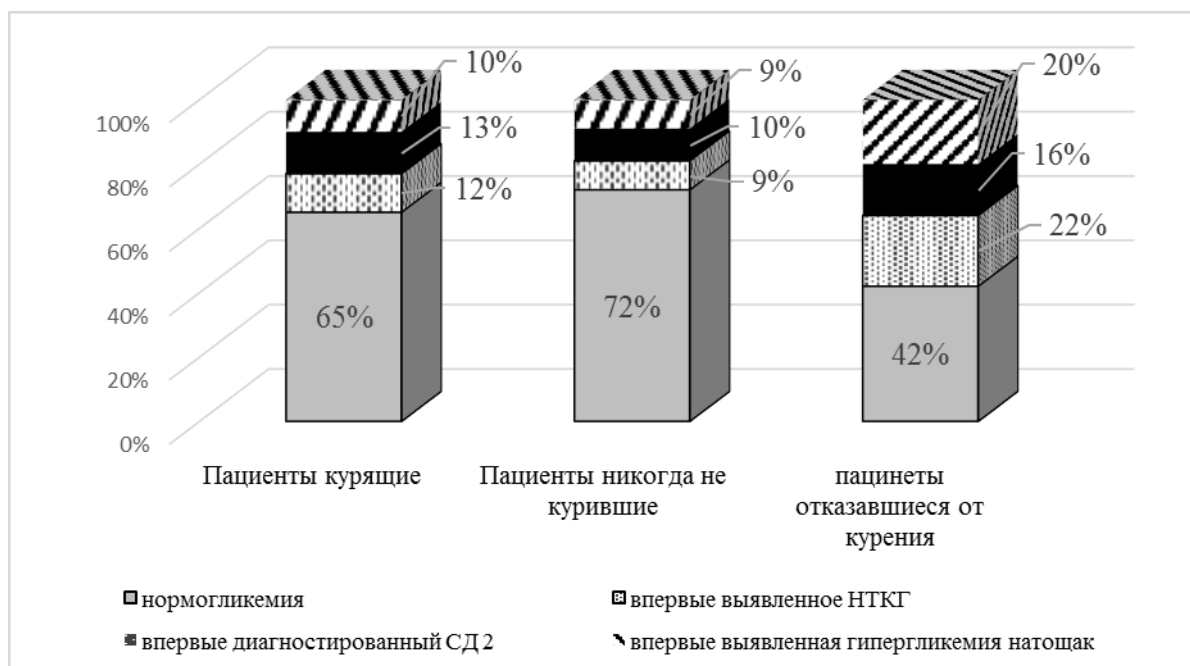


Рис. 13. Частота впервые выявленных нарушений углеводного обмена в зависимости от курения.

По данным литературы, курение не только системно воздействует на сердечно-сосудистые показатели (увеличение ударного объема сердца, учащение ЧСС), но и влияет на липидный, углеводный обмен, а также на функцию эндотелия [203]. По нашим данным, 1/5 часть пациентов имеет никотиновую зависимость, однако при оценке взаимосвязи с нарушением углеводного обмена этот фактор риска не являлся превалирующим.

ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ У БОЛЬНЫХ ГБ И СД

Всем исследуемым пациентам с гипертонической болезнью, служащих в органах внутренних дел, проводилось дуплексное сканирование сосудов дуги аорты, с целью определения толщины комплекса интимы-медиа (ТИМ), наличия атеросклеротических бляшек, патологических извитостей и деформаций сосудов. Согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2011 г.) стандартный протокол измерения толщины комплекса интимы-медиа (КИМ) включал измерения на трех ровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации общей сонной артерии по задней стенке (наиболее отдаленной от датчика). Толщина КИМ определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом, вторая – это прослойка коллагена по краю адвентиции.

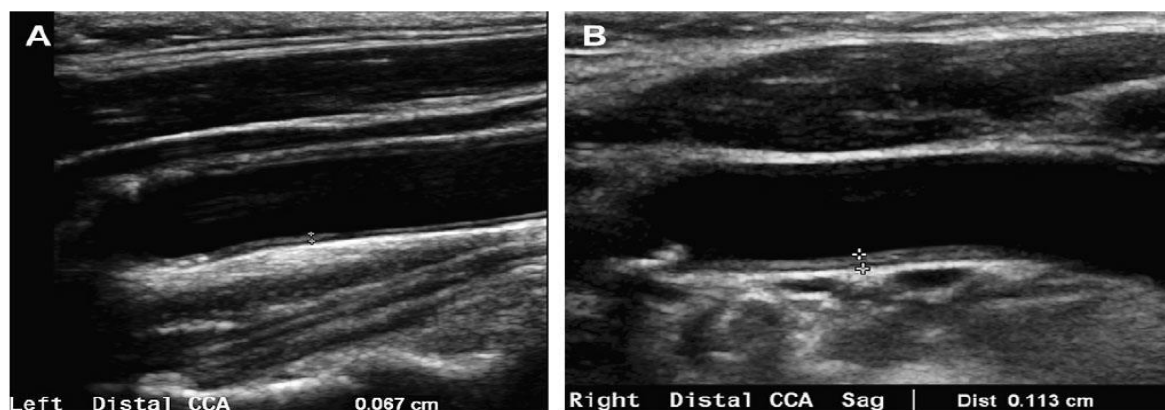


Рис. 14. Измерение толщины комплекса интимы-медиа.

Средняя толщина КИМ рассчитывается по результатам всех измерений, при этом воспроизводимость данного индекса достигает 95%. При оценке ТИМ артерий дуги аорты, наших пациентов, были получены следующие результаты (табл. 25).

Оценка ТИМ у пациентов с ГБ.

Пациенты с гипертонической болезнью	ТИМ артерий, мм
Нормогликемия (n =76)	0,85±0,12
Впервые выявленный СД2 (n =27)	1,12±0,09*
Впервые выявленное НТГ (n =15)	0,98±0,08**
Впервые выявленная ГГН (n =4)	1,02±0,10

Примечания: * достоверность различий ($p < 0,01$)

** достоверность различий ($p < 0,05$)

В соответствии рекомендациям Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) от 2007 г. по артериальной гипертонии, Российского общества по гипертонии для выявления поражения органов-мишеней считают величину ТИМ ОСА 0,9 мм как верхнюю границу нормы. Из таблицы №25 видно, что в группах лиц с нормальным уровнем глюкозы и имеющими нарушение толерантности к глюкозе средний показатель толщины КИМ находился на верхней границе нормы и составлял $0,85 \pm 0,12$ мм и $0,98 \pm 0,13$ мм соответственно. А в группе пациентов с гипертонической болезнью и впервые выявленным сахарным диабетом средний показатель ТИМ был достоверно выше и находился на уровне $1,02 \pm 0,11$ мм ($p < 0,01$), что свидетельствовало о его увеличении, и начальном ремоделировании сосудистой стенки, которое впоследствии может привести к развитию атеросклеротического процесса, в том числе и в коронарных артериях. Причем у небольшого числа пациентов по результатам УЗИ сосудов уже был выявлен атеросклеротический процесс в виде наличия бляшек с гемодинамически незначимыми единичными стенозами.

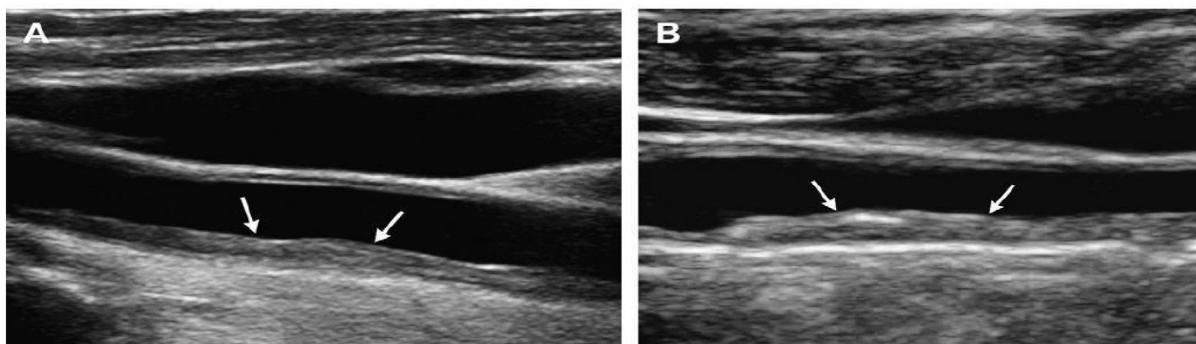


Рис 15. Утолщенный комплекс интимы-медиа.

Преобладание атеросклероза, было выявлено в группе с нарушениями углеводного обмена, особенно с впервые установленным СД 2 типа, что ожидаемо с учетом результатов измерений ТИМ. Из 27 человек с сопутствующим СД уже 4 пациента имели атеросклеротические бляшки в общей сонной артерии, что составило 14,8%. Также в группе с НТКГ по сравнению с группой с нормогликемией количество пациентов достоверно преобладало и составило 13,3% (2 пациента) и 6,6% (5 пациентов) ($p < 0,05$). Данные представлены на рис. 16.

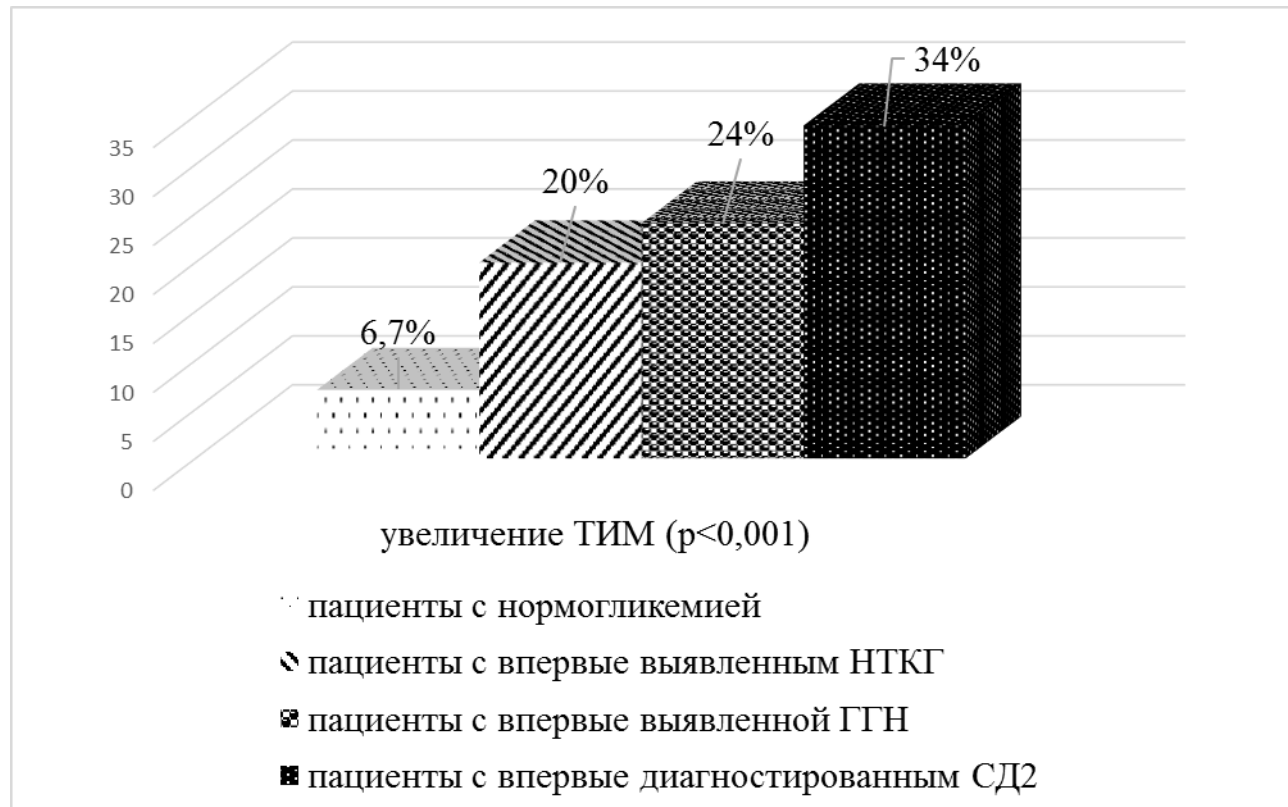


Рис. 16. Оценка атеросклеротического процесса у пациентов в зависимости от уровня гликемии.

Выявленные данные свидетельствуют о наличие повышенного риска сердечно-сосудистых событий у наших пациентов с гипертонической болезнью, особенно при наличии сопутствующих нарушений углеводного обмена, т.к. увеличение ТИМ и особенно наличие атеросклеротических бляшек является сильным независимым предиктором развития острой сосудистой патологии, как инфаркта миокарда, так и инсульта.

Помимо этого, исследуемым пациентам проводилась оценка эндотелиальной дисфункции с помощью пробы «реактивной гиперемии». Вазоактивная проба функции эндотелия оценивалась по стандартной методике предложенной Celermajer D.S. и соавторами, нормальной реакцией эндотелия плечевой артерии (D ПА) на кратковременную гипоперфузию, считали пророст диаметра на 10% и отсутствием у пациента эндотелиальной дисфункции.

При оценке результатов прироста диаметра артерии и пиковой систолической скорости кровотока после окклюзии плечевой артерии, у исследуемых пациентов, мы получили следующее.

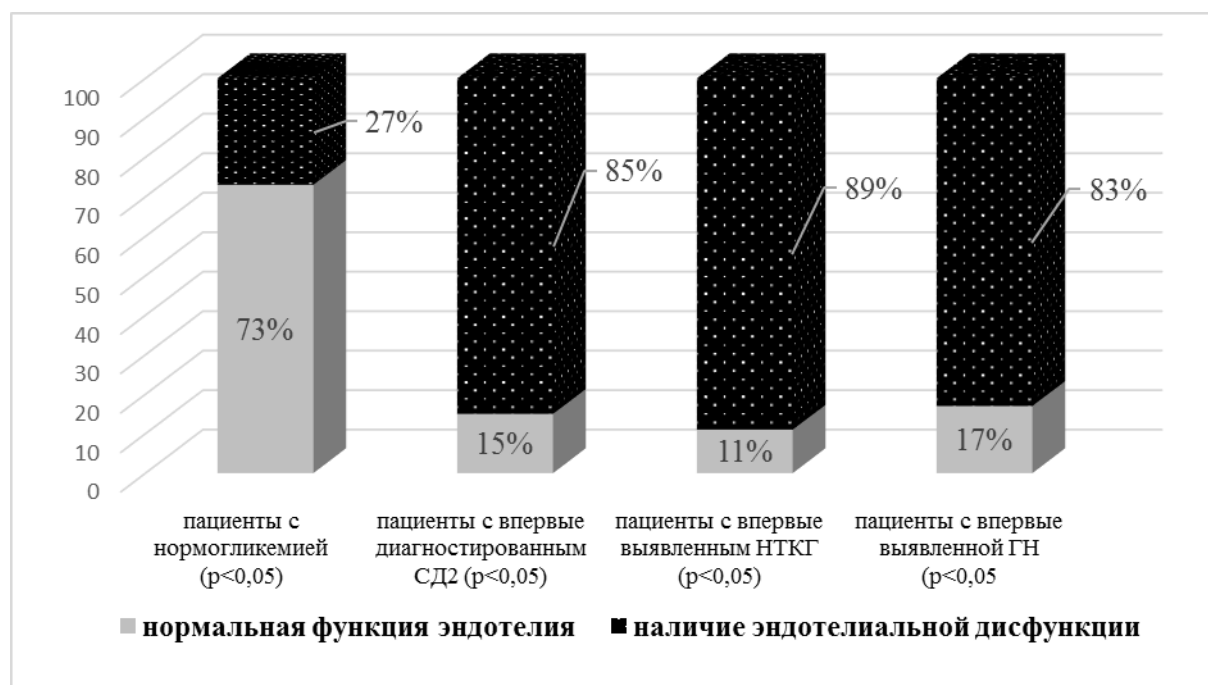


Рис. 17. Оценка функции эндотелия у исследуемых пациентов.

В целом, дисфункция эндотелия была выявлена у 83% - 89% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена по сравнению

с 27% случаев у пациентов с нормогликемией ($p < 0,05$). Причем у 3-х пациентов из группы с впервые выявленным СД при проведении пробы определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия, что вероятно, связано наличием более длительного и агрессивного течения гипертонической болезни и наличием сахарного диабета 2 типа. И у 4 пациентов (9,5%) с нарушениями углеводного обмена был впервые выявлен атеросклероз с максимальной степенью стенозирования до 35%.

Также нами была проведена оценка распределения эндотелиальной дисфункции в зависимости от стадии гипертонической болезни. Результаты представлены в табл. 26.

Таблица 26.

Наличие дисфункции эндотелия в зависимости от стадии ГБ у исследуемых пациентов.

Пациенты с гипертонической болезнью	Из них, пациентов с дисфункцией эндотелия*	Пациенты с ГБ I стадии и дисфункцией эндотелия*	Пациенты с ГБ II стадии и дисфункцией эндотелия*
Нормогликемия (n =76)	21 (27,6%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)
Впервые выявленный СД (n =27)	24 (89%)	9 (37,5%)	15 (62,5%)
НТКГ (n =15)	13 (87%)	4 (30,7%)	9 (69,3%)

Примечания: *- достоверность различий ($p < 0,05$).

Из таблицы №26 следует, что выявленная эндотелиальная дисфункция достоверно чаще наблюдалась у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, однако в группе с впервые диагностированным СД нарушение эндотелиальной функции в 40% случаев встречалось даже при

гипертонической болезни I стадии. Это свидетельствует о необходимости диагностики эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью, даже в начальной стадии ее развития, и особенно, при сопутствующем сахарном диабете 2 типа, для дальнейшей реклассификации пациентов в более высокий риск сердечно-сосудистой патологии.

При проведении корреляционного анализа выявленной эндотелиальной дисфункции с другими факторами риска ССЗ были получены результаты, представленные в табл. 27.

Таблица 27.

Результаты корреляционного анализа.

Факторы риска сердечно-сосудистой патологии	Корреляционная связь с наличием эндотелиальной дисфункции (прирост диаметра ПА)
Возраст	-0,239
Ожирение (по ИМТ)	-0,5243
Абдоминальное ожирение (по окружности талии)	-0,5566
Стадия ГБ	-0,3814
Степень ГБ	-0,2439
Уровень глюкозы крови	-0,4778
Уровень HbA1c	-0,6163
Общий холестерин крови	0,0179
Триглицериды крови	-0,1526
Толщина КИМ	-0,4774

Нами обнаружена значимая обратная корреляция средней силы между приростом диаметра плечевой артерии после пробы, как с общим ожирением, оцениваемым по ИМТ, так и с абдоминальным ожирением. Выявлена тесная обратная корреляция средней силы эндотелиальной

дисфункции с уровнем глюкозы крови и гликированного гемоглобина, что подтверждает влияние повышенной глюкозы крови на ремоделирование сосудов.

Также, отмечалась обратная корреляционная связь средней силы между дисфункцией эндотелия и стадией гипертонической болезни, что важно учитывать для оценки сердечно-сосудистого риска, и необходимо при подборе антигипертензивной терапии с целью обратного развития поражений органов-мишеней.

Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью и повышенным уровнем глюкозы в преобладающем количестве (87,0%-89,0%) по отношению к группе пациентов с нормогликемией (27,6%) отмечается дисфункция эндотелия. Также, в группе пациентов с впервые выявленным диабетом 2 типа ТИМ была достоверно больше по сравнению с группой пациентов с нормогликемией (1,12 мм и 0,85 мм соответственно).

ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В процессе проведенного исследования нами была проведена оценка функции почек на основе определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). При расчете СКФ использовались следующие данные: пол, возраст пациента, масса тела, рост и уровень креатинина сыворотки крови. В соответствии с национальными рекомендациями по хронической болезни почек от 2012г критерием снижения функции почек является уровень СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м². При СКФ ниже 60-89 мл/мин/1,73м² устанавливается диагноз хронической болезни почек (ХБП) без наличия маркеров повреждения почек.

Таблица 28.

Изменение СКФ у пациентов с гипертонической болезнью.

	Нормогликемия* (n =76)	Впервые выявленный СД* (n =27)	НТКГ * (n =15)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	92,8±12,3	84,4±15,1	83,4±11,4

Примечания: *- достоверность различий (p<0,05).

Среди обследуемых лиц было выявлено достоверное снижение средних показателей СКФ преимущественно в группах с нарушением углеводного обмена. Средний уровень СКФ в группе с сопутствующим сахарным диабетом составил 84,4±15,1 мл/мин/1,73м².

Также, была проведена оценка уровня СКФ у пациентов в зависимости от стадии гипертонической болезни. Результаты представлены в табл. 29.

Таблица 29.

Оценка СКФ у пациентов с ГБ в зависимости от стадии ГБ.

Исследуемые пациенты	Показатели СКФ (стадии ХБП)		
	мл/мин/1,73м ²		
	2 ст. (60-89)	3а ст. (45-59)	3б ст. (30-44)
ГБ I стадии (n =43)	10 (23%)		
ГБ II стадии (n =75)	36 (48%)	6 (8%)	1 (1%)

Примечания: *- достоверность различий ($p < 0,05$).

В основном снижение СКФ достоверно чаще встречалось у пациентов с гипертонической болезнью II стадии ($p < 0,05$), причем в общем числе, пациенты со сниженными показателями СКФ, составили более половины всех пациентов с гипертонической болезнью II стадии (43 человека -57%). Важно, что из этих пациентов, уже у 7 больных ГБ II стадии (9%), показатели СКФ соответствовали впервые выявленной ХБП 3 ст. Пациенты с гипертонической болезнью I стадии и сниженной СКФ (10 человек), имели в анамнезе хронический пиелонефрит, мочекаменную болезнь, и у 2-х человек из них в сопутствующем диагнозе был поликистоз почек, что объясняет наличие измененной почечной функции.

По нашим данным снижение клубочковой фильтрации преобладало среди пациентов с нарушением углеводного обмена, а в группе с впервые выявленным сахарным диабетом у 5 пациентов (20%) была впервые диагностирована хроническая болезнь почек 3 стадии. По данным литературы, возможны варианты длительного бессимптомного или клинически видимого течения хронической болезни почек в зависимости от нозологии, приводящей к развитию данной патологии [2].

Таблица 30.

Сравнительная оценка СКФ у больных с гипертонической болезнью в зависимости от состояния углеводного обмена.

	Показатели СКФ, мл/мин/1,73м ² (стадии ХБП)				
	1.Норма	2. ХБП 2 ст. (60-89)	3. ХБП 3а ст. (45-59)	4. ХБП 3б ст. (30-44)	
Пациенты с НТГ (n =13)	6 (46%)	5 (38%)	2 (16%)	-	P(1-3)<0,05
Пациенты с впервые выявленной ГТН (n =4)	1 (25%)	3 (75%)			P(1-2)<0,05
Пациенты с впервые выявленным СД2 (n=25)	8 (32%)	12 (48%)	4 (16%)	1 (4%)	P(1-3)<0,05
Пациенты с нормогликемией (n =76)	51 (67%)	25 (33%)	-	-	P(1-2)<0,05

При проведении корреляционного анализа СКФ различными факторами риска мы получили следующие связи. Была выявлена обратная корреляционная связь средней силы между СКФ и возрастом, уровнем глюкозы, гликированным гемоглобином, толщиной КИМ ($p < 0,05$). Обратная корреляция слабой силы отмечалась между уровнем СКФ и ИМТ, ХС ЛПНП, степенью и стадией ГБ. Корреляционной связи между СКФ и ХС выявлено не было (Таблица 31).

Таблица 31.

Корреляционная связь СКФ с различными показателями.

	Глюкоза крови	НвА1с	ИМТ	Возраст	ТИМ
СКФ	-0,2917	-0,2874	-0,1888	-0,5913	-0,3805

Клинический пример 2

Пациент А., 44 лет, поступил на плановое лечение в госпитале МСЧ МВД, с диагнозом: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск 3. ХСН 0.

Из анамнеза: Около 7 лет страдает гипертонической болезнью с мах цифрами АД 160/100 мм.рт.ст.. Антигипертензивную терапию применял эпизодически, только при повышенных цифрах АД, последние 3 года принимает регулярно лизиноприл в дозе 10 мг x 1 раз. Не курит. Имеет отягощенную наследственность по гипертонической болезни по линии матери.

При объективном осмотре: масса тела-98 кг, рост-182 см. ИМТ- 29,6 кг/м², что соответствует избыточной массе тела. Окружность талии-98 см (в соответствие с критериями диагностики метаболического синдрома (IDF, 2005 г., 2006 г.) можно подтвердить наличие абдоминального ожирения).

АД-155/100 мм.рт.ст

По результатам анализов: тромбоциты- $137,0 \times 10^9$ /л, глюкоза крови- 7,0 ммоль/л, HbA1c- 6,6%, тест толерантности к глюкозе-7,1-12,2 ммоль/л, общий холестерин- 5,5 ммоль/л, триглицериды-6,4 ммоль/л, мочевины -7,6 ммоль/л, креатинин-160 мкмоль/л. При расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ она составила 44 мл/мин/1,73 м², что может быть расценено как значительное снижение СКФ (и соответствует ХБП 3 ст., в соответствии с национальными рекомендациями по ХБП, 2012 г.).

ЭКГ - ритм синусовый. Признаки ГЛЖ.

ЭХО-КГ- выявлена гипертрофия стенок ЛЖ, толщина ЗСЛЖ-1,3мм, толщина МЖП- 1,3 мм, КДР-5,3мм, КСР-3,3 мм, ФВ -65%.

УЗДГ сосудов дуги аорты - толщина комплекса интимы-медиа до 1,2 мм.

При проведении пробы с реактивной гиперемией, прирост диаметра плечевой артерии после гипоперфузии, составил 9% (диаметр ПА до исследования -4,1 мм, после -4,51 мм).

Риск развития фатальных осложнений атеросклероза по шкале SCORE составил 1%, что соответствует низкому риску (при поступлении в стационар, до результатов обследования), соответственно при выявлении СД 2 типа и ХБП риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний увеличился до высокого риска.

Данный клинический пример показывает, что комплексное обследование пациента поможет правильно оценить общий сердечно-сосудистый риск и своевременно выявить наличие таких серьезных осложнений, как хроническая болезнь почек.

Низкая выявляемость хронической болезни почек и отсутствие манифестной картины заболевания при умеренно сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ 70-40 мл/мин) приводит к недостаточному уровню оказания специализированной помощи таким пациентам. Поэтому не вызывает сомнения необходимость ранней диагностики и впоследствии достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания различных осложнений.

ГЛАВА 8. АНАЛИЗ РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТЕЧЕНИИ БЛИЖАЙШИХ 10 ЛЕТ ПО ШКАЛЕ SCORE У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВОЗМОЖНЫМИ СОПУТСТВУЮЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

По версии SCORE мы можем определить риск смерти от всех заболеваний связанных с атеросклерозом в течении ближайших 10 лет у пациентов не только без доказанной ИБС, но и без клинических проявлений данной патологии. Для оценки величины риска по шкале SCORE необходимо учитывать пол, возраст пациента, наличие никотиновой зависимости, уровень общего холестерина и систолического АД.

Таблица 32.

Степени кардиоваскулярного риска
(Национальные рекомендации, ВНОК,2011).

ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ РИСК
Доказанный атеросклероз любой локализации (коронарография, МСКТ и др., перенесенные ИМ, ТЛБА, АКШ, МИ, периферический атеросклероз)
СД II и I типа с поражением органов-мишеней (микроальбуминурией)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²)
Риск SCORE > 10 %
ВЫСОКИЙ РИСК
Значительно повышенные уровни отдельных ФР, например гипертония высокой степени тяжести или семейная дислипидемия, сахарный диабет 2 типа
Риск SCORE > 5 % и < 10 %
УМЕРЕННЫЙ РИСК
Риск SCORE > 1 % и < 5 %
НИЗКИЙ РИСК
Риск SCORE < 1 %

Расчет по шкале SCORE риска смерти от атеросклероза в течении 10 лет был проведен у всех исследуемых пациентов с гипертонической болезнью I-II стадии и сравнивался в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена и СД 2 типа.

Результаты определения риска смерти от сердечно-сосудистой патологии (по шкале SCORE), с учетом степеней риска, у исследуемых лиц при поступлении в стационар, до начала обследования (табл. 33).

Таблица 33.

Оценка риска ССО у обследуемых пациентов на момент поступления в стационар.

	Степени кардиоваскулярного риска по шкале SCORE пациентов на момент поступления в стационар			
Пациенты с ГБ	Низкий риск (<1%)	Умеренный риск (2-5%)	Высокий риск (5-9%)	Очень высокий риск (>10%)
Абсолютное число	76	33	7	2
Процентное соотношение	64%	28%	6%	2%

Примечания: *- достоверность различий ($p < 0,05$).

Преобладающее количество исследуемых пациентов имели низкий и умеренный риск смерти от кардиоваскулярной патологии, что в абсолютном числе составило 109 человек (92,4%).

С учетом выявленного высокого распространения нарушений углеводного обмена у пациентов с ГБ, мы также оценили наличие риска смерти у данной категории пациентов до и после верификации данных по нарушениям углеводного обмена. Пациенты с ГБ и впервые выявленным СД 2, уже относятся к лицам с очень высоким кардиоваскулярным риском.



Рис. 18. Степени кардиоваскулярного риска по шкале SCORE у пациентов с гипертонической болезнью до обследования.

Пациенты с гипертонической болезнью и впервые выявленным сахарным диабетом, уже относятся к лицам с очень высоким кардиоваскулярным риском, однако при расчете риска по шкале SCORE этих пациентов при поступлении, до обследования, мы получили следующие данные: из всех пациентов с впервые выявленным СД 2 типа преобладающее количество имели низкий риск смерти (12 человек -45%), и 9 человек (33%)- средний риск смерти, а всего 4 человека (15%) и 2 человека (7%) находились в зонах высокого и очень высокого риска смерти, соответственно, от кардиоваскулярной патологии. Аналогичную картину мы получили при оценке риска у пациентов с гипертонической болезнью и выявленным нарушением толерантности к глюкозе. Большинство пациентов этой группы состояли в зоне низкого риска смерти по шкале SCORE (60%-9 человек), и 40% (6 человек) имели средний риск смерти.

После проведенного комплексного обследования, уровень кардиоваскулярного риска и количество пациентов с высоким и очень высоким риском значительно выросло; если исходно больных высокого и очень высокого риска суммарно было 8%, то после верификации диагноза по нарушениям углеводного обмена и функции почек показатели высокого и очень высокого риска смертельных исходов выросли до 40% (рис. 19).

Данные представлены в таблице 34.

Оценка кардиоваскулярного риска у пациентов после обследования.

	Степени кардиоваскулярного риска по шкале SCORE пациентов после обследования			
	Низкий риск (<1%)	Умеренный риск (2-5%)	Высокий риск (5-9%)	Очень высокий риск (>10%)
Пациенты с ГБ				
Абсолютное число	54	18	29	17
Процентное соотношение	45%	15%	25%	15%

После проведенного обследования, было выявлено достоверно большее количество пациентов с высоким и очень высоким риском смертельных осложнений, чем при исходном состоянии пациентов при поступлении в стационар. Увеличение риска ССО было в основном за счет пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена и особенно сахарным диабетом 2 типа.



Рис.19. Изменение расчетного кардиоваскулярного риска по результатам проведенного обследования.

Причем доля пациентов с очень высоким риском увеличилась почти в 8 раз ($p < 0,001$), с высоким риском – в 4 раза ($p < 0,001$). Риск был переоценен в совокупности – у 65% пациентов.

В заключение, следует подчеркнуть важность комплексного обследования пациентов с гипертонической болезнью для правильной оценки кардиоваскулярного риска данной категории пациентов. Недооценка состояния пациента и риска развития атеросклеротического процесса может снизить не только качество жизни сотрудников ОВД, но может быть причиной раннего увольнения.

Наличие такого числа осложнений говорит о высоком риске смертности по шкале SCORE, и необходимости адекватного лечения с применением гиполипидемической, антиагрегантной и гипогликемической терапии.

К сожалению, общепринятые версии шкал SCORE не учитывают наличие избыточной массы тела, абдоминального ожирения, и в первую очередь уровня глюкозы крови, в том числе и у молодых пациентов (моложе 45 лет). Возможно, при включении этих параметров в шкалу SCORE, предсказательная способность по риску смерти может значительно улучшиться, а также нацелит врачей усилить проводимую терапию с целью снижения сердечно-сосудистых и других осложнений (более раннее назначение антиагрегантной и гиполипидемической терапии).

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа по отдельности представляют собой неинфекционную пандемию, а при их совместном течении – «смертельный дуэт». Сочетанное течение этих патологий является актуальной проблемой в мировой медицине, в основном, за счет взаимного отягощения друг друга. Учитывая последние российским и европейские рекомендации, пациенты с сахарным диабетом 2 типа имеют «высокий» общий сердечно-сосудистый риск, а при наличии факторов риска и поражении органов-мишеней общий риск уже «очень высокий» [16]. Как известно, основной причиной смерти, более 50%, является сердечно-сосудистая патология [8,17], при этом СД занимал 5 место (8-9%) в соотношении причин смерти от неинфекционных заболеваний [66]. А в некоторых областях Российской Федерации и ряде стран сахарному диабету было отдано 3-е место в структуре смертности, после ССЗ и онкологических заболеваний [116]. По данным Государственного регистра сахарного диабета в РФ 72,6% больных сахарным диабетом 2 типа умирают от ССЗ, которые стоят на первом месте среди причин смерти и выявляются у большинства пациентов СД [51]. И действительно, у половины больных ССЗ отмечается нарушение углеводного обмена [156], а при возникновении летального исхода этих пациентов относят к погибшим от ССЗ, хотя патологические изменения коронарных сосудов могли быть обусловлены и параллельно протекающим сахарным диабетом. Большинство исследований, связанных с изучением смертности пациентов с СД показывают, что больные СД живут на 5-10 лет меньше и умирают в 2-3 раза чаще, чем люди того же возраста без диабета. Все это свидетельствует об актуальности изучения совместного течения гипертонической болезни и сахарного диабета, факторов риска, и возможной профилактики опасных сердечно-сосудистых осложнений.

На данный момент многие ученые в специализированных рабочих группах стали разрабатывать новые методы, опросники, для ранней

диагностики, профилактики и лечения данных заболеваний. Основными особенностями сочетанного течения гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа являются схожие факторы риска, патофизиологические механизмы развития заболевания и взаимоотягощающее течение, что ведет к сложностям в диагностике и своевременном подборе адекватной терапии.

Учитывая обследуемый нами контингент пациентов наличие таких факторов риска неправильный образ жизни, гиподинамия и ожирение, а также психоэмоциональные стрессы и ненормированный рабочий день могут спровоцировать возникновение и отягощение течения, как гипертонической болезни, так и сахарного диабета 2 типа. Поэтому при обследовании сотрудников органов внутренних дел основной задачей кардиологов, терапевтов и эндокринологов является выявление и устранение факторов риска данных заболеваний. В клинической практике необходимо не только структурировать жалобы, внимательно анализировать анамнез и объективный осмотр, но и по-возможности проводить комплексное обследование таких пациентов для выявления скрытых осложнений. Все это поможет рационально подойти к выбору и назначению лекарственной терапии, что в результате снизит риск развития и прогрессирования осложнений. Несмотря на внедрение большого числа новых лекарственных препаратов для изолированного лечения гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа, применение их сужается при их взаимоотягощающем совместном течении.

Высокая распространенность недиагностированных нарушений углеводного обмена и в том числе СД 2 типа, наличие множества сердечно-сосудистых осложнений на момент постановки диагноза, длительное бессимптомное течение являются важными аргументами в пользу проведения скрининга. Особенно скрининг может быть рекомендован пациентам, служащим в органах внутренних дел с наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и высоким общим

сердечно-сосудистым риском. По данным литературы, вопрос о необходимости проведения скрининга затрагивался неоднократно, при этом, оценка нарушений углеводного обмена в каждом исследовании проводилась по-разному; с учетом уровня глюкозы натощак, теста толерантности к глюкозе или гликированного гемоглобина [159]. От методов оценки углеводного обмена, в различных исследованиях, зависела и распространенность нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа. В недавнем отчете проводилась оценка распространенности СД 2 типа среди взрослого населения РФ, и составила 3,2% случаев [25]. Как известно, у большинства пациентов СД часто протекает скрыто с постепенным развитием поздних осложнений. По данным Международной Диабетической Федерации (МДФ) реальное число пациентов в 2-3 раза превышает зарегистрированное. Также, при оценке распространенности осложнений вызванных СД, не учтенными остаются до 40-55% случаев [62].

По данным национального эпидемиологического исследования NATION среди взрослого населения 19,3% наблюдался «преддиабет» (19,3% гипергликемия натощак + нарушение толерантности к глюкозе), у 5,4% населения - СД 2 типа, причем у 54% впервые диагностированный [21]. В другом исследовании, проводившемся в нескольких городах РФ, в т.ч. и в Рязани, распространенность сахарного диабета 2 типа у лиц с ССЗ, в зависимости от метода диагностики, составила от 8% до 13,99%, а преддиабет – 14,4%-36,4% случаев [120]. Таким образом, распространенность недиагностированного СД 2 типа среди лиц с сердечно-сосудистой патологией намного выше, чем в общей популяции.

На 2015 г. заболеваемость СД 2 типа среди действующих сотрудников органов внутренних дел (исключая пенсионеров МВД) по данным ГКГ МВД России составила 6,6% случаев. Регистрируемое число пациентов с СД 2 типа, и возможно с ССЗ, которые находятся под

наблюдением эндокринолога медицинской части МВД, составляет 12,8% случаев (включая всех сотрудников ОВД).

Целью нашего исследования было с помощью современных методов диагностики выявить нарушения углеводного обмена у сотрудников ОВД, страдающих гипертонической болезнью, для улучшения ранней диагностики сахарного диабета 2 типа и его осложнений.

В нашем исследовании мы проводили оценку углеводного обмена по трем показателям: уровень глюкозы плазмы натощак, тест толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин (HbA1c). По данным многочисленных исследований, использование только теста с гликированным гемоглобином для выявления СД 2 типа может привести к недодиагностике, так как этот показатель является относительно новым и не полностью стандартизованным показателем. Известно, что некоторые факторы (анемия, хронические заболевания) могут исказить результаты проведения теста [134]. Поэтому для более достоверных результатов необходимо оценивать и другие показатели углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак и ПТТГ). Результаты нашего исследования показали высокую распространенность нарушений углеводного обмена и из них, впервые выявленного СД 2 типа среди пациентов с гипертонической болезнью, служащих в ОВД, составляет 35,6% и 23% соответственно. Эти данные превышают ориентировочный показатель распространенности СД 2 типа среди сотрудников ОВД, и может свидетельствовать о малом обращении пациентов за медицинской помощью и недостаточном их обследовании.

Нами были обследованы пациенты от 33 до 59 лет, с превалированием лиц в возрастной группе 40-49 лет. Распространенность нарушений углеводного обмена повышалась по мере увеличения возраста, что соответствовало основному возрасту исследованных пациентов, и раннее опубликованным данным. Однако, впервые выявленный СД 2 типа

был одинаково часто диагностирован у пациентов старшей возрастной группы, так и в более молодом возрасте (30-39 лет), что возможно связано с наличием нескольких факторов риска у данной категории лиц (выраженное ожирение, неправильное питание, ночные дежурства, повышенные психоэмоциональные нагрузки, связанные с выполнением заданий повышенной сложности). Преобладание рисков может приводить к ранней инвалидизации и выраженному снижению выживаемости молодых лиц с СД 2 типа. Это свидетельствует о необходимости повышенного внимания к молодым пациентам при их обращении к врачу, более тщательному сбору анамнеза, оценке жалоб и при необходимости дополнительного обследования. Как правило, лица данной возрастной группы посещают лечебные учреждения только при прохождении диспансерных осмотров 1 раз в год. Поэтому правильный подход должен учитывать наличие коморбидных патологий для оценки состояния пациента в едином комплексе.

Все обследуемые нами пациенты на момент осмотра имели гипертоническую болезнь I или II стадии, подтвержденную результатами СМАД и ЭХО-КГ (гипертрофия миокарда). При оценке состояния углеводного обмена, было выявлено, что впервые выявленные нарушения углеводного обмена достоверно чаще встречались у пациентов с ГБ II стадии, по сравнению с пациентами, имевшими ГБ I стадии (76% против 24%). И это вполне ожидаемо, т.к. гипертрофия миокарда нарушает не только диастолическую, и позже систолическую функцию ЛЖ, но и является грозным предвестником множества осложнений. Помимо этого, превалирующее количество лиц с нарушением углеводного обмена, и особенно СД 2 типа, имели наиболее злокачественную ГБ с высокими цифрами АД (2 и 3 степень ГБ). Что вероятно связано с эпизодическим приемом гипотензивных препаратов и недостаточностью медикаментозного контроля ГБ у этих пациентов.

Всем пациентам при объективном осмотре проводился расчет ИМТ, ОТ, выяснение тонкостей образа жизни, питания и трудовой деятельности. Проводился контроль липидного профиля крови (ХС, ТГ, коэффициент атерогенности, в-ЛП, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), учитывалось наличие вредных привычек (никотиновая зависимость).

В результате факторами, ассоциировавшимися с наибольшим риском развития нарушений углеводного обмена, и в том числе СД 2 типа, были высокий ИМТ, увеличение окружности талии, уровень триглицеридов, неправильное питание и ненормированный рабочий день с частыми суточными дежурствами с отсутствием ночного сна. Все они являются модифицируемыми факторами риска, своевременное воздействие на которые поможет предотвратить или отсрочить развитие не только данных заболеваний, но и их осложнений.

В нашем исследовании мы постарались провести комплексное обследование пациентов с ГБ, с выполнением не только стандартных исследований (ОАК, ОАМ, биохимическое исследование крови, ЭКГ, СМАД, ЭХО-КГ), но и оценили функциональное состояние органов-мишеней (функция почек, эндотелиальная функция, атеросклеротическое поражение сосудов) при сочетанной патологии.

Всем пациентам проводилась оценка функции почек на основе определения мочевины и креатинина сыворотки крови, микроальбуминурии, СКФ, УЗИ почек. При расчете СКФ использовалась формула СКД-ЕРІ с использованием показателей возраста, массы тела, роста, уровня креатинина крови и пола пациента. В соответствии с национальными рекомендациям по ХБП от 2012 г., наблюдалось достоверное снижение СКФ в зависимости от уровня гликемии. Соответственно, преимущественное снижение СКФ отмечалось в группах пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена и более выраженной стадией ГБ. Важно, что у 5 пациентов (18,5% из группы СД 2 типа) было снижение функции почек соответствующее уже ХБП 3

стадии. По данным литературы, существуют варианты длительного бессимптомного или клинически незаметного течения ХБП в зависимости от ее этиологии [93].

Также, нами была проведена оценка функции эндотелия и толщины комплекса-интимы медиа с помощью УЗ дуплексного сканирования сонных артерий и пробы с реактивной гиперемией. При этом использовалась стандартная методика измерения ТИМ по Pignoli, Salonen и учитывались стандарты национальных рекомендаций ВНОК. В результате, было выявлено, достоверное увеличение ТИМ, в группе пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, вплоть до развития гемодинамически незначимых стенозов (до 30%). Выявленные данные свидетельствуют о наличии повышенного риска сердечно-сосудистых событий у наших пациентов с гипертонической болезнью, особенно при наличии сопутствующих нарушений углеводного обмена, так как увеличение ТИМ и особенно наличие атеросклеротических бляшек является сильным независимым предиктором развития острой сосудистой патологии, как инфаркта миокарда, так и инсульта.

Наличие эндотелиальной дисфункции также превалировало у пациентов с нарушениями углеводного обмена и составило 89% случаев в группе с впервые выявленным СД 2 типа. Причем, у 3-х пациентов из группы пациентов с СД 2 типа при проведении пробы определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия, что вероятно, связано с более длительным и агрессивным течением ГБ и скрытым СД 2 типа. Важно, что эндотелиальная дисфункция достоверно чаще наблюдалась у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, однако в группе с впервые диагностированным СД нарушение эндотелиальной функции в 40% случаев встречалось даже при гипертонической болезни I стадии. Дисфункция эндотелия не позволяет эндотелию плечевой артерии адекватно реагировать на изменение диаметра сосуда, и компенсация

недостатка кровотока на уровне микроциркуляции, возможно, осуществляется за счет других механизмов (частота сердечных сокращений, уровень АД). Это свидетельствует, о необходимости диагностики эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью, даже в начальной стадии ее развития, и особенно, при сопутствующем сахарном диабете 2 типа, для дальнейшей реклассификации пациентов в более высокий риск сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью и повышенным уровнем глюкозы отмечается дисфункция эндотелия, которая не позволяет эндотелию плечевой артерии адекватно реагировать на изменение диаметра сосуда, и компенсация недостатка кровотока на уровне микроциркуляции, возможно, осуществляется за счет других механизмов (частота сердечных сокращений, уровень АД).

Прогнозируемый риск смерти от сердечно-сосудистой патологии оценивался по шкале SCORE. По данной версии, у исследуемых пациентов, для расчета кардиоваскулярного риска мы учитывали пол, возраст пациента, наличие никотиновой зависимости, уровень общего холестерина и систолического АД. Большинство исследуемых лиц изначально имели «низкий» или «умеренный» кардиоваскулярный риск. Однако, данная шкала не учитывает уровень гликемии пациента и возможные другие осложнения. После проведенного обследования значительное количество пациентов реклассифицировались в группы «высокого» и «очень высокого» риска с учетом повышенного уровня гликемии, выявленного нарушения функции почек и развивающегося атеросклеротического процесса. Возможно, при включении этих параметров в шкалу SCORE, предсказательная способность по риску смерти может значительно улучшиться, а также нацелит врачей усилить проводимую терапию с целью снижения сердечно-сосудистых и других

осложнений (более раннее назначение антиагрегантной и гиполипидемической терапии).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало высокую распространенность нарушений углеводного обмена и недиагностированного СД 2 типа среди пациентов с гипертонической болезнью, служащих в ОВД, а также медленно протекающих доклинических осложнений.

Таким образом, в результате проведенной работы нами установлена у лиц работающих в системе МВД и страдающих ГБ высокая распространенность нарушений углеводного обмена, и в том числе впервые выявленного СД2, встречающихся чаще у лиц с ГБ 2 стадии (имеющих поражение органов-мишеней) и 2 степенью, имеющих достоверную взаимосвязь с наличием абдоминального ожирения, встречающихся в различные возрастные промежутки трудоспособного возраста. При этом обращает на себя внимание высокая частота встречаемости дисфункции эндотелия (83%-89%) и впервые выявленные нарушения функционального состояния почек – в целом у 52 больных, из которых у 7 установлена 3а и 3б стадии ХБП.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости раннего комплексного обследования пациентов с ГБ для правильной оценки состояния углеводного обмена, функционального состояния почек и кардиоваскулярного риска данной категории пациентов. Недооценка и поздняя диагностика будет способствовать прогрессированию заболеваний и их осложнений, приводя к снижению качества жизни, а также может быть причиной раннего увольнения.

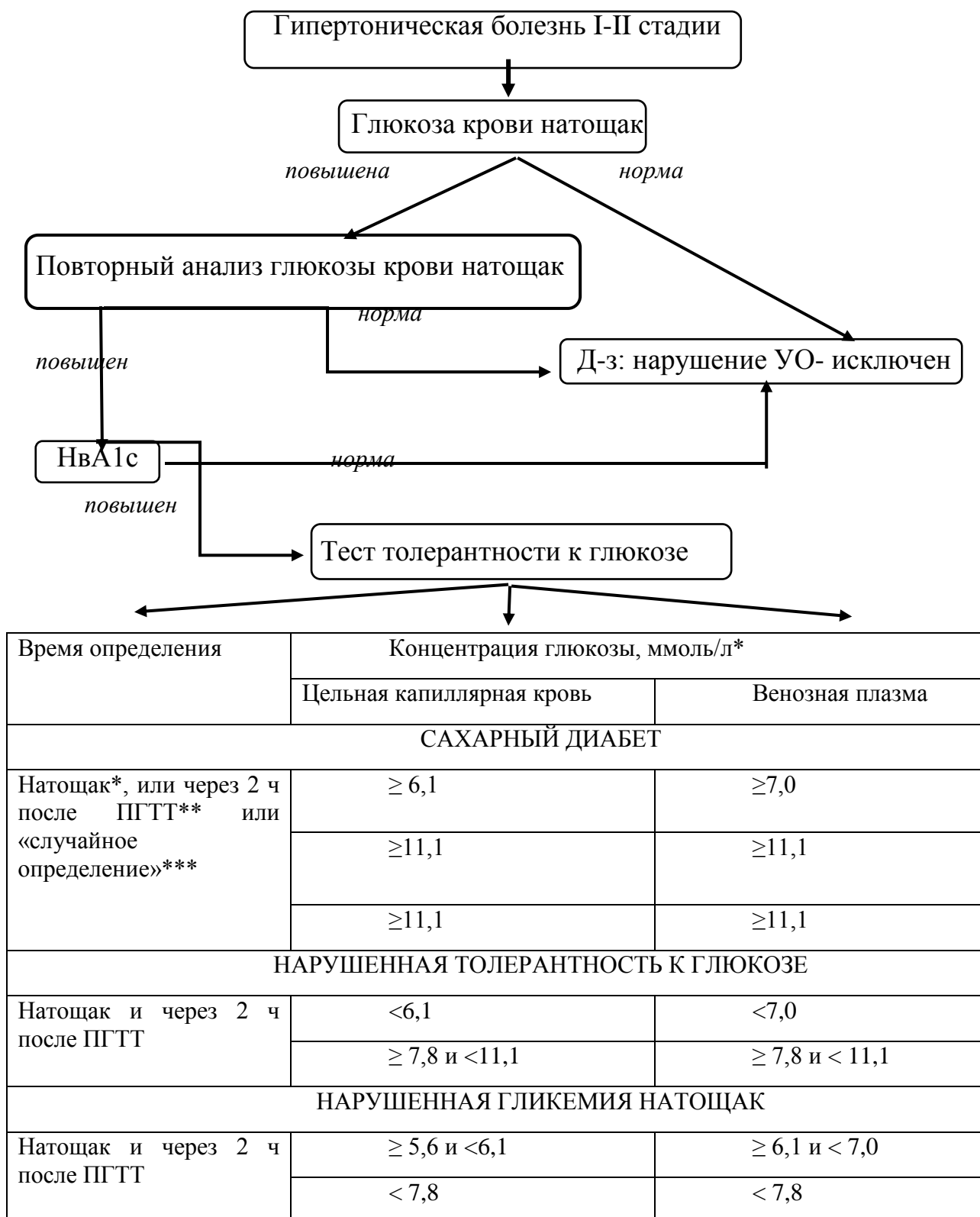
На основании полученных результатов проведенной работы разработана памятка для врачей терапевтов и кардиологов.

ВЫВОДЫ

1. При обследовании пациентов с гипертонической болезнью I и II стадий, служащих в органах внутренних дел, была выявлена высокая (35,6%) распространенность нарушений углеводного обмена (ГГН, НТГ, СД2), из них впервые был выявлен СД 2 типа в 21,0% случаев.
2. Факторами, ассоциированными с риском развития нарушений углеводного обмена и СД 2 типа были: высокий уровень АД, стадия развития ГБ, наличие ожирения, увеличение окружности талии и гипертриглицеридемия.
3. Установлена высокая встречаемость при сочетании ГБ и различных нарушений углеводного обмена показателя комплекса интима-медиа, и функции эндотелия в 83%-89% у исследуемых пациентов.
4. У пациентов с сочетанным течением ГБ и нарушениями углеводного обмена, повышение уровня креатинина сыворотки крови и снижение СКФ выявлялось статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с нормогликемией на 37,0% и, в частности, у пациентов с впервые выявленным СД2 была установлена ХБП и, в частности, 3а и 3б стадии у 20,0% пациентов.
5. При расчете сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГБ и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена установлена достоверно более частая встречаемость высокого и очень высокого риска смертельных осложнений (в 8 раз и в 4 раза соответственно), чем при исходном состоянии пациентов при поступлении в стационар.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц, работающих в системе МВД, страдающих гипертонической болезнью I-II стадии необходимым является оценка глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, выполнение глюкозотолерантного теста для выявления раннего доклинического сахарного диабета 2 типа.
2. У пациентов с ГБ I-II стадии и сопутствующим СД2 или нарушенной толерантностью к глюкозе обязательным является определение СКФ для ранней диагностики ХБП.
3. У пациентов с ГБ I-II стадии и СД2 для ранней диагностики нарушения функции эндотелия и развития доклинического атеросклероза необходимо проведение УЗДС сосудов.
4. Для индивидуализации профилактических и лечебных мероприятий у сотрудников МВД, страдающих ГБ, обязательным является определение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Памятка врачу-терапевту:**Алгоритм выявления нарушений УО у сотрудников ОВД**

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-ое издание, переработанное и дополненное, М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013.
2. Аметов А.С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. / РМЖ. 2011;(13):23-28.
3. Аметов А.С., Ермакова Е.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые риски. В кн.: Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учеб. пос. 3-е изд.: перераб. И доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т.1.352 с.: ил.с.310-350.
4. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / РМЖ. 2014 (13): 14-19.
5. Аникеева Т.П., Волчанский Е.И. Ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа /Сахарный диабет. 2011. №2. С.78-81
6. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. // Сахарный диабет. 2015;18(4): 12-21.
7. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в Российской популяции // Системные гипертензии. 2014. №4. С.17-21.
8. Балботкина Е.В., Баллюзек М.Ф., Воловникова В.Аю и др. Ионорегулирующая и водовыделительная функции почек при сахарном диабете 2 типа. // Сахарный диабет. 2016. 19(1). 64-71.
9. Барсуков И.А., Древаль А.В., Кузнецов А.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики / Сахарный диабет. 2010;(1):23-27.

10. Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю. и др. Изменения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. // Сахарный диабет. 2014; (1):41-46.
11. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. и др. Фенотипические и генетические особенности больных сахарным диабетом 2 типа с различным ответом на терапию метформином в Новосибирской области. // Сахарный диабет. 2016. 19(2). 125-131.
12. Бритов А.Н., Уметов М.А. артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Возможности антигипертензивной терапии /РМЖ. 2015 (26):23-43.
13. Верткин А.Л., Магомедова А.Ю., Казарцева С.С. Клиническое и прогностическое значение гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Российский медицинский журнал. 2012. №13. С.651-655.
14. Гончарова О.В., Зимина Н.В., Девишев Р.И. Значение «Школ сахарного диабета» в профилактике сахарного диабета и его осложнений у детей, и взрослых/ РМЖ. 2012;(13):12-19.
15. Давидович И.М., Афонасков О.В., Староверова Ю.К. Состояние памяти, внимания и мышления у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией. // Системные гипертензии. 2009. №4. с.59-63.
16. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) /Сахарный диабет. 2010;(3):6-13.
17. Дедов И.И. Современные базальные инсулины: продолжение истории или начало новой эры? // Сахарный диабет. 2015; 18(4):5-11.
18. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. // Сахарный диабет. 2016; 19(1): 30-43.

19. Дедов И.И., Шестакова М.В. «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом», 7-й Выпуск, 2015. Москва.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете (клинические рекомендации) / Сахарный диабет. 2013;
21. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. - М.: «Универсум Паблишинг»; 2003.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет-глобальная медико-социальная проблема современности. Consilium Medicum, Приоритеты эндокринологии. 11, 12, 2009.
23. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика/ Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: ООО «Издательство МИА», 2011. - 808с.
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015г)/ Сахарный диабет. 2015;(1):5-23.
25. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014г и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т.18. №3. С.5-22.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014г и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т.18. №3 С.5-22.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. (7-ой выпуск) // Сахарный диабет. - 2015. Т.18, №15, с. 1-112.

28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104-112.
29. Дедов И.И., Шестакова М.В., Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 гг».
30. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» // Сахарный диабет. 2013. Т16. №25. С.1-48.
31. Демидова И.Ю., Боева В.В. Ранняя диагностика и лечение начальных стадий нарушений углеводного обмена. // Вестник РГМУ, 2013; 1: 9-13.
32. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля /Сахарный диабет. 2010;(3):111-116.
33. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 7, прил. 2. 64 с
34. Диетология. Руководство. Под ред. Барановского А.Ю., 4-е издание. –СПб: Питер;2013.
35. Долгих В.В., Бугун О.В., Гольденберг А.Е., Смирнов Е.Д. Значение пробы с реактивной гиперемией в качестве дополнительного критерия диагностики артериальной гипертонии. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006 №3(49).177-181

36. Доскина Е.В. Диабетическая нефропатия. Фокус на раннюю диагностику и терапию. //Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2015;(3):23-27.
37. Дроздецкий С.И., Глотова М.Е., Каулина Е.М. Артериальная гипертония на рабочем месте: возможности комбинированной терапии на основе базисного препарата рилменидина// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 7.С. 25–31.
38. Европейские клинические рекомендации. Сборник. 1-е издание. – М.:Изд-во «Силицея Полиграф»;2014.
39. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. //Системные гипертензии. 2014; 2: 36-42.
40. Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения. // Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 52-57.
41. Зуева Т.В., Жданова Т.В. Назаров А.В. Некоторые аспекты состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек // Уральский медицинский журнал. 2011.36(80) с.59-66.
42. Ионова Т.И., Один В.И., Никитина Т.П. и др. Изучение качества жизни и симптомов гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, как модель-пациентоориентированного подхода. // Сахарный диабет. 2015;18(4):48-58.
43. Казачкова Н.В., Кисляков В.А. Динамика причин смертности от сахарного диабета // Успехи современного естествознания. 2008.№5.С.39-41.
44. Какорин С.В. Перспективы снижения смертности больных сахарным диабетом 2 типа от острого инфаркта миокарда по данным

- многоцентровых рандомизированных исследований. // Сахарный диабет. 2016; 19(2): 141-149.
45. Кисляк О.А., Мышляева Т.О., Малышева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. // Сахарный диабет. 2008; 1: 45-49.
46. Климонтов В.В., Еременок Н.В., Мякина Н.Е., и др. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. 2015;(1): 87-93.
47. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии. // Сахарный диабет. 2015. 18 (4). 66-71.
48. Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции.
49. Клыпа Т.В., Орехова М.С., Забросаева Л.И. Гипертгликемия критических состояний. // Сахарный диабет. 2015; (1):33-41.
50. Кобалава Ж.Д. Бобкова И.Н., Шестакова М.В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. // Российский кардиологический журнал. 2014, 8(112):7-37.
51. Комплексные исследования по разработке системы охраны здоровья военнослужащих в условиях реформирования Вооруженных сил Российской Федерации: рабочие материалы к отчету по теме КНИР / ВМА им. С.М. Кирова; рук. В.Ю. Тегза; исполн. Е.В. Ивченко. – СПб. 2007. – 140 с.
52. Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О. и др. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. // Сахарный диабет. 2015; 18(4):28-34.

53. Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И. Некоторые данные регистра сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. 1994. Т40. №1. С.4-6.
54. Кунцевич А.К., Мустафина С.В. Малютина С.К. и др. Популяционное исследование питания городского населения при сахарном диабете 2 типа. // Сахарный диабет. 2015. 18(4).с. 59-65.
55. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Савельева С.А. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом / Сахарный диабет. 2013; (3):90-96.
56. Лелюк В.Г., Лелюк С.В. Ультразвуковая ангиология. Изд.во М.: Реал Тайм.2007-416с
57. Майоров А.Ю. Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии. / Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (1999,2006).
58. Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Ковригина М.Н. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике / Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(1):81-87.
59. Маркова С.М. Клиническое администрирование в деятельности по улучшению качества медицинской помощи / С.М. Маркова // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. – 2009. – № 2. – С. 32–35.
60. Марьин М.И., Шестаков А.Г., Петров В.Е., Борисова С.Е. Организация профессиональной психологической подготовки сотрудников органов внутренних дел: методическое пособие. М.. 2003. 78с.
61. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений/ Сахарный диабет. 2011;(3):6-11.
62. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе/MedicalSciences. 2011;(1):112-117.

- 63.Мировая статистика здравоохранения 2012. Доклад ВОЗ. 2013, 1-180.
Доступно по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/8/9789244564448_rus.pdf .
- 64.Мисникова И.В. Новые данные о диагностике и лечении сахарного диабета (по материалам 4-го Всемирного конгресса по эндоболизму (WCE), Хайнань, Китай) / РМЖ. Спецвыпуск. 2015.
- 65.Мисникова И.В., Древаль А.В., Губкина В.А. Алгоритм диагностики сахарного диабета 2 типа и контроль углеводного обмена / Пособие для врачей. 2015. Москва.
- 66.Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. Сахарный диабет.2014;(2):8-14.
- 67.Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. // Сахарный диабет. 2014; 1: 8-14.
- 68.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 различной степени сердечно-сосудистого риска // Системные гипертензии. 2014. №2. С.29-35.
- 69.Национальные рекомендации по хронической болезни почек.
- 70.Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию. // Системные гипертензии. 2011.№3. 40-43.
- 71.Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения в-адреноблокаторов в клинической практике. // Системные гипертензии. 2009.;4. С.6-9.
- 72.Николаев В.И. О центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе: СПб МАПО, 1997. 368 стр.

- 73.Осколкова Е.В., Тихаев А.К., Шубина М.В. Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 2 типа. // Кардиологический вестник. 2014. №1.с58-68.
- 74.Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). // Системные гипертензии. 2015; 12(3): 19-24.
- 75.Поселюгина О.Б. Поселюгина Е.Б., Нахед Аль-Гальбан. Почему с возрастом учащается встречаемость артериальной гипертензии? // Системные гипертензии. 2014. №3. С.22-24.
- 76.Потапова М.В. Некоторые аспекты политики медико-санитарной части МВД по РТ // Вестник современной клинической медицины. 2008. Т.1, № 1. С 6–7.
- 77.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012г №1581н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете».
- 78.Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Под ред. Чазова И.Е, Шестакова М.В., Недогода С.В., Небиеридзе Д.В.// Кардиологический вестник.2014. №1. С.4-58.
- 79.Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Под ред. Ю.А. Васюка.// Российский кардиологический журналю2012.3(95), 3-28.
- 80.Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2014. 8(112): 7-37.

- 81.Скрипцова А.Я., Шварц Ю.Г. Факторы риска артериальной гипертонии у сотрудников уголовно-исполнительной системы // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 21.С. 1574–1575.
- 82.Стрюк Р.И. Обоснованность применения сартанов у больных артериальной гипертонией. // Системные гипертензии. 2009. №4. с.29-33
- 83.Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. Т14 №1. С.15-19.
- 84.Теодорович О.В., Аметов А.С., Боева Ф.С. Нарушение обмена мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа. / Русский медицинский журнал. Эндокринология. 2008;(15):34-37.
- 85.Тогоев, А.М.7. Реформа здравоохранения Российской Федерации и инновационная медицина / А.М. Тогоев, Л.А. Бхардвадж. – М., 2005. – 404 с.
- 86.Тюзииков И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек / Сахарный диабет. 2014. №1. 47-56.
- 87.Тюренок И.Н., Куркин Д.В., Волонтова Е.В. и др. Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств для лечения сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. // Сахарный диабет. 2015;(1):101-109.
- 88.Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология- практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. -М.: Медицина, 2005.
- 89.Федорченко Ю.Л., Тагрыт И.В. Особенности течения артериальной гипертонии у сотрудников органов внутренних дел. //Тихоокеанский медицинский журнал, 2014, №4, с.55-59
- 90.Филлипова И. Прогностическое значение ранней диагностики сахарного диабета/Ремедиум. 2014;(3):23-31.

91. Хроническая болезнь почек. Рекомендации по диагностике и лечению. Под ред. Белялова Ф.И. Иркутск, 2015. 30с.
92. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Под ред. Д.м.н., проф. Шилова Е.М. Москва. 2012, 71с
93. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. // Системные гипертензии. 2010. №3, 5-26.
94. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Клефортова И.И. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом / Сахарный диабет. 2010; (3):134-141.
95. Шестакова М.В. Кардиоренальная взаимосвязь у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые данные в исследовании ADVANCE / Сахарный диабет. 2009; (2):15-19.
96. Шестакова М.В. Комментарии к «Рекомендациям по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний» /Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. 2007; (5):112-114.
97. Шестакова М.В. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007// Сахарный диабет. 2008. Т.11. №1. С. 97-99.
98. Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ» // Сахарный диабет. 2011. Т.14. №4. С.75-80.
99. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) / Сахарный диабет. 2010; (3):14-19.

100. Шестакова М.В., Викулова О. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета 2 типа.
101. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш. Результаты исследования ADVANCE-ON: изменились ли наши представления о взаимосвязи гликемического фактора и риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа? // Сахарный диабет. 2015; 18(4): 119-124.
102. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. // Сахарный диабет. 2016; 19 (1): 24-29.
103. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Викулова О.К. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / Сахарный диабет. 2011;(1):81-88.
104. Шумилина М.В. Учебно-методическое рук-во. М.: НЦССЧ им. А.Н. Бакулева РАМН.2007. 310с.
105. Махнов Н.А. Эндотелиальная дисфункция: значение при атеросклерозе и методы ее определения. //
106. Терегулов Ю.Э. Хусаинова Д.К., Мухаметшина Ф.Н и др. Роль жесткости артериальной системы и показателей гемодинамики в оценке эндотелиальной функции. // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т7, вып.1:17-21.
107. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного поражения сосудов у больных сахарным диабетом. //Сахарный диабет. 2012. 1. 12-16.
108. Сергиенко В.А., Сергиенко А.А., Маньковский Б.Н. Корреляционная взаимосвязь между параметрами жёсткости стенки артерий, концентрации N-термального фрагмента натрийуретического мозгового пептида, функционально- структурными изменениями

- миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа и автономной невропатией сердца. // Сахарный диабет. 2013. (4): 72-77.
109. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией. // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. 2013: 9(5); 482-487.
110. Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. // Сахарный диабет. 2004. 2.48-52.
111. Кузнецов И.В. Диагностика атеросклеротического поражения сонных артерий в практике кардиолога. // Диабет и Сердце. 2011: 6(152): 72-78.
112. Подачина С.В. Постпрандиальная гликемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спец. 2015: 17: 4-7.
113. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. // Артериальная гипертензия. 2008.14(4). 315-319.
114. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. // Российский медицинский журнал .2011: 27: 34-39.
115. Кособян Е.П., Ярек-Мртынова И.Р., Ясаманова А.Н. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом. // Сахарный диабет. 2012. 1: 42-48.
116. Грачева С.А, Клефтортова И.И., Шамхлова М.Ш. Распространённость сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. // Сахарный диабет. 2012; 1;

117. Мухумеджанов Э.К. Есырев О.В. Сахарный диабет 2 типа: новые стороны патогенеза заболевания. // Сахарный диабет. 2013; (4) : 49-51.
118. Кутырина И.М., Руденко Т.Е. Савельева С.А. и др. кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом. // сахарный диабет. 2013: (3): 90-96.
119. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. // Сахарный диабет. 2011: (1): 81-88.
120. Шестакова М.В. Значимость инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета 2 типа. // Сахарный диабет. 2015.
121. Федорченко Ю.Л., Тагрыт И.В.// Особенности течения артериальной гипертонии у сотрудников органов внутренних дел. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. (4): 55-59.
122. Кулакова А.А., Смольянинов. Пути прогнозирования инвалидизации сотрудников органов внутренних дел. // Вестник современной клинической медицины. 2013. (64): 46-49.
123. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы. // Российский медицинский журнал. 2-15. 15. 76-87.
124. Аметов А.С., Лыенко М.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий. // РМЖ. 2011. 13 76-84.
125. Мухамеджанов Э.К., Есырев О.В. Сахарный диабет 2 типа: новые стороны патогенеза заболевания. // Сахарный диабет. 2013: (4): 49-51.
126. Основные показатели состояния здоровья сотрудников органов внутренних дел и деятельности медико-санитарных организаций

- органов внутренних дел РФ за 2015г. // Департамент по материально-техническому медицинскому обеспечению. Москва. 2016.48с
127. Abodollahi, M. 8. Kathrine Understandingpolicestressresearch / M. Abodollahi // J. Forens. Psychol. Prakt. – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 124.
128. Amanda N. Long, Samuel Dagogo-Jack. The comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection.// Journal Clinical Hypertension.2011; 13 (4): 244-251.
129. Ancur Jindal, Mariana Garcia-Touza, Nidhi Jindal et al. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: old disease new perspectives.// endocrinol Metabolic Clinical North Am.2013;42(4): 789-808.
130. Andrew P McGovern, Benjamin Rusholme, Simon Jones et all. Association of chronic kidney disease (CKD) and failure to monitor renal function with adverse outcomes in people with diabetes: a primary care cohort study/ BMC Nephrol. 2013; 14: 198. PMID: PMC4015483.
131. Ann D Colosia, Roberto Palencia, Shahnaz Khan. Prevalence of hypertension and obesity in patients with tupe 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. // Diabetes Metabolic Syndrom Obesity. 2013; 6: 327-338.
132. Ann M.Sheehy, Grace E.Flood, Wen-Jan Tuan. Analysis of Guidelines for screening diabetes mellitus in an ambulatory population.// Mayo Clin Proc. 2010; 85(1): 27-35.
133. ArminaSepehri, Antonio palazon-Bru, Vicente Francisco Gil-Guillen. Diabetes screening: a Pending issue in hypertense/ obese patients.// Peer J.2015; 3:e914.
134. C Sampanis C Zamboulis. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. // Hippokratia. 2008; 12(2): 74-80.
135. Cai-Hong Zhu, Shi-Sheng Zhang, Yan Kong et al. Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular

- complications in patients with type 2 diabetes mellitus. // International Journal of ophthalmology.2013; 6(2): 141-145.
136. Canadian Task Force. Recommendation on screening for type 2 diabetes in adults. / CMAJ.2012; 184 (15): 1687-1696.
137. Carmen mora-Fernandez, Virginia Dominguez-Pimintel, MercedesMuros de Fuentes et al. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics.// Journal Physiology. 2014; 592(18): 3997-4012.
138. Cecilia C. Low Wang, Jane EB Reusch. Diabetes and cardiovascular disease: Changing the focus from glycemic control to improving the long-term survival./ Am J Cardiol.2012. Nov 6; 110 (9): 58-68.
139. Charlotte Andersson, Gunnar H Gislason, Peter Weeke et al. Diabetes is associated with impaired myocardial performance in patients without significant coronary artery disease / Cardiovasc Diabetol.2010; 9: 3. PMID: PMC2818623.
140. CheoWhee Park. Diabetic kidney disease: from epidemiology to clinical perspectives. // Diabetes Metabolic Journal.2014;38(4):252-260.
141. Chien-Lin Lu, juh-Gang Leu, wen-Chih Liu et al. Endotelial Progenitor Cells Predict Long-term mortality in hemodialysispatients.// International Journal of Medical Sciences. 2016;13(3):240-247.
142. ChoonSikSeon, Kyung Wan Min, Seung Yup Lee et al. Cardiovascular risk assessment with vascular function, carotid atherosclerosis and the UKPDS risk engine in Korean patients with newly diagnosed type 2 diabetes. // Diabetes Metabolic Journal.2011; 35(6): 619-627.
143. Cordeiro, R9. . Stressful life events and occupational accidents / R. Cordeiro, A. Dias // Scand. J. Work, EnvironandHealth. – 2005. – Vol. 31, № 5. – P. 336–342.

144. Daniel Lorber. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. // 2014.7:169-183.
145. Donald E. Kohan. Endothelin, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: new insights./Curr Opin Nephrol Hypertens.2010, 19(2): 134-139.
146. Eswar Krishnan, Bhavik J Pandya, Lorinda Chung. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis- data from a prospective observational cohort study. // Arthritis Res Ther. 2011; 13(2):R66. Doi:10.1186/ar3322.
147. Eswar Krishnan, Bhavik J Pandya, Lorinda Chung. Hyperuricemia and risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observation cohort study. / Arthritis Res Ther. 2011; 13(2): R66. 10.1186/ar3322. PMID: PMC3132061.
148. Florence J.Dallo, Susan C.Weller. Effectiveness of diabetes mellitus screening recommendations.// Proc Natl AcadSci USA.2003;100(18):10574-10579.
149. G.S Hillis, M Woodward, A Rodgers. Resting heart rate the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. // Diabetologia.2012;55(5): 1283-1290.
150. Gabriel Coll-de-Tuero, Manel Mata-Cases, Antonio Rodrigues-Poncelas. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area./ BMC Nephrol.2012; 13: 87. PMID: PMC3537582.
151. Gary S Collins, Susan Mallett, Omar Omar. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. BMC Med.2011; 9: 103. PMID: PMC3180398.
152. Gerti Tashko, Robert A Gabbay. Evidence-based approach for managing hypertension in type 2 diabetes.// Integr Blood Pressure Control. 2010; 3: 31-43.

153. Giuseppe Penno, Anna Solini, Giacomo Zoppinni et al. Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study / *CardiovascDiabetol.* 2013; 12: 98. PMID: PMC3750360.
154. Geiss LS, Pan L, Cadwell B et al. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003// *Am.J.Prev. Med.* 2006.Vol.30.No5.H.371-377.
155. H E Bays, R H Chapman, S Grandy. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys.// *International Journal of Clinical Practice.* 2007; 61(5): 737-747.
156. Iciar Martin-Timon, Cristina Sevillano-Collantes. AmparoSegula-Galindo et al. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? // *World Journal Diabetes.* 2014; 5(4): 444-70
157. InkenPadberg, Eric Peter, Sandra Gonzalez-Maldonado et al. A new metabolic signature in type 2 diabetes mellitus and its pathophysiology. // *PLoS One.* 2014;9(1): e85082.
158. Ja Bell, M.Kivimaki, M.Hamer. Metabolically Healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. // *Obes Rev.* 2014; 15(6): 504-515.
159. JA Black, SJ Sharp, NJ Wareham. Does early intensive multifactorial therapy reduce modelled cardiovascular risk in individuals with screen-detected diabetes? Results from the ADDITION-Europe cluster randomized trial / *Diabet Med.* 2014 Jun; 31(6): 647-656.
160. Jaisson S, Pietrement C, Gillery P. Carbamylation-derived products: bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin Chem.* 2011; 57(11): 1499-1505.
161. James R.Sowers. Diabetes and vascular disease. // *Hypertension.* 2013; 61(5): 943-947.

162. Janice P. Lea, Susanne B. Nicholas. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. // Journal of the National Medical Association. 2002; 94(8): 7S-15S.
163. Jeong-Ah Shin, Jin-Hee Lee, Sun-Young Lim et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. // Journal Diabetes Investig. 2013; 4(4): 334-343.
164. Juan J Chillaron, Juana A Flores-Le Roux, David Benaiges et al. Subclinical cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: to screen or not to screen. // World J Clin Cases. 2014; 2(9): 415-421.
165. Jung Hee Kim, Dae Jung Kim, HakChul Jang et al. Epidemiology of micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes in Korea. // Diabetes Metabolic Journal. 2011; 35(6): 571-577.
166. K. Umamahesh, A. Vigneswari, G. Surya Thejaswi et al. Incidence of cardiovascular diseases and associated risk factors among subjects with type 2 diabetes- an 11-year follow up study. // Indian Heart Journal. 2014; 66(1): 5-10.
167. Katia Lopez-Revuelta, Angel A. Mendez Abreu, Carmen Gerrero-Marquez et al. Diabetic Nephropathy without diabetes. // Journal of clinical medicine. 2015; 4(7): 1403-1427.
168. Kentaro Tanaka, Shigeko Hara, Masakazu Hattori et al. Role of elevated serum uric acid levels at the onset of overt nephropathy in the risk for renal function decline in patients with type 2 diabetes. // J Diabetes Investig. 2015; 6 (1): 98-104.
169. M. Rahman, RK Simmons, Sa Hennings et al. Effect of screening for type 2 diabetes on population-level self-rated health outcomes and measures of cardiovascular risk: 130-year follow-up of the Ely cohort. // Diabetic Medicine. 2012; 29(7): 886-892.
170. Manuel A Gomez-Marcos, Jose I Recio-Rodriguez, Maria C Patino-Alonco et al. Yearly evolution of organ damage markers in diabetes or

- metabolic syndrome: data from the LOD-DIABETES study / *CardiovascularDiabetol.* 2011; 10: 90. PMID: PMC3214163.
171. Margaret Sinnott, Brendan T.Kinsley, AbaigealD.Jacson. Fasting plasma glucose as initial screening for diabetes and prediabetes in Irish adults: the diabetes mellitus and vascular health initiative (DMVhi).// *PLoS One.*2015;10(4):e0122704.
172. Martin Reriani, EugeniaRaichlin, Abhram Prasad et al. Long Term Administration of Endothelin Receptor Antagonist Improves Coronary Endothelial Function in Patients with Early Atherosclerosis /*Circulation.* 2010; 122(10): 958-966.
173. MashuduMudau, Amanda Genis, Amanda Lochner et al. Endotelialdysfuntion:the early predictor of atherosclerosis / *Cardiovasc.j Afr.*2012: 23(4): 222-231.
174. Michelle Greiver, BabakAliarzadeh, Rahim Moineddin. Diabetes screening with haemoglobin A1c prior to a change in guideline recommendations: prevalence and patient characteristics.// *BMC FamPract.* 2011;12:91.
175. Michelle Greiver, BabakAliarzadeh, Rahim Moineddin. Diabetes screening with hemoglobin A1c prior to a change in guideline recommendations: prevalence and patient characteristics./ *BMC Fam Pract.*2011; 12:91. PMID: PMC3176161.
176. MinehiroKitada, KeizoKanasaki, Daisuke Koya. Clinical therapeutic strategies for early stage of diabetic kidney disease.// *World J diabetes.* 2014;5(3):342-356.
177. NazmusSaquib, Juliann Saquib, Tahmeed Ahmed et al. Cardiovascular diseases and Type 2 Diabetes in Bangladesh: A systematic review and meta-analysis of studies between 1995 and 2010 / *BMC Public Health.*2012; 12: 434. PMID: PMC3487781.
178. Paul Park, Rebecca K Simmons, A Toby Prevost et al. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased

- short-term anxiety: A randomized controlled trial in British general practice. / *BMC Public Health*. 2008; 8: 350. PMID: PMC2567326.
179. Peter C. Grayson, Seo Young Kim, Michael La Valley et al. Hyperuricemia and Incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. / *Arthritis Care Res*. 2011. 63 (1): 102-110.
180. Peter C.Grayson, Seo Young Kim, Michael La Valley. Hyperuricemia and Incident Hypertension: a systematic review and meta-analysis. // *Arthritis Care Res*. 2011; 63(1): 102-110.
181. Peter M.Nilson. target blood pressure in diabetes patients with hypertension- What is the accumulated evidence in 2011? // *J ZheliangUnivSci B*. 2011;12(6): 611-623.
182. Ping-Ting Yang, Hong Yuan, Ya-Qin Wang et al. Correlations between brachial endothelial function and cardiovascular risk factors: a survey of 2,511 Chinese subjects.// *JurnalThorac Disease*.2014;6(10):1441-1451.
183. RagnarPalsson, Uptal D. Patel. Cardiovascular Complication of Diabetic kidney disease. / *Ady Chronic Kidney Dis*. 2014. 21(3): 273-280.
184. Rebecca Hanratty, Michel Chonchol, Edward P. Havranek et al. Relationship between blood pressure and incident Chronic Kidney Disease in Hypertensive Patients / *Clin J Am Soc Nephrol*.2011; 6(11): 2605-2611.
185. Richard J. Jonson, Takahiko Nakagawa, L.Gabriela Sanchez-Lozada et al. Sugar, Uric Acid, and the etiology of diabetes and obesity.// *Diabetes*. 2013; 62 (10): 3307-3315.
186. Richard J.Jonson, Takahiko Nakagawa, L.GabrielaSanches-Lozada et al. Sugar, Uric Acid, and the etiology of diabetes and obesity. // *Diabetes*. 2013; 62(10): 3307-3315.
187. RumezyaKazancioglu. Risk factors for chronic kidney disease: an update.// *kidney International Supplements*. 2013;3(4): 368-371.

188. Sameer Ansar, Juraj Koska, Peter D Reaven. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins / *cardiovascDiabetol*. 2011; 10: 61. PMID: PMC3184260.
189. Samira Alsenany, Amer Al Saif. Incidence of diabetes mellitus type 2 complications among Saudi adult patients at primary health care center. // *Journal Phys Therapy Science*. 2015; 27(6): 1727-1730.
190. Sandeep Vijan, Deryth L Stevens, William H Herman et al. Screening, Prevention, Counseling and treatment for the complications of type 2 diabetes mellitus. // *J Gen Intern Med*. 1997; 12(9): 567-580.
191. Sanjoy K Paul, Kerenaftali Klein, Brian L Thorsted et al. Delay in treatment intensification increases the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes / *Cardiovasc. Diabetol*. 2015; 14: 100. PMID: PMC4528846.
192. Seyed Bahman Ghaderian, Fatemeh Hayati, Shokouh Shayanpour et al. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. // *Journal Renal Injury Prevention*. 2015; 4(2): 28-33.
193. Shuzo Takayama, Ryuichi Kawamoto, Tomo Kusunoki, Masanori Abe. Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. // *CardiovascularDiabetology*. 2012; 11: 2. Doi: 10.1186/1475-2840-11-2.
194. Standards of medical care in diabetes-2012. // *Diabetes Care*. 2012; 35(suppl 1): S11-S63. Doi: 10.2337/dc12-s011.
195. Stephanie Toth-Manikowski, Mohamed G. Atta. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic Targets. // *Journal Diabetes Research*. 2015; 2015: 697010. Doi: 10.1155/2015/697010.
196. Temesgen Fiseha. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. / *Biomark Res*. 2015; 3: 16. PMID: PMS4491239
197. The management of health, safety and welfare issues for 10. NHS by Department of Health. – London, 2003. – P. 13 15, 54–72, 111–125.].

198. Unjin Shim, Heiejin Lee, Jee-Young Oh. Sleep disorder and cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. // Korean J Intern Med. 2011; 26(3): 277-284.
199. VirndraC.Patil, HarshaV.Patil, Kuldeep B. Shah et al.// Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function.// Journal Cardiovasc Dis Res. 2011; 2(4): 213-222.
200. Waleed M Sweileh, Ansam F Sawaiha, Saed H Zyoud et al. Prevalence of reduced renal function among diabetic hypertensive patients. // International Journal of physiology, pathophysiology and pharmacology. 2009; 1(1): 41-47.
201. WorkuAbebe, Mahmood Mozaffari. Endotelial dysfunction in diabetes: potential application of circulating marcrcs as advanced diagnostic and prognostic tools. // The EPMA Journal. 2010; 1(1): 32-45.
202. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34(28): 2159-2219. Doi: 10.1093/eurheartj/eht 151.
203. Celermajer D.S., et al Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. // The Lancet 1992; 340: 1111-5.

