

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОРОЛЕВ АНДРЕЙ ИГОРЕВИЧ

**Структурно-функциональное состояние различных звеньев
микроциркуляторного русла у мужчин трудоспособного возраста
с артериальной гипертензией низкого и умеренного
сердечно-сосудистого риска**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Микроциркуляторное русло.....	12
1.2. Структурно-функциональная характеристика микроциркуляторного русла (МЦР) кожи	15
1.2.1. Структурная организация микроциркуляторного русла кожи	15
1.2.2. Механизмы регуляции микроциркуляторного кровотока кожи	16
1.3. Методы исследования структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи	18
1.3.1. Компьютерная видеокапилляроскопия.....	19
1.3.2. Лазерная доплеровская флоуметрия	20
1.3.3. Фотоплетизмография	24
1.4. Структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)	25
1.4.1. Изменения МЦР у пациентов с АГ по данным видеокапилляроскопии	26
1.4.2. Изменения МЦР у пациентов с АГ по данным лазерной доплеровской флоуметрии	29
1.4.3. Изменения МЦР у пациентов с АГ по данным фотоплетизмографии.....	36
1.5. Заключение	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	44
2.1. Дизайн исследования	44
2.2. Первый этап скрининга	45
2.2.1. Измерение офисного артериального давления.....	45
2.2.2. Антропометрические методы.....	45
2.2.3. Электрокардиография.....	45
2.3. Второй этап скрининга	47
2.3.1. Ультразвуковое исследование сердца.....	47
2.3.2. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий	49
2.3.3. Объемная сфигмография	49
2.3.4. Лабораторные методы исследования	50
2.4. Основной этап исследования	53
2.4.1. Компьютерная видеокапилляроскопия.....	53
2.4.2. Лазерная доплеровская флоуметрия	55
2.4.3. Фотоплетизмография	59
2.4.4. Суточное мониторирование артериального давления	60
2.5. Методы статистической обработки данных	61

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
3.1. Клиническая характеристика испытуемых	62
3.2. Клиническая характеристика испытуемых после проведения псевдорандомизации.....	66
3.3. Изучение структурно-функционального состояния капиллярного русла кожи методом видеокапилляроскопии (ВКС) у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.....	72
3.4. Изучение функционального состояния резистивных микрососудов в коже в покое методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	73
3.4.1. Показатели базального микрокровотока в коже пальца по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	73
3.4.2. Показатели базального микрокровотока в коже предплечья по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	74
3.5. Изучение констрикторной активности и дилататорного резерва микрососудов в коже по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.....	75
3.5.1. Изучение констрикторной активности и дилататорного резерва микрососудов в коже пальца по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.....	75
3.5.2. Изучение констрикторной активности и дилататорного резерва микрососудов в коже предплечья по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.....	75
3.6. Изучение функционального состояния резистивных микрососудов в коже второго пальца кисти по данным фотоплетизмографии (ФПГ) у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	76
3.7. Изучение корреляционных связей структурно-функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	76
3.7.1. Изучение корреляционных связей структурно-функционального состояния капиллярного русла по данным ВКС с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	77
3.7.2. Изучение корреляционных связей показателей базального микрокровотока в коже пальца по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	78

3.7.3. Изучение корреляционных связей констрикторной активности микрососудов в коже пальца при дыхательной пробе (ДП) по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	80
3.7.4. Изучение корреляционных связей дилататорной активности микрососудов в коже пальца при артериальной окклюзии (АО) по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	81
3.7.5. Изучение корреляционных связей показателей базального микрокровотока в коже предплечья по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	82
3.7.6. Изучение корреляционных связей констрикторной активности микрососудов в коже предплечья при ДП по данным ЛДФ с параметрами суточного профиля у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	84
3.7.7. Изучение корреляционных связей дилататорной активности микрососудов в коже предплечья при АО по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	85
3.7.8. Изучение корреляционных связей функционального состояния микрососудов в коже пальца по данным ФПГ с параметрами суточного профиля у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска	86
3.8. Многофакторный анализ влияния показателей ФПГ на наличие артериальной гипертензии	87
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

«Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространённым хроническим неинфекционным заболеванием человека и ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цереброваскулярных болезней (ЦВБ) и поражения почек» [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ-2 стандартизированная по возрасту распространенность АГ в Российской Федерации составила 44,2%, статистически значимо выше – среди мужчин, чем у женщин (49,1% против 39,9%, $p < 0,0005$), при этом в некоторых регионах распространенность АГ среди мужского населения достигает 52,8% [2]. По оценкам экспертов, к 2025 г. число лиц с АГ увеличится на 15–20%, достигнув 1,5 млрд. человек [3].

Несмотря на имеющиеся данные по исследованию причин и механизмов развития заболевания, патогенез эссенциальной АГ полностью не выяснен. Считается, что одной из гемодинамических основ повышения артериального давления (АД) является увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), особенно в системе резистивных сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), которое зависит от тонуса и диаметра просвета микрососудов [4–9], что связано с особенностями их структурно-функционального состояния [10–12]. Изменения морфофункционального состояния сосудов МЦР являются не только причиной повышения ОПСС, но и причиной ухудшения кровообращения тканей, что приводит к поражению органов-мишеней (ПОМ) при АГ [13–15].

До недавнего времени прижизненное изучение структурно-функционального состояния МЦР было ограничено по ряду технических причин, однако, в виду развития микроэлектроники и компьютерных технологий, в настоящее время ученым стал доступен целый ряд неинвазивных методов исследования МЦР. Ввиду своей доступности и возможности проведения различных фармакологических и функциональных тестов для оценки адаптивных возможностей микрососудов наиболее удобным объектом для исследования морфофункциональных характеристик МЦР является кожа. Сегодня из всех неинвазивных методов исследования МЦР кожи

наиболее часто применяются видеокапилляроскопия (ВКС), лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с амплитудно-частотным анализом колебаний тканевой перфузии и фотоплетизмография (ФПП). Дополняя друг друга, данные методы позволяют получать большой объем информации о морфофункциональных характеристиках различных звеньев МЦР кожи человека [16, 17].

К настоящему времени накоплены определенные данные о структурно-функциональном состоянии МЦР кожи в условиях АГ, изменения которого могут быть выявлены до клинической манифестации заболевания и прогрессируют по мере развития патологии при неудовлетворительном контроле уровня АД [18–21].

Однако большинство проведенных работ в данном направлении включают относительно небольшое количество пациентов с различной длительностью АГ (преимущественно на стадии структурных изменений в органах-мишенях) на фоне приема различных классов антигипертензивных препаратов (АГП), а работ по комплексному неинвазивному исследованию различных звеньев МЦР кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска (ССР) ранее не проводилось. Более того, остается не изученной взаимосвязь структурно-функционального состояния сосудов МЦР кожи с суточным профилем АД у данной категории пациентов.

Проведение одномоментного комплексного неинвазивного исследования по изучению особенностей структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР и выявление ассоциаций с параметрами суточного профиля АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР представляется актуальной исследовательской задачей.

Цель исследования

Изучить особенности морфофункционального состояния различных звеньев МЦР кожи и выявить ассоциации с параметрами суточного профиля АД у мужчин трудоспособного возраста с АГ низкого и умеренного ССР.

Задачи исследования

1. Оценить структурно-функциональное состояние капиллярного русла кожи методом компьютерной ВКС у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

2. Изучить функциональное состояние в покое, констрикторную активность и дилататорный резерв прекапиллярных артериол кожи методом ЛДФ с вейвлет-анализом у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

3. Определить функциональное состояние терминальных артерий и распределительных артериол кожи в покое методом ФПГ «на просвет» у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

4. Выявить корреляционную связь структурно-функционального состояния сосудов МЦР кожи с параметрами суточного профиля АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

5. Выявить морфофункциональные диагностические критерии, ассоциированные с наличием АГ, у мужчин с низким или умеренным ССР.

Научная новизна

Впервые выполнено одномоментное комплексное неинвазивное исследование различных звеньев МЦР кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Продемонстрировано отсутствие рарефикации капиллярного русла кожи, изменений функционального состояния в покое, дилататорной и констрикторной активности резистивных микрососудов кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Выявлено увеличение жесткости сосудистой стенки и повышение тонуса гладкомышечных клеток (ГМК) терминальных артерий и распределительных артериол кожи методом ФПГ «на просвет» у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Продемонстрирована корреляционная связь структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР кожи с суточным профилем АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Разработана многофакторная регрессионная модель для определения вероятности наличия АГ у мужчин с низким или умеренным ССР на основании комбинации следующих факторов: возраст ≥ 35 лет, $RI \geq 30,6\%$ и $SI \geq 7,9$ м/сек.

Теоретическая и практическая значимость

Важную клиническую и прогностическую значимость имеет определение морфофункционального состояния различных звеньев МЦР у пациентов с АГ, по-

сколькx нарушения микроциркуляции являются не только одним из патогенетических механизмов развития АГ, но и причиной ухудшения трофического обеспечения тканей, что приводит к ПОМ. В ходе проведенного исследования определено морфофункциональное состояние различных звеньев МЦР кожи и выявлены особенности функционального состояния терминальных артерий и распределительных артериол кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. На основании проведенного анализа выявлены корреляционные связи жесткости сосудистой стенки и тонуса ГМК резистивных сосудов кожи с суточным профилем АД у данной категории пациентов. Разработанная по результатам исследования многофакторная регрессионная модель, включающая в себя возраст ≥ 35 лет, $RI \geq 30,6\%$ и $SI \geq 7,9$ м/с, может быть использована для расчета вероятности наличия АГ у мужчин с низким или умеренным ССР и определения показаний к проведению дополнительных обследований с целью исключения или подтверждения данной патологии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Протокол исследования одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Набор пациентов проводился в рамках диспансерного наблюдения на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Всем пациентам выполнялись лабораторные анализы крови, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковые методы исследования сердца и магистральных артерий, неинвазивные методы исследования МЦР кожи, суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Используемая методология позволила провести объективную оценку структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР и уточнить взаимосвязь с параметрами суточного профиля АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, а также выявить морфофункциональные диагностические критерии, ассоциированные с наличием АГ у данной категории пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Методы ВКС и ЛДФ с вейвлет-анализом колебаний кровотока являются неинформативными для неинвазивного изучения структурно-функционального состояния МЦР кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

2. С целью неинвазивного изучения периферического кровотока у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР может быть использован метод ФПГ «на просвет», по результатам которого могут быть выявлены изменения функционального состояния терминальных артерий и распределительных артериол кожи в виде повышения сосудистой жесткости ($Alp75$) и тонуса ГМК (RI), а также увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (SI).

3. Выявленные корреляционные связи между функциональным состоянием терминальных артерий и распределительных артериол кожи по данным ФПГ «на просвет» и показателями АД по данным СМАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР позволяют предполагать значимый вклад увеличения сосудистой жесткости и тонуса ГМК данных сосудов в формирование ОПСС у данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается репрезентативностью выборки пациентов, применением современного диагностического медицинского оборудования, использованием общепризнанных корректных методов статического анализа.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, четко аргументированы и логически вытекают из анализа полученных результатов, соответствующих целям и задачам исследования.

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 22 декабря 2022 г., протокол № 61/1.

Основные результаты исследования доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Россия, г. Казань, 29 сентября – 01 октября 2020 г.), Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Россия, г. Москва, 08–10

октября 2020 г.), международной научной конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Россия, г. Москва, 25–27 мая 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Россия, г. Санкт-Петербург, 21–23 октября 2021 г.), национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность» (Россия, г. Москва, 10–11 декабря 2021 г.).

Личный вклад автора

Автором был самостоятельно выполнен поиск и анализ данных научной литературы по теме диссертационной работы, сформулированы основная цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Участие автора заключалось в наборе участников в исследование, подписании информированного согласия, выполнении всех инструментальных методов исследования, постановке СМАД и расшифровке его данных. Автором была самостоятельно сформирована электронная база данных, проведена статистическая обработка и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены научные публикации, тезисы и доклады по результатам исследования, написаны основные главы диссертационной работы.

Публикация материалов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, в том числе 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 5 тезисов в российских сборниках трудов научных конференций и конгрессов. Зарегистрирована 1 база данных для ЭВМ «Амбулаторный регистр пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией и прошедших комплексное исследование микроциркуляторного русла, магистральных сосудов и сердца» №2022622357 от 27.09.2022 года.

Сведения о внедрении результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех основных глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и использованной литературы. Список литературы включает 191 источник, из которых 153 зарубежных и 38 отечественных. Работа проиллюстрирована 26 таблицами и 10 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Микроциркуляторное русло

Термин «микроциркуляция» был впервые применен на конференции по ангиологии в 1954 г. (Гальвистон, США), где были рассмотрены вопросы физиологии и патофизиологии капиллярного кровообращения [22]. В современном понимании микроциркуляция рассматривается как совокупность процессов перемещения различных биологических жидкостей (кровь, лимфа, интерстициальная жидкость) на уровне тканей, сопровождающихся транспортом воды, газов и растворенных веществ между кровью и тканевой жидкостью [23].

В качестве материальной основы микроциркуляции рассматривается МЦР [23], структура которого, несмотря на органоспецифические особенности ангиоархитектоники, едина и представлена «структурно-функциональными единицами – модулями. Каждый модуль является изолированным многокомпонентным комплексом, состоящим из микрососудов кровеносной и лимфатической системы, нервных проводников, клеток органа, волокнистых образований и межклеточного склеивающего вещества» [24]. Однако именно микроциркуляции крови придается ведущее значение в обеспечении оптимальных режимов обмена веществ в органах и тканях [23].

Традиционно к звену кровообращения МЦР «относят сосуды диаметром менее 100 мкм» [25–28], но ряд исследователей «к системе микроциркуляции относит сосуды диаметром до 150 мкм» [11, 17, 29]. Это объясняется тем, что в сосудах подобного диаметра «число Рейнольдса становится меньше единицы, что свидетельствует о преобладании вязких сил крови над кинетическими и создает предпосылки для протекания обменных процессов» [24]. Среди кровеносных сосудов МЦР выделяют артериолы, капилляры, вены и артериоло-венулярные анастомозы [24, 29–32].

Артериолы являются мельчайшими сосудами артериальной системы, имеют диаметр до 100 мкм [33, 34]. Артериолам присущи черты строения, общие для всех артерий, и их стенка состоит из трех оболочек [28]. Внутренняя оболочка (*tunica*

intima) представлена эндотелиальными клетками (ЭК), расположенными на базальной мембране, и внутренней прерывистой эластической мембраной. В местах прерывания внутренней эластической мембраны отростки ЭК образуют миоэндотелиальные контакты с ГМК, которые в 1-2 слоя располагаются циркулярно и формируют среднюю оболочку (*tunica media*) артериол [35]. Наружная оболочка (*tunica externa*) выражена слабо и представлена элементами рыхлой волокнистой соединительной ткани [24]. Артериолы являются резистивными сосудами. Путем изменения тонуса ГМК в ответ на различные нервные и гуморальные стимулы, и, следовательно, просвета сосуда, они не только регулируют объем поступающей в капиллярное русло крови, но и участвуют в формировании ОПСС, и, как следствие, уровня АД [5–7]. По мере уменьшения диаметра артериол уменьшается количество и плотность расположения ГМК в их стенке, и наиболее дистальные артериолы называются прекапиллярными, которые при дальнейшем ветвлении образуют капиллярную сеть. В месте их ветвления на капилляры имеются прекапиллярные сфинктеры, представленные единичными поперечно расположенными ГМК. Путем сокращения и расслабления прекапиллярных сфинктеров регулируется поступление крови в капиллярное русло, направленное на обеспечение оптимального уровня транскапиллярного обмена в зависимости от меняющихся потребностей тканей.

Капилляры являются не только мельчайшими сосудами диаметром до 8–12 мкм [26, 28], на уровне которых происходят основные обменные процессы, но и связующим звеном между артериальной и венозной частями кровеносной системы. Их стенка представлена монослоем ЭК, расположенных на базальной мембране. Вокруг капилляров располагаются единичные специализированные клетки – перicyты. Вместе они представляют собой естественный биологический барьер, через который постоянно происходит движение из крови к тканям и в обратном направлении газов, воды и растворенных в ней веществ [23]. В мембране ЭК капилляров имеется множество кавеол, которые могут образовывать везикулы и везикулярные каналы, играющие роль в трансэндотелиальном массопереносе. Также между эндотелиоцитами могут присутствовать поры, или разрывы, размеры и количество

которых зависит от принадлежности капилляров к той или иной ткани. Так, капилляры головного мозга имеют поры относительно малого диаметра и являются проницаемыми только для малых молекул, таких как молекулы воды, O_2 и CO_2 , в то время как капилляры селезенки имеют эндотелий с крупными разрывами, что позволяет эритроцитам покидать кровеносное русло [23]. Роль перицитов до конца не изучена, однако считается, что данные клетки выполняют опорную функцию, могут влиять на просвет капилляров путем изменения своего объема и за счет сократительных элементов, а также принимают участие в процессах ангиогенеза и регенерации тканей [17, 28].

Непосредственным продолжением капилляров являются посткапиллярные вены, строение которых подобно строению капилляров, однако перициты содержатся в большем количестве. Далее кровь из посткапиллярных венул переходит в собирательные вены. В их стенке перициты образуют сплошной слой над эндотелием, появляются единичные ГМК, а снаружи имеется адвентициальная оболочка. Далее кровь направляется обратно к сердцу по мышечным венам, чье строение аналогично строению артериол, но в отличие от последних, отсутствует эластическая мембрана, а ГМК имеют продольное направление [28].

Артериоло-венулярные анастомозы (АВА) – это прямые сосудистые соединения между артериолами и венами. Двигаясь по ним, кровь переходит из артериол в вены, минуя капиллярное звено кровообращения, как правило, не изменяя своего состава в самих АВА. Это достигается за счет более широкого просвета, малой длины и более толстой (по сравнению с капиллярами) стенкой [28].

АВА встречаются практически во всех органах и их ведущей ролью является поддержание постоянной циркуляции крови вне зависимости от метаболических потребностей тканей.

До недавнего времени прижизненное исследование морфофункциональных характеристик микрососудистого русла было ограничено по ряду технических причин, однако с развитием микроэлектроники и компьютерных технологий ученым стал доступен ряд методов неинвазивного исследования МЦР различных органов у человека. Наиболее удобным объектом для исследования МЦР является

кожа, что обусловлено ее доступностью и возможностью проведения различных функциональных и фармакологических проб, отражающих реакции микрососудов на различные стимулы как в норме, так и при патологии. Более того, «имеющиеся данные указывают на то, что микрососудистое русло кожи может отражать состояние микроциркуляции в других органах и системах» [36–38], что позволяет использовать данный орган в качестве универсальной модели для изучения процессов, происходящих на микроциркуляторном уровне [39].

1.2. Структурно-функциональная характеристика микроциркуляторного русла (МЦР) кожи

1.2.1. Структурная организация микроциркуляторного русла кожи

«Кожа является крупным (1,5–2 м²) и одним из наиболее васкуляризованных органов (суммарная площадь обменной поверхности около 40 м²) и выполняет ряд важнейших функций» [40], среди которых ведущей является терморегуляторная, что обуславливает особенности пространственной организации кровеносных сосудов МЦР [24], современные представления о которой были получены в ходе работ, проведенных американским ученым I. Braverman [41].

Кровеносные сосуды кожи формируют два сосудистых сплетения. Поверхностное сосудистое сплетение располагается на глубине 1 мм в сосочковом слое дермы и принимает участие в ее питании [17]. Данное сплетение представлено «типичными микрососудистыми модулями, которые включают одну восходящую питающую артериолу диаметром не более 30 мкм, 5 прекапиллярных артериол, формирующих ориентированную перпендикулярно поверхности кожи сеть капилляров, переходящих в посткапиллярные венулы, 9 собирательных венул, сливающихся в одну нисходящую дренирующую венулу диаметром не более 50 мкм» [41]. Глубокое сосудистое сплетение находится на границе дермы и гиподермы и состоит «из сосудов, которые исходят из подлежащей мышечной и жировой ткани и разветвляются на боковые ветви, кровоснабжающие потовые железы и луковицы волосяных фолликулов, и восходящие артериолы и

нисходящие венулы» [41], которые соединяются с поверхностным сосудистым сплетением.

При изучении структурно-функционального состояния МЦР кожи необходимо учитывать принципиальные различия между ее волосистой и неволосистой частями. Особенностью строения МЦР в акральных (неволосистых) участках кожи (подошвенная поверхность стоп, ладонная поверхность кистей, ушные раковины) является обилие поверхностно расположенных АВА, основная роль которых заключается в поддержании процессов терморегуляции. АВА «обильно иннервированы исключительно симпатическими адренергическими волокнами» [42] и «во всех участках кожи функционируют одновременно и синхронно» [43, 44]. Двигаясь по ним, артериальная кровь минует нутритивное звено кровообращения и переходит напрямую в венозное русло, что обуславливает преимущественно шунтовую (терморегуляторную) направленность кровотока в поверхностном сосудистом сплетении акральных участков кожи. В неакральных (волосистых) областях кожи АВА располагаются глубже относительно ее поверхности, в связи с чем кровоток в поверхностном сосудистом сплетении этих участков кожи имеет преимущественно нутритивный (обменный) характер.

1.2.2. Механизмы регуляции микроциркуляторного кровотока кожи

На уровне сосудов МЦР основным объектом регуляции и основными эффекторными клетками являются ГМК, которые под влиянием факторов различной природы могут изменять свой тонус, и как следствие, диаметр сосуда, что приводит к локальным изменениям перфузии тканей [17, 45].

Среди основных механизмов регуляции микроциркуляторного кровотока кожи выделяют [17] следующие:

- 1) миогенная ауторегуляция;
- 2) нейровегетативная регуляция;
- 3) гистохимическая регуляция;
- 4) гистомеханическая регуляция;
- 5) локальная метаболическая регуляция.

Базальный тонус ГМК резистивных микрососудов объясняется миогенной ауторегуляцией кровотока по механизму Остроумова–Бейлиса [46], который обусловлен изменением транспорта ионов Na^+ и Ca^{2+} через чувствительные к растяжению неселективные мембранные катионные каналы [47]: повышение АД на уровне артериол приводит к сокращению ГМК, а понижение АД – к расслаблению. Миогенный ответ позволяет поддерживать постоянный тонус сосудистой стенки и препятствует ее чрезмерному растяжению при повышении артериального и трансмурального давления [17], что способствует сохранению оптимальной перфузии тканей в условиях постоянно меняющегося АД при отсутствии изменения функциональной нагрузки на орган.

Нейровегетативная регуляция осуществляется со стороны наружного просвета сосуда путем влияния нейрогенных факторов различной природы на вазомоторную активность ГМК. «Симпатическая регуляция осуществляется через сосудистый нервно-мышечный синапс и в зависимости от вида основного нейротрансмиттера подразделяется на адренергическую» [24], которая способствует вазоконстрикции (в основном за счет норадреналина), и холинергическую (в основном за счет ацетилхолина), которая принимает участие в механизмах вазодилатации. Сенсорная пептидергическая система, основными медиаторами которой являются субстанция Р и кальцитонин-ген-родственный пептид, «принимает участие в механизмах вазодилатации по паракринному безимпульсному аксон-рефлекторному механизму» [48]. В физиологическом смысле последняя «противостоит симпатической системе регуляции микроциркуляции, а нарушение их баланса является основным компонентом многих патологических процессов» [49]. «На уровне прекапиллярных сфинктеров наличие нервно-мышечного синапса в литературе не описано» [50], а нейрогенная регуляция сосудистого тонуса доминирует, в основном, в сравнительно крупных артериолах.

Со стороны внутреннего просвета артериол тонус ГМК модулируется эндотелиальными факторами. Эндотелий в ответ на гистомеханические (напряжение сдвига, ритмические изменения внутрисосудистого давления и др.) и

гистохимические (гуморальный, гормональный и др.) стимулы выделяет целый ряд важнейших регуляторных медиаторов, которые путем прямой диффузии или посредством миоэндотелиальных контактов оказывают воздействие на тонус ГМК и способствуют как вазодилатации (оксид азота, эндотелиальные гиперполяризующие факторы (ЭГПФ), простаглицлины, брадикинин и др.), так и вазоконстрикции (эндотелин, ангиотензин II и др.). Регуляция микрососудистого кровотока также осуществляется путем прямого воздействия циркулирующих и местных тканевых вазоактивных агентов (ангиотензин II, свободные катехоламины и др.) на специфические рецепторы, расположенные на мембране ГМК микрососудов. Следует отметить, что гуморальный механизм регуляции микрососудистого кровотока доминирует на уровне прекапиллярных артериол.

Локальная метаболическая регуляция обусловлена изменениями газового состава крови (pO_2 , pCO_2), осмолярностью, pH, концентрацией катионов калия и натрия, продуктами катаболизма, такими как аденозин.

Все вышеописанные механизмы регуляции МЦР «взаимодействуют между собой по принципу положительных и отрицательных обратных связей» [24], модулируя объем притекающей в МЦР крови в зависимости от метаболических потребностей тканей.

Таким образом, МЦР кожи представляет собой типичный микрососудистый модуль, в котором представлены практически все механизмы регуляции микрокровотока, что позволяет использовать МЦР кожи как универсальную модель для изучения морфофункциональных характеристик системной микроциркуляции как в норме, так и при различных патологических состояниях [39, 51, 52].

1.3. Методы исследования структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи

В настоящее время существует достаточно большое количество как инвазивных, так и неинвазивных методов исследования МЦР кожи [17, 53, 54]. Биопсия, являясь инвазивным методом, позволяет изучать морфофункциональное

состояние микрососудов кожи при различных патологических состояниях «in vitro», однако не способна выявлять функциональные нарушения «in vivo». Среди неинвазивных методов исследования структурно-функционального состояния МЦР кожи наибольшее распространение получили компьютерная ВКС, ЛДФ и ФПГ.

1.3.1. Компьютерная видеокапилляроскопия

ВКС – метод неинвазивного исследования структурно-функционального состояния капиллярного русла кожи, основанный на высокоскоростной видеосъёмке капилляров сосочкового слоя дермы [55].

Наиболее часто исследуемой при ВКС областью кожи является ногтевое ложе, где капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи, что позволяет визуализировать капилляры на всем их протяжении и оценивать, как структурные (количество, длина, форма, размеры, распределение), так и функциональные (скорость капиллярного кровотока, размер перикапиллярной зоны (ПЗ)) параметры капиллярного кровообращения. ПЗ характеризует степень гидратации интерстициального пространства и дистанцию «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов метаболизма и может использоваться в качестве косвенного показателя состояния фильтрационно-реабсорбционного механизма тканевого обмена [56].

Вне области ногтевого ложа капилляры поверхностного сосудистого сплетения располагаются перпендикулярно по отношению к поверхности кожи, и непосредственно у самой поверхности, на глубине 100–150 мкм, располагается переходный отдел капилляра. При проведении ВКС в данной области может быть исследована функциональная плотность капиллярной сети (ФПКС), характеризующая количество функционирующих капилляров в состоянии покоя, и структурная плотность капиллярной сети (СПКС) при проведении пробы с венозной окклюзией (ВО), отражающая максимальное количество капилляров, которые могут быть вовлечены в системный кровоток для увеличения площади обменной поверхности кожи.

Таким образом, в настоящее время ВКС позволяет получать широкий спектр диагностической информации как о структурном (длина, форма, размеры, распределение, количество), так и функциональном состоянии (скорость кровотока, степень гидратации интерстициального пространства) капиллярного русла кожи. Однако, при ВКС производится изолированная оценка капиллярного отдела без учета других сосудистых звеньев МЦР, что не позволяет получать исчерпывающую информацию о морфофункциональных характеристиках микрососудистого кровотока.

1.3.2. Лазерная доплеровская флоуметрия

Капилляры представлены монослоем ЭК, расположенных на базальной мембране, и не имеют ГМК, что является структурной основой для обменных процессов, поэтому считается, что оказывать влияние на параметры микроциркуляторного кровотока капилляры не способны, хотя в научной литературе имеются единичные данные о возможном уменьшении просвета венолярного отдела капилляра за счет набухания ЭК в ответ на различные химические стимулы [57]. С одной стороны, характер капиллярного кровотока формируется на докапиллярном уровне артериолами, фундаментальной особенностью которых является высокая вазомоторная активность в виду наличия слоя ГМК, которые путем изменения своего тонуса в ответ на различные физиологические стимулы регулируют поступление крови в капиллярное русло. С другой стороны, характер капиллярного кровотока также зависит от состояния путей оттока крови из МЦР.

Для оценки функционального состояния путей притока (артериолы) и оттока (венулы) крови широко применяется метод ЛДФ с амплитудно-частотным анализом тканевой перфузии. Данный метод основан «на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитах излучения» [58]. При лазерном зондировании «в диапазоне длин волн от 630 до 800 нм глубина проникновения излучения не превышает 1,0–1,2 мм, и регистрируемый доплеровский сдвиг

частоты дают эритроциты, которые в различных сосудах движутся с различными скоростями (артериолы – 700–3900 мкм/с, капилляры – 100–600 мкм/с, венулы – 300–1200 мкм/с)» [24]. Из работ I. Braverman следует, что на данной глубине располагаются артериолы диаметром не более 50 мкм, которые и формируют параметры капиллярного кровотока [41]. В результате флоуметрии можно получить данные об объемном кровотоке в 1–1,2 мм³ кожи, который носит колебательный характер, что обусловлено одновременным действием нескольких регуляторных механизмов на уровне артериол.

С целью изолированной оценки функционального состояния каждого регуляторного механизма модуляции микрокровотока применяется «амплитудно-частотный вейвлет-анализ колебаний кровотока» [59]. Основные механизмы модуляции микрососудистого кровотока подразделяются на «активные» и «пассивные».

«Активные» механизмы (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) формируются на уровне МЦР и оказывают свое влияние непосредственно на ГМК артериол и прекапиллярные сфинктеры. Эндотелиальный механизм регуляции сосудистого тонуса ассоциирован с вазомоторной активностью микрососудистого эндотелия [59], нейрогенный – с локальной активностью симпатической нервной системы [60, 61], а миогенный – с базальным тонусом и собственной сократительной активностью ГМК сосудов [59]. Суммарное действие данных регуляторных механизмов формирует конечный тонус артериальных микрососудов. Путем чередования сокращения и расслабления ГМК осуществляется непрерывное модулирование объема и скорости притекающей в МЦР крови, направленное на обеспечение оптимальных параметров микрососудистой гемодинамики с целью поддержания адекватного уровня транскапиллярного обмена в зависимости от метаболических потребностей тканей.

«Пассивные» механизмы (кардиальный – пульсовой, веноулярный – дыхательный) формируются вне МЦР и определяют объемное кровенаполнение тканей. Кардиальный механизм формируется на «входе» в МЦР и обусловлен периодическим изменением пульсового артериального давления (ПАД).

Амплитуда пульсовых колебаний используется «в качестве косвенного показателя тонуса и величины просвета более крупных, глубже расположенных артериол, а увеличение данного показателя может указывать на повышение притока крови в МЦР. Веноулярный механизм формируется на «выходе» из МЦР и ассоциирован с изменением давления в венах в ходе дыхательных циклов» [59]. Степень кровенаполнения венозных отделов МЦР определяет амплитуду дыхательных колебаний кровотока.

«Усредненную по времени амплитуду регуляторных механизмов оценивают по максимальным значениям в соответствующем частотном диапазоне для эндотелиального – 0,0095–0,02 Гц, нейрогенного – 0,021–0,052 Гц, миогенного – 0,052–0,145 Гц, веноулярного – 0,145–0,6 Гц и кардиального – 0,6–2,0 Гц звеньев модуляции кровотока» [62].

«Ввиду невозможности выражения уровня объемного тканевого кровотока в абсолютных единицах, например, в мл/сек/мм³, значения средней тканевой перфузии и усредненной по времени амплитуд механизмов модуляции микрососудистого кровотока выражаются в виде условных перфузионных единиц» [63].

Изменения функционального состояния микрососудов не всегда можно зарегистрировать в покое, в связи с чем для оценки реактивности и резервных возможностей сосудов МЦР применяются различные функциональные и фармакологические пробы [17, 54, 64].

Фармакологические пробы являются инвазивными и сопряжены с системным или местным (внутрикожным с применением микродиализа, ионофореза) введением вазоактивных фармакологических препаратов, что, несмотря на их активное использование в научных исследованиях, ограничивает их рутинное применение в клинической практике. Более того, при интерпретации результатов фармакологических тестов необходимо учитывать влияние различных факторов на эффективность ионофореза, таких как концентрация используемого вещества, свойства растворителя и кислотность раствора, время воздействия, толщина кожи и распределение потовых и сальных желез в зоне исследования, ее электрическое сопротивление и др. [65, 66].

Функциональные пробы являются неинвазивными и могут быть условно разделены на дилататорные (тепловая, электростимуляционная, проба с артериальной окклюзией (АО)) и констрикторные (дыхательная, проба с ВО, холодовая, постуральная).

Одной из самых часто применяемых проб для оценки дилататорного резерва микрососудов является проба с АО [67]. При проведении данной пробы производится оценка максимального прироста уровня тканевой перфузии, или постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ), обусловленной вазодилатацией микрососудов после кратковременного (обычно 3–5 минут) эпизода ишемии [68]. Физиологический смысл в данном случае заключается в восстановлении тканевого гомеостаза и обусловлен механическим растяжением микрососудов повышенным потоком крови и дилататорным эффектом продуктов ишемического метаболизма [24]. Основную роль в развитии реактивной гиперемии играют сенсорные нервные окончания (локальный аксонный рефлекс) [69–71] и ЭГПФ, в частности, эпоксиэйкозатриеновые кислоты [64], при этом считается, что оксид азота и простагландины в данном процессе не участвуют [64, 72, 73]. Данная проба широко используется для оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия [64, 74]. Исследования продемонстрировали, что уровень ПОРГ снижается при ССЗ [75–77], увеличивается на фоне приема антигипертензивной терапии (АГТ) [75] и статинов [78], является независимым маркером атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа [79] и может использоваться в качестве прогностического биомаркера развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [19, 80].

Одним из функциональных тестов, который используется для оценки констрикторной активности микрососудов, является дыхательная проба (ДП). При проведении данной пробы оценивается степень уменьшения кожной перфузии при задержке дыхания на высоте глубокого форсированного вдоха. Возникающий при этом вазомоторный рефлекс обуславливает констрикцию артериол, и, как следствие, кратковременное уменьшение кожного кровотока у большинства людей [81]. Считается, что снижение перфузии характеризует симпатическую регуляцию

активности ГМК на уровне нейромышечных синапсов [32, 81], что позволяет использовать данную пробу для оценки нейроваскулярной функции сосудов МЦР [82].

Таким образом, несмотря на имеющиеся недостатки метода ЛДФ [83], возможность непрерывной длительной регистрации кровотока как в покое, так и при проведении различных провокационных тестов для оценки реактивности микрососудов [84], на сегодняшний день делает метод ЛДФ одним из наиболее часто применяемых в клинической и научной практике неинвазивных методов исследования функционального состояния МЦР кожи как в норме, так и в условиях различных патологий [17, 51, 52, 85]. «В 2011 г. рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов метод ЛДФ был включен в список рекомендованных для оценки функции сосудистого эндотелия» [86]. Однако, учитывая глубину зондируемой ткани, основной объем диагностической информации характеризует кровотоки на уровне прекапиллярных артериол, капилляров и посткапиллярных венул, где преобладает гуморальный механизм регуляции микрокровоотока, а глубже лежащие относительно поверхности кожи более крупные распределительные артериолы, где доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса, при использовании метода ЛДФ недоступны.

1.3.3. Фотоплетизмография

ФПГ – метод неинвазивного исследования периферического кровотока, в основе которого лежит регистрация пульсовой волны (ПВ) объема с помощью оптического датчика, который устанавливается на ногтевой фаланге пальцев конечностей [87, 88]. Используемые для регистрации сигнала светодиоды, работающие в ближней инфракрасной области спектра, позволяют фотонам проходить через всю толщу ногтевой фаланги, что позволяет оценивать функциональное состояние в том числе и глубже лежащих более крупных распределительных артериол, где доминирует «нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса» [89]. Метод ФПГ с контурным анализом ПВ широко используется в научной и клинической практике [90] для определения некоторых

параметров состояния периферических артериальных сосудов [91]. Индекс жесткости (SI) характеризует СРПВ по артериальному древу и является показателем сосудистой жесткости, которая зависит от структурных особенностей стенки артериальных сосудов (соотношение эластин/коллаген, наличие фиброза, атероматозных включений). Индекс отражения (RI) используется для оценки вклада отраженного компонента в ПВ и характеризует тонус ГМК резистивных артерий. Для оценки жесткости сосудистой стенки также используется индекс аугментации (Alp). Данный показатель характеризует вклад давления отраженной волны в ПАД. Именно эта составляющая ПАД существенно увеличивается при повышении артериальной жесткости, способствуя росту центрального АД и увеличению постнагрузки на миокард. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о достоверной ассоциации увеличения индекса аугментации с повышением риска развития ишемической болезни сердца, неблагоприятных ССС, а также риска общей смертности и смертности от ССЗ [92–95]. Имеющиеся на сегодняшний день данные «свидетельствуют о том, что оценка состояния сосудистой стенки у пациентов с АГ посредством контурного анализа ПВ позволяет диагностировать нарушения демпфирующей и проводящей способности артериальных сосудов на более раннем этапе, чем выявление структурных изменений, диагностируемых при ультразвуковом дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий (БЦА)» [8].

1.4. Структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)

По результатам многочисленных работ у пациентов с АГ наблюдаются изменения структурно-функционального состояния МЦР, роль которых все чаще признается в развитии и прогрессировании данного заболевания [67]. Функциональные (эндотелиальная дисфункция, нарушение нейрогенной регуляции микрососудистого русла с гиперактивацией симпатической нервной системы) и структурные изменения (пролиферация ГМК и ЭК, фиброз, отложение коллагена и фибронектина, эуτροφическое ремоделирование, капиллярная

рарефикация) микрососудов приводят к уменьшению их внутреннего диаметра с дальнейшей облитерацией и уменьшением их количества, являясь не только причиной повышения ОПСС как одного из основных патофизиологических механизмов развития данного заболевания [4, 8] но и причиной ухудшения кровообращения тканей, что приводит к ПОМ при АГ [13, 15]. Показано, что данные изменения носят системный характер и могут быть зарегистрированы неинвазивными методами исследования МЦР кожи [19].

1.4.1. Изменения МЦР у пациентов с АГ по данным видеокапилляроскопии

В целом анализ литературы демонстрирует достаточно большое количество работ, посвященных изучению различных параметров капиллярного кровообращения методом ВКС у пациентов с АГ.

При изучении уровня давления в капиллярах ногтевого ложа выявлено повышение давления у лиц с АГ [10, 96], следствием чего может являться «нарушение фильтрационного-реабсорбционного механизма обмена с преобладанием процессов фильтрации и развитием скрытой задержки жидкости в интерстициальном пространстве кожи» [97], что отмечают ряд исследователей [97–99].

Противоречивые результаты были получены относительно скорости капиллярного кровотока (СКК) у лиц с АГ. Одними исследователями были продемонстрированы более низкие значения СКК у пациентов с недавно диагностированной нелеченой эссенциальной АГ относительно группы контроля, что было ассоциировано с более высоким уровнем АД по данным СМАД [100]. В другом исследовании коллектив авторов под руководством Ostergren J. (1992) не выявил различий в базальной СКК в зависимости от наличия заболевания [101].

Другие исследователи в своих работах оценивали плотность капиллярной сети (ПКС) и выявили, что у пациентов с АГ отмечается уменьшение как числа функционирующих капилляров в покое (функциональная рарефикация), так и общего количества капилляров (структурная рарефикация) [102–107]. При этом в исследовании А. Prasad и соавт. (1995) была выявлена отрицательная

корреляционная связь между ФПКС и уровнем САД, однако в данной работе ПКС изучалась в области кожи предплечья, а пациенты с АГ имели крайне высокий уровень АД [103]. В исследовании E. H. Serne и соавт. (2001) уменьшение СПКС отмечалось не только при пробе с ВО, отражающей общее число существующих в области исследования капилляров, но и при пробе с АО, отражающей возможность вовлечения дополнительных капилляров для восстановления тканевого гомеостаза после кратковременного эпизода ишемии. Данные изменения были расценены авторами как следствие структурной рарефикации капиллярного русла и нарушение возможности вовлечения капилляров в тканевой кровотоки у пациентов с нелеченой эссенциальной АГ [105]. Более того, уменьшение ПКС наблюдается не только у пациентов с АГ, но и у лиц с нормальным повышенным АД [97, 108], а также у молодых лиц с нормальным уровнем АД, имеющихотягощенный семейный анамнез по АГ [109].

Полученные данные позволили предположить, что уменьшение ПКС, способствуя повышению ОПСС, скорее предшествует повышению АД, нежели является его следствием, и может рассматриваться в качестве одного из патофизиологических механизмов развития АГ [110, 111]. Это послужило поводом для проведения ряда исследований, в ходе которых изучалось влияние АГТ на капиллярное русло кожи.

В 2006 г. H. Debbabi и соавт. провели исследование, в котором было показано, что пациенты с впервые выявленной АГ имеют меньшую ФПКС и СПКС относительно группы контроля и группы АГ на фоне эффективной АГТ [106], хотя в дальнейшем исследовании Penna GL и соавт. (2008) пациенты с АГ, достигшие целевых значений АД на фоне регулярно принимаемой АГТ, при сравнении с нормотензивными испытуемыми тоже имели признаки функциональной и структурной рарефикации [107].

При проведении проспективных исследований авторы изучали влияние различных классов АГП на состояние капиллярного русла кожи. Так, в исследовании H. Debbabi (2010) было продемонстрировано увеличение ПКС у пациентов с АГ на фоне приема комбинированной терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (периндоприл) и тизаидоподобным диуретиком (индапамид), что не отмечалось при лечении другими классами АГП [112]. Коллектив авторов под руководством Е.А. Zheleznykh и соавт. (2018) также продемонстрировал достоверное увеличение функциональной и структурной ПКС у лиц с АГ, имеющих различный ССР, после 12-месячного курса лечения периндоприлом и индапамидом в дозе 10 мг и 2,5 мг в сутки, соответственно [113]. В других исследованиях С. De Ciuceis и соавт. (2014, 2017) наблюдали увеличение ПКС только на фоне приема комбинированной АГТ блокатором кальциевых каналов (БКК) (лерканидипин) и иАПФ (эналаприл), чего не отмечалось на фоне монотерапии лерканидипином и на фоне лечения комбинации лерканидипином и гидрохлортиазидом, в то время как степень снижения уровня АД не различалась в зависимости от терапевтической стратегии [114, 115]. Наблюдаемое в ряде исследований увеличение ПКС на фоне лечения иАПФ может быть обусловлено активацией брадикининовых путей, что приводит к увеличению образования сосудистого эндотелиального фактора роста, оксида азота и, следовательно, к ангиогенезу [116].

Первое проспективное исследование, оценивающее влияние АГТ на капиллярное звено МЦР у лиц с впервые выявленной АГ и низким и умеренным ССР было проведено в 2013 г. В ходе работы авторы продемонстрировали увеличение как функциональной, так и структурной ПКС, а также улучшение эндотелиальной функции микрососудов кожи после 6-месячного курса лечения препаратами группы β -блокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина [117].

Изменения капиллярного русла наблюдаются не только на фоне приема АГТ. Так, в исследовании Федоровича А.А. и соавт. (2018) было продемонстрировано увеличение ФПКС без изменения СПКС, а также уменьшение размера ПЗ у пациентов с АГ и когнитивными расстройствами на фоне приема актовегина, что свидетельствовало об увеличении площади обменной поверхности и уменьшении дистанции «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов метаболизма и сопровождалось улучшением когнитивных функций у больных [118].

Таким образом, подводя итоги результатов ВКС, можно констатировать, что

наиболее характерным изменением МЦР на уровне капиллярной сети, ассоциированный с АГ, является снижение как функциональной, так и структурной ПКС. Важно, что на фоне лечения АГП не менее 6 месяцев отмечается увеличение ПКС и улучшение эндотелиальной функции микрососудов, однако данные положительные эффекты развиваются значительно позже нормализации АД, что не согласуется с существующим предположением о первичности уменьшения количества функционирующих капилляров в развитии АГ.

1.4.2. Изменения МЦР у пациентов с АГ по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Метод ЛДФ является относительно новым, и данные по функциональному состоянию микрососудистого русла кожи при АГ немногочисленны. Большинство из доступных в научной литературе работ при АГ посвящены изучению как базального уровня кожного кровотока, так и функционального состояния микрососудов кожи при различных фармакологических и функциональных тестах [48, 84, 119, 120].

Противоречивые данные были получены относительно базального уровня тканевого кровотока в коже. Одними исследователями были продемонстрированы более низкие значения уровня тканевого кровотока у пациентов с АГ по сравнению с группой контроля [121, 122], другие исследователи различий в уровне кожной перфузии в зависимости от наличия заболевания не наблюдали [76, 84, 119, 123], а некоторые авторы отмечали более высокие значения показателя базального кожного микрокровотока у пациентов с АГ [75]. Более низкие значения тканевой перфузии отмечаются у пациентов с неконтролируемым течением АГ по сравнению с лицами с АГ, у которых наблюдается достижение целевых значений АД на фоне АГТ [120]. Противоречивость полученных результатов относительно уровня базального кровотока может быть объяснена как особенностями и гетерогенностью изменений МЦР в зависимости от степени, длительности АГ и наличия ПОМ [15], так и методологическими аспектами проведенных исследований.

Изменения микрососудистого кровотока не всегда можно зарегистрировать в покое, в связи с чем для оценки адаптивных возможностей и функционального состояния микрососудов проводятся различные провокационные пробы [17, 124]. Большинство из доступных в научной литературе работ посвящено изучению состояния дилататорного резерва МЦР кожи, в то время как констрикторная активность микрососудов кожи у пациентов с АГ остается практически неизученной. Так, у пациентов с АГ многими исследователями отмечается снижение уровня ПОРГ при пробе с АО, который обусловлен вазодилататорным действием ЭГПФ [75, 84, 125, 126]. Уменьшение дилататорного резерва микрососудов отмечается также при тепловой пробе, который обусловлен релизингом эндотелием оксида азота [48, 84, 127–129], при чем в одном из исследований авторами была продемонстрирована возможность использования данного показателя в качестве прогностического биомаркера развития неблагоприятных ССС [80]. Снижение дилататорного ответа микрососудистого русла кожи при АГ отмечается и при электростимуляционной пробе, расширение микрососудов при которой обусловлено дилататорным действием нейропептидов системы ноцицепции [84]. Нарушение вазодилататорной функции эндотелия микрососудов при АГ отмечается в ответ на ионофорез или микродиализ ацетилхолина [127, 130–133]. При этом на фоне снижения дилататорного резерва МЦР кожи при всех видах сосудорасширяющих стимулов, в ходе исследовательских работ данных за повышенную констрикторную активность микрососудов при проведении ДП у пациентов с АГ не получено [84].

Поскольку МЦР кожи вовлекается в патогенез АГ и является терапевтической мишенью для большинства АГП [111], некоторыми исследователями оценивалось влияние АГТ на функциональное состояние сосудов МЦР кожи. Так, в исследованиях Небиеридзе Д.В. и соавт. (2003, 2004) было продемонстрировано корригирующее влияние терапии иАПФ и комбинации периндоприла и индапамида на состояние микрососудов за счет уменьшения спазма артериол и разгрузки венолярного звена МЦР, что сопровождалось улучшением тканевой перфузии [134, 135]. На фоне приема АГТ отмечается

увеличение уровня ПОРГ [75] и дилататорного ответа микрососудов в ответ на введение ацетилхолина [133, 136], а отмена терапии, в свою очередь, приводит к снижению уровня ПОРГ [137]. Другие исследователи отмечают снижение констрикторного ответа микрососудов в коже нижних конечностей при постуральной пробе на фоне приема препаратов из группы БКК [138, 139]. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии АГТ на функциональное состояние МЦР кожи у пациентов с АГ.

Более интересными представляются результаты ЛДФ с амплитудно-частотным анализом колебаний кровотока, которые позволяют оценивать функциональное состояние каждого из основных механизмов модуляции тканевого микрокровоотока на уровне прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул по отдельности [59, 140]. Результаты проведенных работ демонстрируют изменения функционального состояния основных механизмов модуляции кровотока у пациентов с АГ [75, 84, 119, 128, 141].

Первое исследование, в котором оценивалось функциональное состояние основных механизмов модуляции микрокровоотока у пациентов с АГ, было проведено в 2006 г. коллективом авторов под руководством М. Rossi [119]. По результатам амплитудно-частотного Фурье-анализа при отсутствии различий в уровне тканевой перфузии и амплитуд основных механизмов модуляции микрокровоотока в покое, несмотря на сохраненный уровень ПОРГ, авторы выявили существенные различия в амплитуде основных тонусформирующих механизмов в восстановительном периоде после АО у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными испытуемыми. В то время как у пациентов с нормальным уровнем АД отмечалось достоверное увеличение амплитуд вазомоций во всех частотных диапазонах, за исключением респираторнозависимых, у пациентов с впервые диагностированной АГ отмечалось достоверное увеличение амплитуды только в диапазоне эндотелиальных вазомоций, а у пациентов с длительно существующей АГ только в диапазоне миогенных. Исходя из полученных результатов, авторы предположили, что на ранних стадиях АГ присутствует нарушение миогенной регуляции микрокровоотока, в то время как нарушение

вазомоторной функции эндотелия развивается по мере прогрессирования патологии.

В ходе дальнейшего исследования функционального состояния МЦР кожи с применением вейвлет-анализа колебаний кровотока у пациентов с АГ авторы получили противоположные результаты. Так, у лиц с АГ отмечался более высокий уровень базальной тканевой перфузии по сравнению с нормотензивными испытуемыми, что было «обусловлено увеличением амплитуды вазомоций эндотелиального, нейрогенного, респираторно-обусловленного и кардиального (пульсового) механизмов модуляции микрокровотока, в то время как амплитуда миогенных вазомоций была значимо ниже» [75]. «Высокая вазомоторная активность эндотелия микрососудов объясняется реакцией на увеличение напряжения сдвига при высоких значениях АД, а увеличение амплитуды вазомоций в диапазоне нейрогенного механизма модуляции – гиперактивацией симпатической нервной системы. Увеличение амплитуды пульсовых колебаний авторы объясняют высоким уровнем АД, а увеличение амплитуды респираторнозависимых колебаний рассматривают в качестве компенсаторной реакции, направленной на увеличение времени для экстракции тканями кислорода в условиях микрососудистой rareфикации» [84].

Уменьшение амплитуды миогенных вазомоций авторы расценивают как снижение относительной эффективности модуляции кровотока в данном частотном диапазоне, что может быть обусловлено повышением базального тонуса ГМК резистивных сосудов. Различия в результатах проведенных работ авторы объясняют методологическими аспектами исследования, в частности, более длительной регистрацией кровотока и применением вейвлет-анализа для оценки функционального состояния основных регуляторных механизмов микрокровотока. Также в ходе данной работы авторы продемонстрировали более низкие значения ПОРГ у пациентов с АГ относительно нормотензивных испытуемых. Лечение АГП в течение восьми недель с достижением нормотензии было ассоциировано с увеличением уровня ПОРГ и уменьшением амплитуд эндотелиального, нейрогенного, пульсового и респираторно-обусловленного механизмов модуляции

микрокровотока с отсутствием достоверных различий относительно нормотензивных испытуемых. По мнению авторов, увеличение амплитуд механизмов модуляции микрокровотока у пациентов с АГ может представлять собой адаптивный ответ на повышенное АД, направленный на оптимальное распределение кровотока в микрососудистом русле кожи.

В другом исследовании Федорович А.А. с соавт. (2010) не получили достоверных различий в амплитуде активных механизмов модуляции микрокровотока у пациентов с АГ, но выявили увеличение амплитуды респираторнообусловленных колебаний, что отражает степень веноулярного кровенаполнения, по мере прогрессирования АГ [84]. При разделении пациентов с АГ по степени веноулярного кровенаполнения на две группы авторы выявили различия в функциональном состоянии резистивных артериол. Пациенты с нормальным уровнем кровенаполнения венул имели достоверно более низкие значения амплитуд нейрогенных и эндотелиальных вазомоций относительно нормотензивных испытуемых, что авторы расценивают как повышение тонуса со стороны данных регуляторных механизмов. У пациентов с повышенным уровнем кровенаполнения венул отмечалось увеличение амплитуд миогенных вазомоций, что указывает на снижение тонуса ГМК резистивных артериол, и пульсовых механизмов модуляции кровотока, что свидетельствует о повышенном притоке артериальной крови в МЦР. На основании полученных результатов авторы выделяют два уровня периферического сосудистого сопротивления (ПСС) – прекапиллярный и посткапиллярный. В первом случае тонус прекапиллярных артериол повышен, во втором – снижен, но на этом фоне уровень АД достоверно выше как в дневные, так и в ночные часы у пациентов с посткапиллярным уровнем ПСС. При этом на фоне отсутствия достоверных связей между амплитудой активных тонусформирующих механизмов и уровнем АД исследователи отмечают достоверную положительную связь между амплитудой респираторнозависимых колебаний кровотока и ночными значениями АД у пациентов с повышенным уровнем веноулярного кровенаполнения [141].

В другом исследовании показано наличие взаимосвязи уровня веноулярного

кровенаполнения с дилататорным резервом и уровнем АД у нормотензивных испытуемых. Выявлена отрицательная корреляционная связь с уровнем дилататорного ответа на все виды сосудорасширяющих стимулов (тепловой стимул, ПОРГ, активация системы ноцицепции) и положительная с уровнем АД как в дневные, так и в ночные часы [142].

В исследовании Мордвиновой Е. В. с соавт. (2016) проводилось изучение функционального состояния микрососудистого кровотока у пациентов с АГ среднего возраста в зависимости от ССР. Результаты исследования продемонстрировали достоверное повышение variability кожного кровотока, амплитуды эндотелиальных вазомоций и миогенного тонуса у пациентов очень высокого ССР относительно пациентов с высоким ССР. Данные изменения были расценены авторами как свидетельство более высокого вклада эндотелия в модуляцию миогенного тонуса сосудов МЦР у пациентов очень высокого ССР, что, по мнению авторов, может быть связано с более высоким уровнем АД в данной группе. При этом на фоне 12-недельного курса терапии кандесартаном достоверных изменений функционального состояния МЦР не было выявлено ни в одной из исследуемых групп, что было объяснено авторами коротким курсом АГТ [143].

Изменения функционального состояния механизмов модуляции кожного микрокровоотока отмечаются у пациентов с маскированной АГ (МАГ). Так, В. Gryglewska и соавт. (2010), по результатам амплитудно-частотного Фурье-анализа выявили у пациентов с МАГ достоверное увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных вазомоций относительно испытуемых с нормальным уровнем АД, что исследователи расценивают как снижение тонуса со стороны данных регуляторных механизмов [144]. Интересно, что на этом фоне концентрация циркулирующего норадреналина в крови у лиц с МАГ была выше относительно нормотензивных испытуемых. «Предполагается, что увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных вазомоций при МАГ носит компенсаторный характер и направлено на обеспечение метаболических потребностей тканей на фоне уменьшения числа функционирующих капилляров, а повышение АД обусловлено влиянием различных гормонов, провоспалительных цитокинов и

других гуморальных веществ» [144].

Интересно, что изменения функционального состояния активных механизмов регуляции сосудистого тонуса выявляются и у лиц с нормальным уровнем АД и семейной предрасположенностью к АГ. Так, в исследовании В. Gryglewska и соавт. (2011) было продемонстрировано достоверное уменьшение амплитуды миогенных вазомоций у лиц с нормальным уровнем АД и отягощенным семейным анамнезом по развитию АГ по сравнению с нормотензивными испытуемыми без такового [129].

Противоречивость имеющихся данных относительно активности основных механизмов модуляции микрососудистого кровотока также может быть объяснена наличием индивидуально-типологического разнообразия нарушений микроциркуляции у пациентов с АГ. Так, Маколкин В. И. с соавт. (2003) на основании соотношения среднего уровня тканевой перфузии и величине резерва капиллярного кровотока выделяют нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойно-стазический типы нарушений микроциркуляторного кровотока [145]. В дальнейшем на основании данной классификации Васильев А. П. с соавт. (2011), используя амплитудно-частотный вейвлет-анализ колебаний кровотока, продемонстрировали, что несмотря на наличие различных гемодинамических типов микроциркуляции, которые могут наблюдаться у пациентов с АГ по данным ЛДФ, все они характеризуются вазоконстрикцией прекапиллярных артериол, отчасти компенсируемой ростом пульсового кровенаполнения микрососудистого русла [126].

Все вышеописанные данные по ЛДФ у пациентов с АГ получены в коже предплечья, в неакральных зонах конечностей, где характер кровотока имеет преимущественно нутритивную направленность. Интересным представляется оценка характера микроциркуляторного кровотока в акральных зонах, где ввиду большого количества поверхностно расположенных АВА, кровотоков носит преимущественно шунтовой (терморегуляторный) характер. Работы по исследованию кровотока методом ЛДФ в акральных зонах у пациентов с АГ единичны.

Так, Подзолков В.И. и соавт. (2012) при исследовании кожного микрокровотока в подушечке пальца верхних конечностей на фоне отсутствия достоверных различий в уровне перфузии тканей и степени ее прироста при проведении пробы с АО выявили более высокую вариабельность кожного микрокровотока у пациентов с АГ относительно лиц с нормальным уровнем АД. При проведении гендерного анализа исследователи выявили более высокие значения тканевой перфузии у мужчин с АГ относительно лиц женского пола с АГ, при этом по результатам-вейвлет анализа у мужчин с АГ наблюдались более низкие значения амплитуд миогенных вазомоций и пульсовых колебаний, и более высокие значения амплитуд респираторнозависимых колебаний кровотока [146]. В дальнейшем исследовании авторы продемонстрировали более низкие значения тканевой перфузии, а также снижение вазомоторной эффективности эндотелиальных вазомоций у пациентов с неконтролируемым течением АГ по сравнению с лицами с АГ, у которых наблюдается удовлетворительный контроль уровня АД на фоне АГТ [120].

Таким образом, данные исследований демонстрируют уменьшение дилататорного ответа микрососудов кожи практически при всех видах сосудорасширяющих стимулов, что характеризует вазомоторную дисфункцию микрососудистого эндотелия и нарушения нейрогенной регуляции МЦР кожи при отсутствии убедительных доказательств повышенной констрикторной активности микрососудов кожи у пациентов с АГ. При этом изменения функционального состояния МЦР кожи могут являться критерием оценки положительного эффекта АГТ на микрососудистый кровоток, и, как следствие, перфузию органов, при динамическом наблюдении за пациентами с АГ [19].

1.4.3. Изменения МЦР у пациентов с АГ по данным фотоплетизмографии

Анализ литературы демонстрирует достаточно большое количество работ, посвященных изучению состояния периферического кровотока при АГ методом ФПГ с контурным анализом ПВ.

Многими исследователями отмечается изменение показателей эластотонических свойств периферических артериальных сосудов у пациентов с АГ. Так, С.L. Voos и соавт. (2007) отметили увеличение показателя артериальной жесткости у пациентов с АГ относительно лиц с нормальным уровнем АД [147]. Схожие результаты были получены в исследовании Ковалева Д.Ю. (2008), по данным которого отмечалось увеличение индекса жесткости у пациентов с АГ 2 и 3 степени относительно нормотензивных испытуемых. При этом пациенты с АГ 1 степени при сравнении с группой контроля подобных различий не продемонстрировали [148]. В исследовании Иванова С.В. с соавт. (2008) также было продемонстрировано увеличение индекса жесткости у мужчин с АГ относительно мужчин с нормальным уровнем АД. При этом мужчины с АГ более старшей возрастной группы (65–69 лет) имели достоверно большие значения данного показателя относительно более молодых испытуемых (45–49 лет). В результате мультивариантного регрессионного анализа авторы выявили положительную ассоциацию артериальной жесткости с уровнем САД у мужчин с АГ. При анализе показателей тонуса ГМК достоверных различий по индексу отражения между группами выявлено не было, хотя по данным мультивариантного регрессионного анализа также выявлена положительная ассоциация данного показателя с уровнем САД. Увеличение показателя артериальной жесткости у мужчин с АГ было расценено авторами как следствие снижения податливости артериальной стенки в результате развивающегося сосудистого ремоделирования, а отсутствие достоверных различий по показателям тонуса ГМК было объяснено возможной обратимостью нарушений эластических свойств сосудов у мужчин с АГ на фоне регулярного приема АГТ [149].

Полученные в ходе выше представленных исследований данные свидетельствуют о том, что увеличение сосудистой жесткости происходит по мере повышения АД и прогрессирования заболевания. Действительно, в исследовании Tsai и соавт. (2007) было продемонстрировано прогрессивное повышение индекса жесткости у пациентов с АГ по мере увеличения количества признаков бессимптомного ПОМ. Так, пациенты с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и

протеинурией, имели наибольшие значения данного показателя по сравнению с испытуемыми без ПОМ и с лицами с ГЛЖ без протеинурии. При этом по результатам множественного логистического регрессионного анализа показатель сосудистой жесткости являлся независимым фактором, ассоциированным с наличием ПОМ у пациентов с АГ [150].

Милягин В.А. с соавт. (2009) по результатам контурного анализа ПВ выявили увеличение индекса аугментации у пациентов с АГ в возрасте 33–54 лет и более старшей возрастной группы (> 55 лет) относительно сопоставимых по возрасту нормотензивных испытуемых [151]. В исследовании Iketani и соавт. (2000) авторы выявили положительную корреляционную связь индекса аугментации с ИММ ЛЖ у пациентов с АГ. При этом при разделении пациентов с АГ на 2 группы в зависимости от значений индекса аугментации было показано, что пациенты с большими значениями индекса аугментации имеют достоверно более высокий ИММ ЛЖ [152]. Схожие результаты получены в исследовании J. Y. Chen (2005), в ходе которого авторы также продемонстрировали положительную корреляционную связь индекса жесткости с наличием ГЛЖ у пациентов с нелеченой АГ [153].

Y. Li и соавт. (2007) провели исследование, в ходе которого изучалось состояние сосудистой стенки у пациентов с АГ в зависимости от суточного профиля повышения АД. Результаты контурного анализа ПВ продемонстрировали, что все группы пациентов с АГ вне зависимости от суточного профиля АД имеют повышение индекса аугментации и СРПВ относительно лиц с нормальным уровнем АД [154]. В исследовании Полупанова А. Г. с соавт. (2015) при изучении состояния сосудистой стенки в зависимости от степени снижения АД в ночное время у пациентов с АГ было выявлено, что пациенты с АГ с суточным профилем «dipper» имеют наименьшие значения индекса аугментации по сравнению с пациентами с суточным профилем «non-dipper» и «night-peaker», при этом «достоверных различий по индексу жесткости и индексу отражения между группами выявлено не было» [155]. Результаты корреляционного анализа выявили положительную корреляционную связь индекса аугментации и индекса жесткости с показателями

суточного профиля АД, в то время как для индекса отражения подобных связей выявлено не было. Интересно, что положительная ассоциация индекса аугментации со степенью ночного снижения уровня АД наблюдалась только у лиц мужского пола, что было объяснено авторами большим возрастом включенных в исследование женщин ($57,4 \pm 6,7$ лет), поскольку индекс аугментации играет весомую роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы у лиц моложе 55 лет, а в более пожилом возрасте величина отраженной волны не возрастает и данный показатель не увеличивается [155].

R. Shinohata и соавт. (2008) в своей работе также отмечали наличие корреляционных связей между индексом аугментации и суточным профилем АД у лиц моложе 60 лет, но не у более пожилых пациентов [156].

В другом исследовании Туктаров А.М. с соавт. (2021) продемонстрировали увеличение СРПВ и индекса аугментации, но не тонуса ГМК резистивных сосудов, у пациентов с АГ относительно лиц с нормальным уровнем АД. При этом наблюдалась отрицательная корреляционная связь между индексом аугментации и показателями диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) у лиц с АГ [157].

В исследовании Scholze и соавт. (2007) по результатам контурного анализа ПВ было выявлено увеличение индекса отражения во время ночного сна у пациентов с АГ относительно испытуемых с нормальным уровнем АД. Данные изменения расценены авторами как признаки системной вазоконстрикции вследствие гиперактивации симпатической нервной системы у лиц с АГ в ночные часы [158].

Более того, изменения сосудистой стенки по данным ФПГ отмечается не только у пациентов, страдающих АГ, но и у лиц с нормальным уровнем АД, имеющих отягощенную наследственность по АГ. Так, в исследовании Youssef и соавт. (2017) было продемонстрировано достоверное увеличение индекса жесткости у нормотензивных лиц в возрасте 20–30 лет с отягощенным анамнезом по развитию АГ относительно нормотензивных испытуемых без такового [159].

Поскольку показатели ФПГ отражают эластотонические свойства артерий, изменение которых отмечается у пациентов с АГ и достоверно ассоциировано с

наличием ПОМ, риском развития ССС и риском общей и сердечно-сосудистой смертности, были проведены исследования, посвященные изучению влияния АГ на показатели состояния стенки резистивных артерий и артериол. По данным ФПГ у пациентов с АГ отмечается

Так, Драпкина О.М. с соавт. (2010) продемонстрировали достоверное уменьшение СРПВ у пациентов с АГ на фоне нормализации АД после 5-недельного курса лечения препаратами из группы иАПФ и БКК. Также наблюдался тренд к снижению тонуса ГМК резистивных сосудов в обеих группах, однако изменение данного параметра статистической значимости не достигло [160]. В дальнейшем при изучении влияния статинотерапии на состояние артериальной стенки авторами было отмечено снижение СРПВ у пациентов с АГ и дислипидемией и высоким ССР после 5-недельного курса приема аторвастатина или розувастатина. Также наблюдался тренд к уменьшению тонуса ГМК сосудов и индекса аугментации в обеих группах, однако статистической значимости снижение данных параметров не достигло [161].

Изменения эластотонических свойств резистивных артерий у пациентов с АГ отмечается не только на фоне приема лекарственной терапии, но и при проведении немедикаментозных мероприятий по лечению АГ. Так, по результатам работы Мельниковой А.А. с соавт. (2014) было продемонстрировано уменьшение СРПВ и тонуса ГМК сосудов у пациентов с АГ после проведения цикла физических тренировок [162]. Данные изменения обусловлены расслаблением ГМК сосудов вследствие увеличения биодоступности NO и уменьшения окислительного стресса и воспалительных реакций в сосудистой стенке в ответ на аэробные физические нагрузки.

Таким образом, подводя результаты ФПГ, можно констатировать, что увеличение СРПВ и индекса аугментации является наиболее частыми изменениями, ассоциированным с АГ. Наблюдаемое по результатам проведенных исследований увеличение сосудистой жесткости у пациентов с АГ обусловлено структурным и функциональным ремоделированием артериальной стенки и достоверно ассоциировано с ПОМ и повышенным риском развития ССС, общей

смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин [92–95, 153]. При этом считается, что «оценка состояния сосудистой стенки у пациентов с АГ посредством контурного анализа ПВ позволяет диагностировать нарушения демпфирующей и проводящей способности артериальных сосудов на более раннем этапе, чем выявление структурных изменений иными методами» [157]. Улучшение эластотонических свойств артериальных сосудов наблюдается не только на фоне АГТ, но и при соблюдении рекомендаций по немедикаментозным методам лечения АГ. В связи с этим метод ФПГ на просвет может быть использован для динамического наблюдения за упруго-эластическими свойствами сосудов артериального русла у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии.

1.5. Заключение

Исследование сосудов МЦР при АГ является крайне важной задачей, поскольку изменения их морфофункционального состояния являются не только причиной увеличения ОПСС, как одного из патогенетических механизмов повышения АД [7], но и причиной нарушения трофического обеспечения тканей, что обуславливает ПОМ и приводит к развитию ССЗ, ЦВБ и поражения почек [13].

Кожа является наиболее удобным объектом для изучения МЦР в виду своей доступности и возможности проведения различных функциональных и фармакологических проб, отражающих реакции микрососудов на различные стимулы. «Имеющиеся данные указывают на то, что микрососудистое русло кожи может отражать состояние микроциркуляции в других органах и системах» [36–38], что позволяет использовать данный орган в качестве универсальной модели для изучения процессов, происходящих на микроциркуляторном уровне [39].

Из всех неинвазивных методов исследования МЦР кожи наибольшее распространение получили ВКС, ЛДФ с вейвлет-анализом колебаний тканевой перфузии и ФПГ на просвет. Метод ВКС позволяет производить оценку морфофункционального состояния капиллярного русла [55]. Метод ЛДФ с вейвлет-анализом колебаний тканевой перфузии позволяет получать подробную информацию о функциональном состоянии прекапиллярных артериол и

постакпиллярных венулах диаметром до 50 мкм [41], в которых доминирует гуморальный механизм регуляции сосудистого тонуса, и оценивать изолированно активные и пассивные механизмы модуляции микрососудистого кровотока [85, 163]. Метод ФПГ на просвет, основанный на контурном анализе ПВ, позволяет изучать функциональное состояние более крупных распределительных резистивных артериол (диаметром до 150 мкм), в которых преобладает нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса, а также оценивать различные характеристики артериальных сосудов мышечно-эластического типа [88, 89]. Дополняя друг друга, данные методы позволяют получать большой объем информации о морфофункциональных характеристиках различных звеньев МЦР кожи [16, 17].

К настоящему времени накоплены определенные данные о структурно-функциональном состоянии МЦР кожи в условиях АГ, изменения которого могут быть выявлены до клинической манифестации заболевания и прогрессируют по мере развития патологии при неудовлетворительном контроле уровня АД [18, 21]. Так, согласно результатам проведенного J. Ciaffi и соавт. мета анализа, уменьшение ПКС по данным ВКС является наиболее частым изменением капиллярного русла у пациентов с АГ [20]. Методом ЛДФ могут быть выявлены нарушения регуляции микроциркуляторного кровотока кожи [119, 141, 164], а снижение реактивности микрососудов кожи у лиц с АГ возможно использовать в качестве биомаркера тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы и фактора риска развития ССС [80]. Увеличение жесткости крупных проводящих магистральных артерий и тонуса мелких резистивных мышечных артерий и артериол при ФПГ являются характерными изменениями сердечно-сосудистой системы в условиях АГ [147, 148, 157, 160] и коррелируют с наличием ПОМ у пациентов с данной патологией [150, 153].

Однако большинство проведенных работ в данном направлении включают относительно небольшое количество пациентов с различной длительностью АГ (преимущественно на стадии структурных изменений в органах-мишенях) на фоне приема различных классов АГП, либо в них не анализируются взаимосвязи

структурно-функционального состояния сосудов МЦР с показателями суточного профиля АД. Одновременное применение нескольких методов исследования МЦР встречается только в одной работе, в которой ВКС и ЛДФ выполняли на разных верхних конечностях [165]. Работ по одновременному комплексному неинвазивному исследованию различных звеньев МЦР кожи у пациентов с АГ низкого и умеренного ССР в доступной литературе не выявлено.

Таким образом, имеющиеся на данный момент немногочисленные работы по изучению периферического кровотока при АГ не позволяют нам получить полного представления о морфофункциональном состоянии микрососудистого русла кожи на ранних стадиях развития заболевания. Проведение одновременного комплексного неинвазивного исследования по изучению особенностей структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР и выявление взаимосвязи с параметрами суточного профиля АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, в настоящее время представляется актуальной исследовательской задачей.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Настоящая работа выполнена на базе отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. В исследование было включено 270 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет, которые субъективно считали себя здоровыми, не предъявляли никаких жалоб и не принимали медикаментозных препаратов на регулярной основе. Исследование было выполнено в 3 этапа (рисунок 1). Все участники дали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

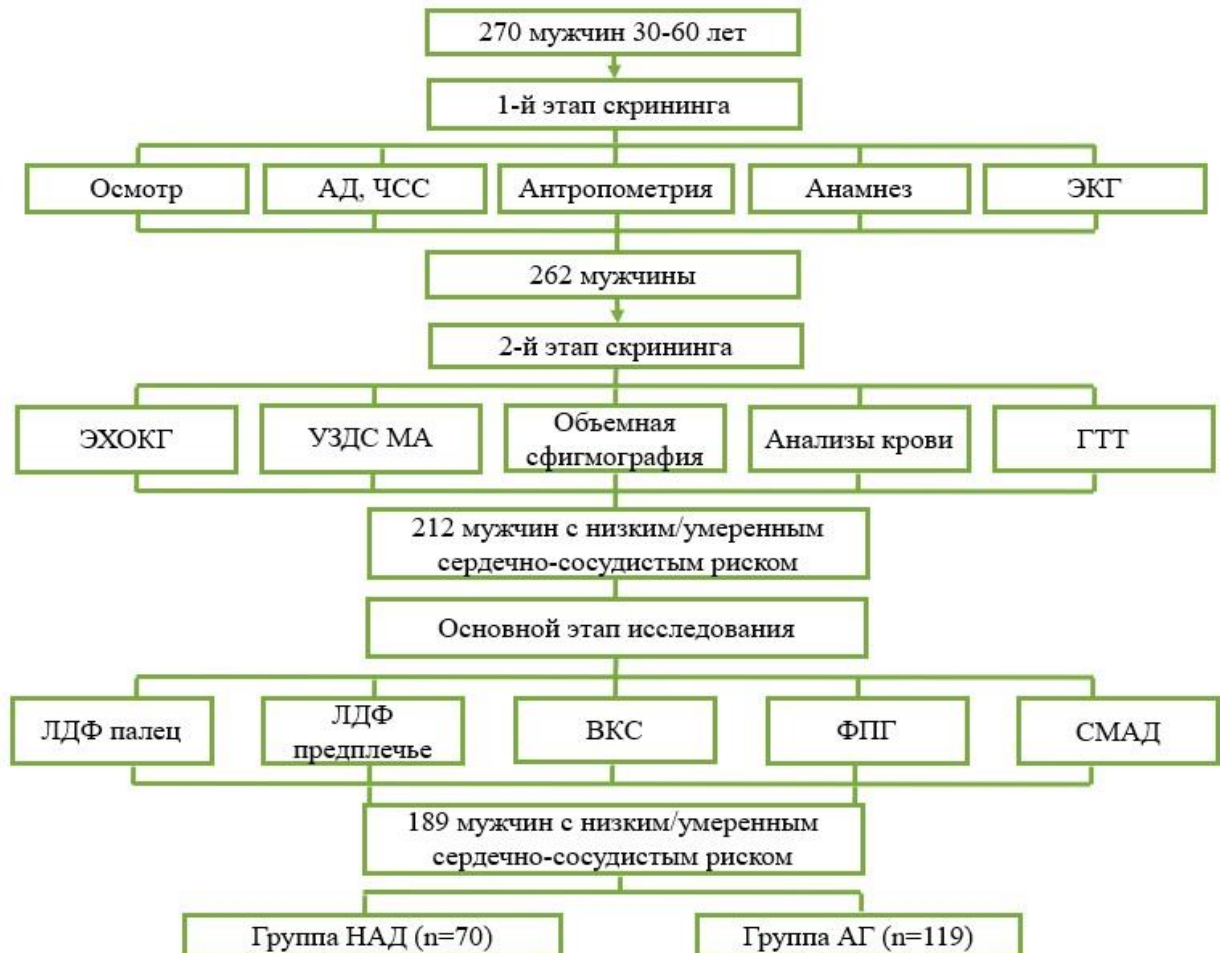


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование для всех участников являлись:

– мужской пол;

- возраст от 30 до 60 лет;
- отсутствие приема любых вазоактивных препаратов;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

2.2. Первый этап скрининга

На первом этапе скрининга проводился сбор анамнеза, объективный осмотр, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрия и ЭКГ.

2.2.1. Измерение офисного артериального давления

Измерение АД проводилось ручным тонометром по методу Короткова. Спустя пять минут отдыха в положении испытуемого сидя выполнялось поочередное измерение АД на обеих верхних конечностях. Далее на верхней конечности с наибольшим уровнем АД проводилось измерение АД в количестве еще двух раз с интервалами между измерениями 1–2 минуты. Истинное значение АД определялось как среднее значение для 2 и 3 измерений.

2.2.2. Антропометрические методы

Измерение роста проводилось с использованием ростомера. Масса тела (МТ) определялась с помощью медицинских весов с точностью до 0,1 кг. Расчет индекса массы тела (ИМТ) производился по формуле Кеттле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

2.2.3. Электрокардиография

ЭКГ исследование проводилось с использованием аппарата Schiller CARDIOVIT AT-101 (Швейцария). Регистрация ЭКГ выполнялась в 12 стандартных отведениях. Анализировались ЧСС, ритм сердца, длительность, форма и вольтаж зубцов в различных отведениях, характер и изменения комплекса QRS, длительность интервалов PQ и QT, изменение сегмента ST-T, отклонение сегмента ST от изолинии.

Критериями исключения на первом этапе являлись:

- 1) наличие в анамнезе:

- ишемической болезни сердца, включая стенокардию и инфаркт миокарда; ЦВБ, включая острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку; облитерирующего атеросклероза периферических сосудов, реваскуляризации в любом сосудистом бассейне;
 - кардиомиопатии;
 - вторичных форм АГ;
 - СД 1-го или 2-го типов;
 - трансплантации органов;
 - онкологических заболеваний;
 - психических заболеваний;
- 2) по данным ЭКГ:
- признаки ишемии и рубцовых изменений миокарда;
 - признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона ≥ 35 мм, амплитуда зубца R в отведении aVL ≥ 11 мм, корнельское произведение > 2440 мс или корнельский вольтажный индекс > 28 мм);
 - нарушения ритма и проводимости сердца: наджелудочковые и желудочковые тахикардии, экстрасистолия по типу бигеминии; синоатриальные и атриоventрикулярные блокады 2-й и 3-й ст.,
- 3) морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м²);
- 4) уровень САД ≥ 180 мм рт. ст. и ДАД ≥ 110 мм рт. ст.;
- 5) симптомы сердечной недостаточности;
- 6) инфекционные заболевания;
- 7) обострение хронических неинфекционных заболеваний;
- 8) алкоголизм, прием наркотических препаратов;
- 9) диффузные болезни соединительной ткани;
- 10) отказ от дальнейшего участия в исследовании.

По результатам первого этапа скрининга у 4 испытуемых выявлено повышение офисного САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст., у 2 – нарушения ритма сердцу по типу фибрилляции предсердий и желудочковой бигеминии, и у 2

– ИМТ ≥ 40 кг/м², в связи с чем данные участники (n = 8) не были включены в дальнейший этап исследования.

2.3. Второй этап скрининга

Всем испытуемым (n = 262), с отсутствием критериев исключения по результатам первого этапа скрининга, был проведен второй этап скрининга, который включал в себя: ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий (БА), объемную сфигмографию (ОС), лабораторные методы исследования крови, проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

2.3.1. Ультразвуковое исследование сердца

УЗИ сердца выполнялось на аппарате экспертного класса Philips iE33 (Нидерланды) с использованием секторного датчика Philips X5-1 (Нидерланды). Визуализация производилась из парастернального, субкостального и апикального доступов по длинной и коротким осям, в двухмерном и М-режимах, в 2- и 4-камерных позициях. Определялись следующие параметры:

- объем ЛП (V ЛП, мл);
- линейный размер левого предсердия (ЛП, см);
- конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см);
- индексированный конечно-систолический объем ЛП (ИКСО ЛП, мл/м²);
- конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл);
- конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, см);
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, см);
- конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл);
- толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ, см);
- масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по формуле, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоидного вращения: $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм;
- индекс ММ ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²);

- фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по методу Simpson (%);
- объем правого предсердия (V ПП, мл);
- индексированный конечно-систолический объем ПП (ИКСО ПП, мл/м²);
- диаметр правого желудочка (ПЖ) в области выносящего тракта (см);
- диаметр ствола легочной артерии (Лар, см);
- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.);
- диаметр нижней полой вены (НПВ, см).

При доплеровском анализе трансмитрального потока определялись следующие параметры диастолического наполнения ЛЖ:

- E (см/сек) – максимальная скорость потока крови в фазу раннего наполнения;
- A (см/сек) – максимальная скорость потока крови в фазу позднего наполнения, их соотношение – E/A;
- IVRT (мсек) – время изоволюмического расслабления ЛЖ;
- DTe (мсек) – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ.

В режиме тканевой доплерографии митрального кольца исследовали:

- e` (см/сек) – средняя скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу;
- a` (см/сек) – средняя скорость движения фиброзного кольца в фазу систолы предсердий, их соотношение – e`/a`.

Определяли E/e` – отношение максимальной скорости трансмитрального потока крови в фазу раннего наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу.

Ударный объем (УО) ЛЖ (мл) определялся по формуле (КДО ЛЖ – КСО ЛЖ).

Минутный объем кровообращения (МОК, мл/мин) определялся по формуле: МОК = УО × ЧСС (уд/мин) в момент проведения исследования.

Наличие диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ определялось по стандартным критериям в соответствии с рекомендациями ASE и EACVI от 2016 г [166]. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС_{ЛЖ}) рассчитывали по формуле: $ОТС_{ЛЖ} = ТЗС_{ЛЖ} + ТМЖП/КДР\ ЛЖ$. Наличие концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ устанавливалось при ИММ ЛЖ ≤ 115 г/м² и ОТС ЛЖ > 42 .

2.3.2. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий

Ультразвуковое дуплексное сканирование БЦА и БА производилось на аппарате экспертного класса Philips iE33 (Нидерланды) с использованием линейного датчика Philips L11-3 (Нидерланды). В ходе работы были исследованы общая сонная, наружная сонная и внутренняя сонная артерии, общая бедренная, поверхностная бедренная и глубокая бедренная артерии. Были определены толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) и степень стенозирования просвета сосудов при наличии АСБ.

2.3.3. Объемная сфигмография

ОС проводилась на приборе VaSera-1500N (Fukuda Denshi, Япония). Данная методика основана на осциллометрическом методе измерения АД на плечах и лодыжках, регистрации пульсовых волн (ПВ) (на сонной, бедренной артериях и артериях 4 конечностей, ЭКГ и фонокардиограммы. Определялись индекс САVI (cardio-ankle vascular index) (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) справа и слева.

САVI – показатель жесткости сосудистой стенки магистральных артерий, рассчитываемый по параметру жесткости β с учетом модифицированного уравнения Bramwell-Hill's, нивелирующего влияние на артериальную жесткость уровня АД в момент исследования, в связи с чем САVI отражает истинную жесткость сосудистой стенки [167, 168]. Значение САVI рассчитывалось как среднее значение САVI справа и слева. Значения САVI в зависимости от возраста классифицировались как нормальные ($САVI < 8$), пограничные ($8 \leq САVI < 9$) и ненормальные ($САVI \geq 9$) [168].

ЛПИ – показатель, отражающий отношение САД на голени к САД на плече. Снижение ЛПИ $< 0,9$ дает основание предполагать наличие атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и является критерием бессимптомного ПОМ при АГ [169].

2.3.4. Лабораторные методы исследования

Забор крови производился утром натощак из кубитальной вены в вакуумные пробирки Vacutainer® (Becton Dickinson, Кроули, Великобритания) объемом 3 мл с добавлением антикоагулянта K2EDTA.

А. Общий анализ крови

Уровни эритроцитов и тромбоцитов определяли в цельной венозной крови с помощью автоматического гематологического анализатора МЕК-8222 К («Nihon Kohden», Япония) с применением реактивов ISOTONAC-3, Cleanac и Cleanac-3 («Nihon Kohden», Япония). Уровень гемоглобина, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC), гематокрит, уровень лейкоцитов определяли в цельной венозной крови с помощью автоматического гематологического анализатора МЕК-8222 К («Nihon Kohden», Япония) с применением реактива ISOTONAC-3 гемолизирующих реактивов Hemolynac-3N и Hemolynac-5 («Nihon Kohden», Япония). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли в цельной венозной крови ручным методом с применением цитрата натрия.

Б. Биохимический анализ крови

Уровни общего холестерина (ОХС), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) определяли ферментативным методом в сыворотке венозной крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 («Abbott», США) с применением специализированных реагентов («Abbott», США).

Уровень триглицеридов (ТГ) определяли глицеролфосфат оксидазным методом в сыворотке венозной крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 («Abbott», США) с применением специализированного реагента («Abbott», США).

Уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным методом с применением специализированного детер-

гента-ускорителя в сыворотке венозной крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 («Abbott», США) с использованием специализированного реагента «Abbott», США).

Уровень креатинина определяли кинетическим методом с пикриновой кислотой в сыворотке венозной крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 («Abbott», США) с применением специализированного реагента («Abbott», США).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке венозной крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 («Abbott», США) с применением специализированного реагента («Abbott», США).

Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом в сыворотке венозной крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 («Abbott», США) с применением специализированного реагента («Abbott», США).

Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли расчетным методом по Фридвальду ($\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ЛПВП} - 0,45 \times \text{ТГ}$).

Уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли расчетным методом по формуле ($\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,18$).

Уровень фибриногена определяли в плазме венозной крови с добавлением цитрата натрия с помощью автоматического анализатора ACL Elite («Instrumentation Laboratory», США) по методу Клауса с использованием специализированного реагента HemosIL Fibrinogen-C («Instrumentation Laboratory», США).

В. Глюкозотолератный тест

Уровень глюкозы при проведении ПГТТ определяли в плазме венозной крови с помощью автоматического анализатора Biosen C-Line («EKF Diagnostic», Германия) с применением специализированных реактивов: раствор глюкоза/лактат системный, раствор глюкоза/лактат гемолизирующий, раствор глюкоза/лактат мультистандарт («EKF Diagnostic», Германия). ПГТТ проводили согласно стандартной методике.

Критериями исключения на втором этапе являлись:

- анемия со снижением гемоглобина < 110 г/л;
- гликемия натощак ≥ 7 ммоль/л;
- СД, нарушение толерантности к глюкозе по результатам ПГТТ;
- хроническая болезнь почек 3–5-й стадий (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²);
- повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ/АСТ) > 3 норм;
- повышение уровня ОХС > 8 ммоль/л и/или ХС-ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л;
- повышение уровня СРБ > 5 мг/л;
- САVI ≥ 9 ;
- ЛПИ $< 0,9$;
- ГЛЖ с ИММ ЛЖ > 115 г/м²;
- патология клапанов сердца (стеноз, недостаточность умеренной и тяжелой степени);
- нарушение систолической функции миокарда со снижением ФВ ЛЖ $< 50\%$;
- наличие атеросклеротического поражения БЦА и БА $> 25\%$.

Всем участникам исследования старше 40 лет была произведена оценка 10-летнего риска развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания с использованием Европейской шкалы SCORE [170] с целью дополнительной стратификации общего ССР.

По результатам второго этапа скрининга у 4 испытуемых выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), у 3 – повышение ОХС > 8 ммоль/л или ХС-ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л, у 10 – гликемия натощак ≥ 7 ммоль/л, у 17 – нарушение толерантности к глюкозе, у 4 – повышение уровня СРБ > 5 мг/л, у 7 – наличие атеросклероза некоронарных артерий (стеноз(-ы) > 25 –49%) и у 5 – риск по шкале SCORE $\geq 5\%$, в связи с чем данные участники ($n = 50$) были исключены из исследования и направлены на консультацию к соответствующим специалистам с целью дообследования и лечения.

2.4. Основной этап исследования

В основной этап исследования было включено 212 испытуемых, которые в связи с отсутствием критериев исключения по результатам двух этапов скрининга были расценены как лица с низким и умеренным ССР. Основной этап исследования включал в себя комплексное неинвазивное исследование МЦР кожи и СМАД. Исследование МЦР проводилось в спокойной обстановке в лаборатории с постоянно поддерживаемым микроклиматом (температура воздуха $+23\pm 1^\circ\text{C}$; влажность воздуха 40–60%). Одновременное комплексное исследование различных звеньев МЦР кожи (рисунок 2) проводили тремя неинвазивными методами, каждый из которых имеет свои технические ограничения и точки приложения, но при совместном применении дополняют друг друга и позволяют получать исчерпывающий объем информации о структурно-функциональном состоянии различных звеньев микросудистого русла кожи.

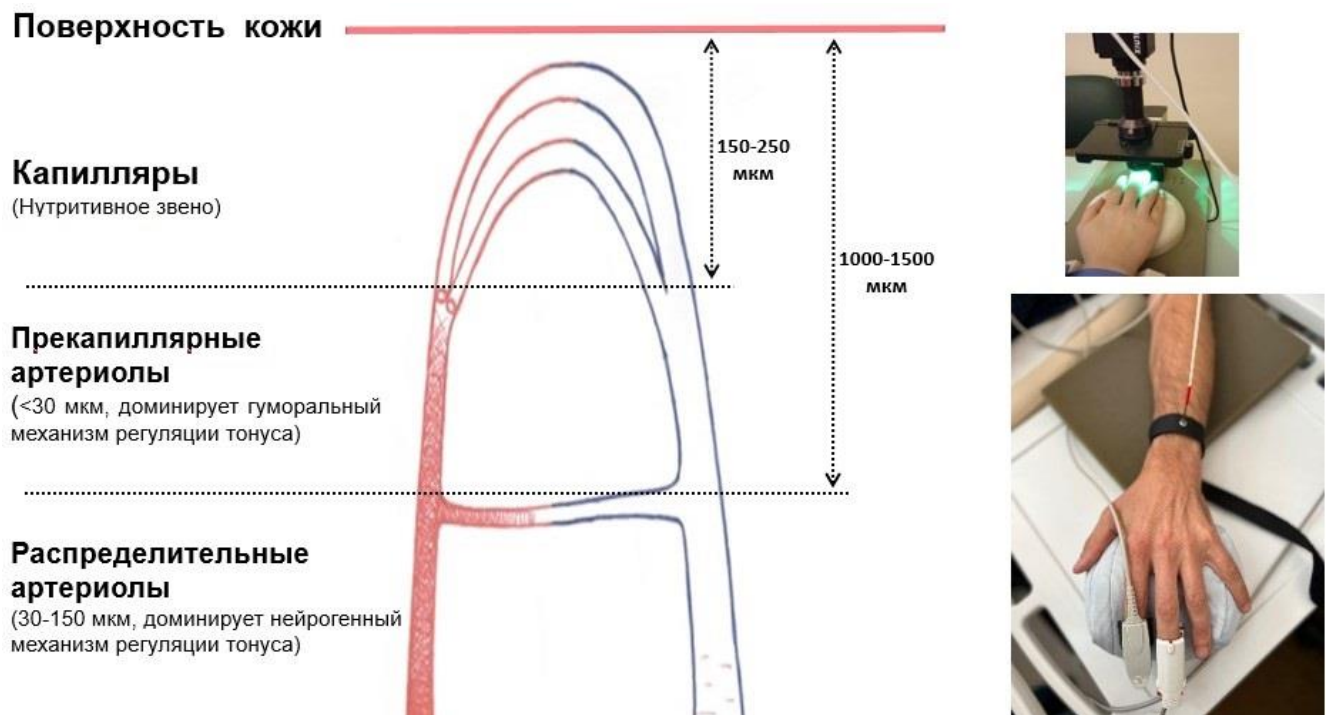
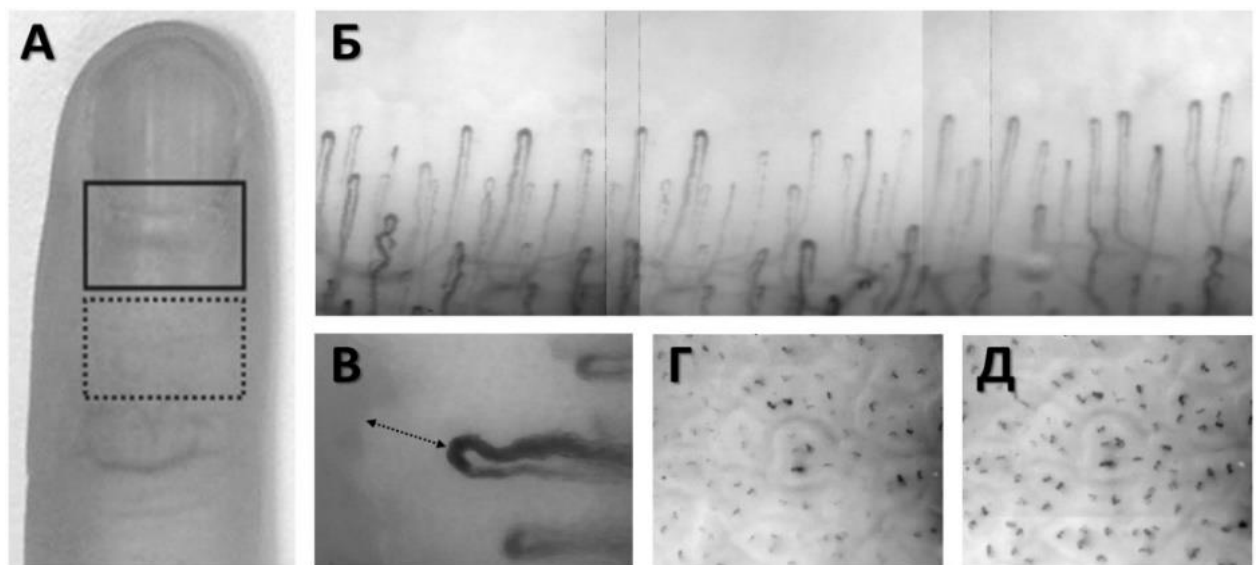


Рисунок 2 – Схематическое изображение кровеносных сосудов МЦР

2.4.1. Компьютерная видеокапилляроскопия

Компьютерная ВКС – метод неинвазивного исследования структурно-функционального состояния капиллярного русла кожи, основанный на высокоскоростной

видеосъёмке капилляров сосочкового слоя дермы [55]. Использовался компьютерный капилляроскоп «Капилляроскан-1» (ООО «Новые Энергетические Технологии» Москва, Россия). ВКС проводилась в положении сидя в области ногтевого ложа и тыльной поверхности ногтевой фаланги IV или V пальцев левой кисти (безымянный и мизинец). Выбор именно данных пальцев обусловлен наименьшей травматизацией кожных покровов в области ногтевого ложа, что позволяет получать наиболее качественные изображения и проводить корректные расчеты структурно-функциональных показателей капиллярного русла кожи. На кожу тыльной поверхности ногтевой фаланги исследуемого пальца наносилось специальное иммерсионное масло для улучшения визуализации капилляров. На плечо накладывалась манжета тонометра для проведения пробы с ВО.



Примечание – А – области исследования капиллярного русла; Б – панорамный снимок капиллярного русла ногтевого ложа (сформирован из трех кадров); В – измерение размера перикапиллярной зоны (ПЗ); Г – капилляры, функционирующие в состоянии покоя (ФПКС); Д – максимальное количество капилляров (СПКС)

Рисунок 3 – Видеокапилляроскопия (ВКС)

На первом этапе при малом увеличении ($\times 175$) проводилось исследование кожи в области ногтевого ложа (на рисунке 3А выделена сплошным прямоугольником). Последовательно регистрировались 3-4 участка для дальнейшего построения панорамного снимка (рисунок 3Б). Затем при большом увеличении ($\times 400$) регистрировались пятисекундные видеофрагменты капиллярного кровотока для всех

капилляров ногтевого ложа, которые в данной области располагаются горизонтально, что позволяет визуализировать последние на всем их протяжении. При анализе записанных видеофрагментов определялся размер ПЗ в микрометрах (мкм) – «расстояние от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка» [56] (рисунок 3В). ПЗ определялась как среднее значение для 13 ± 1 капилляров. «ПЗ отражает степень гидратации интерстициального пространства и, являясь косвенным показателем состояния фильтрационно-реабсорбционного механизма тканевого обмена, отражает дистанцию «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов метаболизма» [56, 171].

Для оценки ПКС (кап/мм²) объектив капилляроскопа смещался по центру ногтевой фаланги проксимально к межфаланговому суставу (на рисунке 3А зона выделена пунктирным прямоугольником), где капилляры располагаются перпендикулярно и у самой поверхности кожи визуализируются только переходные отделы обменных микрососудов. В режиме стоп-кадра при увеличении $\times 175$ производился снимок, после чего в манжете тонометра повышалось давление до 50–60 мм рт. ст. на 2 минуты, на исходе которых выполнялся повторный снимок исследуемой области кожи, площадь которой составляет около 1 мм². При анализе первого стоп-кадра (рисунок 3Г) производился подсчет количества функционирующих капилляров в состоянии покоя (ФПКС). При анализе второго кадра (рисунок 3Д) оценивалось максимальное количество капилляров, способных вовлекаться в кровоток (СПКС). Производился расчет коэффициента ФПКС/СПКС, который позволяет получать информацию о степени вовлеченности капилляров кожи в кровоток в состоянии покоя и термонейтральных условиях.

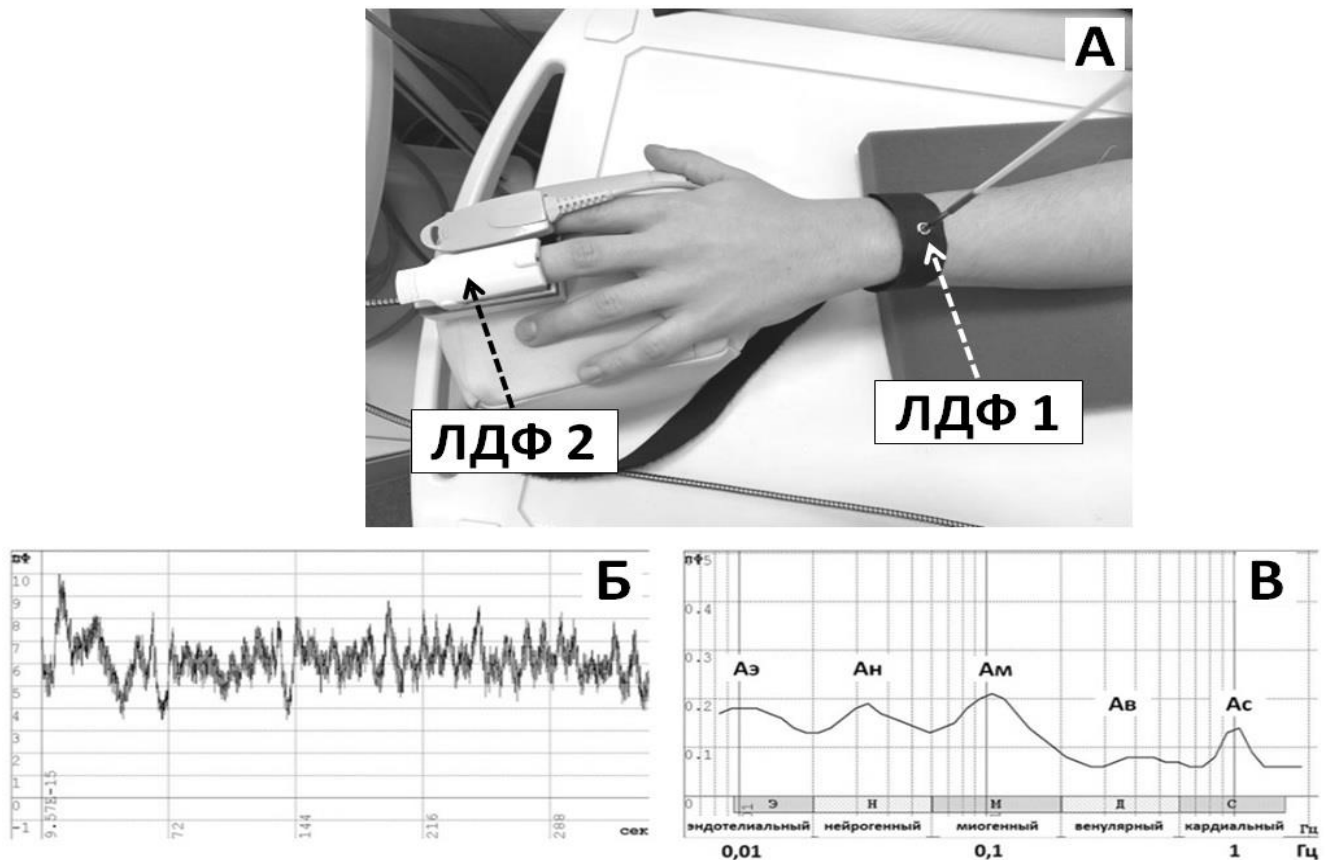
2.4.2. Лазерная доплеровская флоуметрия

Характер микроциркуляторного кровотока в коже оценивался в положении испытуемого лежа на спине на кушетке с приподнятым на 30° головным концом после 15-минутного периода адаптации методом ЛДФ. Использовался двухканальный лазерный анализатор ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия) в ближней инфракрасной

области спектра (длина волны 800 нм). Используемая длина волны позволяет выполнять зондирование ткани на глубине 1–1,2 мм с последующей регистрацией обратно рассеянного излучения и определением динамических параметров микроциркуляции по доплеровскому сдвигу, возникающему при рассеянии зондирующего излучения на движущихся форменных элементах крови (эритроцитах). В связи с неравномерностью распределения эритроцитов и разностью скорости их движения в различных микрососудах (артериолы – 700–3900 мкм/с, капилляры – 100–900 мкм/с, вены – 300–1200 мкм/с) в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности красных клеток крови, попадающих в зондируемую область. Амплитуда отраженного сигнала с помощью специализированного компьютерного оборудования преобразуется в виде непрерывно колеблющейся кривой (ЛДФ-грамма), позволяющей анализировать характеристики объемного кровотока в 1–1,5 мм³ кожи (рисунок 4Б). Один датчик располагался на наружной поверхности левого предплечья по средней линии на 2–4 см проксимальнее лучезапястного сустава, второй – в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти (рисунок 4А). На левое плечо накладывалась манжета тонометра для проведения функциональных проб.

Базальная перфузия (БП) регистрировалась в состоянии покоя в течение 10 минут. Исходная ЛДФ-грамма подвергалась амплитудно-частотному анализу с использованием функции вейвлет-преобразования, что позволяет оценить функциональное состояние каждого регуляторного механизма модуляции микрокровотока (вазомоций) по отдельности (рисунок 4В). При анализе БП оценивались следующие параметры: уровень перфузии (M), вариабельность тканевого кровотока (σ), коэффициент вариации (Kv) и «усредненная по времени амплитуда вазомоций регуляторных механизмов по максимальным значениям (A_i) в соответствующем частотном диапазоне для эндотелиального ($A_э$) – 0,0095–0,02 Гц, нейрогенного ($A_н$) – 0,021–0,052 Гц, миогенного ($A_м$) – 0,052–0,145 Гц, венолярного ($A_в$) – 0,145–0,6 Гц и кардиального ($A_с$) – 0,6–2,0 Гц звеньев модуляции кровотока» [59, 62]. «Зна-

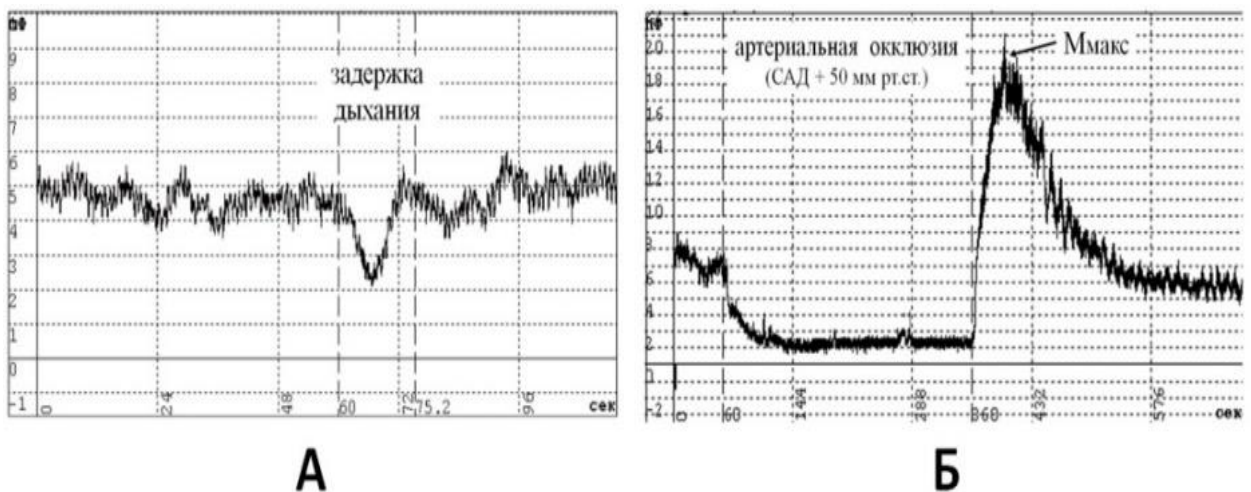
чение M , σ , Kv и абсолютные значения амплитуды регуляторных механизмов представлены в условных перфузионных единицах (пф. ед.) по причине невозможности выражения среднего уровня перфузии в МЦР в абсолютных единицах, например, в мл/сек/мм^3 » [63]. Помимо абсолютных значений амплитуд вазомоций производили оценку функционального вклада каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии по формуле: $A_i/M \times 100\%$, где A_i – амплитуда вазомоций регуляторного механизма, M – средний уровень тканевой перфузии. Данный параметр позволяет делать заключение (гипотетическое) о перфузионной (метаболической) эффективности каждого регуляторного механизма на уровне прекапиллярных артериол [141].



Примечание – А – расположение датчиков в области лучезапястного сустава наружной поверхности предплечья (1) и в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти (2); Б – базальная перфузия (БП); В – амплитудно-частотный вейвлет анализ колебаний кожной перфузии при БП (логарифмический масштаб)

Рисунок 4 – Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)

После регистрации БП проводилась дыхательная проба (ДП), в ходе выполнения которой испытуемые делали форсированный глубокий вдох через рот с задержкой дыхания на высоте вдоха на 15 сек и последующим произвольным выдохом. Возникающий вазомоторный рефлекс обуславливает констрикцию артериол, и, как следствие, кратковременное уменьшение кожного кровотока у большинства людей. Снижение перфузии характеризует симпатическую регуляцию активности ГМК на уровне нейромышечных синапсов [32]. Определялся минимальный уровень перфузии (Ммин) и время его развития (Т). Степень вазоконстрикции (снижения перфузии) (ΔM) рассчитывалась по формуле: $\Delta M = (M_{исх} - M_{мин}) / M_{исх} \times 100\%$, где $M_{исх}$ – средний уровень перфузии при БП, $M_{мин}$ – минимальный уровень перфузии при проведении пробы (рисунок 5А).



Примечание – А – констрикторная дыхательная проба (ДП); Б – дилататорная проба с пятиминутной артериальной окклюзией (АО)

Рисунок 5 – Функциональные тесты при ЛДФ

После выполнения ДП проводилась проба с АО. В манжете тонометра, расположенной на левом плече, на 5 мин создавалось давление на 50 мм рт. ст. выше исходного САД. После декомпрессии манжеты и восстановления кровотока наблюдается кратковременный прирост уровня перфузии, также называемый ПОРГ. Увеличение тканевой перфузии направлено на восстановление тканевого гомеостаза и обусловлено механическим растяжением микрососудов повышенным потоком крови и дилататорным эффектом продуктов ишемического метаболизма. Определялся максимальный уровень тканевой перфузии (Ммакс) и время его достижения

(Т). Максимальный прирост перфузии ($\uparrow\Delta M$) оценивался по формуле: $\uparrow\Delta M = M_{\text{макс}}/M_{\text{ср}} \times 100\%$, где $M_{\text{ср}}$ – средний уровень перфузии при БП, $M_{\text{макс}}$ – максимальное значение ПОРГ (Рисунок 5Б).

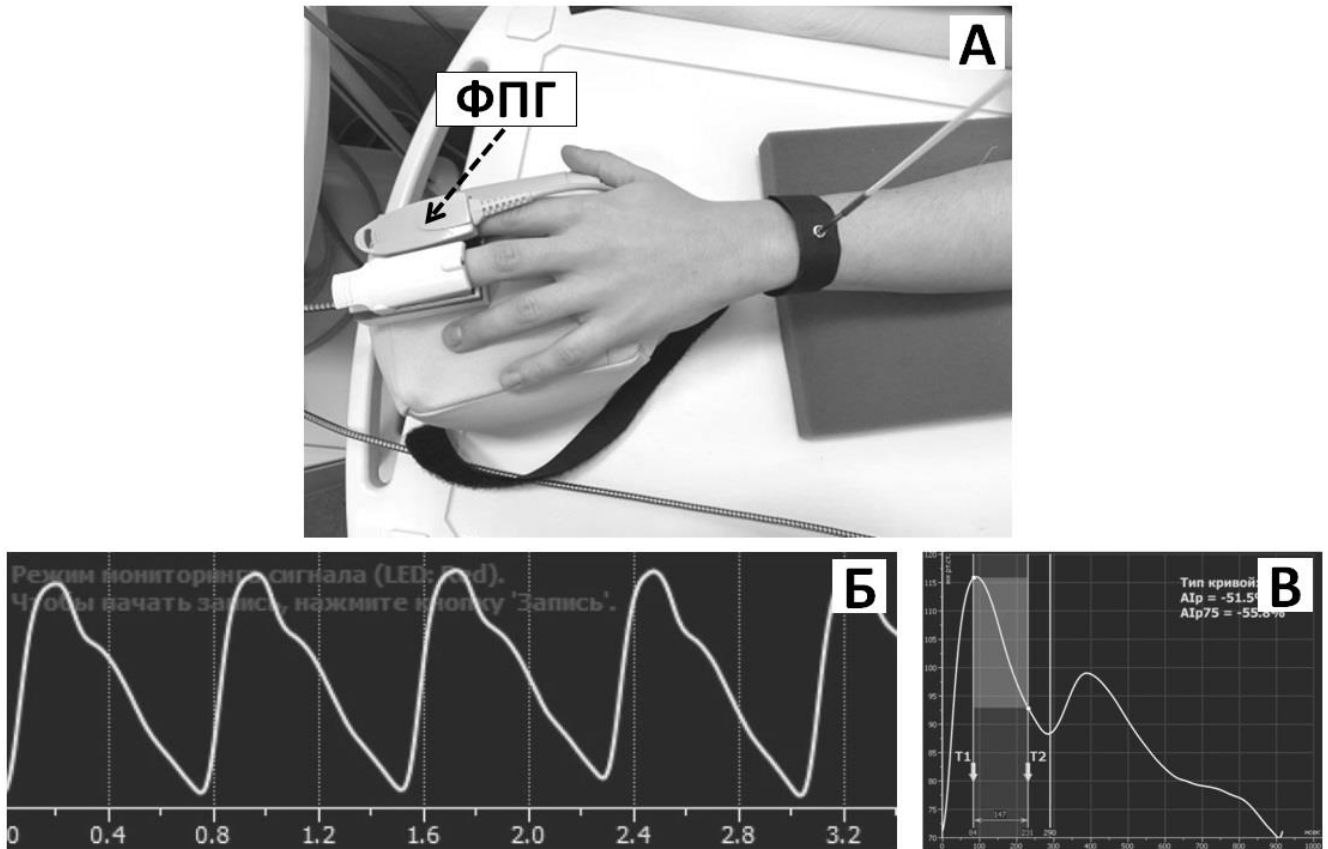
2.4.3. Фотоплетизмография

Одномоментно с ЛДФ проводилась ФПГ. В основе данного метода заложена регистрация ПВ объема (рисунок 6Б) с помощью оптического датчика, который устанавливается на ногтевой фаланге пальцев конечностей. Использовался программно-аппаратный комплекс «Ангиоскан-01», производства ООО «Ангиоскан» (Москва, Россия). В приборе в качестве источников излучения применяются светодиоды с двумя длинами волн в ближней инфракрасной области спектра (680 нм и 870 нм), что позволяет фотонам проходить через все толщю ногтевой фаланги пальца и захватывать более крупные артериолы, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции вазомоторной активности (в отличие от прекапиллярных артериол (ЛДФ), в которых доминирует гуморальный механизм регуляции тонуса). Оптический датчик устанавливался на концевую фалангу указательного пальца левой кисти (рисунок 6А).

По результатам контурного анализа ПВ (рисунок 6В) на протяжении 10 минут определялись следующие параметры:

- 1) ЧП – частота пульса;
- 2) $AIp75$ (%) – расчетный индекс аугментации, скорректированный по ЧСС 75 уд/мин, который характеризует вклад давления отраженной ПВ в ПАД;
- 3) VA (лет) – возраст сосудистой системы;
- 4) SpO_2 (%) – сатурация (насыщение) крови кислородом;
- 5) индекс жесткости (SI) (м/с) – расчетный показатель, отражающий среднюю СРПВ по крупным эластическим сосудам;
- 6) индекс отражения (RI) (%) – расчетный параметр, использующийся для оценки вклада отраженного компонента в ПВ и характеризующий тонус ГМК мелких мышечных артерий и артериол;
- 7) ED (мс) – продолжительность систолы;

8) Spa (мм рт. ст.) – центральное систолическое давление, показатель, соответствующий уровню АД в проксимальном отделе аорты и БЦА.



Примечание – А – расположение датчика на концевой фаланге указательного пальца левой кисти; Б – фотоплетизмограмма; В – контурный анализ пульсовой волны

Рисунок 6 – Фотоплетизмография

2.4.4. Суточное мониторирование артериального давления

СМАД производилось в амбулаторных условиях с использованием аппарата ВрLab (ООО «Петр Телегин», Россия) согласно стандартной методике после проведения всех этапов обследования (начало мониторинга в 12:00–13:00). Манжета тонометра располагалась на левом плече. Интервал измерения АД в активное время суток составлял 15 минут, в ночные часы – 30 минут. Метод регистрации – осциллометрический.

По результатам СМАД у 8 мужчин была диагностирована гипертония «белого халата», что являлось критерием исключения на данном этапе, и у 15 участ-

ников исследование СМАД не соответствовало основным критериям качества (отсутствие пробелов в записи данных длительностью более 60 минут, количество успешных проанализированных измерений $\geq 70\%$), в связи с чем данные испытуемые ($n = 23$) не были включены в статистический анализ.

После проведения всех этапов исследования в конечный анализ включено 189 участников.

2.5. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программных пакетов Excel 2016 («Microsoft», США), Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США) и SAS JMP 11 («SAS», США). Проверка количественных показателей на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Значимость различий между изучаемыми группами для непрерывных переменных проверялась с помощью непараметрического критерия U-Манна–Уитни, для бинарных и номинальных показателей – с использованием таблиц сопряженности, критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для малых выборок. Корреляции рассчитывались непараметрическим методом Спирмена. Сила связи классифицировалась в соответствии со шкалой Чеддока.

Для изучения возможной связи между определенными факторами и наличием признаков был использован анализ в модели бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). В регрессионный анализ включались показатели, продемонстрировавшие значимость различий на уровне 0,1. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании наличия качественных признаков, применялся метод анализа ROC-кривых. Отрезные точки для количественных признаков определялись в соответствии с наивысшим значением индекса Юдена. Статистическая значимость определена на уровне ошибки первого рода и соответствовала 5%.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика испытуемых

В зависимости от уровня АД по данным СМАД все испытуемые были разделены на 2 группы. Первую группу (НАД) составили 70 мужчин с нормальным уровнем АД (среднесуточное АД < 130/80 мм рт. ст., дневное АД < 135/85 мм рт. ст. и ночное АД < 120/70 мм рт.ст). Вторую группу (АГ) составили 119 мужчин, у которых в соответствии с рекомендациями ЕОК по диагностике и лечению АГ (2018) [169] была впервые выявлена АГ (среднесуточное АД \geq 130/80 мм рт. ст. и/или дневное АД \geq 135/85 мм рт. ст. и/или ночное АД \geq 120/70 мм рт. ст.).

Основные клинические характеристики групп испытуемых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика анализируемых групп

Параметр	НАД (N = 70)	АГ (N = 119)	p
Возраст (годы)	43,5 [36; 48]	45 [38; 51]	0,0870
Рост (см)	178 [175; 182]	178 [174; 183]	0,6630
Масса тела (кг)	81 [74,05; 90,38]	87,5 [81,25; 100,75]	< 0,0001
ИМТ (кг/м ²)	25,95 [22,85; 28,18]	27,8 [25,75; 31,09]	< 0,0001
ОТ (см)	92,5 [86; 98]	101 [93; 108,5]	< 0,0001
ОБ (см)	104 [99; 107]	106 [101; 110]	0,0036
Офисные АД и ЧСС			
САД (мм рт. ст.)	118 [110; 121,5]	130 [119; 134,5]	< 0,0001
ДАД (мм рт. ст.)	79 [70; 80]	85 [80; 90]	< 0,0001
ЧСС (уд/мин)	63 [56; 68]	65 [60; 73]	0,07
<i>Примечание</i> – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]			

Испытуемые анализируемых групп были сопоставимы по возрасту и росту. Из полученных данных видно, что пациенты группы АГ имели более высокий уровень офисного АД, а также достоверно более высокие МТ, ИМТ, ОТ и ОБ.

Известно, что ожирение и избыточная МТ являются ведущими факторами риска развития АГ [172] и ССЗ [173]. Так, согласно результатам проведенного в 2021 г. Kim и соавт. мета-анализа, повышение ИМТ на каждые 5 кг/м² увеличивает риск развития АГ на 49% (OR = 1,49; 95% ДИ: 1,40–1,60) независимо от пола [174]. Более того, исследования, проведенные на различных популяциях, демонстрируют практически линейную взаимосвязь между ИМТ и уровнем САД и ДАД [175, 176]. Оценка рисков по данным Фремингемского исследования предполагает, что 78% случаев эссенциальной АГ в мужской популяции может быть связано с наличием избыточной МТ [177].

Ряд исследований демонстрирует влияние повышенной МТ и ожирения на функциональное состояние МЦР различных органов [178], в том числе и кожи [179–184]. Так, по данным ЛДФ, отмечается нарушение эндотелий-зависимой [179] и эндотелий-независимой [181] вазодилатации микрососудов в коже предплечья у лиц с ожирением относительно лиц с нормальной МТ. De Jongh и соавт. (2008) продемонстрировали нарушение прямого вазодилатирующего эффекта инсулина на микрососуды кожи у женщин с ожирением, что было ассоциировано со снижением амплитуд колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальных и нейрогенных вазомоций [180]. M. Rossi и соавт. (2011) выявили снижение уровня ПОРГ при АО и нарушение механизмов активной регуляции сосудистого тонуса в коже предплечья по данным ЛДФ, у пациентов с морбидным ожирением относительно лиц с нормальной МТ, при этом значительное снижение МТ спустя год после проведения гастрощунтирования было ассоциировано с нормализацией данных показателей [182]. В другом исследовании было продемонстрировано прогрессивное снижение дилататорного резерва микрососудов при АО в коже пальца и предплечья по мере увеличения ИМТ у мужчин с нормальным уровнем АД [183]. Таким образом, избыточная МТ и ожирение являются самостоятельными факторами, оказывающими влияние на функциональное состояние МЦР кожи.

По результатам настоящего исследования на фоне более высоких значений ИМТ, МТ, ОТ и ОБ в группе АГ выявлены достоверные различия по функциональному состоянию МЦР кожи между группами.

Так, по результатам ЛДФ в коже пальца мужчин с АГ имели более низкие значения амплитуд и перфузионной эффективности эндотелиального и миогенного механизмов регуляции сосудистого тонуса относительно группы НАД (рисунок 7).

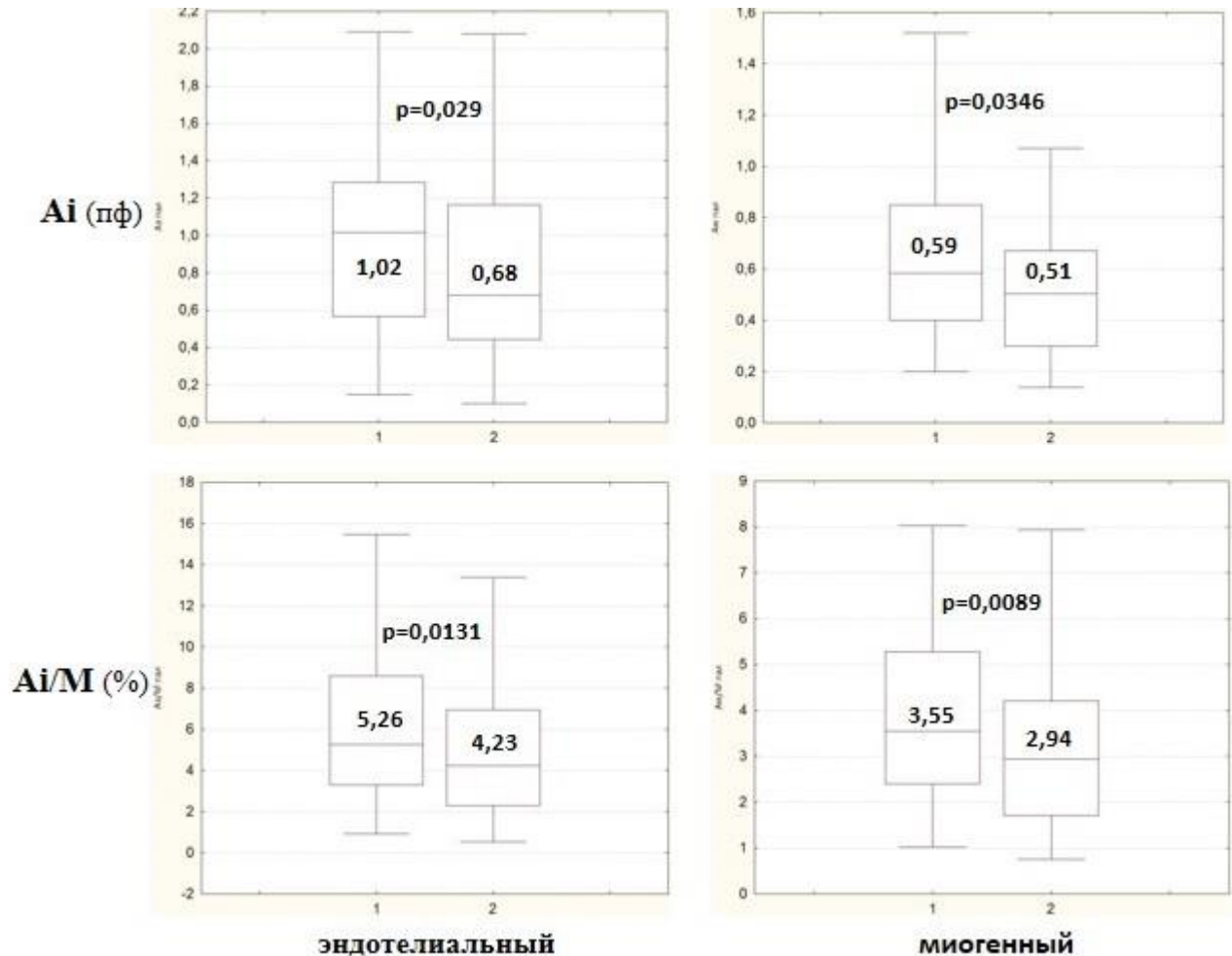


Рисунок 7 – Результаты ЛДФ на пальце. A_i – амплитуда вазомоций; A_i/M – перфузионная эффективность регуляторных механизмов; 1 – НАД; 2 – АГ

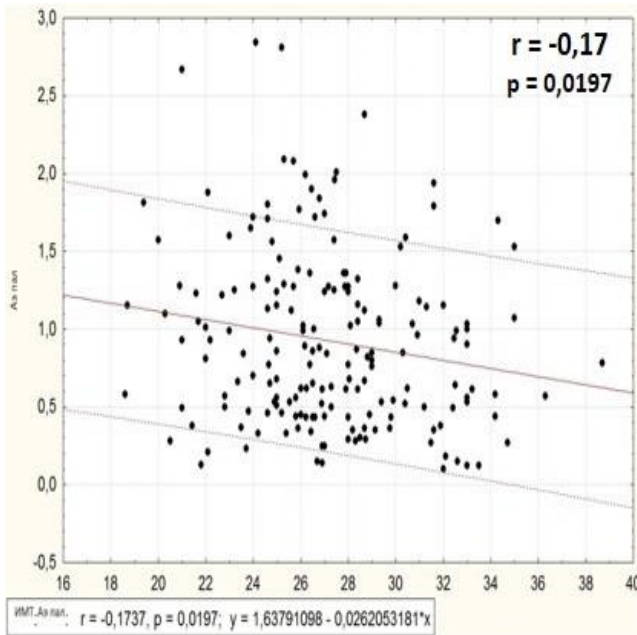
В коже предплечья у испытуемых с АГ наблюдались более низкие значения перфузионной эффективности миогенного механизма регуляции сосудистого тонуса (A_m/M) – 3,63% [2,61; 5,14] против 4,25% [3,08; 6,41] ($p = 0,0499$) в группе НАД.

Достоверных различий по дилататорной и констрикторной активности микрососудов кожи по результатам ЛДФ между группами не выявлено.

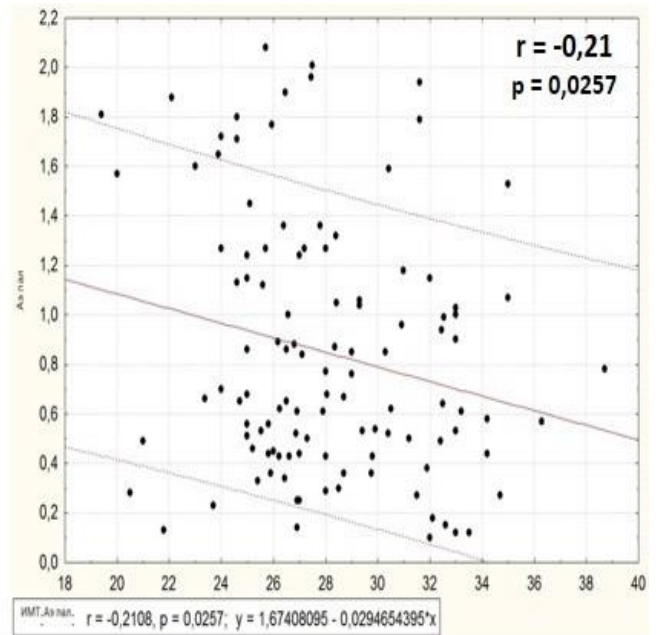
По результатам ФПГ мужчины с АГ имели более высокие значения A_{1p75} минус 3,4% [-5,85; 12,35] против минус 4,7% [-14,3; 4,9] ($p = 0,0004$) в группе НАД, RI – 35,6% [29,45; 45,2] против 29,9% [25,3; 38,4] ($p = 0,0002$) и SI – 7,6 м/с [7,2; 8,1] против 7,4 м/с [7; 7,8] ($p = 0,0213$), соответственно.

По данным ВКС достоверных различий по состоянию капиллярного русла кожи между группами не выявлено.

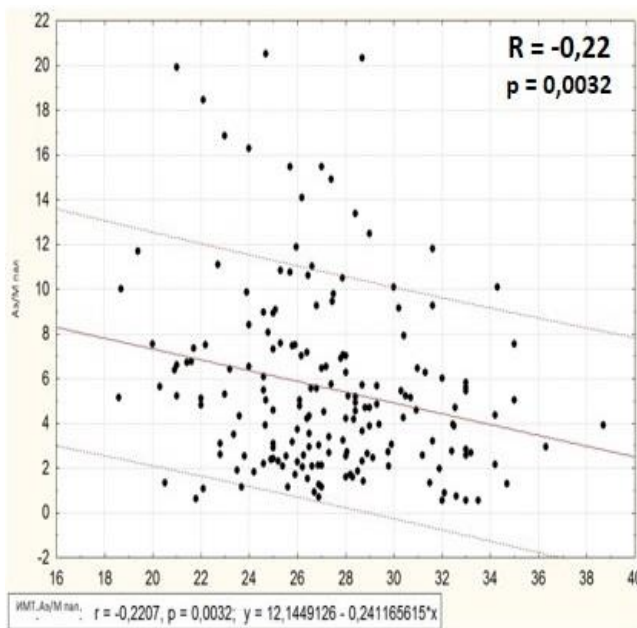
При корреляционном анализе выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь эндотелиальных вазомоций в коже пальца с ИМТ для всей группы и в группе АГ (рисунок 8).



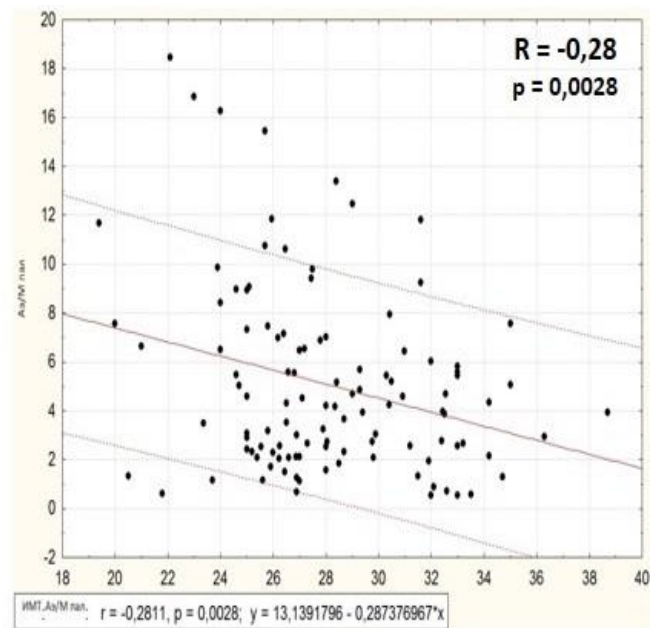
Вся группа



АГ



Вся группа



АГ

Рисунок 8 – Корреляционная связь Аэ/М в коже пальца с ИМТ для всей группы и в группе АГ

На фоне отсутствия межгрупповых различий по уровню ПОРГ в коже пальца при АО наблюдалась отрицательная корреляционная связь данного параметра с ИМТ для всей группы и в группе АГ (рисунок 9).

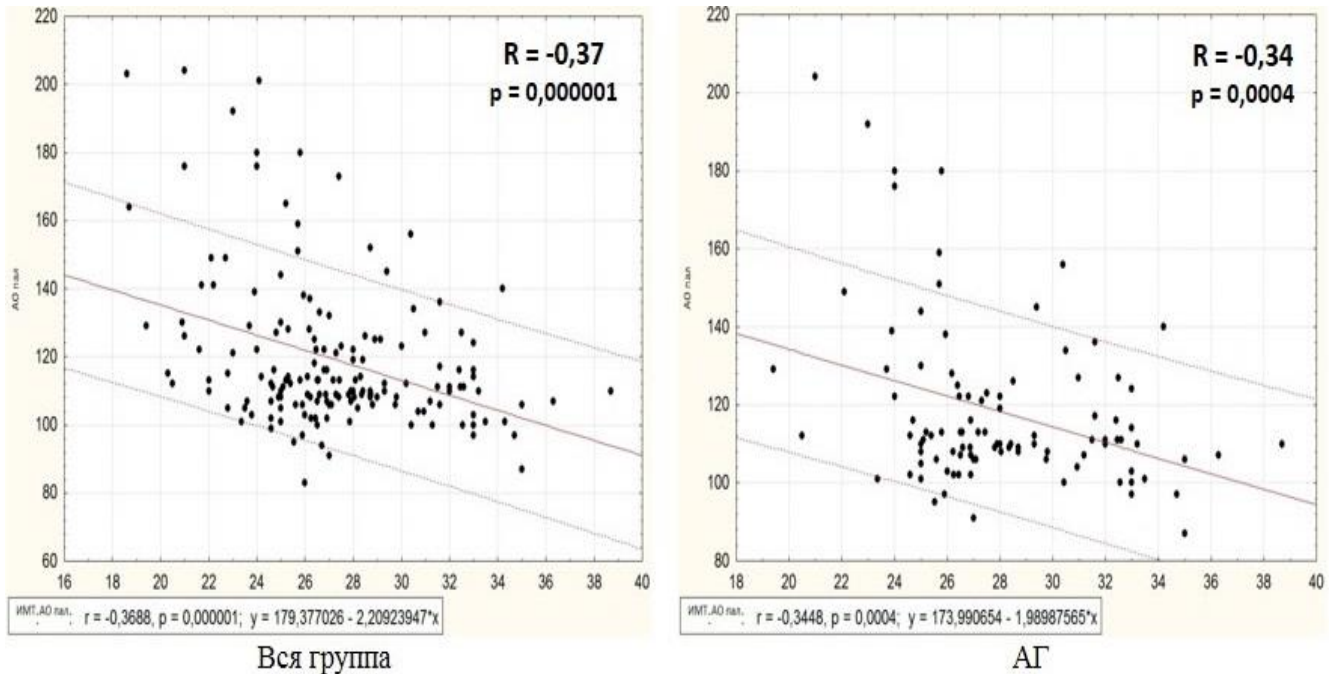


Рисунок 9 – Корреляционная связь ПОРГ с ИМТ для всей группы и в группе АГ

Таким образом, на фоне более высоких ИМТ, МТ, ОТ в группе АГ выявлены достоверные межгрупповые различия по функциональному состоянию МЦР кожи и отрицательные корреляционные связи данных параметров с антропометрическими показателями для всех анализируемых групп, что указывает на возможность влияния межгрупповых различий по антропометрическим данным на конечный результат исследования.

3.2. Клиническая характеристика испытуемых после проведения псевдорандомизации

Для исключения влияния на конечный результат исследования различий по ИМТ, был проведен propensity score matching анализ (PSM) между группой НАД и группой АГ с использованием метода поиска «ближайшего соседа» (nearest neighbor matching) в отношении подбора пар 1:1.

После проведения псевдорандомизации в дальнейший анализ было включено 118 мужчин: 59 пар, сопоставимые по возрасту, ИМТ и другим антропометрическим показателям. Основные клинические характеристики групп испытуемых после проведения псевдорандомизации представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика анализируемых групп

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
Возраст (годы)	42 [35; 48]	44 [38,5; 51]	0,1406
Рост (см)	178 [175; 182]	178 [174; 184]	0,6179
Масса тела (кг)	85 [77; 91,9]	85 [76,15; 90]	0,9378
ИМТ (кг/м ²)	26,5 [24,6; 28,4]	26,46 [24,8; 28,37]	0,9699
ОТ (см)	94 [90; 100]	95 [89,5; 102]	0,4315
ОБ (см)	104 [100,5; 107]	103 [99; 108]	0,507
Показатели центральной гемодинамики			
САД (мм рт. ст.)	120 [110; 123]	124 [115,5; 136,5]	0,0008
ДАД (мм рт. ст.)	78 [70; 80]	82 [80; 90]	< 0,0001
ЧСС (уд/мин)	64 [58; 71,5]	64 [56; 70,5]	0,6961
<i>Примечание</i> – Сравнение дискретных величин методом χ^2 ; сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]			

Испытуемые анализируемых групп были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям. В группе АГ количество мужчин с нормальной МТ (ИМТ 18,5-24,99 кг/м²) составило 15 (25,4%), с избыточной МТ – 37 (ИМТ 25–29,99 кг/м²) (62,7%) участников, с ожирением 1 степени (ИМТ 30–34,99 кг/м²) – 7 мужчин (11,9%); в группе НАД – 20 (33,9%), 32 (54,2%) и 7 (11,9%) мужчин, соответственно, что между группами достоверно не различалось (p = 0,5841). Из полученных данных видно, что пациенты группы АГ имели более высокий уровень офисного АД.

В группе АГ количество курящих испытуемых составило 11 (18,6%), никогда не курили 24 (40,7%) мужчины; отказались от курения 24 (40,7%) участника; в группе НАД – 14 (23,7%), 26 (44,1%) и 19 (32,2%) мужчин соответственно, что между группами достоверно не различалось (p = 0,6011). Отягощенный наследственный анамнез

по развитию ССЗ имели 12 (20,3%) мужчин в группе АГ и 6 (10,2%) в группе НАД ($p = 0,125$). Доля мужчин с низким ССР составила 5,1% ($n = 3$) в группе АГ и 13,6% ($n = 8$) в группе НАД, с умеренным ССР – 94,9% ($n = 56$) и 86,4% ($n = 51$) соответственно, что между группами достоверно не различалось ($p = 0,1286$).

По результатам УЗИ сердца мужчины с АГ имели достоверно более высокую ММ и ИММ ЛЖ, и меньший КДР ЛЖ относительно группы НАД (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты ультразвукового исследования сердца в анализируемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ЛП (см)	3,5 [3,3; 3,75]	3,6 [3,3; 3,8]	0,6155
V ЛП (мл)	50 [43,5; 57]	52 [43,5; 62]	0,3529
Инд. V ЛП (мл/м ²)	24,6 [22; 28]	27 [21,5; 31]	0,2786
КДР ЛЖ (см)	5,0 [4,8; 5,3]	4,9 [4,65; 5,2]	0,0321
КСР ЛЖ (см)	2,7 [2,55; 2,95]	2,8 [2,5; 3,1]	0,6931
КДО ЛЖ (мл)	109 [102; 121]	109,5 [96,75; 122,5]	0,9019
КСО ЛЖ (мл)	37 [33; 41]	37 [31,75; 44]	0,9206
УО ЛЖ (мл)	75 [63; 83]	73 [64; 81,25]	0,7114
МОК (л/мин)	4,8 [4,23; 5,4]	4,76 [4,3; 5,29]	0,6904
ФВ ЛЖ (%)	65 [63,5; 67]	65 [63; 68]	0,8035
ТМЖП (см)	1,0 [0,9; 1,1]	1,1 [1; 1,1]	0,0522
ТЗСЛЖ (см)	0,9 [0,9; 1]	0,9 [0,9; 1]	0,2242
ММ ЛЖ (г)	158 [137; 180]	170 [145,5; 197]	0,0498
ИММ ЛЖ (г/м ²)	78 [69; 87]	84 [75; 92]	0,0415
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	5 (8,5%)	9 (15,3%)	0,3491
V ПП (мл)	45 [37,5; 54,5]	46 [38; 54]	0,9356
Инд V ПП (мл/м ²)	22 [18,1; 28]	22 [18; 27]	0,7403
ПЖ (см)	2,8 [2,6; 3]	2,9 [2,65; 3]	0,2108
Лар (см)	2 [1,8; 2,15]	2 [1,8; 2,2]	0,3835
СДЛА (мм рт. ст.)	23 [20; 25]	22,5 [20; 25]	0,7925
НПВ (см)	2 [1,8; 2,1]	2 [1,8; 2]	0,9381
Е/А	1,3 [1,2; 1,5]	1,2 [0,9; 1,5]	0,025
D/t (мсек)	176 [165; 187]	176 [162; 187]	0,8725
IVRT (мсек)	70 [67; 81]	74 [70; 88]	0,089

Продолжение таблицы 3

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
e`/a`	1,3 [1; 1,5]	1,1 [0,9; 1,3]	0,0058
E/e`	6 [5; 7]	7 [6; 8]	0,1133
e` (см/сек)	11 [10; 13]	10 [8; 12]	0,0155
ДД ЛЖ, n (%)	2 (3,4%)	12 (20,3%)	0,0031
<i>Примечание</i> – Сравнение дискретных величин методом χ^2 ; сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]			

При этом испытуемые с АГ чаще имели нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по I типу (12 (20,3%) против 2 (3,4%); p = 0,0031). По данным УЗИ магистральных артерий достоверных различий по ТИМ между группами не выявлено (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты ультразвукового исследования магистральных артерий в изучаемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ТИМ ОСА лев. (мм)	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,146
ТИМ ОСА прав. (мм)	0,5 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,5055
ТИМ ОСА ср. (мм)	0,55 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,2326
АСБ \leq 25% в БЦА, n (%)	5 (8,5%)	4 (6,8%)	1,0
ТИМ ОБА лев. (мм)	0,6 [0,5; 0,8]	0,6 [0,5; 0,7]	0,8889
ТИМ ОБА прав. (мм)	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,8993
ТИМ ОБА ср. (мм)	0,6 [0,5; 0,75]	0,61 [0,5; 0,7]	0,9308
АСБ \leq 25% в БА, n (%)	4 (6,8%)	7 (11,9%)	0,3662
<i>Примечание</i> – Сравнение дискретных величин методом χ^2 ; сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]			

Наличие АСБ с максимальным стенозированием просвета сосуда не более 25% в БЦА выявлено у 4 испытуемых в группе АГ и у 5 в группе НАД, в БА – у 7 участников в группе АГ и у 4 в группе НАД, соответственно, что статистически не различалось.

По результатам ОС мужчины с АГ имели достоверно более высокие значения САVI по сравнению с группой НАД, хотя превышения возрастных значений нормы данного показателя не выявлено ни у одного испытуемого (таблица 5).

По результатам общего анализа крови достоверных различий между группами не выявлено ни по одному из анализируемых параметров (таблица 6).

Таблица 5 – Результаты объемной сфигмографии в исследуемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ЛПИ справа	1,07 [1,01; 1,13]	1,08 [1,04; 1,14]	0,2328
ЛПИ слева	1,06 [1,01; 1,12]	1,1 [1,04; 1,15]	0,0521
САVI прав.	6,6 [6; 7,05]	7,2 [6,7; 7,7]	< 0,0001
САVI лев.	6,6 [5,95; 7,1]	7,1 [6,68; 7,7]	0,0001
SCAVI	6,55 [5,98; 7,05]	7,13 [6,7; 7,63]	< 0,0001

Примечание – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]

Таблица 6 – Результаты общего анализа крови в анализируемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,97 [4,76; 5,18]	4,99 [4,78; 5,22]	0,7043
Гемоглобин (г/л)	151 [146; 157]	153 [148; 159,5]	0,1825
Гематокрит (%)	43,9 [42,65; 45,3]	44,2 [43; 46,1]	0,1537
MCV (мкм)	88,2 [86,3; 91,2]	89,9 [87,5; 92,1]	0,1863
MCH (пг)	30,5 [29,7; 30,5]	30,9 [29,9; 31,85]	0,0945
MCHC (г/л)	344 [341; 349]	346 [341; 350]	0,4835
Лейкоциты ($10^9/л$)	6,6 [5,45; 7,45]	5,9 [5,1; 6,9]	0,0519
Тромбоциты ($10^9/л$)	217 [187; 246]	209 [189; 234,5]	0,5665
СОЭ (мм/час)	5 [3; 8]	5 [3; 8]	0,7794

Примечание – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]

По данным биохимического анализа крови все анализируемые показатели находились в пределах нормативных значений, за исключением незначительного

повышения уровня ОХС и ХС-ЛПНП в обеих группах, и демонстрировали отсутствие достоверных различий между группами (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты биохимического анализа крови в изучаемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ХС общий (ммоль/л)	5,3 [4,8; 5,95]	5,5 [5; 6]	0,2445
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,33 [1,1; 1,65]	1,33 [1,18; 1,51]	0,9228
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,36 [2,91; 3,93]	3,48 [3,15; 4,01]	0,4335
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,47 [0,38; 0,61]	0,55 [0,39; 0,72]	0,2559
ТГ (ммоль/л)	1,02 [0,82; 1,34]	1,19 [0,82; 1,56]	0,3272
Общий белок (г/л)	73 [71; 76,5]	72 [69; 76,5]	0,2772
Альбумин (г/л)	46 [44,5; 47]	46 [43,5; 47]	0,2001
Фибриноген (г/л)	3,5 [3; 4]	3,4 [3; 3,8]	0,9152
Мочевая кислота (мг/дл)	6 [5,35; 6,65]	5,9 [5,45; 7,4]	0,7304
СРБ (мг/л)	1,06 [0,51; 1,78]	1,01 [0,5; 2,15]	0,8959
Креатинин (мкмоль/л)	83 [75,5; 93]	82 [76; 90]	0,7671
Глюкоза (ммоль/л)	5,7 [5,41; 6]	5,8 [5,5; 6,13]	0,1771
АЛТ (ед/л)	22 [16; 30,5]	23 [17,5; 29,5]	0,7283
АСТ (ед/л)	19 [17; 23]	21 [17,5; 25]	0,1981
Г-тТ (исх) (ммоль/л)	5,7 [5,04; 6,07]	5,83 [5,47; 6,14]	0,2248
Г-тТ (120) (ммоль/л)	6,13 [5,32; 6,8]	6,17 [5,21; 7,1]	0,8295

Примечание – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]

По результатам СМАД испытуемые группы АГ имели достоверно более высокие значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД независимо от времени суток, а также большую вариабельность ДАД в ночные часы, по сравнению с группой НАД (таблица 8).

При этом изолированное повышение ДАД наблюдалось у 32 мужчин (54,2%), а остальные 27 участников (45,8%) имели повышение как систолического, так и диастолического АД. Следует отметить, что пациенты с АГ имели незначительные

превышения нормативных значений АД, что позволяет говорить о ранней стадии развития патологии.

Таблица 8 – Результаты СМАД в исследуемых группах

Параметр		НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
САД (мм рт. ст.)	Сутки	116 [112; 119,5]	126 [121; 133,5]	< 0,0001
	День	119 [115; 125]	130 [125; 138]	< 0,0001
	Ночь	104 [99; 108,5]	113 [108; 121]	< 0,0001
ДАД (мм рт. ст.)	Сутки	74 [72; 76]	83 [80; 88]	< 0,0001
	День	77 [74,5; 80]	86 [83,5; 93]	< 0,0001
	Ночь	65 [61; 67]	72 [69; 77]	< 0,0001
ЧСС (уд/мин)	Сутки	71 [67; 77,5]	74 [69; 81]	0,1102
	День	75 [70; 80,5]	77 [71; 85]	0,1605
	Ночь	60 [56; 66]	64 [57; 69]	0,0724
ПАД (мм рт. ст.)	Сутки	41 [38,5; 45]	42 [38; 47]	0,4764
	День	42 [39; 47]	43 [39,5; 48]	0,5123
	Ночь	39 [36; 44]	40 [36; 44]	0,4818
Среднее АД (мм рт. ст.)	Сутки	89 [86; 91]	98 [95; 103]	< 0,0001
	День	92 [88; 94,5]	102 [98; 108]	< 0,0001
	Ночь	78 [74; 81,5]	87 [82,5; 96]	< 0,0001
Вариаб. САД	Сутки	14 [11; 16]	14 [12; 16]	0,5738
	День	11 [9,5; 13]	12 [10; 14]	0,6786
	Ночь	9 [7; 11]	10 [8; 13]	0,0734
Вариаб. ДАД	Сутки	10 [8,5; 12]	11 [9,5; 13]	0,0938
	День	9 [7; 11]	9 [7,5; 11]	0,5456
	Ночь	8 [6; 8]	8 [6; 10]	0,0479
Утренний подъем АД		20,5 [15; 30,5]	20,5 [14; 29,75]	0,8618
Снижение САД		13 [9,5; 17]	13 [7,5; 16,5]	0,3884
Снижение ДАД		16 [13,5; 20,5]	17 [10; 20]	0,4048
<i>Примечание</i> – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна – Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]				

3.3. Изучение структурно-функционального состояния капиллярного русла кожи методом видеокапилляроскопии (ВКС) у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

При анализе результатов ВКС достоверных различий по степени гидратации интерстициального пространства (ПЗ), функциональной и структурной ПКС, а также степени вовлечения капилляров кожи в кровотоки (ФПКС/СПКС) в состоянии покоя между группами не выявлено (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты ВКС в анализируемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ПЗ (мкм)	113 [95; 127]	114,5 [103,25; 127,75]	0,5816
ФПКС (кап/мм ²)	82 [74; 95]	78 [66; 97,75]	0,2691
СПКС (кап/мм ²)	104 [93; 126]	105 [89; 123,75]	0,5419
ФПКС/СПКС	0,8 [0,71; 0,84]	0,8 [0,69; 0,85]	0,6706
<i>Примечание</i> – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]			

3.4. Изучение функционального состояния резистивных микрососудов в коже в покое методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

3.4.1. Показатели базального микрокровотока в коже пальца по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

По данным ЛДФ в коже пальца достоверных различий по функциональному состоянию микрососудов в состоянии покоя между группами не выявлено (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели базального микрокровотока в коже пальца левой кисти по данным ЛДФ в изучаемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
M (пф. ед.)	18,39 [14,86; 19,78]	18,31 [15,53; 20,1]	0,8793
σ	2,02 [1,6; 2,59]	1,81 [1,21; 2,49]	0,1691
Kv	11,35 [9,03; 18,15]	11,84 [6,83; 15,35]	0,4428
Aэ (пф. ед.)	1,03 [0,61; 1,31]	0,86 [0,47; 1,35]	0,2542
Aэ/M (%)	5,26 [3,47; 8,86]	5,18 [2,35; 8,29]	0,3203
Ан (пф. ед.)	0,99 [0,57; 1,26]	0,86 [0,49; 1,27]	0,456
Ан/M (%)	5,05 [3,2; 7,53]	5,11 [3,15; 8,61]	0,6627
Ам (пф. ед.)	0,59 [0,41; 0,88]	0,52 [0,29; 0,74]	0,0663
Ам/M (%)	3,62 [2,45; 4,98]	3,11 [1,76; 4,52]	0,1317
Ав (пф. ед.)	0,2 [0,16; 0,27]	0,18 [0,15; 0,23]	0,1506

Продолжение таблицы 10

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
Ав/М (%)	1,12 [0,89; 1,74]	1,04 [0,8; 1,48]	0,2192
Ас (пф. ед.)	0,92 [0,75; 1,17]	0,87 [0,59; 1,23]	0,3507
Ас/М (%)	5 [3,67; 8,6]	5,46 [3,47; 8,29]	0,5658
<i>Примечание</i> – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]			

3.4.2. Показатели базального микрокровотока в коже предплечья по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

По данным ЛДФ в коже предплечья достоверных различий по функциональному состоянию микрососудов в состоянии покоя между группами также не выявлено (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели базального микрокровотока в коже предплечья по данным ЛДФ в исследуемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
М (пф. ед.)	3,55 [2,98; 4,14]	3,51 [2,89; 4,27]	0,7063
σ	0,43 [0,36; 0,6]	0,42 [0,34; 0,57]	0,5715
Kv	13,08 [10,1; 17,9]	12,64 [9,42; 16,61]	0,4892
Аэ (пф. ед.)	0,15 [0,11; 0,22]	0,17 [0,11; 0,24]	0,861
Аэ/М (%)	4,48 [3,27; 7,31]	4,8 [3,01; 6,69]	0,6884
Ан (пф. ед.)	0,16 [0,14; 0,25]	0,18 [0,12; 0,27]	0,9227
Ан/М (%)	5,51 [3,72; 7,4]	5,2 [3,02; 7,63]	0,8696
Ам (пф. ед.)	0,14 [0,11; 0,22]	0,12 [0,09; 0,18]	0,0948
Ам/М (%)	4,2 [3,14; 6,54]	3,57 [2,68; 4,99]	0,0735
Ав (пф. ед.)	0,07 [0,05; 0,09]	0,07 [0,05; 0,11]	0,9914
Ав/М (%)	2,08 [1,64; 2,82]	1,99 [1,42; 3,26]	0,5592
Ас (пф. ед.)	0,26 [0,21; 0,36]	0,24 [0,18; 0,37]	0,2875
Ас/М (%)	7,78 [6,16; 13,17]	7,32 [5,26; 9,66]	0,1776
<i>Примечание</i> – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]			

3.5. Изучение констрикторной активности и дилататорного резерва микрососудов в коже по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

3.5.1. Изучение констрикторной активности и дилататорного резерва микрососудов в коже пальца по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

По результатам функциональных проб достоверных различий по констрикторной активности и дилататорному резерву микрососудов в коже пальца между группами не выявлено (таблица 12).

Таблица 12 – Функциональная активность микрососудов в коже пальца по данным ЛДФ в анализируемых группах

Параметр		НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ДП	Ммин (пф. ед.)	8,6 [6,65; 10,64]	8,71 [6,46; 10,83]	0,7321
	↓ΔМ (%)	50,5 [40; 61]	48 [40; 58]	0,5217
	T (сек)	8 [7; 10]	8 [7; 9]	0,6273
АО	Ммакс. (пф. ед.)	20,5 [17,91; 22,02]	20,38 [17,9; 22,38]	0,7635
	↑ΔМ (%)	113 [106,75; 125,25]	113,5 [109; 129]	0,2257
	T (сек)	36 [24; 58,75]	31 [22; 48]	0,2098

Примечание – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]

3.5.2. Изучение констрикторной активности и дилататорного резерва микрососудов в коже предплечья по данным ЛДФ у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Результаты функциональных проб продемонстрировали отсутствие достоверных различий по констрикторной активности и дилататорному резерву микрососудов в коже предплечья между группами (таблица 13).

Таблица 13 – Функциональная активность микрососудов в коже предплечья по данным ЛДФ в изучаемых группах

Параметр		НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ДП	Ммин (пф. ед.)	2,1 [1,63; 2,46]	1,89 [1,55; 2,59]	0,3701
	↓ΔМ (%)	42,5 [35; 50]	44 [31,5; 54,5]	0,6197
	T (сек)	8 [7; 9]	8 [7; 10]	0,7347
АО	Ммакс. (пф. ед.)	9,15 [8,07; 10,18]	8,8 [7,53; 9,7]	0,2332
	↑ΔМ (%)	258 [214,5; 313,5]	244 [207,5; 295,5]	0,3353
	T (сек)	15 [11,5; 19]	15 [12; 19,5]	0,6178

Примечание – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]

3.6. Изучение функционального состояния резистивных микрососудов в коже второго пальца кисти по данным фотоплетизмографии (ФПГ) у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

По данным ФПГ мужчины с АГ имели достоверно более высокие значения $Alp75$, VA, SI, RI, SPA и более низкие значения ED по сравнению с группой НАД (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты ФПГ в исследуемых группах

Параметр	НАД (N = 59)	АГ (N = 59)	p
ЧП (уд/мин)	63 [58; 71,75]	64 [56,5; 71,5]	0,7026
$Alp75$ (%)	-5,25 [-14,18; 4,08]	3,8 [-4,65; 12,8]	0,0011
VA (лет)	43 [39; 47,75]	49 [41,5; 54]	0,0110
SpO_2 (%)	95,8 [94,6; 96,58]	95,8 [94,98; 96,58]	0,9559
SI (м/с)	7,35 [7; 7,8]	7,6 [7,25; 8,1]	0,0241
RI (%)	28,4 [25,3; 38,35]	36,5 [28,6; 44,3]	0,0045
ED (мсек)	323,5 [311,25; 333,75]	305 [289,5; 318,5]	0,0002
Spa (мм рт. ст.)	116 [111; 124,5]	120 [116; 132]	0,0172

Примечание – Сравнение непрерывных величин с помощью U-критерия Манна–Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]

3.7. Изучение корреляционных связей структурно-функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Для выполнения поставленной задачи проанализированы корреляционные связи между параметрами структурно-функционального состояния МЦР кожи по данным неинвазивных методов исследования с параметрами суточного профиля АД по данным СМАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

3.7.1. Изучение корреляционных связей структурно-функционального состояния капиллярного русла по данным ВКС с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Результаты корреляционного анализа показателей структурно-функционального состояния капиллярного русла кожи по данным ВКС с данными СМАД в группе АГ представлены в таблице 15.

ФПКС продемонстрировала отрицательную связь со среднесуточным уровнем САД и дневными значениями САД, ПАД и ЧСС. СПКС была отрицательно связана со среднесуточным и дневным уровнем САД, ПАД и ЧСС. В группе НАД данных взаимосвязей не выявлено.

Таблица 15 – Корреляционная связь параметров ВКС с данными СМАД в группе АГ

Параметр	ПЗ (мкм)	ФПКС (кап/мм ²)	СПКС (кап/мм ²)	ФР/СР	
САД (мм рт. ст.)	сутки	-0,14	-0,29*	-0,26*	0,04
	день	-0,05	-0,31*	-0,28*	0,03
	ночь	-0,25	-0,21	-0,15	-0,09
ДАД (мм рт. ст.)	сутки	0,05	-0,12	0,01	-0,10
	день	0,09	-0,11	0,01	-0,08
	ночь	-0,16	-0,15	-0,02	-0,17
ЧСС (уд/мин)	сутки	-0,17	-0,24	-0,26*	0,02
	день	-0,14	-0,26*	-0,29*	0,00
	Ночь	-0,26	-0,09	-0,13	0,01
ПАД (мм рт. ст.)	сутки	-0,17	-0,26	-0,37**	0,17
	день	-0,15	-0,28*	-0,4**	0,18
	ночь	-0,21	-0,10	-0,21	0,10
Ср. АД (мм рт. ст.)	сутки	-0,06	-0,19	-0,07	-0,09
	день	0,04	-0,18	-0,07	-0,08
	ночь	-0,25	-0,14	-0,02	-0,17
Вар. САД	сутки	-0,03	-0,18	-0,21	0,11
	день	-0,16	-0,19	-0,22	0,09
	ночь	-0,05	0,08	-0,02	0,14
Вар. ДАД	сутки	-0,06	-0,12	-0,14	0,14
	день	-0,19	-0,13	-0,18	0,16
	ночь	-0,09	-0,11	-0,10	-0,01
Утр. подъем АД (мм рт. ст.)	-0,14	-0,03	-0,11	0,16	
Снижение САД (%)	0,22	-0,06	-0,10	0,10	
Снижение ДАД (%)	0,17	0,04	0,02	0,08	
<i>Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01</i>					

3.7.2. Изучение корреляционных связей показателей базального микрокровоотока в коже пальца по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Состояние МЦР в коже пальца по данным ЛДФ продемонстрировало наличие корреляционных связей с показателями СМАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР по многим параметрам (таблица 16).

Показатель М продемонстрировал положительную связь только со среднесуточным уровнем ДАД. Параметр σ был отрицательно связан с ночными значениями САД, среднего АД, ЧСС и вариабельности ДАД, и положительно – со степенью снижения САД и ДАД в ночные часы. Показатель K_v продемонстрировал отрицательную связь с уровнем ДАД, среднего АД, ЧСС и вариабельности ДАД в ночное время, и положительную – с ночным снижением САД и ДАД.

Основные механизмы активной регуляции сосудистого тонуса продемонстрировали корреляционные связи с показателями СМАД. Выявлена отрицательная связь перфузионной эффективности эндотелиальных и нейрогенных вазомоций с ночными значениями ДАД и среднего АД. Наблюдалась положительная связь миогенного и нейрогенного механизмов модуляции микрокровоотока с дневной и среднесуточной вариабельностью САД и ДАД, и перфузионной эффективности данных вазомоций со среднесуточной вариабельностью ДАД. Все три тонус формирующих механизма продемонстрировали положительные связи со степенью ночного снижения САД и ДАД. Эндотелиальные и нейрогенные вазомоции были отрицательно связаны с ЧСС и вариабельностью ДАД в ночные часы.

Пассивные механизмы кровенаполнения тканей также продемонстрировали корреляционные связи с показателями СМАД. Перфузионная эффективность пульсовых колебаний была отрицательно связана со среднесуточным, дневным и ночным уровнем ДАД и положительно – с величиной подъема АД в утренние часы. Веноулярный ритм продемонстрировал положительную связь со среднесуточной и дневной вариабельностью САД и ДАД, и со степенью снижения уровня САД в ночные часы, а отрицательную – с ночными значениями ДАД.

Таблица 16 – Корреляционная связь параметров ЛДФ в коже пальца с показателями СМАД в группе АГ

Параметр		М	σ	Kv	Аэ		Ан		Ам		Ав		Ас	
					Аэ	Аэ/М	Ан	Ан/М	Ам	Ам/М	Ав	Ав/М	Ас	Ас/М
САД	сутки	0,05	-0,06	-0,07	0,02	-0,01	0,04	0,02	0,00	-0,01	0,11	-0,01	-0,09	-0,08
	день	0,09	0,02	-0,03	0,10	0,04	0,12	0,08	0,09	0,04	0,14	0,00	-0,08	-0,10
	ночь	0,04	-0,29*	-0,24	-0,21	-0,20	-0,24	-0,22	-0,24	-0,24	-0,06	-0,15	-0,11	-0,10
ДАД	сутки	0,28*	-0,02	-0,17	0,11	-0,02	0,11	-0,02	0,11	-0,05	-0,02	-0,18	-0,20	-0,31*
	день	0,23	0,01	-0,11	0,15	0,05	0,13	0,03	0,12	0,01	-0,01	-0,13	-0,19	-0,26*
	ночь	0,23	-0,26	-0,34**	-0,15	-0,25	-0,20	-0,31*	-0,18	-0,33*	-0,13	-0,27*	-0,20	-0,3*
ЧСС	сутки	0,04	-0,18	-0,20	-0,13	-0,16	-0,08	-0,11	-0,01	-0,02	0,20	0,06	-0,22	-0,21
	день	0,03	-0,14	-0,17	-0,08	-0,12	-0,04	-0,08	0,02	0,00	0,21	0,07	-0,19	-0,18
	ночь	0,10	-0,29*	-0,28*	-0,31*	-0,34**	-0,24	-0,26*	-0,17	-0,19	0,05	-0,08	-0,22	-0,21
ПАД	сутки	-0,17	0,03	0,11	0,01	0,06	0,02	0,09	-0,04	0,05	0,19	0,15	0,11	0,20
	день	-0,17	0,05	0,12	0,03	0,06	0,04	0,09	-0,02	0,04	0,23	0,19	0,11	0,18
	ночь	-0,23	-0,08	0,07	-0,10	0,02	-0,11	0,04	-0,11	0,04	0,03	0,07	0,14	0,25
Ср.АД	сутки	0,24	-0,10	-0,17	0,05	-0,03	0,02	-0,03	0,01	-0,07	-0,01	-0,15	-0,17	-0,23
	день	0,22	-0,04	-0,14	0,08	0,00	0,07	0,01	0,06	-0,03	-0,02	-0,14	-0,13	-0,20
	ночь	0,16	-0,29*	-0,3*	-0,19	-0,24	-0,24	-0,29*	-0,22	-0,32*	-0,12	-0,24	-0,15	-0,21
Вариаб. САД	сутки	0,02	0,20	0,15	0,15	0,07	0,26*	0,18	0,3*	0,19	0,47**	0,29*	0,12	0,10
	день	0,00	0,12	0,07	0,07	-0,02	0,24	0,13	0,31*	0,18	0,52**	0,3*	0,12	0,07
	ночь	0,03	-0,14	-0,07	-0,15	-0,15	-0,14	-0,13	-0,12	-0,19	-0,09	-0,21	0,20	0,18
Вариаб. ДАД	сутки	0,01	0,15	0,11	0,18	0,18	0,3*	0,3*	0,28*	0,3*	0,38**	0,25	0,02	0,05
	день	0,01	0,08	0,03	0,12	0,10	0,28*	0,23	0,25	0,22	0,47**	0,26*	-0,02	-0,01
	ночь	0,15	-0,28*	-0,28*	-0,26*	-0,22	-0,29*	-0,26*	-0,21	-0,23	-0,14	-0,25	0,09	0,04
Утр. под. АД		-0,17	0,09	0,16	0,04	0,01	0,03	0,05	0,03	0,03	0,09	0,07	0,26	0,29*
Снижение САД		0,00	0,36**	0,28*	0,3*	0,24	0,38**	0,33*	0,35**	0,31*	0,29*	0,26*	0,11	0,09
Снижение ДАД		-0,08	0,3*	0,29*	0,28*	0,29*	0,32*	0,36**	0,31*	0,38**	0,15	0,21	0,09	0,14
Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01														

3.7.3. Изучение корреляционных связей констрикторной активности микрососудов в коже пальца при дыхательной пробе (ДП) по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Результаты корреляционного анализа показателей констрикторной активности микрососудов в коже пальца при ДП с параметрами суточного профиля АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Корреляционная связь констрикторной активности микрососудов в коже пальца при ДП по данным ЛДФ с показателями СМАД в группе АГ

Параметр		ДП		
		Ммин (пф. ед.)	↓ΔМ (%)	T (сек)
САД (мм рт. ст.)	сутки	-0,07	0,16	-0,12
	день	-0,09	0,22	-0,17
	ночь	0,14	-0,13	-0,07
ДАД (мм рт. ст.)	сутки	0,12	0,12	-0,12
	день	0,05	0,11	-0,13
	ночь	0,32*	-0,18	0,02
ЧСС (уд/мин)	сутки	0,14	-0,07	-0,09
	день	0,12	-0,04	-0,08
	ночь	0,21	-0,20	-0,15
ПАД (мм рт. ст.)	сутки	-0,19	0,14	-0,09
	день	-0,20	0,16	-0,09
	ночь	-0,16	0,02	-0,08
Ср. АД (мм рт. ст.)	сутки	0,07	0,14	-0,14
	день	0,03	0,17	-0,14
	ночь	0,27*	-0,17	0,01
Вар. САД	сутки	-0,13	0,23	-0,04
	день	-0,10	0,23	0,00
	ночь	0,00	-0,05	0,04
Вар. ДАД	сутки	-0,17	0,26	-0,08
	день	-0,17	0,28*	-0,07
	ночь	0,22	-0,14	0,12
Утр. под. АД (мм рт. ст.)		-0,08	0,05	0,09
Снижение САД (%)		-0,23	0,34**	-0,08
Снижение ДАД (%)		-0,24	0,23	-0,10
<i>Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01</i>				

Так, наблюдалась положительная связь показателя Ммин с ночным уровнем ДАД и среднего АД. Параметр ↓ΔМ продемонстрировал положительную связь с дневной вариабельностью ДАД и степенью ночного снижения САД.

3.7.4. Изучение корреляционных связей дилататорной активности микрососудов в коже пальца при артериальной окклюзии (АО) по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Результаты корреляционного анализа показателей дилататорной активности микрососудов в коже пальца при АО с параметрами СМАД в группе АГ представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Корреляционная связь дилататорной активности микрососудов в коже пальца при АО по данным ЛДФ с показателями СМАД в группе АГ

Параметр		АО		
		М _{макс.} (пф. ед.)	↑ΔМ (%)	T (сек)
САД (мм рт. ст.)	сутки	0,05	0,01	-0,17
	день	0,09	-0,04	-0,20
	ночь	-0,03	-0,05	-0,05
ДАД (мм рт. ст.)	сутки	0,23	-0,27*	-0,32*
	день	0,19	-0,25	-0,3*
	ночь	0,09	-0,27*	-0,12
ЧСС (уд/мин)	сутки	0,11	-0,06	-0,28*
	день	0,09	-0,08	-0,27*
	ночь	0,12	-0,07	-0,17
ПАД (мм рт. ст.)	сутки	-0,09	0,23	0,07
	день	-0,09	0,22	0,05
	ночь	-0,17	0,26	0,12
Ср. АД (мм рт. ст.)	сутки	0,17	-0,17	-0,27*
	день	0,16	-0,17	-0,26
	ночь	0,04	-0,18	-0,03
Вар. САД	сутки	0,16	-0,06	-0,02
	день	0,11	-0,06	0,03
	ночь	0,07	-0,05	0,11
Вар. ДАД	сутки	0,23	0,03	-0,26*
	день	0,19	-0,01	-0,21
	ночь	0,24	-0,05	-0,09
Утр. под. АД (мм рт. ст.)		-0,02	0,20	0,08
Снижение САД (%)		0,14	0,10	-0,09
Снижение ДАД (%)		0,08	0,15	-0,12
<i>Примечание: * – p < 0,05</i>				

Так, при проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная отрицательная связь параметра ↑ΔМ со среднесуточными и ночными значениями

ДАД, а также времени развития ПОРГ со среднесуточным уровнем среднего АД, ДАД и его вариабельности, и среднесуточными и дневными показателями ЧСС.

3.7.5. Изучение корреляционных связей показателей базального микрокровотока в коже предплечья по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Состояние МЦР в коже предплечья по данным ЛДФ продемонстрировало наличие корреляционных связей с показателями СМАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР (таблица 19).

Показатель М был отрицательно связан с дневными значениями ДАД и среднего АД, а также со среднесуточным уровнем ДАД.

Наблюдалась достоверная положительная корреляционная связь параметра σ со среднесуточной и дневной вариабельностью САД, и со степенью снижения САД и ДАД в ночные часы.

Показатель K_v также продемонстрировал положительную связь со среднесуточной и дневной вариабельностью САД, и со степенью ночного снижения САД и ДАД. Основные тонус формирующие механизмы продемонстрировали достоверные связи с вариабельностью АД. Так, все три механизма активной регуляции микрососудистого кровотока были положительно связаны со среднесуточной и дневной вариабельностью САД. В свою очередь с показателями среднесуточной и дневной вариабельности ДАД достоверную связь продемонстрировал только миогенный механизм регуляции сосудистого тонуса.

Также наблюдалась положительная связь миогенных вазомоций со степенью снижения САД и ДАД в ночные часы.

Из пассивных механизмов кровенаполнения тканей только веноулярный ритм продемонстрировал достоверную корреляционную связь с показателями СМАД – выявлена положительная связь со среднесуточной вариабельностью САД и ДАД, а также с вариабельностью САД в дневные часы.

Таблица 19 – Корреляционная связь параметров ЛДФ на предплечье с показателями СМАД в группе АГ

Параметр		М	σ	Kv	Аэ		Ан		Ам		Ав		Ас	
					Аэ	Аэ/М	Ан	Ан/М	Ам	Ам/М	Ав	Ав/М	Ас	Ас/М
САД (мм рт. ст.)	сутки	-0,19	-0,02	0,07	-0,11	-0,03	-0,05	-0,01	0,00	0,05	0,05	0,11	-0,06	0,00
	день	-0,22	0,03	0,12	-0,05	0,03	-0,02	0,03	0,01	0,08	0,08	0,13	-0,05	0,03
	ночь	-0,03	-0,17	-0,11	-0,19	-0,17	-0,13	-0,12	-0,12	-0,09	-0,01	-0,02	-0,11	-0,13
ДАД (мм рт. ст.)	сутки	-0,31*	-0,12	0,02	-0,13	0,01	-0,11	-0,02	-0,09	0,02	0,04	0,15	-0,19	-0,08
	день	-0,35**	-0,08	0,07	-0,08	0,06	-0,09	0,02	-0,07	0,06	0,10	0,21	-0,21	-0,08
	ночь	-0,03	-0,24	-0,18	-0,22	-0,17	-0,17	-0,15	-0,23	-0,22	0,02	0,01	-0,11	-0,15
ЧСС (уд/мин)	сутки	-0,14	-0,13	-0,05	-0,11	-0,02	-0,03	0,00	0,07	0,14	0,04	0,12	-0,21	-0,17
	день	-0,21	-0,09	0,01	-0,06	0,03	0,01	0,05	0,11	0,20	0,10	0,19	-0,22	-0,15
	ночь	0,03	-0,22	-0,19	-0,24	-0,18	-0,14	-0,12	-0,05	-0,03	0,02	0,05	-0,05	-0,11
ПАД (мм рт. ст.)	сутки	0,07	0,11	0,08	0,02	-0,04	-0,01	-0,03	0,02	-0,01	0,00	-0,05	0,23	0,19
	день	0,08	0,11	0,07	0,01	-0,04	-0,01	-0,03	0,00	-0,03	0,00	-0,05	0,23	0,17
	ночь	0,09	0,02	-0,02	-0,07	-0,14	-0,06	-0,09	0,04	0,01	-0,07	-0,11	0,14	0,10
Ср. АД (мм рт. ст.)	сутки	-0,23	-0,07	0,03	-0,13	-0,02	-0,07	-0,03	-0,04	0,01	0,06	0,13	-0,13	-0,03
	день	-0,26*	-0,05	0,06	-0,09	0,02	-0,06	0,01	-0,02	0,05	0,08	0,15	-0,14	-0,03
	ночь	0,06	-0,20	-0,19	-0,21	-0,20	-0,16	-0,17	-0,19	-0,22	0,02	-0,03	-0,09	-0,14
Вариаб. САД	сутки	-0,08	0,39**	0,43**	0,31*	0,35**	0,36**	0,41**	0,43**	0,46**	0,4**	0,39**	0,18	0,19
	день	-0,05	0,29*	0,32*	0,26*	0,28*	0,33*	0,37**	0,44**	0,46**	0,38**	0,35**	0,08	0,07
	ночь	0,16	0,07	0,03	-0,01	-0,08	0,06	0,05	0,00	0,01	0,02	-0,04	0,05	-0,05
Вариаб. ДАД	сутки	-0,17	0,22	0,25	0,16	0,21	0,21	0,21	0,43**	0,45**	0,27*	0,28*	-0,04	0,08
	день	-0,09	0,15	0,16	0,09	0,12	0,14	0,13	0,35**	0,33**	0,20	0,17	-0,08	-0,02
	ночь	0,18	-0,03	-0,05	-0,10	-0,15	0,00	-0,10	0,08	0,00	-0,02	-0,07	0,04	0,00
Утр. под. АД		-0,04	0,11	0,08	0,01	-0,01	0,19	0,20	0,02	0,07	-0,03	0,00	0,00	-0,04
Сниж. САД (%)		-0,16	0,29*	0,31*	0,23	0,28*	0,24	0,28*	0,23	0,28*	0,12	0,18	0,09	0,17
Сниж. ДАД (%)		-0,24	0,26*	0,3*	0,21	0,26*	0,20	0,25	0,26*	0,33*	0,10	0,18	0,07	0,19

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

3.7.6. Изучение корреляционных связей констрикторной активности микрососудов в коже предплечья при ДП по данным ЛДФ с параметрами суточного профиля у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Результаты корреляционного анализа констрикторной активности микрососудов в коже предплечья при ДП с параметрами СМАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Корреляционная связь констрикторной активности микрососудов в коже предплечья при ДП по данным ЛДФ с показателями СМАД в группе АГ

Параметр		ДП		
		Ммин (пф. ед.)	↓ΔМ (%)	Т (сек)
САД (мм рт. ст.)	сутки	-0,04	-0,01	-0,20
	день	-0,11	0,07	-0,19
	ночь	0,10	-0,16	-0,15
ДАД (мм рт. ст.)	сутки	-0,21	0,10	-0,18
	день	-0,27*	0,14	-0,16
	ночь	0,03	-0,09	-0,01
ЧСС (уд/мин)	сутки	-0,16	0,19	-0,07
	день	-0,23	0,23	-0,03
	ночь	0,01	0,09	-0,09
ПАД (мм рт. ст.)	сутки	0,18	-0,11	-0,11
	день	0,20	-0,10	-0,08
	ночь	0,20	-0,17	-0,19
Ср. АД (мм рт. ст.)	сутки	-0,10	0,01	-0,24
	день	-0,17	0,07	-0,21
	ночь	0,11	-0,16	-0,07
Вар. САД	сутки	-0,26*	0,26	0,04
	день	-0,12	0,11	0,03
	ночь	0,03	-0,04	-0,03
Вар. ДАД	сутки	-0,27*	0,31*	-0,04
	день	-0,06	0,14	-0,02
	ночь	0,08	-0,07	0,13
Утр. под. АД (мм рт. ст.)		-0,09	0,16	0,06
Снижение САД (%)		-0,22	0,25	0,04
Снижение ДАД (%)		-0,27*	0,23	-0,06
<i>Примечание: * – p < 0,05</i>				

Так, наблюдалась достоверная отрицательная корреляционная связь показателя Ммин с дневными значениями ДАД, среднесуточной вариабельностью САД и ДАД,

а также со степенью снижения ДАД в ночные часы. Параметр $\downarrow\Delta M$ продемонстрировал достоверную положительную связь со среднесуточной вариабельностью ДАД.

3.7.7. Изучение корреляционных связей дилататорной активности микрососудов в коже предплечья при АО по данным ЛДФ с параметрами СМАД у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Результаты корреляционного анализа дилататорной активности сосудов МЦР в коже предплечья при АО с параметрами СМАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Корреляционная связь дилататорной активности микрососудов в коже предплечья при АО по данным ЛДФ с показателями СМАД в группе АГ

Параметр		АО		
		Ммакс. (пф. ед.)	$\uparrow\Delta M$ (%)	T (сек)
САД (мм рт. ст.)	сутки	0,00	0,11	0,13
	день	0,08	0,21	0,10
	ночь	-0,11	-0,10	0,11
ДАД (мм рт. ст.)	сутки	0,00	0,22	0,16
	день	0,01	0,28*	0,13
	ночь	-0,07	-0,08	0,16
ЧСС (уд/мин)	сутки	-0,03	0,05	0,02
	день	0,01	0,14	0,04
	ночь	-0,08	-0,11	-0,04
ПАД (мм рт. ст.)	сутки	0,06	-0,03	-0,01
	день	0,07	-0,04	0,00
	ночь	-0,08	-0,16	-0,01
Ср. АД (мм рт. ст.)	сутки	-0,01	0,13	0,17
	день	0,04	0,20	0,11
	ночь	-0,12	-0,19	0,21
Вар. САД	сутки	0,14	0,21	-0,06
	день	0,02	0,07	0,03
	ночь	-0,09	-0,20	-0,01
Вар. ДАД	сутки	0,08	0,25	0,02
	день	0,06	0,17	0,11
	ночь	0,08	-0,11	-0,10
Утр. под. АД (мм рт. ст.)		0,00	-0,04	0,16
Снижение САД (%)		0,26*	0,34**	-0,04
Снижение ДАД (%)		0,17	0,36**	-0,08
<i>Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01</i>				

Так, наблюдалась положительная корреляционная связь показателя M_{\max} со степенью ночного снижения САД. Параметр $\uparrow \Delta M$ продемонстрировал положительную связь с дневными значениями ДАД и со степенью снижения САД и ДАД в ночные часы.

3.7.8. Изучение корреляционных связей функционального состояния микрососудов в коже пальца по данным ФПГ с параметрами суточного профиля у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Функциональное состояние МЦР по данным ФПГ продемонстрировало корреляционные связи с показателями суточного профиля АД в группе АГ (таблица 22).

Таблица 22 – Корреляционная связь показателей ФПГ с данными СМАД в группе АГ

Параметр		Alp75	SI	VA	RI	ED	SPa
САД (мм рт. ст.)	сутки	0,4**	0,32*	0,26*	0,07	-0,47**	0,00
	день	0,37**	0,3*	0,21	0,11	-0,43**	0,04
	ночь	0,41**	0,17	0,33*	0,04	-0,37**	0,04
ДАД (мм рт. ст.)	сутки	0,41**	0,26*	0,11	0,33**	-0,38**	0,06
	день	0,37**	0,27*	0,07	0,35**	-0,38**	0,04
	ночь	0,56**	0,12	0,38**	0,34**	-0,38**	0,10
ЧСС (уд/мин)	сутки	-0,02	0,11	-0,05	0,01	-0,3*	-0,08
	день	-0,03	0,11	-0,06	0,03	-0,29*	-0,06
	ночь	0,11	0,05	0,13	0,08	-0,28*	-0,12
ПАД (мм рт. ст.)	сутки	0,13	0,16	0,19	-0,21	-0,17	0,04
	день	0,13	0,16	0,18	-0,18	-0,18	0,06
	ночь	0,05	0,10	0,15	-0,26*	-0,07	0,03
Ср. АД (мм рт. ст.)	сутки	0,51**	0,33*	0,25	0,29*	-0,47**	0,04
	день	0,46**	0,32*	0,19	0,31*	-0,4**	0,04
	ночь	0,58**	0,19	0,39**	0,20	-0,41**	0,10
Вар. САД	сутки	0,21	0,15	0,24	0,03	-0,05	-0,04
	день	0,23	0,06	0,33**	0,02	-0,07	0,01
	ночь	0,33**	0,27*	0,22	-0,08	-0,17	-0,06
Вар. ДАД	сутки	0,05	0,07	0,09	-0,09	-0,14	0,04
	день	0,04	-0,01	0,13	-0,13	-0,17	0,13
	ночь	0,24	0,00	0,39**	0,06	-0,32*	0,00
Утр. под. АД (мм.рт. ст.)		0,05	0,02	0,11	-0,18	0,05	-0,10
Снижение САД (%)		-0,14	0,08	-0,20	-0,01	0,08	-0,11
Снижение ДАД (%)		-0,24	0,06	-0,24	-0,12	0,11	-0,13
<i>Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01</i>							

Показатель $Alp75$ был положительно связан со среднесуточными, дневными и ночными значениями САД, ДАД и среднего АД, а также вариабельностью САД в ночные часы. Наблюдалась достоверная положительная корреляционная связь параметра SI со среднесуточным и дневным уровнем ДАД и среднего АД, а также со среднесуточными значениями САД и его вариабельностью в ночные часы. Показатель VA продемонстрировал положительную связь со среднесуточным уровнем САД и с ночными значениями САД, ДАД и среднего АД, а также с вариабельностью САД в дневные и ДАД в ночные часы. Параметр RI был положительно связан со среднесуточным, дневным и ночным уровнем ДАД, и среднесуточными и дневными значениями среднего АД, а также отрицательно – с уровнем ПАД в ночные часы. Показатель ED продемонстрировал достоверную отрицательную связь со среднесуточными, дневными и ночными значениями САД, ДАД, среднего АД и ЧСС, и вариабельности ДАД в ночные часы.

3.8. Многофакторный анализ влияния показателей ФПГ на наличие артериальной гипертензии

С целью оценки влияния данных ФПГ на вероятность наличия АГ, показатели, достоверно различавшиеся между исследуемыми группами, были включены в однофакторный анализ (таблица 23).

Таблица 23 – Характеристики связи предикторов с вероятностью выявления артериальной гипертензии

<i>Фактор</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>
<i>Однофакторный анализ</i>		
$Alp75$ (%)	1,04 (1,02; 1,07)	0,0027
RI (%)	1,04 (1,01; 1,08)	0,0182
SI (м/сек)	1,74 (0,98; 3,06)	0,0566
VA (лет)	1,05 (1,01; 1,09)	0,0197
ED (мсек)	0,98 (0,96; 0,99)	0,0064
SPa (мм рт. ст.)	1,04 (1,01; 1,07)	0,0182
<i>Многофакторный анализ</i>		
RI (%)	1,05 (1,01; 1,10)	0,014
SI (м/сек)	1,94 (1,02; 3,68)	0,043

Затем показатели, продемонстрировавшие уровень значимости $p < 0,1$, пошагово включены в многофакторный анализ.

В результате многофакторного анализа выявлено, что при увеличении показателя "SI" на 1 шансы наличия АГ увеличивались в 1,94 раза. При увеличении показателя "RI" на 1 шансы наличия АГ увеличивались в 1,05 раза.

Далее для выделенных показателей были определены отрезные точки (таблица 24).

Таблица 24 – Отрезные точки для количественных показателей, ассоциирующихся с наличием артериальной гипертензии

Фактор	AuROC	Точка отсечения	ОШ	95%-й ДИ%	SE (%)	SP (%)	P
RI	0,65	30,6	3,50	(1,62; 7,55)	71,19	58,62	0,0012
SI	0,63	7,9	2,73	(1,18; 6,32)	38,98	81,03	0,0171
Возраст	0,59	35,0	6,36	(1,73; 23,37)	94,92	25,42	0,0021

На основании полученных данных разработана многофакторная регрессионная модель для расчета вероятности наличия АГ в зависимости от показателя "SI \geq 7,9", показателя "RI \geq 30,6" с поправкой на возраст пациентов (таблица 25).

Таблица 25 – Структура логистической регрессионной модели для целевого показателя «Артериальная гипертензия»

Фактор	ОШ (95%-й ДИ)	Коэфф. регрессии	p
Константа		-2,066	0,0031
Возраст \geq 35	5,64 (1,43; 22,35)	0,959	0,0232
RI \geq 30,6	4,60 (1,93; 10,98)	1,378	0,0476
SI \geq 7,9	3,69 (1,40; 9,67)	1,142	0,0196

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -2,066 + 1,142X_{SI \geq 7,9} + 1,378X_{RI \geq 30,6} + 0,959X_{Age \geq 35}$$

где P – вероятность есть; X – переменные имеют бинарное значение (0 – отсутствие признака; 1 – наличие признака).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,0001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,3% наблюдаемой дисперсии пациентов с АГ.

При оценке зависимости вероятности АГ от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 10).

Площадь под ROC-кривой составила $0,744 \pm 0,045$ с 95%-м ДИ: $0,655-0,833$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Прогнозные характеристики полученной модели представлены в таблице 26.

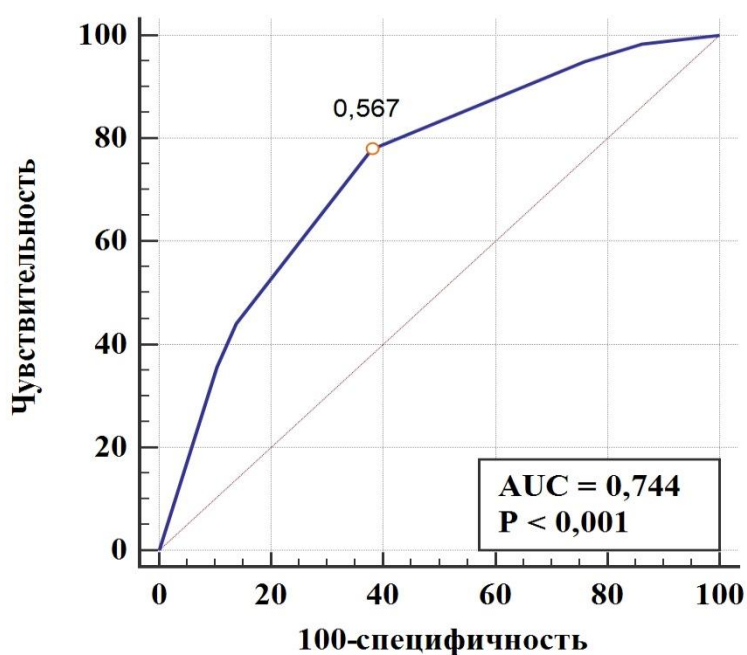


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя "Артериальная гипертензия" от значения логистической функции Р

Таблица 26 – Прогнозные показатели качества регрессионной модели

Пороговое значение	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,567	78,0	62,1	67,3	73,8

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,567. Наличие АГ прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78,0% и 62,1%, соответственно.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью настоящего исследования являлось изучить особенности структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР кожи и выявить взаимосвязи с параметрами суточного профиля АД у мужчин трудоспособного возраста с АГ низкого и умеренного ССР. Для достижения поставленной цели в конечный этап исследования было включено 189 мужчин в возрасте 30–60 лет, которые на момент исследования никаких жалоб не предъявляли и субъективно считали себя здоровыми. После комплексного неинвазивного исследования сердечно-сосудистой системы у 119 мужчин (63%) была впервые диагностирована АГ [169]. По результатам первичного статистического анализа были выявлены достоверные межгрупповые различия по ИМТ, амплитуде и перфузионной эффективности эндотелиальных и миогенных механизмов модуляции кровотока в коже пальца по данным ЛДФ. Результаты корреляционного анализа продемонстрировали отрицательные связи данных показателей функционального состояния сосудов МЦР, а также уровня ПОРГ в коже пальца с ИМТ для всех анализируемых групп. Учитывая полученные результаты, а также имеющиеся данные о влиянии повышенной МТ и ожирения на состояние МЦР кожи [181, 184], для исключения влияния различий по ИМТ на анализируемые показатели между группой НАД и группой АГ был проведен PSM анализ с использованием метода поиска «ближайшего соседа» в отношении подбора пар 1:1. После проведения PSM в дальнейший анализ было включено 118 лиц мужского пола: 59 пар, сопоставимые по возрасту и антропометрическим данным.

Одним из основных патогенетических механизмов развития АГ является повышение ОПСС [7], которое формируется преимущественно на уровне резистивных сосудов МЦР и зависит от тонуса и диаметра микрососудов [5, 7, 35, 185]. При этом, в соответствии с законом Пуазейля, сопротивление обратно пропорционально радиусу в четвертой степени, в связи с чем любые изменения в структурно-функциональном состоянии микрососудов с даже незначительным уменьшением диаметра их просвета приведут к повышению ОПСС, и, как следствие, к увеличе-

нию уровня АД [9]. Более того, изменения морфофункционального состояния сосудов МЦР обуславливают нарушение адекватного кровоснабжения органов и тканей, что является причиной развития ПОМ у пациентов с АГ.

В настоящем исследовании морфофункциональное состояние различных звеньев МЦР кожи изучалось с помощью трех неинвазивных методов, которые дополняют друг друга: ВКС, ЛДФ и ФПГ.

Исследование капиллярного русла кожи проводилось методом ВКС. Полученные данные демонстрируют отсутствие достоверных различий в структурно-функциональном состоянии капиллярного русла кожи между группами.

Размер ПЗ отражает степень гидратации интерстициального пространства и дистанцию «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов метаболизма и является косвенным показателем состояния «фильтрационно-реабсорбционного механизма тканевого обмена, обеспечивающего двухсторонний трансэндотелиальный транспорт воды, водорастворимых и низкомолекулярных веществ за счет разницы гидростатического и коллоидно-осмотического давлений крови» [56].

По данным исследования Williams с соавт. (1990) при прямом измерении внутрикапиллярного давления у пациентов с АГ отмечается увеличение гидростатического давления в области капиллярной петли относительно нормотензивных испытуемых [10]. При прочих равных условиях увеличение внутрисосудистого гидростатического давления в соответствии с уравнением Старлинга ожидаемо приведет к смещению фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена в сторону преобладания процессов фильтрации с развитием капиллярной гиперфильтрации, что проявляется уменьшением отношения объема плазмы к объему межклеточной жидкости и увеличением проницаемости стенки капилляров у пациентов с АГ [186, 187]. Следствием этого может являться увеличение степени гидратации интерстициального пространства тканей кожи у пациентов с АГ относительно нормотензивных испытуемых, что было продемонстрировано в исследовании Сасонко М.Л. и соавт. [99]. По результатам исследования Гурфинкеля Ю.И. с соавт. (2014) пациенты с АГ, которые не принимали АГТ или чей уровень АД не достигал целе-

вых значений на фоне АГТ, имели наибольший размер ПЗ по сравнению с нормотензивными испытуемыми, испытуемыми с нормальным повышенным АД и пациентами с АГ, достигшими целевых значений АД на фоне АГТ, однако наблюдаемые межгрупповые различия не достигли статистической значимости [188].

По результатам настоящего исследования достоверных различий по степени гидратации интерстициального пространства между анализируемыми группами не выявлено, что свидетельствует об отсутствии нарушений фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с развитием скрытой задержки воды в тканях кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. По результатам корреляционного анализа достоверных ассоциаций между размером ПЗ и показателями суточного профиля АД не выявлено. Анализируя полученные данные, можно сделать предположение, что у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР имеется нарушение тонких механизмов транскапиллярного обмена, что приводит к сдвигу тканевого гомеостаза. В ответ на данные изменения организм компенсирует сдвиги тканевого гомеостаза путем регуляции системной гемодинамики. Возможно, это осуществляется путем выделения различных системных и тканевых вазоактивных агентов, что, в конечном итоге, приводит к увеличению внутрикапиллярного гидростатического (фильтрационного) давления и, на фоне адекватно работающих механизмов реабсорбции в венозном отделе капилляров и оттока жидкости по лимфатическим микрососудам, позволяет поддерживать степень гидратации интерстициального пространства на оптимальном уровне. Для подтверждения данной гипотезы требуются дальнейшие исследования с изучением внутрисосудистого давления в различных отделах капилляра и уровня различных вазоактивных биологических веществ.

Не различаются между собой и значения функциональной и структурной ПКС. Полученные результаты не согласуются с данными проведенных ранее исследований о роли микрососудистого разрежения в генезе АГ. Так, результаты ранее проведенных работ демонстрируют уменьшение ПКС кожи не только у пациентов с АГ [103–105], но и у лиц с нормальным повышенным АД [108], а также у нормотензивных молодых испытуемых, имеющих отягощенный семейный анамнез

по АГ [109]. Данные наблюдения позволили авторам сделать предположение о первичности разрежения капиллярного русла в развитии АГ. Однако уменьшение площади поперечного сосудистого сечения вследствие разрежения капиллярного русла в соответствии с законом Пуазейля приведет к повышению ОПСС, и, как следствие, уровню АД. Результаты проведенной работы с изолированным применением ВКС не позволяют ответить на вопрос, почему при меньшей ПКС у нормотензивных лиц с отягощенным семейным анамнезом по развитию АГ уровень АД не отличался от такового у лиц без отягощенного анамнеза [109].

Полученные в ходе настоящего исследования данные не позволяют говорить ни о функциональной, ни о структурной рарефикации капиллярного русла и, как следствие, уменьшении площади обменной поверхности в коже у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. Однако, несмотря на отсутствие межгрупповых различий, показатели структурно-функционального состояния капиллярного русла демонстрируют слабые отрицательные корреляционные связи с показателями СМАД только в группе АГ (таблица 15). Из данных связей следует – чем меньше функциональная и структурная ПКС, тем выше среднесуточный и дневной уровень САД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. Схожие данные были получены в работе Prasad A. и соавт., в ходе которой при исследовании ПКС в коже предплечья двумя методами (ВКС и флуоресцентная ангиография) авторы выявили отрицательную корреляционную связь между количеством капилляров и уровнем офисного САД у пациентов с АГ [103]. Сопоставляя полученные данные с результатами предыдущих исследований, можно предположить, что разрежение капиллярного русла развивается по мере прогрессирования заболевания и повышения АД, что приводит к уменьшению площади обменной поверхности капилляров, способствуя нарушению трофического обеспечения тканей и развитию ПОМ. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дальнейших проспективных наблюдательных исследований, посвященных изучению капиллярного русла кожи у мужчин с АГ по мере прогрессирования патологии.

В структурном плане капилляры представляют собой монослой эндотелиальных клеток, основная роль которых – обменная. Несмотря на имеющиеся данные о

возможном уменьшении просвета венолярного отдела капилляров вследствие набухания ЭК в ответ на химические стимулы [57], принято считать, что оказывать влияние на гемодинамические параметры капиллярного кровотока капилляры не способны. Параметры капиллярной гемодинамики формируются на уровне прекапиллярных артериол, которые за счет наличия гладкомышечного аппарата и высокой вазомоторной активности модулируют притекающий объем артериальной крови до оптимальных для транскапиллярного обмена значений. Также параметры капиллярной гемодинамики зависят и от путей оттока крови, которые представлены посткапиллярными и более крупными собирательными венами.

Оценку функционального состояния микрососудов, формирующих пути притока и оттока крови из капиллярного русла, проводили методом ЛДФ с применением амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний микрокровотока в двух областях – в коже предплечья, где регистрируемый кровоток носит преимущественно нутритивный характер, и в коже подушечки пальца, где ввиду обилия поверхностно расположенных АВА регистрируемый кровоток имеет преимущественно шунтовую (терморегуляторную) направленность.

Результаты ЛДФ в коже предплечья демонстрируют отсутствие изменения уровня и вариабельности тканевого кровотока, а также тонуса прекапиллярных артериол и перфузионной эффективности основных механизмов модуляции кровотока в состоянии покоя у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. Однако, отмечается недостоверный тренд к уменьшению амплитуды ($p = 0,0948$) и перфузионной эффективности миогенных вазомоций ($p = 0,0735$) в группе АГ, что может свидетельствовать о развивающихся изменениях в виде склонности к увеличению базального тонуса ГМК на уровне прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров.

Полученные данные относительно уровня базального микрокровотока и функционального состояния основных механизмов модуляции микрокровотока в коже предплечья согласуются с результатами ранее проведенных работ, в ходе которых также не было продемонстрировано изменений показателей тканевого кровотока в коже предплечья у пациентов на ранней стадии АГ [119, 123]. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, показатели функционального состояния

микрососудов в коже предплечья демонстрируют логичные, но слабые корреляционные связи с параметрами суточного профиля АД в группе АГ (таблица 19). Из данных связей следует – чем ниже тонус микрососудов (выше амплитуда вазомоций) и выше перфузионная эффективность активных механизмов регуляции сосудистого тонуса – тем выше среднесуточная и дневная вариабельность САД и больше степень ночного снижения САД и ДАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Результаты ЛДФ в коже подушечки пальца, где характер микроциркуляторного кровотока имеет преимущественно шунтовую направленность, также демонстрируют отсутствие изменения уровня и вариабельности тканевого кровотока, тонуса прекапиллярных артериол и перфузионной эффективности основных механизмов модуляции кровотока в состоянии покоя у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, что не согласуется с результатами работы Подзолкова В.И. и соавт. (2012), в ходе которой исследователи на фоне отсутствия достоверных различий в уровне тканевого кровотока и характеристик основных механизмов его модуляции выявили более высокую вариабельность кожного микрокровоотока у мужчин с АГ 1 степени относительно нормотензивных испытуемых, что было расценено авторами как нестабильность регуляции сосудистого тонуса у данной категории пациентов [146]. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, показатели функционального состояния микрососудов в коже пальца также демонстрируют слабые и умеренные корреляционные связи с параметрами суточного профиля АД в группе АГ (таблица 16).

Таким образом, результаты ЛДФ позволяют сделать вывод, что у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР отсутствует нарушение функционального состояния пре- и посткапиллярных звеньев микрососудистого русла в коже предплечья и подушечки пальца в состоянии покоя. Сопоставляя полученные данные с результатами предыдущих работ, проведенных в данной области исследования, можно предположить, что различные изменения функционального состояния микрососудов кожи в покое у пациентов с АГ могут возникать по мере прогрессирования заболевания, отражать особенности индивидуально-типологических расстройств

микроциркуляции и видоизменяться в зависимости от степени повышения АД, тяжести течения патологического процесса и удовлетворительности контроля АД на фоне проводимого лечения.

Изменения микрососудов не всегда можно выявить в состоянии покоя, в связи с чем для оценки адаптивных возможностей кровеносных сосудов МЦР применяются различные функциональные пробы. В настоящем исследовании констрикторную активность микрососудов изучали путем проведения ДП, а дилаторный резерв – при проведении пробы с АО.

Результаты функциональных проб демонстрируют отсутствие изменений констрикторной активности и дилаторного резерва прекапиллярных артериол в коже пальца и предплечья у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Полученные результаты относительно констрикторной активности микрососудов при ДП согласуются с результатами работы Федоровича А.А., в ходе которой убедительных данных за увеличение констрикторной активности ГМК микрососудов в коже предплечья у пациентов с 1-й степенью АГ также не было получено [84].

Полученные данные относительно вазодилаторной активности микрососудов при АО согласуются с результатами работы Rossi M. и соавт. (2006), в ходе которой не было продемонстрировано различий в уровне ПОРГ у пациентов с впервые выявленной АГ относительно нормотензивных испытуемых [119]. В другом исследовании Федорович А.А. и соавт. (2010) продемонстрировали уменьшение прироста уровня ПОРГ в коже предплечья у пациентов с 1-й степенью повышения АД относительно нормотензивных испытуемых [84]. Однако в данном исследовании в группу АГ помимо лиц с впервые выявленной АГ включались также и пациенты, ранее принимавшие АГТ на регулярной основе, но отказавшиеся от приема данной терапии за 2 недели до включения в исследование, что могло повлиять на конечный результат исследования. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, показатели вазодилаторной функции микрососудов демонстрируют корреляционные связи с показателями СМАД в группе АГ (таблица 18, таблица 21). Из данных связей следует – чем выше степень вазодилатации микрососудов в коже подушечки пальца – тем ниже уровень среднесуточного и дневного уровня ДАД, а

чем выше вазодилататорная активность микрососудов в коже предплечья – тем больше степень ночного снижения САД и ДАД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Таким образом, результаты функциональных проб свидетельствуют об отсутствии повышения констрикторной активности ГМК и нарушений вазодилататорной функции прекапиллярных артериол в коже предплечья и подушечки пальца у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. Однако, сопоставление полученных в ходе настоящего исследования данных с результатами предыдущих работ позволяет сделать предположение о возможном развитии вазодилататорной дисфункции микрососудов кожи по мере прогрессирования заболевания.

Отсутствие изменений функционального состояния прекапиллярного звена МЦР у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР может быть обусловлено несколькими причинами. Первая заключается непосредственно в самом методе ЛДФ, который имеет ряд существенных ограничений [83]. Вторая причина может быть обусловлена тем, что объектом исследования являются прекапиллярные артериолы, в которых доминирует гуморальный механизм регуляции сосудистого тонуса, и которые на данном этапе развития патологии способны адекватно регулировать поступление крови в капиллярное русло с целью обеспечения необходимого уровня транскапиллярного обмена для обеспечения метаболических потребностей тканей (компенсация), что, в частности, определяет отсутствие жалоб на состояние здоровья у данной категории больных. Третья причина может быть обусловлена тем, что основная функция кожи – терморегуляторная, а микрососуды кожи не подвержены барорефлекторной регуляции, в связи с чем МЦР кожи может не отражать в полной мере структурно-функциональное состояние системной микроциркуляции на первой стадии АГ.

Суммируя результаты ВКС и ЛДФ, можно сделать вывод, что данные методы исследования являются неинформативными для выявления изменений структурно-функционального состояния капиллярного, пре- и посткапиллярного сосудистых звеньев МЦР у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Для оценки функционального состояния глубже расположенных относительно поверхности кожи терминальных артерий и крупных распределительных артериол (50–150 мкм в диаметре), в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса, применяли метод ФПГ на просвет.

Результаты ФПГ демонстрируют увеличение тонуса мелких мышечных артерий и артериол (RI) у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. Это может являться следствием как функциональных изменений ГМК в виде повышенной чувствительности к местным тканевым и системным циркулирующим вазоконстрикторным агентам (ангиотензин II, норадреналин и др.), так и развитием эуτροφического ремоделирования ГМК мелких резистивных мышечных артерий и артериол, которое является специфическим для пациентов с АГ и может представлять собой наиболее раннее проявление повреждения микрососудов в условиях повышенного АД [189]. Увеличение тонуса ГМК обуславливает уменьшение сосудистого просвета, что, в соответствии с законом Пуазейля, приводит к увеличению ОПСС, и, как следствие, уровню АД, преимущественно диастолического. Подтверждением этому является наличие корреляционных связей с показателями суточного профиля АД по результатам настоящего исследования – чем выше тонус мелких мышечных артерий и артериол, тем выше уровень ДАД независимо от времени суток у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР (таблица 22). Увеличение тонуса мелких мышечных артерий и артериол с повышением сосудистого сопротивления в проксимальных отделах МЦР, может являться компенсаторным механизмом, направленным на защиту наиболее дистальных отделов микрососудистого русла (прекапиллярные артериолы и капилляры) и органов-мишеней от повреждающего действия повышенного системного АД и нормализацию возрастающего трансмурального давления при увеличении напряжения сдвига, что является одним из основных стимулов для развития гипертрофического ремоделирования микрососудов [190]. Однако, полученные в ходе настоящего исследования данные не согласуются с результатами ранее проведенных работ, в ходе которых хоть и отмечалась тенденция к увеличению тонуса ГМК резистивных сосудов у пациентов с АГ относительно лиц с нормальным АД, но статистической значимости данные различия не достигали [149, 157].

Это может быть обусловлено возможной обратимостью нарушений эластических свойств сосудов и снижением их тонуса на фоне регулярного приема АГТ.

Контурный анализ ПВ с помощью расчетных показателей позволяет производить оценку состояния крупных мышечно-эластических артерий, а также оценивать СРПВ. Результаты настоящего исследования демонстрируют увеличение индекса аугментации и индекса жесткости у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [147–151, 154, 157].

Увеличение артериальной жесткости является характерным изменением крупных эластических сосудов в условиях АГ. Данные изменения могут являться следствием деградации эластических компонентов (эластин) и увеличения синтеза коллагена ГМК сосудистой стенки, что влечет за собой дезорганизацию внеклеточного матрикса и снижение эластических свойств артерий [191]. Уменьшение эластичности крупных артерий приводит к снижению их демпфирующей способности, увеличению СРПВ с более ранним ее достижением периферии, в результате чего увеличивается проведение ПВ в сосуды МЦР, что является основным фактором их повреждения, и, как следствие, нарушения тонких механизмов тканевого гомеостаза и адекватного кровоснабжения органов и тканей, что приводит к развитию ПОМ.

На фоне достоверно более высоких значений индекса аугментации и индекса жесткости у мужчин с АГ по результатам корреляционного анализа выявлена ассоциация данных показателей с суточным профилем АД (таблица 22). Из данных связей следует – чем выше показатели сосудистой жесткости, тем выше уровень САД, ДАД и среднего АД у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, при этом наиболее значимые корреляционные связи наблюдаются для индекса аугментации. Полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в ходе которых также установлена корреляционная связь индекса аугментации и СРПВ с показателями суточного профиля АД у пациентов с АГ [155, 156], и подтверждают значимость ухудшения эластотонических свойств стенки артериальных сосудов в повышении АД.

Разработанная на основании полученных данных многофакторная регрессионная модель, включающая в себя возраст ≥ 35 лет, $RI \geq 30,6\%$ и $SI \geq 7,9$ м/сек, которая может быть использована для определения вероятности наличия АГ у мужчин с низким или умеренным ССР и принятия решений о проведении дополнительных обследований с целью исключения или подтверждения наличия данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее удобным объектом для исследования МЦР является кожа, что обусловлено ее доступностью и возможностью проведения различных функциональных и фармакологических тестов, которые отражают адаптационные резервы микрососудов. На сегодняшний день из всех неинвазивных методов исследования МЦР кожи наибольшее распространение получили ВКС, ЛДФ и ФПГ. Дополняя друг друга, данные методы позволяют получать широкий спектр диагностической информации о морфофункциональных характеристиках различных звеньев МЦР кожи.

В ходе настоящей работы впервые выполнено одномоментное комплексное неинвазивное исследование различных звеньев МЦР кожи у мужчин трудоспособного возраста с АГ низкого и умеренного ССР.

Результаты ВКС продемонстрировали отсутствие функциональной и структурной rareфикации капиллярного русла, отсутствие нарушений фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с развитием скрытой задержки жидкости в интерстициальном пространстве кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР. По результатам корреляционного анализа выявлены слабые отрицательные корреляционные связи СПКС и ФПКС с уровнем САД.

Результаты ЛДФ с амплитудно-частотным вейвлет-анализом колебаний кровотока продемонстрировали отсутствие изменений функционального состояния пре- и посткапиллярных звеньев МЦР, где доминирует гуморальный механизм регуляции сосудистого тонуса. Нарушения констрикторной активности и дилататорного резерва прекапиллярных артериол кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР также не определяются. Тем не менее, выявленные корреляционные связи параметров ЛДФ с показателями системной гемодинамики являются слабыми, но логичными и позволяют сделать следующий вывод – чем выше вазомоторная активность микрососудов (ниже тонус) и выше перфузионная эффективность основных механизмов модуляции микрокровотока, тем ниже уровень ДАД, тем выше среднесуточная и дневная вариабельность САД, и выше степень ночного снижения АД у данной категории пациентов.

Таким образом, результаты ВКС и ЛДФ свидетельствуют об отсутствии морфофункциональных изменений капиллярного, пре- и посткапиллярного звеньев МЦР кожи у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР, что может быть обусловлено несколькими причинами. Первая заключается в том, что объектом исследования являются прекапиллярные артериолы, в которых доминирует гуморальный механизм регуляции сосудистого тонуса, и на данном этапе развития патологии они способны адекватно регулировать поступление крови в капиллярное русло для обеспечения метаболических потребностей тканей (компенсация), что обуславливает отсутствие жалоб у данной группы больных. Вторая причина может быть обусловлена тем, что основная роль кожи заключается в обеспечении процессов терморегуляции, а микрососуды кожи не подвержены барорефлекторной регуляции, в связи с чем, МЦР кожи может не отражать в полной мере структурно-функциональное состояние системной микроциркуляции на первой стадии АГ.

Суммируя результаты ВКС и ЛДФ, можно сделать вывод, что данные методы исследования являются малоинформативными у мужчин с АГ низкого и умеренного ССР.

Наиболее информативным на первой стадии АГ является метод ФПГ, который демонстрирует повышение сосудистой жесткости и тонуса ГМК терминальных артерий и распределительных артериол кожи, а также увеличение СРПВ у мужчин трудоспособного возраста с низким и умеренным ССР. Это может являться следствием как функциональных изменений ГМК в виде повышенной чувствительности к местным тканевым и системным циркулирующим вазоконстрикторным агентам (ангиотензин II, норадреналин и др.), так и следствием развития эуτροφического ремоделирования ГМК мелких резистивных мышечных артерий и артериол, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. По результатам корреляционного анализа выявлена ассоциация сосудистой жесткости, тонуса ГМК терминальных артерий и распределительных артериол кожи и СРПВ с суточным профилем АД, что указывает на доминирование нарушений эластотонических свойств стенки артериальных сосудов и крупных распределительных артериол в развитии АГ у мужчин с низким и умеренным ССР.

Таким образом, на первой стадии АГ метод ФПГ «на просвет» является наиболее оптимальным для изучения состояния микроциркуляторного и периферического кровотока кожи у мужчин с низким и умеренным ССР. Разработанная многофакторная регрессионная модель может быть использована для определения вероятности наличия АГ у мужчин с низким или умеренным ССР и принятия решений о проведении дополнительных обследований для исключения или подтверждения наличия данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. По данным видеокапилляроскопии у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, разрежения капиллярного русла, уменьшения площади обменной поверхности и признаков скрытой задержки воды в интерстициальном пространстве кожи не отмечается.

2. По результатам лазерной доплеровской флоуметрии у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска изменений функционального состояния в покое, констрикторной активности и дилататорного резерва прекапиллярных артериол кожи не наблюдается.

3. По данным фотоплетизмографии «на просвет», мужчины с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска в состоянии покоя характеризуются повышением показателей сосудистой жесткости (Alp75) и тонуса гладкомышечных клеток (RI) терминальных артерий и распределительных артериол, а также увеличением скорости распространения пульсовой волны (SI).

4. Установлены значимые корреляционные связи между функциональным состоянием терминальных артерий и распределительных артериол кожи по данным фотоплетизмографии «на просвет» и показателями артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска: показатель сосудистой жесткости (Alp75) с ночным уровнем диастолического артериального давления ($\rho = 0,56$, $p < 0,01$), среднесуточными ($\rho = 0,51$, $p < 0,01$) и ночными ($\rho = 0,58$, $p < 0,01$) значениями среднего артериального давления.

5. У мужчин с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, по данным фотоплетизмографии «на просвет», повышение $RI \geq 30,6\%$ (ОШ 4,6; $p = 0,0476$) и $SI \geq 7,9$ м/с (ОШ 3,69; $p = 0,019$) достоверно ассоциировано с наличием артериальной гипертензии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для изучения периферического кровотока у мужчин с артериальной гипертензией низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска может быть использован метод фотоплетизмографии «на просвет».

2. Изучение изменения функционального состояния терминальных артерий и распределительных артериол кожи в виде повышения тонуса гладкомышечных клеток (RI) и увеличения скорости распространения пульсовой волны (SI) может использоваться для оценки вероятности наличия артериальной гипертензии у мужчин с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском.

3. Для расчета вероятности наличия артериальной гипертензии у мужчин с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском может использоваться полученная многофакторная регрессионная модель, включающая: возраст ≥ 35 лет, RI $\geq 30,6\%$ и SI $\geq 7,9$ м/с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ав – амплитуда веноулярного ритма

Ав/М*100% – перфузионная эффективность веноулярного механизма модуляции кровотока

Ам – амплитуда миогенных вазомоций

Ам/М*100% – перфузионная эффективность миогенного механизма регуляции сосудистого тонуса

Ан – амплитуда нейрогенных вазомоций

Ан/М*100% – перфузионная эффективность нейрогенного механизма регуляции сосудистого тонуса

Ас – амплитуда кардиального ритма

Ас/М*100% – перфузионная эффективность кардиального механизма модуляции кровотока

Аэ – амплитуда эндотелиальных вазомоций

Аэ/М*100% – перфузионная эффективность эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса

АГ – артериальная гипертензия

АГП – антигипертензивные препараты

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АО – артериальная окклюзия

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БА – бедренные артерии

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БП – базальная перфузия

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВКС – видеокапилляроскопия

ВО – венозная окклюзия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГМК – гладкомышечные клетки
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДД – диастолическая дисфункция
ДИ – доверительный интервал
ДП – дыхательная проба
ЕОК – европейское общество кардиологов
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИКСО – индексированный конечно-систолический объем
ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КИМ – комплекс интима-медиа
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка
Лар – легочная артерия
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
М – уровень перфузии
МАГ – маскированная артериальная гипертензия
Ммин – минимальный уровень тканевой перфузии
Ммакс – максимальный уровень тканевой перфузии
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МОК – минутный объем кровообращения

МТ – масса тела

МЦР – микроциркуляторное русло

НПВ – нижняя полая вена

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОС – объемная сфигмография

ОТС – относительная толщина стенок

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПВ – пульсовая волна

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПЗ – перикапиллярная зона

ПЖ – правый желудочек

ПКС – плотность капиллярной сети

ПОМ – поражение органов-мишеней

ПОРГ – постокклюзионная реактивная гиперемия

ПП – правое предсердие

ПСС – периферическое сосудистое сопротивление

САД – систолическое артериальное давление

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКК – скорость капиллярного кровотока

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПКС – структурная плотность капиллярной сети

СРБ – с-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистые события

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФПГ – фотоплетизмография

ФПКС – функциональная плотность капиллярной сети

ХС – холестерин

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЧП – частота пульса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭК – эндотелиальные клетки

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

CAVI – cardio-ankle vascular index

ED – продолжительность систолы

Kv – коэффициент вариации

MCV – средний объем эритроцита

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RI – индекс отражения

SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска

SI – индекс жесткости

S_{pa} – центральное систолическое давление

S_{pO₂} – сатурация (насыщение) крови кислородом

VA – возраст сосудистой системы

↓ΔM – степень снижения тканевой перфузии

↑ΔM – степень прироста тканевой перфузии

σ – вариабельность тканевого кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment // *The Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2 (8) – P. 634–647.
2. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study) / Yu. A. Balanova, S. A. Shalnova, A. E. Imaeva et al. // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* – 2019. – Vol. 15 (4) – P. 450–466.
3. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // *The Lancet* – 2005. – Vol. 365 (9455) – P. 217–223.
4. Conway, J. Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans / J. Conway // *Physiol. Rev.* – J. Conway – 1984. – Vol. 64 (2) – P. 617–660.
5. The microcirculation and hypertension / H. A. Struijker Boudier, J. L. le Noble, M. W. Messing et al. // *J. Hypertens. Suppl.* – 1992. – Vol. 10 (7) – P. 147–156.
6. Vicaut, E. Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies / E. Vicaut // *J. Hypertens. Suppl.* – 1992. – Vol. 10 (5) – P. 59–68.
7. Frohlich, E. D. Pathophysiology: disease mechanisms / E. D. Frohlich, H. Ventura // *Hypertension.* – 2009. – P. 1–14.
8. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G. F. Mitchell, S. J. Hwang, R. S. Vasan et al. // *Circulation* – 2010. – Vol. 121 (4) – P. 505–511.
9. Laurent, S. The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116 (6) – P. 1007–1021.
10. Capillary Hypertension and Abnormal Pressure Dynamics in Patients with Essential Hypertension / S. A. Williams, M. Boolell, G. A. MacGregor et al. // *Clin. Sci. (Lond).* – 1990. – Vol. 79 (1) – P. 5–8.
11. Hypertension: A Disease of the Microcirculation? / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber et al. // *Hypertension* – 2006. – Vol. 48 (6) – P. 1012–1017.
12. Feihl, F. The macrocirculation and microcirculation of hypertension / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2009. – Vol. 11 (3) – P. 182–189.

13. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation / C. J. Lockhart, P. K. Hamilton, C. E. Quinn et al. // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2009. – Vol. 116 (3) – P. 175–190.
14. Associations between cardiac target organ damage and microvascular dysfunction: the role of blood pressure / W. D. Strain, N. Chaturvedi, A. Hughes A. et al. // *J. Hypertens*. – 2010. – Vol. 28 (5) – P. 952–958.
15. Hypertension, microcirculation and organ damage / N. Kaplan // Lippincott Williams&Wilkins, 2002. – 116 p.
16. Fagrell, B. Advances in microcirculation network evaluation: an update / B. Fagrell // *Int. J. of Microcirc. Clin. Exp.* – 1995. – Vol. 15, Suppl 1. : 34–40.
17. Cracowski, J. L. Human Skin Microcirculation / J. L. Cracowski, M. Roustit // *Compr. Physiol.* – 2020. – Vol. 10 (3) – P. 1105–1154.
18. Primary and secondary microcirculatory disorders in essential hypertension / F. Jung, W. Koleyke, S. Spitzer et al. // *Clin. Investig.* – 1993. – Vol. 71 (2) – P. 132–138.
19. Microcirculation in hypertensive patients / F. Jung, G. Pindur, P. Ohlmann et al. // *Biorheology* – 2013. – Vol. 50 (5–6) – P. 241–255.
20. Nailfold capillaroscopy in common non-rheumatic conditions: A systematic review and applications for clinical practice / J. Ciaffi, N. Ajasllari, L. Mancarella et al. // *Microvasc. Res.* – 2020. – Vol. 131 – P.104036.
21. Microcirculation and biomarkers in patients with resistant or mild-to-moderate hypertension: a cross-sectional study / C. L. C. Junqueira, M. E. C. Magalhães, A. A. Brandão et al. // *Hypertens. Res.* – 2018. – Vol. 41 (7) – P. 515–523.
22. Crone, C. The Malpighi lecture. From «Porositates carnis» to cellular microcirculation / C. Crone // *Int. J. of Microcirc. Clin. and Exp.* – 1987. – Vol. 6 (2) – P. 101–122.
23. Капиллярскопия в клинической практике: монография. / В. И. Козлов // М: Практическая медицина, 2015. – 232 с.
24. Федорович, А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А. А. Федорович // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* – 2017. – Т. 16, № 4 – С. 11–26.

25. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев // М: Медицина, 1984. Вып. 2-е изд., стер. – 429 с.
26. Фундаментальная и клиническая физиология / А. Г. Камкин, А. А. Каменский // М: Академия, 2004. – 1072 с.
27. Popel, A. S. Microcirculation and Hemorheology / A. S. Popel, P. C. Johnson // *Annu. Rev. Fluid Mech.* – 2005. – Vol. 37 – P. 43–69.
28. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкетаров // М: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2016. – 640 с.
29. Strain, W. D. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation / W. D. Strain, P. M. Paldánus // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17 – № 1 – P. 57.
30. Obesity and the Microvasculature: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Boillot, S. Zoungas, P. Mitchell et al. // *PLoS ONE* – 2013. – Vol. 8 (2) – S.e52708.
31. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А. Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2008. – Т. 7, № 1 (25) – С. 5-19.
32. Крупаткин, А. И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции / А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2014. – Т. 13, № 1 – С. 83–99.
33. Physiology and pathobiology of the microcirculation / H. J. Granger, M. E. Schelling, R. E. Lewis et al. // *Am. J. Otolaryngol.* – 1988. – Vol. 9 (6) – P. 264–277.
34. Microcirculation: From Bench to Bedside / M. Dorobantu, L. Badimon. – Springer Nature, 2019. – 293 с.
35. Mulvany, M. J. Structure and function of small arteries / M. J. Mulvany, C. Aalkjaer // *Physiol. Rev.* – 1990. – Vol. 70 (4) – P. 921–961.
36. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperaemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses / Q. F. Shamim-Uzzaman, D. Pfenninger, C. Kehrer et al. // *Clin. Sci. (Lond.)* – 2002. – Vol. 103 (3) – P. 267–273.
37. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure / J. Stewart, A. Kohen, D. Brouder et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287 (6) – P. 2687-2696.

38. Bifurcation in Blood Oscillatory Rhythms for Patients with Ischemic Stroke: A Small Scale Clinical Trial using Laser Doppler Flowmetry and Computational Modeling of Vasomotion / A. Goltsov, A. V. Anisimova, M. Zakharkina et al. // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8 – P. 160.
39. Holowatz, L. A. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L. A. Holowatz, C. S. Thompson-Torgerson, W. L. Kenney // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105 (1) – P. 370–372.
40. Leider, M. On the weight of the skin / M. Leider // *J. Invest. Dermatol.* – 1949. – Vol. 12 (3) – P. 187–191.
41. Braverman, I. M. The Cutaneous Microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization / I. M. Braverman // *Microcirculation* – 1997. – Vol. 4 (3) – P. 329–340.
42. Skin sympathetic adrenergic innervation: an immunofluorescence confocal study / V. Donadio, M. Nolano, V. Provitera et al. // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 59 (2) – P. 376–381.
43. Thoresen, M. Skin blood flow in humans as a function of environmental temperature measured by ultrasound / M. Thoresen, L. Walløe // *Acta. Physiol. Scand.* – 1980. – Vol. 109 (3) – P. 333–341.
44. Lossius, K. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability / K. Lossius, M. Eriksen, L. Walløe // *J. Physiol.* – 1993. – Vol. 460 – P. 641–655.
45. Jacob, M. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation / M. Jacob, D. Chappell, B. F. Becker. // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20 (1) – P. 319.
46. Bayliss, W. M. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure / W. M. Bayliss // *J. Physiol.* – 1902. – Vol. 28 (3) – P. 220–231.
47. Voets, T. TRPCs, GPCRs and the Bayliss effect / T. Voets, B. Nilius. // *The EMBO journal* – 2009. – Vol. 28 (1) – P. 4–5.
48. Upregulation of inducible nitric oxide synthase contributes to attenuated cutaneous vasodilation in essential hypertensive humans / C. J. Smith, L. Santhanam, R. S. Bruning et al. // *Hypertension* – 2011. – Vol. 58 (5) – P. 935–942.

49. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика) / А. И. Крупаткин // М.: Научный мир, 2003. – 328 с.
50. Fleming, B. P. Innervation of the microcirculation / B. P. Fleming // *J. of Reconstr. Microsurg.* – 1988. – Vol. 4 (3) – P. 237–240.
51. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке функционального состояния микрососудов кожи у больных микрососудистой стенокардией / И. Е. Карпова, А. А. Федорович, Г. Н. Соболева и др. // *Российский кардиологический журнал* – 2015. – № 3 – С. 58–63.
52. Атеросклероз и микроциркуляция. Результаты пилотного исследования микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. В. Бойко, Г. Н. Соболева, А. А. Федорович, Т. А. Кирдяшкина // *Кардиологический Вестник* – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 48–55.
53. *Microcirculation Imaging* / M. J. Leahy // Wiley-Blackwell, 2012. – 411 с.
54. Roustit, M. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods / M. Roustit, J. L. Cracowski // *Microcirculation* – 2012. – Vol. 19 (1) – P. 47–64.
55. Michoud, E. Digitized nailfold capillaroscopy / E. Michoud, D. Poensin, P. H. Carpentier // *Vasa.* – 1994. – Vol. 23 (1) – P. 35–42.
56. Gurfinkel, Y. I. Computer capillaroscopy as a new cardiological diagnostics method / Y. I. Gurfinkel, O. A. Korol, G. E. Kufal // *Proc. SPIE 3260, Optical Investigations of Cells In Vitro and In Vivo* – 1998. – P. 232–235.
57. Jung, F. From hemorheology to microcirculation and regenerative medicine: Fåhræus Lecture 2009 / F. Jung // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 2010. – Vol. 45 (2–4) – P. 79–99.
58. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров // М: Медицина, 2005. – 254 с.
59. Stefanovska, A. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique / A. Stefanovska, M. Bracic, H. D. Kvernmo // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1999. – Vol. 46 (10) – P. 1230–1239.

60. Kastrup, J. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion / J. Kastrup, J. Bülow, N. A. Lassen // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1989. – Vol. 8 (2) – P. 205–215.
61. Frequency response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans / H. M. Stauss, E. A. Anderson, W. G. Haynes et al. // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274 (4) – H1277-1283.
62. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after beta1-blockade treatment / A. Bernjak A., P. B. M. Clarkson, P. V. E. McClintock et al. // *Microvasc. Res.* – 2008. – Vol. 76 (3) – P. 224–232.
63. Stefanovska, A. Physics of the human cardiovascular system / A. Stefanovska // *Contemporary Physics* – 1999. – Vol. 40 (1) – P. 31–55.
64. Roustit, M. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation / M. Roustit, J. L. Cracowski // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 34 (7) – P. 373–384.
65. Elimination of electrically induced iontophoretic artefacts: implications for non-invasive assessment of peripheral microvascular function / W. R. Ferrell, J. E. Ramsay, N. Brooks et al. // *J. Vasc. Res.* – 2002. – Vol. 39 (5) – P. 447–455.
66. Factors critical to iontophoretic assessment of vascular reactivity: implications for clinical studies of endothelial dysfunction / J. E. Ramsay, W. R. Ferrell, I. A. Greer et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 39 (1) – P. 9–17.
67. Strain, W. D. Microcirculation on a large scale: techniques, tactics and relevance of studying the microcirculation in larger population samples / W. D. Strain, D. D. Adingupu, A. C. Shore // *Microcirculation* – 2012. – Vol. 19 (1) – P. 37–46.
68. Сагайдачный, А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А. А. Сагайдачный // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* – 2018. – Т. 17, № 3 – С. 5–22.
69. Cracowski, J. L. Effects of local anaesthesia on subdermal needle insertion pain and subsequent tests of microvascular function in human / J. L. Cracowski, S. Lorenzo, C. T. Minson // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 559 (2–3) – P.150–154.

70. Larkin, S. W. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans / S. W. Larkin, T. J. Williams // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73 (1) – P. 147–154.
71. Lorenzo, S. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves / S. Lorenzo, C. T. Minson // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 585 (Pt 1) – P. 295–303.
72. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation / B. J. Wong, B. W. Wilkins, L. A. Holowatz et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95 (2) – P. 504–510.
73. Prostanoids are not involved in postocclusive reactive hyperaemia in human skin / M. Hellmann, F. Gaillard-Bigot, M. Roustit et al. // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 29 (5) – P. 510–516.
74. Reproducibility and agreement of different non-invasive methods of endothelial function assessment / K. Ibrahimi, Y. De Graaf, R. Draijer et al. // *Microvasc. Res.* – 2018. – Vol. 117 – P. 50–56.
75. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment / M. Rossi, A. Bradbury, A. Magagna et al. // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29 (8) – P. 1569–1576.
76. Impairment of skin microvascular reactivity in hypertension and uraemia / K. Farkas, J. Nemesik, E. Kolossváry et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20 (9) – P. 1821–1827.
77. Characterization of Microvascular Post Occlusive Hyperemia Using Laser Doppler Flowmetry Technique in Subjects With Cardiometabolic Disorders / M. Fabregate-Fuente, C. R. Arbeitman, L. J. Cymberknop et al. // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2019. – Vol. 2019 – P. 514–517.
78. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? / C. Binggeli, L. E. Spieker, R. Corti et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42 (1) – P.71–77.

79. Peripheral microvascular dysfunction as an independent predictor of atherosclerotic damage in type 1 diabetes patients: a preliminary study / M. Rossi, E. Matteucci, M. Pesce et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2013. – Vol. 54 (4) – P. 381–391.
80. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study / P. A. Glazkova, D. A. Kulikov, A. A. Glazkov et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2021. – Vol. 78 (3) – P. 247–257.
81. Mayrovitz, H. N. Inspiration-induced vascular responses in finger dorsum skin / H. N. Mayrovitz, E. E. Groseclose // *Microvasc. Res.* – 2002. – Vol. 63 (2) – P. 227–232.
82. Finger microvascular responses to deep inspiratory gasp assessed and quantified using wavelet analysis / J. Allen, C. Di Maria, I. Mizeva et al. // *Physiol. Meas.* – 2013. – Vol. 34 (7) – P. 769–779.
83. Laser Doppler flux measurement for the assessment of cutaneous microcirculation – critical remarks / F. Jung, B. Leithäuser, H. Landgraf et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2013. – Vol. 55 (4) – P. 411–416.
84. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Федорович // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* – 2010. – Т. 9, № 1 – С. 49–60.
85. Martini, R. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations / R. Martini, A. Bagno // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2018. – Vol. 70 (2) – P. 213–229.
86. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18 (6) – P. 775–789.
87. Allen, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement / J. Allen // *Physiol. Meas.* – 2007. – Vol. 28 (3) – P. 1-39.
88. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger / S. C. Millasseau, J. M. Ritter, K. Takazawa et al. // *Journal of Hypertension* – 2006. – Vol. 24 (8) – P. 1449–1456.

89. Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review / J. Park, H. S. Seok, S. S. Kim et al. // *Front Physiol* – 2021. – Vol. 12 – P. 808451.
90. Bhagat, A. Pulse wave analysis as an experimental tool to clinical application: past and present (review) / A. Bhagat, N. Kapoor, H. Bhagat // *Acta. Physiol. Hung.* – 2011. – Vol. 98 (4) – P. 382–392.
91. Aortic stiffness: current understanding and future directions / J. L. Cavalcante, J. A. C. Lima, A. Redheuil et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57 (14) – P. 1511–1522.
92. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure / G. M. London, J. Blacher, B. Pannier et al. // *Hypertension* – 2001. – Vol. 38 (3) – P. 434–438.
93. Augmentation index is associated with cardiovascular risk / J. Nürnberger, A. Keflioglu-Scheiber, A. M. Opazo Saez et al. // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20 (12) – P. 2407–2414.
94. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease / T. Weber, J. Auer, M. F. O'Rourke et al. // *Circulation* – 2004. – Vol. 109 (2) – P. 184–189.
95. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions / T. Weber, J. Auer, M. F. O'rourke et al. // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26 (24) – P. 2657–2663.
96. Eichna, L. W. Capillary blood pressure in man. Direct measurements in the digits of normal and hypertensive subjects during vasoconstriction and vasodilatation variously induced / L. W. Eichna, J. Bordley // *J. Clin. Invest.* – 1942. – Vol. 21 (6) – P. 711–729.
97. Гурфинкель, Ю. И. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии / Ю. И. Гурфинкель, О. В. Макеева, В. А. Острожинский // *Функциональная Диагностика* – 2010. – № 2 – С. 18–24.
98. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60-80 years / E. Kanishcheva, A. Fedorovich, M. Loukianov et al. // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (Suppl. A.) – e182.

99. Сасонко, М. Л. Взаимосвязь между гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией / М. Л. Сасонко, О. Ю. Атьков, Ю. И. Гурфинкель // Артериальная Гипертензия – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 433–441.
100. Impaired microcirculation in mild-to-moderate essential arterial hypertension / D. Duprez, M. De Buyzere, T. De Backer et al. // J. Hypertens. – 1992. – Vol. 10 (3) – P. 251–254.
101. Effects of sympatho-adrenal activation on the finger microcirculation in mild hypertension / J. Ostergren, T. Kahan, P. Hjerdahl et al. // J. Hum. Hypertens. – 1992. – Vol. 6 (3) – P. 169–173.
102. Gasser, P. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy / P. Gasser, F. R. Bühler // J. Hypertens. – 1992. – Vol. 10 (1) – P. 83–86.
103. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension / A. Prasad, G. S. Dunnill, P. S. Mortimer et al. // J. Hypertens. – 1995. – Vol. 13 (2) – P. 265–268.
104. Structural Skin Capillary Rarefaction in Essential Hypertension / T. F. T Antonios, D. R. J. Singer, N. D. Markandu et al. // Hypertension – 1999. – Vol. 33 (4) – P. 998–1001.
105. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction / E. H. Serné, R. O. B. Gans, J. C. ter Maaten et al. // Hypertension – 2001. – Vol. 38 (2) – P. 238–242.
106. Increased Skin Capillary Density in Treated Essential Hypertensive Patients / H. Debbabi, L. Uzan, J. Mourad et al. // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 19 (5) – P. 477–483.
107. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction / G. L. de A. Penna, R. de F. Garbero, M. F. Neves et al. // Clinics (Sao Paulo) – 2008. – Vol. 63 – (5) – P. 613–618.
108. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality / T. F. Antonios, D. R. Singer, N. D. Markandu et al. // Hypertension – 1999. – Vol. 34 (4 Pt 1) – P. 655–658.

109. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension / T. F. T. Antonios, F. M. Rattray, D. R. J. Singer et al. // *Heart* – 2003. – Vol. 89 (2) – P. 175–178.
110. Артериальная Гипертензия У Взрослых. Клинические Рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогада и др. // *Российский Кардиологический Журнал* – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218.
111. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? / B. I. Levy, G. Ambrosio, A. R. Pries et al. // *Circulation* – 2001. – Vol. 104 (6) – P. 735–740.
112. Debbabi, H. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients / H. Debbabi, P. Bonnin, B. I. Levy // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23 (10) – P. 1136–1143.
113. Combination Antihypertensive Therapy with Perindopril and Indapamide in Patients with Essential Hypertension: Effect on Endothelial and Cognitive Markers of Vascular Improvement / E. A. Zheleznykh, Y. A. Danilogorskaya, E. V. Privalova et al. // *Adv. Ther.* – 2018. – Vol. 35 (10) – P. 1698–1712.
114. Effects of a Long-Term Treatment With Aliskiren or Ramipril on Structural Alterations of Subcutaneous Small-Resistance Arteries of Diabetic Hypertensive Patients / C. De Ciuceis, C. Savoia, E. Arrabito et al. // *Hypertension* – 2014. – Vol. 64 (4) – P. 717–724.
115. Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension / C. De Ciuceis, M. Salvetti, A. Paini et al. // *Intern. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 12 (7) – P. 963–974.
116. Battegay E. Effects of anti-hypertensive drugs on vessel rarefaction / E. Battegay, L. Demiguel, M. Petrimpol et al. // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7 (2) – P. 151–157.
117. Anti-Hypertensive Treatment Improves Microvascular Rarefaction and Reactivity in Low-Risk Hypertensive Individuals / S. E. Kaiser, A. F. Sanjuliani, V. Estado et al. // *Microcirculation* – 2013. – Vol. 20 (8) – P. 703–716.

118. Современные возможности неинвазивного контроля микроциркуляции и обмена веществ у человека / А. А. Федорович, А. Г. Багдасарян, И. Г. Учкин и др. // *Ангиология И Сосудистая Хирургия* – 2018. – Т. 24, № 1 – С. 7–18.
119. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension / M. Rossi, A. Carpi, C. Di Maria et al. // *Microvasc. Res.* – 2006. – Vol. 72 (1–2) – P. 34–41.
120. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Д. У. Наткина и др. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* – 2019. – Т. 15, № 4 – С. 495–501.
121. Cesarone, M. R. Microcirculation in Systemic Hypertension / M. R. Cesarone, G. Laurora, G. V. Belcaro // *Angiology* – 1992. – Vol. 43 (11) – P. 899–903.
122. Skin blood flow during vasoconstrictive and vasodilative stimuli in essential hypertension patients: a laser Doppler flowmetry study / M. Catalano, S. Schioppa, G. Sampietro et al. // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1997. – Vol. 17 (2) – P. 80–85.
123. AHA/ACC-defined stage 1 hypertensive adults do not display cutaneous microvascular endothelial dysfunction / G. A. Dillon, J. L. Greaney, S. Shank et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2020. – Vol. 319 (3) – P. 539–546.
124. Сиротин, Б. З. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях / Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2008. – 150 с.
125. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension / K. Farkas, E. Kolossváry, Z. Járai et al. // *Atherosclerosis* – 2004. – Vol. 173 (1) – P. 97–102.
126. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова и др. // *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика* – 2011. – Т. 10, № 5 – С. 14–19.

127. Lindstedt, I. H. Reduced responsiveness of cutaneous microcirculation in essential hypertension – A pilot study / I. H. Lindstedt, M. Edvinsson, L. Evinsson // *Blood Press.* – 2006. – Vol. 15 (5) – P. 275–280.
128. Local heat stress and skin blood flowmotion in subjects with familial predisposition or newly diagnosed hypertension / B. Gryglewska, M. Nęcki, M. Cwynar et al. // *Blood Press.* – 2010. – T. 19 – № 6 – С.366–372.
129. Fractal dimensions of skin microcirculation flow in subjects with familial predisposition or newly diagnosed hypertension / B. Gryglewska, M. Nęcki, M. Żelawski et al. // *Cardiol. J.* – 2011. – Vol. 18 (1) – P. 26-32.
130. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension / M. Rossi, S. Taddei, A. Fabbri et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 29 (3) – P. 406–411.
131. Holowatz, L. A. Up-regulation of arginase activity contributes to attenuated reflex cutaneous vasodilatation in hypertensive humans / L. A. Holowatz, W. L. Kenney // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 581 (Pt 2) – P. 863–872.
132. Bruning, R. S. Altered skin flowmotion in hypertensive humans / R. S. Bruning, W. L. Kenney, L. M. Alexander // *Microvasc. Res.* – 2015. – Vol. 97 – P. 81–87.
133. Craighead, D. H. Blood pressure normalization via pharmacotherapy improves cutaneous microvascular function through NO-dependent and NO-independent mechanisms / D. H. Craighead, C. J. Smith, L. M. Alexander // *Microcirculation* – 2017. – Vol. 24 (7).
134. Небиеридзе, Д. В. Изучение органопротективных свойств ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла при лечении артериальной гипертензии / Д. В. Небиеридзе, С. Н. Толпыгина, Е. В. Шилова // *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика* – 2003. – Т. 2, № 5 – С. 33–42.
135. Небиеридзе, Д. В. Микроциркуляторные расстройства при артериальной гипертензии и перспективы их коррекции / Д. В. Небиеридзе, Е. В. Шилова, С. Н. Толпыгина // *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика* – 2004. – Т. 3, № 4 – С. 28–32.

136. Hydrogen sulfide-dependent microvascular vasodilation is improved following chronic sulfhydryl-donating antihypertensive pharmacotherapy in adults with hypertension / G. A. Dillon, A. E. Stanhewicz, C. Serviente et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2021. – Vol. 321 (4) – P. 728–734.
137. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response / D. Sieg-Dobrescu, M. Burnier, D. Hayoz et al. // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19 (8) – P. 1387–1392.
138. Calcium channel blockers blunt postural cutaneous vasoconstriction in hypertensive patients / M. L. Iabichella, G. Dell’Omo, E. Melillo et al. // *Hypertension* – 1997. – Vol. 29 (3) – P. 751–756.
139. Amlodipine, enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension / R. Pedrinelli, G. Dell’Omo, E. Melillo et al. // *Hypertension* – 2000. – Vol. 35 (2) – P. 621–625.
140. Bagno, A. Wavelet analysis of the Laser Doppler signal to assess skin perfusion / A. Bagno, R. Martini // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2015. – Vol. 2015 – P. 7374–7377.
141. Fedorovich, A. A. Characteristics of functional state of arteriolar and venular skin microvessels in patients with essential arterial hypertension / A. A. Fedorovich, A. N. Rogoza, N. M. Chikhladze // *Microvasc. Res.* – 2014. – Vol. 93 – P. 105–113.
142. Федорович, А. А. Взаимосвязь функции артериолярного и веноулярного отделов сосудистого русла с дилататорным резервом и параметрами центральной гемодинамики / А. А. Федорович, А. Н. Рогоза, С. А. Бойцов // *Функциональная Диагностика* – 2009. – № 1. – С. 14–22.
143. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии / Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович и др. // *Системные Гипертензии* – 2016. – Т. 13, № 2 – С. 11–16.
144. Neurogenic and myogenic resting skin blood flowmotion in subjects with masked hypertension / B. Gryglewska, M. Necki, M. Cwynar et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 61 (5) – P. 551–558.

145. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В. И. Павлов В.И. и др. // Кардиология – 2003. – Т. 43, № 5 – С. 60–67.
146. Гендерные Особенности Микроциркуляции У Здоровых Лиц И Пациентов С Начальной Стадией Артериальной Гипертензии / В. И. Подзолков, Л. В. Васильева, В. В. Матвеев и др. // Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии – 2012. – Т. 8, № 6 – С. 746–751.
147. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension / C. J. Boos, D. A. Lane, M. Karpha et al. // Chest – 2007. – Vol. 132 – (5) – P. 1540–1547.
148. Ковалев, Д. Ю. Анализ фотоплетизмографической кривой у больных артериальной гипертонией / Д. Ю. Ковалев // Вестник Смоленской государственной медицинской академии – 2008. – № 2 – С. 29–30.
149. Иванов, С. В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией / С. В. Иванов, А. Н. Рябиков, С. К. Малютин // Сибирский научный медицинский журнал – 2008. – Т. 28, № 3 – С.9–12.
150. Association of increased arterial stiffness and inflammation with proteinuria and left ventricular hypertrophy in non-diabetic hypertensive patients / W. C. Tsai, C. C. Lin, Y. Y. Huang et al. // Blood. Press. – 2007. – Vol. 16 (4) – P. 270–275.
151. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертонией / В. А. Милягин, Д. Е. Филичкин, К. В. Шпынев и др. // Артериальная Гипертензия – 2009. – Т. 15, № 1 – С. 78–85.
152. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension / T. Iketani, Y. Iketani, K. Takazawa et al. // Hypertens. Res. – 2000. – Vol. 23 (5) – P. 451–458.
153. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension / J. Y. Chen, W. C. Tsai, C. C. Lin et al. // Blood Press. – 2005. – Vol. 14 (4) – P. 233–237.

154. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study / Y. Li, J. A. Staessen, L. Lu et al. // *Hypertension* – 2007. – Vol. 50 (2) – P. 333–339.
155. Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией / А. Г. Полупанов, Ж. А. Мамасаидов, Ю. Н. Гелесханова и др. // *Артериальная Гипертензия* – 2015. – Т. 21, № 6 – С. 577–586.
156. Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension / R. Shionohata, T. Nakatsu, Y. Yuki et al. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26 (3) – P. 535–543.
157. Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией / А. М. Туктаров, Т. С. Казанцева, А. Е. Филиппов и др. // *Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии* – 2021. – Т. 17, № 1 – С. 42–48.
158. Increased arterial vascular tone during the night in patients with essential hypertension / A. Scholze, A. Burkert, K. Mardanzai et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2007. – Vol. 21 (1) – P. 60–67.
159. Familial history of hypertension as a predictor of increased arterial stiffness in normotensive offspring / G. Youssef, I. El Tebi, D. Osama et al. // *Egypt. Heart. J.* – 2017. – Vol. 69 (1) – P. 37–44.
160. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска / О. М. Драпкина, О. Н. Дикур, Я. И. Ашихмин и др. // *Артериальная Гипертензия* – 2010. – Т. 16, № 2 – С. 156–163.
161. Розувастатин У Пациентов С Артериальной Гипертензией И Дислипидемией: Влияние На Микроциркуляцию И Свойства Пульсовой Волны / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, Л. О. Палаткина Л.О. и др. // *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика* – 2012. – Т. 11, № 6 – С. 9–15.
162. Эффективность Различных Программ Физической Реабилитации По Динамике Показателей Контурного Анализа Пульсовой Волны И Оклюзионной Пробы

У БОЛЬНЫХ Артериальной Гипертонией С Избыточной Массой Тела / А. А. Мельникова, С. В. Колбасников, А. Г. Кононова и др. // Верхневолжский Медицинский Журнал – 2014. – Т. 12, № 1 – С. 14–18.

163. Bracic, M. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics / M. Bracic, A. Stefanovska // Bull. Math. Biol. – 1998. – Vol. 60 (5) – P. 919–935.

164. Beat-to-beat and spectral analyses of the noninvasive radial pulse and laser-Doppler signals in patients with hypertension / J. C. Liu, Y. P. Hsu, J. C. Zhu et al. // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2021. – Vol. 79 (3) – P. 365–379.

165. Irving, R. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health / R. Irving // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 53 (1) – P. 271–276.

166. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (4) – P. 277–314.

167. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka, M. Takata // J. Atheroscler. Thromb. – 2006. – Vol. 13 (2) – P. 101–107.

168. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / K. Shirai, N. Hiruta, M. Song et al. // J. Atheroscler. Thromb. – 2011. – Vol. 18 (11) – P. 924–938.

169. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering W. et al. // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (33) – P. 3021–3104.

170. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2007. – Vol. 14 (Suppl 2) – S1-113.

171. Fedorovich, A. A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin / A. A. Fedorovich // *Microvasc. Res.* – 2012. – Vol. 84 (1) – P. 86–93.
172. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A. A. da Silva et al. // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116 (6) – P. 991–1006.
173. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis / D. P. Guh, W. Zhang, N. Bansback et al. // *BMC Public Health* – 2009. – Vol. 9 (1) – P. 88.
174. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies / M. S. Kim, W. J. Kim, A. V. Khera et al. // *Eur. Heart. J.* – 2021. – Vol. 42 (34) – P. 3388–3403.
175. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey / D. W. Jones, J. S. Kim, M. E. Andrew et al. // *J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 12 (12) – P. 1433–1437.
176. Hall, J. E. The kidney, hypertension, and obesity / J. E. Hall // *Hypertension* – 2003. – Vol. 41 (3 Pt 2) – P. 625–633.
177. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study / R. J. Garrison, W. B. Kannel, J. Stokes et al. // *Prev. Med.* – 1987. – Vol. 16 (2) – P. 235–251.
178. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease / O. Sorop, T. D. Olver, J. van de Wouw et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2017. – Vol. 113 (9) – P. 1035–1045.
179. Impaired endothelium-dependent vasodilation in overweight and obese adult humans is not limited to muscarinic receptor agonists / G. P. Van Guilder, B. L. Stauffer, J. J. Greiner et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (4) – H1685–1692.
180. Impaired local microvascular vasodilatory effects of insulin and reduced skin microvascular vasomotion in obese women / R. T. de Jongh, E. H. Serné, R. G. IJzerman et al. // *Microvasc. Res.* – 2008. – Vol. 75 (2) – P. 256–262.

181. Impaired endothelium independent vasodilation in the cutaneous microvasculature of young obese adults / J. C. Patik, K. M. Christmas, C. Hurr et al. // *Microvasc. Res.* – 2016. – Vol. 104 – P. 63–68.
182. Skin vasodilator function and vasomotion in patients with morbid obesity: effects of gastric bypass surgery / M. Rossi, M. Nannipier, M. Anselmino et al. // *Obes. Surg.* – 2011. – Vol. 21 (1) – P. 87–94.
183. Особенности микроциркуляции в коже в зависимости от индекса массы тела у мужчин с нормальным артериальным давлением / А. И. Королев, А. А. Федорович, А. Ю. Горшков и др. // *Профилактическая Медицина* – 2020. – Т. 23, № 5 – С. 144–151.
184. State of cutaneous microcirculation in patients with obesity / I. O. Andreieva, O. I. Riznyk, S. P. Myrnyi et al. // *Wiad. Lek.* – 2021. – Vol. 74 (9 cz 1) – P. 2039–2043.
185. Rizzoni, D. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension / D. Rizzoni, E. Agabiti-Rosei // *Intern. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 7 (3) – P. 205–212.
186. Ibsen, H. Plasma volume and extracellular fluid volume in essential hypertension / H. Ibsen, A. Leth // *Acta Med. Scand.* – 1973. – Vol. 1–2 (1) – P. 93–96.
187. Tarazi, R. C. Hemodynamic role of extracellular fluid in hypertension / R. C. Tarazi // *Circ. Res.* – 1976. – Vol. 38 (6 Suppl 2) – P. 73–83.
188. Новый подход к интегральной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. И. Гурфинкель, О. Ю. Атьков, М. Л. Сасонко и др. // *Российский Кардиологический Журнал* – 2014. – Т. 19, № 1 – С. 101–106.
189. Park, J. B. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension / J. B. Park, E. L. Schiffrin // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19 (5) – P. 921–930.
190. Folkow, B. Hypertensive structural changes in systemic precapillary resistance vessels: how important are they for in vivo haemodynamics? / B. Folkow // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13 (12 Pt 2) – P. 1546–1559.

191. Avolio, A. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media / A. Avolio, D. Jones, M. Tafazzoli-Shadpour // Hypertension – 1998. – Vol. 32 (1) – P. 170–175.