

Функциональное состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова, Т.Е. Савчук

Тюменский кардиологический центр – филиал ГУ НИИ кардиологии Томского НЦ СО РАМН. Тюмень, Россия

Microcirculatory function in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome and diabetes mellitus

A.P. Vasilyev, N.N. Streltsova, M.A. Sekisova, T.E. Savchuk

Tumen Cardiology Center, Research Institute of Cardiology Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tumen, Russia

Цель. Изучить особенности функционального состояния микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ), а так же у пациентов с сочетанием АГ и метаболического синдрома (МС) без сахарного диабета 2 типа (СД-2) и с СД-2.

Материал и методы. Обследованы 96 больных АГ I-II степеней и 26 практически здоровых лиц. Больные были разделены на 3 группы: I – без клинико-лабораторных признаков МС и СД-2, II – с признаками МС и III – с МС и СД-2. Всем исследуемым определялся липидный спектр крови. МЦ кожи предплечья исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. Сочетание АГ с признаками МС и развитие СД-2 сопровождалось прогрессивным ухудшением показателей МЦ, характеризующимся нарастанием вазоконстрикции, увеличением роли пассивных механизмов регуляции тонуса микрососудистого русла, снижением продуктивности кровотока в результате усиления его шунтирования в обход капиллярного русла, ограничением резервных возможностей тканевой перфузии, преобладанием застойно-статических явлений в микрососудистом бассейне.

Заключение. Изучение МЦ в клинической практике современными методами дает возможность получить дополнительную объективную информацию о тяжести заболевания и его возможном прогнозе, что особенно актуально у больных с МС и СД-2.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, микроциркуляция.

Aim. To assess microcirculatory (MC) function in patients with arterial hypertension (AH), AH and metabolic syndrome (MS), AH, MS and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. In total, 96 patients with Stage I-II AH and 26 healthy individuals were examined. All patients were divided into three groups: Group I (no clinical or laboratory evidence for MS and DM-2), Group II (MS), Group III (MS and DM-2). In all participants, lipid profile and forearm skin MC (laser Doppler flowmetry method) were assessed.

Results. Combination of AH and MS or DM-2 was associated with progressive MC deterioration (increased vasoconstriction, activated passive mechanisms of MC tonus regulation, reduced blood flow effectiveness due to non-capillary bypass, decreased tissue perfusion reserve, prevalent congestive and static MC types).

Conclusion. Modern methods of MC assessment in clinical practice provide additional objective information about disease severity and prognosis, which is especially important for patients with MS and DM-2.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, microcirculation.

Пристальное внимание исследователей к метаболическому синдрому (МС), наблюдающееся в последние годы, объясняется тем, что, с одной стороны, наличие его ассоциируется с многократным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности, с другой, высокой и прогрессивно увеличивающейся распространенностью этого состояния [1,2]. В основе комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска (ФР) развития ССЗ, лежит инсулинорезистентность (ИР) тканей. Сопутствующая ей гиперинсулинемия (ГИ), являясь компенсаторной, одновременно способствует возникновению и развитию разнообразных метаболических, гемодинамических и органических нарушений.

Несмотря на то, что данные о характере связи между ИР и артериальной гипертензией (АГ) весьма противоречивы, не вызывает сомнения, что ГИ является одним из ФР развития АГ [3,4]. Доказано, что сочетание МС и АГ в 2–3 раза увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов [1,5]. Чрезвычайно актуальной является проблема сочетания АГ и сахарного диабета 2 типа (СД-2), особенно на фоне МС [6].

Длительное, многофакторное, патогенное воздействие на сосудистую стенку взаимосвязанными и взаимообусловленными компонентами МС: ГИ, гипертриглицеридемия (ГТГ), гипергликемия, эндотелиальная дисфункция (ЭД), реологических свойств крови, фибринолиза, активизация симпатoadреналовой системы, на фоне измененного сосудистого русла, вызванного АГ, может приводить к выраженным морфофункциональным нарушениям сосудистой системы. Прежде всего, эти изменения касаются микрогемодикуляции – функционально наиболее сложного и биологически важного объекта.

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей функционального состояния микроциркуляции (МЦ) у больных АГ, а также у пациентов с сочетанием АГ и МС при наличии и отсутствии СД.

Материал и методы

В исследование включены 96 больных АГ I-II степеней (ст.) в возрасте 37–70 лет, из которых были сформированы 3 группы. В I группу (n=27) вошли пациенты без клинико-лабораторных признаков МС и СД, средний возраст 54,4±2,1 года. II группу (n=46) составили больные с сопутствующим МС, средний возраст 54,8±1,2 года. Диагностика МС основывалась на критериях национального института здоровья США – АТР III (Adult Treatment Panel III): окружность талии > 89 см для женщин и > 101 для мужчин; уровень триглицеридов (ТГ) в крови > 1,69 ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой

плотности (ХС ЛВП) < 1,29 ммоль/л для женщин и < 1,04 ммоль/л для мужчин; систолическое артериальное давление (САД) > 135 мм рт.ст. и/или диастолическое (ДАД) > 85 мм рт.ст.; уровень глюкозы в крови натощак > 6,1 ммоль/л. Диагноз МС устанавливали при наличии 3 и более указанных признаков [7]. В III группу (n=26) включены пациенты с сочетанием МС и СД в стадии компенсации или субкомпенсации на фоне диеты и приема сахароснижающих препаратов, средний возраст 56,7±1,8 лет. Группы больных были сопоставимы по возрастному-половому составу, степени и продолжительности клинических проявлений АГ.

Всем больным исследовали липидный спектр крови с определением общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ТГ.

Группу контроля (ГК) (n= 26) составили практически здоровые лица без проявления МС, лабораторных признаков нарушения углеводного обмена и с нормальными показателями АД, средний возраст 36,6±2,9 года.

МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на отечественно аппарате “ЛАКК-02” (НПП “ЛАЗМА”). Исследование проводили в положении лежа на спине. Датчик прибора устанавливали на поверхности кожи дистальной трети левого предплечья. Исследование продолжалось не менее 30 мин, что позволяло зарегистрировать низкочастотные осцилляции, отражающие эндотелиальную функцию микрососудов.

При исследовании оценивали следующие показатели. Показатель МЦ (ПМ), измеряемый в условных перфузионных единицах. Среднеквадратичное отклонение (СКО) колебаний перфузии – характеризующее модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Повышение СКО может быть обусловлено более интенсивным функционированием механизмов активного контроля МЦ. Амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии вычисляли с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения. Анализ частотных составляющих ЛДФ-граммы проводили методом вейвлет-преобразования, т. к. по существующему мнению оно наилучшим образом выявляет периодичность коротких и длительных процессов [8]. В различных частотных диапазонах оценивали амплитудные параметры, отражающие эндотелиальную (Аэ), нейрогенную (Ан), миогенную (Ам) активность микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Расчетным путем определяли миогенный тонус (МТ) и показатель шунтирования (ПШ). В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК), максимальную перфузию ткани в условиях реактивной гиперемии (ПМ_{max}). По результатам исследования РКК и ПМ распределяли пациентов по гемодинамическим типам МЦ (ГТМ) с выделением нормального, гиперемического, спастического и застойно-стазического вариантов [9]. Все исследования были выполнены после отмены антигипертензивных препаратов в течение 2 суток.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ “Statistika 6.0” и “Excel”. Для средних величин приведены значения средней арифметической (М) и средней ошибки среднего квадратичного отклонения (m). Для оценки статистической достоверности различий средних величин применяли метод Стьюдента. Различия считали достоверным при p<0,05.

Клинико-биохимические показатели исследуемых групп (M±m)

Показатели	Здоровые (n=26) ГК	Больные		
		I группа АГ (n=27)	II группа АГ+МС (n=46)	III группа АГ+МС+СД (n=26)
САД, мм рт.ст.	117,4±1,5 [*]	140,8±3,2	140,5±2,17	145,7±4,25
ДАД, мм рт.ст.	76,5±1,1 [*]	90,8±1,6	92,7±1,45	92,8±2,32
Глюкоза, ммоль/л	5,32±0,15 [*]	5,38±0,13 [*]	5,68±0,10 [*]	8,34±0,61 [#]
ОХС, ммоль/л	4,7±0,22 [*]	5,57±0,21 [*]	6,1±0,14 [#]	6,9±0,32 [#]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,22±0,09 [*]	1,16±0,03 [*]	1,05±0,02 [#]	1,04±0,05 [#]
ХС ЛНП, ммоль/л	1,32±0,17 [*]	3,71±0,13	2,38±0,12	3,09±0,61
ТГ, ммоль/л	1,32±0,17 [*]	1,37±0,13 [*]	2,38±0,12 [#]	3,09±0,61 [#]
Мужчины/женщины, %	80,7/19,3	74,1/25,9	65,4/34,6	71,4/28,6

Примечание: * – достоверность различия показателей по сравнению с III группой больных; # – достоверность различия показателей по сравнению с I группой больных.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы больных не отличались по уровню средних значений АД. Во II и особенно III группе содержание ОХС в крови достоверно превышало таковое в I группе пациентов на 9,5 % и 23,9 % соответственно. ГТГ и снижение уровня ХС ЛВП у контингента исследуемых соответствовали условиям отбора для проведения исследования (таблица 1).

Амплитудно-частотные характеристики ЛДФ у больных I группы, отражающие активные механизмы регуляции микрогемодинамики – эндотелиальные, нейрогенные, миогенные, в состоянии физиологического покоя, не отличались от таковых в ГК. В то же время МТ микрососудов и прекапиллярных сфинктеров у них был достоверно выше, составив 2,79±0,21 ед. vs 2,3±0,09 ед. в ГК (p<0,05). Идентичные ПМ по сравнению со ГК в данном случае, по-видимому, обеспечивались компенсаторной активизацией пассивных механизмов МЦ – Ад и Ас. Амплитуда колебаний ЛДФ в данных частотных диапазонах составила у больных АГ 0,11±0,012 и 0,17±0,02 перф.ед. vs 0,07±0,007 и 0,11±0,01 перф.ед. в ГК, соответственно (p<0,01) (таблица 2).

Проба с окклюзией выявила снижение у пациентов I группы РКК на 16,7 % и ПМ_{max} на 16,8 % по сравнению с ГК (p<0,01). Данный факт свидетельствует о том, что у пациентов с I-II ст. АГ существенно снижены резервы, обеспечивающие увеличение капиллярного кровотока. Подобные изменения на уровне МЦ могут возникать в результате rareфикации – уменьшения числа микрососудов, потенциально способных к активному функционированию, и ЭД с ограничением синтеза эндотелий-зависимого релаксирующего фактора [8].

Структура ГТМ характеризовалась меньшей частотой распространения нормального типа (15 % vs 52 % в ГК). При этом значительно чаще регистрировали гиперемический (35 % vs 20 %) и застойно-стазический (23 % vs 8 %) типы.

Таким образом, полученные данные в целом соответствовали результатам ранее проведенных исследований МЦ у больных АГ I-II ст. [9] и характеризовались преобладанием преимущественно спастических реакций микрососудов и функциональным разрежением микрососудистого русла.

У больных АГ в сочетании с МС (II группа) отмечено достоверное снижение интегрального ПМ на 13 % по сравнению с ГК. Более низкие значения ПМ сопровождалось достоверным уменьшением амплитуды флуксуций в эндотелиальном и миогенном частотных диапазонах на 18,8 % и 23,5 % соответственно, по сравнению с ГК и на 23,5 % и 18,7 % соответственно, по сравнению с I группой пациентов. У больных АГ с МС зарегистрирован также рост МТ прекапиллярных сфинктеров на 20 % (p<0,01).

В нейрогенном спектре наблюдалась лишь тенденция к снижению вазомоций; изменение показателей не достигли статистической значимости. Снижение микрососудистой гемодинамики отчасти компенсировалось пассивными механизмами ее регуляции, что находит отражение в увеличении Ас по сравнению с ГК на 36,4 % (p<0,01).

При сравнительно умеренном ограничении притока крови (отсутствие негативного нейрогенного влияния, контролирующего артериальный тонус и повышение вклада сердечного ритма), увеличение тонуса прекапиллярных сфинктеров создает условия для раскрытия артериоло-венулярных анастомозов. Данный тезис подтверждается ростом ПШ у пациентов с МС на 25 % – 1,25±0,05 ед. vs 1,0±0,07 ед. в ГК; (p<0,01). Следовательно, даже сниженный базальный кровоток у них отличается еще более низкой продуктивностью, т. к. значительная его часть осуществляется в обход нутритивного русла.

Проба с окклюзией продемонстрировала снижение по сравнению с установленной нормой кровенаполнения микрососудов в условиях реактивной гиперемии на 12,4 % (p<0,001). Факт ограничения

Таблица 2

Основные параметры МЦ у здоровых лиц и у больных АГ в исследуемых группах (M±m)

Группы	ПМ, перф.ед.	СКО, перф.ед.	Аэ, перф.ед.	Ан, перф.ед.	Ам, перф.ед.	Ад, перф.ед.	Ас, перф.ед.	МТ, ед.	ПШ, ед.	РКК, %	ПМ _{max} , перф.ед.
Здоровые (ГК)	6,00±0,23	0,37±0,02	0,16±0,01	0,16±0,01	0,17±0,02	0,07±0,007	0,11±0,01	2,3±0,09	1,0±0,09	259,8±9,1	15,5±0,7
Больные I группа (АГ)	5,52±0,2	0,35±0,03	0,17±0,016	0,17±0,011	0,16±0,01	V 0,11±0,012	V 0,17±0,02	V 2,79±0,21	1,16±0,08	V 216,3±7,47	V 12,9±0,7
Больные II группа (АГ+МС)	V 5,22±0,12	V 0,31±0,02	*V 0,13±0,01	0,14±0,011	*V 0,13±0,008	V 0,097±0,008	V 0,15±0,01	V 2,76±0,15	V 1,25±0,05	V 227,6±5,67	V 11,7±0,35
Больные III группа (АГ+МС+СД)	# 6,1±0,22	V 0,30±0,03	*V 0,13±0,01	0,16±0,01	#*V 0,1±0,01	V 0,093±0,007	#V 0,21±0,229	#*V 3,62±0,33	#*V 1,64±0,14	#*V 173,2±10,2	#*V 9,3±0,75

Примечание: V – достоверность различия показателей по сравнению с ГК; * – достоверность различия показателей по сравнению с I группой больных; # – достоверность различия показателей по сравнению со II группой больных.

резерва микрососудистой гемоперфузии подтверждается достоверным снижением показателя ПМ_{max}, который у пациентов с МС составил 11,7±0,35 перф.ед. vs 15,5±0,7 перф.ед. в ГК и 12,9±0,7 перф.ед. у больных I группы (таблица 2).

Анализ ГТМ у больных II группы выявил еще более низкую частоту распространения нормального типа (9 %) и примерно равномерную частоту регистрации гиперемического (33 %), спастического (26 %) и застойно-стазического (32 %) ГТМ. Обращает внимание тот факт, что рост числа больных с застойно-стазическим ГТМ – функционально наиболее неблагоприятной формой микрогемоциркуляции [9], происходит за счет сокращения количества лиц с нормальным ГТМ (рисунок 1).

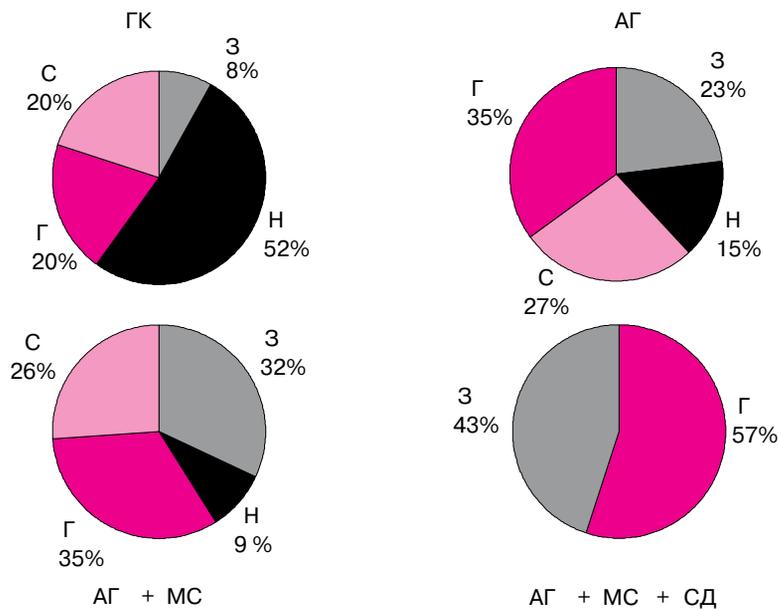
Таким образом, МС, сопровождающий АГ, оказывает выраженное негативное влияние на состояние МЦ, которая характеризуется уменьшением ПМ, снижением ее продуктивности и ограничением резервов микрососудистого кровотока, что, по-видимому, связано с комплексом взаимосвязанных и взаимообусловленных патогенетических процессов, свойственных МС более выраженными явлениями ЭД с нарушением метаболизма.

ГИ, по мнению некоторых авторов, сопровождается повышенной активностью симпатической нервной системы и связанной с этим вазоконстрикцией [10,11]. Кроме того, избыток инсулина в крови увеличивает концентрации как Na⁺, так и Са⁺ в миоцитах кровеносных сосудов, повышая чувствительность гладкомышечных клеток (ГМК) к прессорному действию норадреналина и ангиотензина, и росту сосудистого сопротивления [12]. В настоящее время является неоспоримым факт сочетания МС с ЭД и нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов. Установлена тесная связь между нарушением липидного обмена, свойственного МС, и выраженностью гемореологических сдвигов: повышение вязкости плазмы, формирование внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови, снижение степени деформируемости

эритроцитов, с развитием стаза и застоя в микрососудистом русле [13].

Известно, что инсулин является мощным фактором, стимулирующим клеточный рост и клеточную пролиферацию [14]. Это может способствовать развитию гипертрофии стенок артериол, суживая их внутренний диаметр, и приводить к снижению плотности микрососудов.

В III группе больных, у которых АГ сочеталось с МС и СД, были обнаружены еще более грубые изменения. Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в микрососудах показал снижение их амплитуды в диапазоне Аэ, соответствующее уровню показателей во II группе больных. Выявлено также еще более выраженное снижение показателя Ам, которое составило 0,1±0,001 перф.ед. vs 0,16±0,01 перф.ед. в I группе пациентов (p<0,001) и 0,13±0,008 перф.ед. во II группе (p<0,05). При этом амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне соответствовала уровню показателей ГК. Данный факт, по-видимому, связан с периферической аутосимпатэктомией, патогенетически обусловленной СД, и утратой нейрогенного контроля артериолярной вазоконстрикции [15]. Нейропатия в сочетании с ЭД капилляров во многом обуславливает развитие микроангиопатии [16,17]. Увеличение МТ, определяющего состояние прекапиллярных сфинктеров, до 3,62±0,33 ед. vs 2,3±0,09 ед. в ГК (+57,4 %, p<0,001) и 2,76±0,15 ед. во II группе больных (+31,2 %, p<0,05) приводит к еще большей активизации пассивных механизмов модуляции тканевого кровотока, прежде всего пульсовых волн. Это наглядно демонстрирует увеличение показателя Ас на 91 % по сравнению с ГК (p<0,001) и на 40 % по сравнению со II группой больных (p<0,05). Избыточный артериолярный приток крови в данном случае сопровождается увеличением кровотока через артериоло-веноулярные шунты в обход капиллярного русла. У больных III группы ПШ достоверно превысил таковой в ГК на 64 %, на 41,4 % в I группе и во II группе на 31,2 %.



Примечание: Н - нормальный; Г - гиперемический; С - спастический; З - застойно-стазический ГТМ.

Рис. 1 ГТМ у различных групп пациентов.

Своеобразием изменений в структуре механизмов регуляции микрососудистого русла у больных СД объясняются сравнительно высокие (соответствующие уровню ГК) значения ПМ. Увеличение ПМ в данном случае обусловлено возросшим кровотоком через артериоловеноулярные шунты и венозным полнокровием микрососудистого русла.

Окклюзионная проба выявила еще более выраженное снижение РКК. Показатель РКК у пациентов с СД составил $173,2 \pm 10,2\%$, что достоверно ниже РКК в ГК (на 33,3%) и у больных I и II групп – на 19,9% и 23,9% соответственно. Примерно на такую же величину оказался сниженным $ПМ_{max}$ (таблица 2).

Структура ГТМ у пациентов III группы представлена лишь двумя типами: застойно-стазическим – 43% и гиперемическим – 57%. Это обстоятельство можно объяснить особенностями МЦ: увеличением тонуса прекапиллярных сфинктеров, интенсификацией шунтового кровотока и ростом венозного застоя, создающими условия для внутрисосудистых нарушений, на фоне еще более выраженных явлений rareфикации органической природы вследствие микроваскулярного склерозирования [18].

Таким образом, у больных АГ с МС и СД наблюдались более выраженные изменения показателей МЦ, характеризующиеся нарастанием вазоконстрикции, увеличением роли пассивных механизмов регуляции микрососудистого тонуса, снижением продуктивности кровотока в результате усиления его шунтирования в обход капиллярного русла, ограничением резервных возможностей тканевой перфузии, преобладанием застойно-стазических явлений в микрососудистом бассейне. Дополнительной иллюстрацией к сказанному

является факт прогрессивного снижения показателя СКО с $0,37 \pm 0,02$ преф.ед. у здоровых лиц до $0,3 \pm 0,03$ преф.ед. в группе больных СД, свидетельствующий о нарастающей депрессии вазомоторной активности на уровне МЦ (таблица 2).

Стабильная гипергликемия на фоне МС приводит к еще более выраженной ЭД и росту МТ прекапиллярных сфинктеров. Последнее подтверждается наличием отрицательной корреляции между гликированным гемоглобином и миогенной активностью вазомоторов [19]. Диабетическая микроангиопатия структурно проявляется нарастанием в сосудистой стенке гликокаликса, пролиферацией ГМК, появлением белковых депозитов и периваскулярного фиброза [20]. Это приводит к прогрессированию органической rareфикации, росту периферического сосудистого сопротивления и ограничению резервной мощности нутритивного кровотока.

Заключение

Длительное патогенное воздействие на сосудистую стенку гипергликемии, ГИ, гиперлипидемии, гиперсимпатикотонии и активации ренин-ангиотензиновой системы неизбежно приводит к выраженным негативным морфо-функциональным изменениям МЦ. В многочисленных работах убедительно показано, что нарушения МЦ являются важнейшим патогенетическим механизмом развития ишемии тканей [20–23]. В исследованиях DEBATE I (Doppler End Points Ballon Angioplasty Trial Europe), DEBATE II и DESTINI (Doppler End Points Stenting International Investigation) [24,25] на большом клиническом материале было продемонстрировано, что даже при оптимальных ангиографических результатах пластики коронарных артерий (КА)

степень сохраняющихся нарушений МЦ остается ключевым звеном, определяющим клиническое состояние больных и их долговременный прогноз. Выраженные нарушения коронарного резерва сохраняются после адекватной ангиопластики у 21–31 % больных ИБС.

Исследования, проведенные в ЭНЦ РАМН, показали, что у 31 % больных СД ишемия миокарда при нагрузке возникает на фоне ангиографически не измененных КА [26].

Таким образом, важное биологическое значение терминального сосудистого русла дает основание полагать, что его функциональное состояние в значительной мере определяет тяжесть клини-

ческого состояния и прогноз ССЗ. Выраженные изменения на уровне МЦ в значительной мере могут представлять собой материальный субстрат, позволяющий отнести пациентов с МС и СД в группу высокого и очень высокого риска. Не вызывает сомнения, что изучение МЦ в клинической практике даст возможность не только получить дополнительную объективную информацию о тяжести заболевания, его возможном прогнозе, но и определить тактику лечения, а также обеспечить контроль в процессе его проведения. Подобная информация особенно актуальна у больных СД, которые составляют 25–30 % больных ИБС.

Литература

1. Isomaa B, Almoton P, Iuonu I, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–9.
2. Ford IS, Gilas WN, Diotz WN. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults tidings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356–9.
3. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромботического потенциала. *Кардиология* 2000; 2: 83–9.
4. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. *РМЖ* 2002; 11: 486–91.
5. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes. *J Diabet Complicat* 2000; 14: 108–15.
6. Strocchi E. Hypertension and diabetes: prevalence and therapeutic challenges. *J Hypertens* 2001; 19(2): 227.
7. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 5–20.
8. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под ред. А.И. Курпаткина, В.В. Сидоренко: Рук-во для врачей. Москва, ОАО Изд-во “Медицина” 2005.
9. Микроциркуляция в кардиологии. Подред. В.И. Маколкина Москва 2004.
10. Julius S, Gudrabrandsson T, Jamerson K, et al. The interconnection between sympathetics, microcirculation, and insulin resistance in hypertension. *Blood Pressure* 1992; 1: 9–19.
11. Modan M, Halkin H. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as a links for obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14: 470–87.
12. Doria A, Fioretto P, Avogaro A, et al. Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Am J Physiol* 1991; 261: 684–91.
13. Cicha I, Suzuki Y, Tateishi N, et al. Enhancement of red blood cell aggregation by plasma triglycerides. *Clin Hemorheol Microcircul* 2000; 24(4): 247–55.
14. Pfeifle B, Ditschuneit H. Effect of insulin on groth of cultured human arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 1981; 20: 155–8.
15. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Трошкина Е.А. Использование лазерного доплеровского расходомера в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий. *Метод флоумет* 1997; 29–34.
16. Манухина Е.Б., Малышев И.И., Архипенко И.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите. *Вестник РАМН* 2000; 4: 16–21.
17. Zimny S, Dessel F, Ehren M. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk. *Diabetes Care* 2001; 24: 1810–4.
18. Балаболкин М.И. *Диабетология*. Москва “Медицина” 2000.
19. Лобанкова Л.А., Котовская Ю.В., Мильто А.С. и др. Особенности структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Артер гиперт* 2005; 3: 177–81.
20. Kollros PR, Konkle BA. Microvascular disease in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Risk* 1997; 46: 70–5.
21. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1487–95.
22. Kemp HK. Syndrome-X revisited. *JACC* 1991; 17: 507–8.
23. Rosenson RS. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction. *Eur Heart J* 2003; 24: 1993–4.
24. Albertal M, Regar E, Van Langenhove G, et al. On behalf of the DEBATE investigators. Flow velocity and predictors of suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J* 2002; 23: 133–8.
25. Nishida T, Di Mario C, Kern MJ, et al. Impact of final coronary flow velocity reserve on late outcome following stent implantation. *Eur Heart J* 2002; 23: 331–40.
26. Александров А.А., Чукаева И.И. Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии. *РФК* 2007; 1: 48–54.

Поступила 19/02–2008