

Связь изменений суточного профиля артериального давления с длительностью заболевания и нарушением ренальной гемодинамики у больных сахарным диабетом

О.А. Кошельская, Р.С. Карпов

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН

Резюме

Цель исследования. Изучить характер изменений показателей суточного мониторирования АД (СМАД), в том числе в зависимости от длительности заболевания, у 437 больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени в возрасте от 36 до 60 лет, из которых у 128 имела место эссенциальная гипертензия (ЭГ) и у 309 — сочетание АГ и сахарного диабета (гр.АГ+СД); у больных с сочетанием патологии определить возможные связи показателей СМАД с доплерографическими показателями внутривисцерального кровотока.

Материалы и методы. Анализ изменений показателей СМАД в зависимости от длительности СД был проведен в специально отобранных 128 парах больных гр.ЭГ без нарушений толерантности к углеводам (НТУ) и гр.АГ+СД, имеющих близкую продолжительность АГ. Сравнение показателей СМАД без учета длительности заболевания проведено у 309 больных гр.АГ+СД, 90 пациентов гр.ЭГ и 34 практически здоровых лиц. У больных гр.АГ+СД проводили комплексное инструментальное и лабораторное исследование с оценкой величины интрависцеральной резистивности с помощью дуплексного сканирования с доплеровским картированием кровотока в дуговых внутривисцеральных артериях, контроля гликемии, содержания инсулина, фракций холестерина, альдостерона, кортизола, активности ренина крови, скорости суточной экскреции альбумина с определением микроальбуминурии.

Результаты и выводы. При прочих равных условиях у больных гр.АГ+СД, в сравнении с гр.ЭГ, определяются косвенные признаки более выраженной нейрогуморальной гиперактивации, а также меньшая степень снижения ночного уровня АД, тогда как у больных с ЭГ имеют место более высокий уровень и продолжительность диастолической АГ в дневное время. При одинаковой продолжительности АГ у больных гр.АГ+СД, в сравнении с пациентами гр.ЭГ без НТУ, в более ранние сроки выявляются повышение среднедневной вариабельности и скорости утреннего подъема систолического АД, имеют место более раннее (в среднем, на 5–7 лет) формирование нарушений циркадного ритма систолического АД, а также диспропорциональность его возрастания, что выявляется уже через 3–5 лет после манифестации СД и, в среднем, через 7–16 лет результирует в более высокий уровень пульсового АД. В ходе пошагового регрессионного анализа выявлено, что 40% изменений внутривисцерального сосудистого сопротивления при сочетании АГ и СД определяется уровнем пульсового АД-ночь и величиной постпрандиальной инсулинемии.

Ключевые слова: амбулаторное 24-часовое мониторирование АД, пульсовое АД, нарушение циркадного ритма АД, интрависцеральная резистивность, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Relationship of 24-hour blood pressure profile to the duration of diabetes and to disturbances in renal haemodynamics in hypertensive diabetic patients

O.A. Koshelskaya, R.S. Karpov

Resume

Purpose: The aim of the study was: 1) to determine the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) profiles in 437 hypertensive patients (36–60 yrs): 309 patients with diabetes mellitus (Gr.HD) and 128 patients without carbohydrate metabolism disturbance (Gr.H); 2) to examine the changes of ABPM pattern depending on diabetes duration; 3) to assess the potential role of ABPM parameters together with non-haemodynamic factors as determinants of the intrarenal vascular resistance.

Methods: The analysis of ABPM profiles in dependence of diabetes duration was performed in 128 specially formed pairs of patients of Gr.H and Gr.HD who have the same duration of arterial hypertension. The comparison of ABPM parameters without examination of duration of disease was performed in 309 patients of Gr.HD, in 90 patients of Gr.H and in 34 healthy subjects. Renal blood flow velocities profiles was detected by duplex scanning and resistance index in the arcuate intrarenal arteries were calculated. 24-hour ambulatory BP recordings were performed using a SpaceLabs 90207 recorder. Plasma levels of the lipids, glucose and HbA_{1c} were estimated. Serum concentration of insulin, aldosterone, cortisol and blood renin activity were measured by RIA method. All the investigated clinical, instrumental and laboratory parameters were included into the multiple linear regression analysis.

Results and conclusions: Compared with pts of Gr.H, pts of Gr.HD demonstrated marked indirect signs of neurohumoral activation and the insufficient decrease of nocturnal BP whereas patients of Gr.H showed higher level and prolonged

diastolic hypertension at daytime. There was earlier increase in systolic BP variability, rate of morning systolic BP rise and formation of systolic BP circadian rhythm disturbance (in average 5–7yrs) in diabetic pts. Opposite to pts of Gr.H, disproportional increase of systolic BP was characteristic of diabetics already in 3–5yrs after clinical manifestation of the disease that resulted in higher level of nighttime pulse BP in average in 7yrs and of 24-h pulse BP — in 16yrs. In the final regression model that explained 40% variation of resistive index in the arcuate intrarenal arteries (adjusted multiple $R^2=0,3978$), the most important determinants were nocturnal pulse BP (standardized coefficient $\beta=0,556$, $P<0,0001$) and postprandial insulinemia ($0,409$, $P=0,0001$).

Key words: Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring, pulse BP, disturbance of circadian rhythm of blood pressure, intrarenal resistance, hypertension, diabetes mellitus

Статья поступила в редакцию: 25.01.08. и принята к печати: 04.02.08.

Как известно, основными клиническими особенностями артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете являются: частое выявление ее натрий-, и объемзависимого характера, изолированной систолической АГ, поражений органов-мишеней, постуральных гипотензивных реакций, сочетания с другими кардиоваскулярными факторами риска [1], а также высокая встречаемость нарушений циркадного ритма артериального давления (АД) [2–8]. Тем не менее, последовательность изменений суточного профиля АД в течении сахарного диабета и вклад расстройств его суточного ритма в тяжесть поражений органов-мишеней вообще, и ренальной гемодинамики, в частности, изучены недостаточно.

Целью настоящего нашего исследования было изучить особенности показателей суточного профиля АД у больных сочетанием АГ и сахарного диабета типа 2, проследить изменения показателей суточного мониторинга АД в зависимости от длительности сахарного диабета, а также установить возможные связи нарушений циркадного ритма АД с состоянием кровоснабжения почек.

Материалы и методы

Оценка показателей суточного мониторинга АД и его суточного ритма была проведена у 309 пациентов АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 (гр.АГ+СД), и в группе сравнения — у 128 больных эссенциальной гипертензией, у которых в ходе перорального глюкозотолерантного теста были исключены нарушения толерантности к глюкозе (гр.ЭГ без НТУ), а также у 34 лиц группы здорового контроля (Контроль). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Среди больных группы сравнения у 90 пациентов гликемия натощак имела нормальные значения (гр.ЭГ), а у остальных 38 пациентов определялся повышенный уровень глюкозы натощак. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности АГ, уровню офисного АД и в течение не менее 2–3-х недель не получали антигипертензивной терапии.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью неинвазивной портативной системы «SpaceLabs Medical» 90207 (США). В дневное время

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Показатель	гр. АГ+СД (n = 309)	гр. ЭГ без НТУ (n = 128)
Пол (муж/жен)	102 (33%) / 207 (66%)	49 (38,3%) / 79 (61,7%)
Возраст, годы	51,9 ± 5,9	49,1 ± 8,3
Продолжительность АГ, годы	10,9 ± 8,6	10,4 ± 7,9
Продолжительность СД, годы	7,8 ± 6,4	-
Распределение АГ по степени:		
1-я степень	209 (67,6%)	83 (64,8%)
2-я степень	100 (32,4%)	45 (35,2%)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 ± 4,9	28,7 ± 4,5
Число больных с ожирением	197 (63,8%)	19 (33%)*
Базальная гликемия, ммоль/л	8,33 ± 3,41	4,90 ± 1,1**
HbA _{1c} , %	8,98 ± 2,0	6,2 ± 1,3**
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,32 ± 1,29	6,13 ± 1,00
Число больных с наличием ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения I-II ФК	78 (25,2%)	29 (22,7%)
Число больных с наличием каротидного атеросклероза	133 (43%)	46 (35,9%)
Вид сахароснижающей терапии (число больных):		
- диета	36 (11,6%)	-
- инсулинотерапия (ИТ)	29 (9,4%)	-
- пероральные сахароснижающие препараты (ПСП)	236 (76,4%)	-
- комбинация ИТ + ПСП	8 (2,6%)	-

Примечание: статистически значимость различий: * - $P<0,05$, ** - $P<0,01$ в сравнении с гр.АГ+СД

показатели СМАД регистрировали каждые 15 минут, в ночное время — каждые 30 минут, при этом время бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Анализировали значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС, «двойного произведения», пульсового АД (ПАД) за 24 часа, день и ночь. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ), который определялся процентом измерений АД, превышающих 130/85 мм рт. ст. за сутки: 140/90 мм рт. ст. в дневные часы и 120/80 мм рт. ст. в ночные часы. Выраженность двухфазного ритма АД определяли по величине суточного индекса САД и ДАД. Рассчитывали скорость утреннего подъема АД (СУП АД) и коэффициент вариабельности АД (КВ АД) как среднеквадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД для дневных и ночных часов.

Дуплексное сканирование с цветным импульсным доплеровским исследованием кровотока в основном стволе почечной артерии, а также в сегментарных и дуговых внутрипочечных артериях выполняли на ультразвуковых диагностических системах «Ultramark 9 HDI», ATL (США) с применением фазированного датчика 3,2 МГц по общепринятой методике [9–10]. Количественный анализ спектра доплеровского сдвига частот проводили с использованием программ для сосудистых исследований. На основе измерения линейных скоростей кровотока рассчитывали индекс резистивности (RI).

Оценивали уровень базальной и постпрандиальной гликемии и инсулинемии, содержание гликогеомоглобина, фракций холестерина, альдостерона, кортизола и активность ренина плазмы. Микроальбуминурию (МАУ) определяли иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе FP-900 с помощью стандартных наборов для определения МАУ фирмы «Roche Diagnostic» (Швейцария) и «Randox» (Англия). Все исследованные клинико-инструментальные и лабораторные показатели были использованы в качестве независимых переменных при проведении множественного регрессионного анализа.

Статистический анализ материала проводился с использованием статистического пакета SAS 8.0. Методы описательной статистики включали вычисление средних значений (М) и стандартных отклонений (SD) для нормального распределения; медиану (Me) и 25-й/75-й процентиля для распределения, отличного от нормального. При проведении межгрупповых сравнений применяли критерий Манна-Уитни. При количестве выборок более 2 применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа — Н-критерий Краскала-Уолиса и метод Данна для выборок разного объема. Для определения взаимосвязи между количественными переменными вычисляли коэффициент корреляции R Спирмена. При изучении зависимости количественных признаков использовали метод множественного регрессионного анализа с пошаговым включением независимых вариантов. Величина уровня значимости для включения признака в уравнение регрессии задавалась 0,1, а для исключения из уравнения регрессии — 0,15. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции R^2 . Критический уровень

значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. При множественном сравнении достоверности различий частот вводили поправку Бонферонни.

Результаты и их обсуждение

Сравнение медианных значений показателей СМАД в гр.АГ+СД, гр.ЭГ и контрольной группе представлены в таблице 2. Несмотря на сопоставимый уровень офисного АД, у больных гр.ЭГ имели место более высокие значения среднесуточного ДАД за счет дневного времени, а также более продолжительная дневная диастолическая АГ, в сравнении с гр.АГ+СД. Вместе с тем, у больных гр.АГ+СД регистрировался более низкий уровень суточного индекса АД, по сравнению с пациентами гр.ЭГ. Показатель «двойного произведения» в течение суток в обеих группах больных был существенно выше, чем в группе контроля, тогда как в гр.АГ+СД его значения превышали таковые у больных гр.ЭГ лишь в ночное время за счет достоверно более высокой ЧСС и тенденции к более высокому уровню САД. Кроме того, в сравнении со здоровым контролем, в обеих группах больных определялись достоверно более высокие значения КВ САД в дневное время. У больных гр.АГ+СД имела место также существенно более высокая СУП САД, чем у больных гр.ЭГ и у практически здоровых лиц.

Таким образом, сравнение параметров СМАД у больных ЭГ, не имеющих нарушений углеводного обмена (НТУ и повышенной гликемии натощак), и у пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета, проведенное без учета длительности заболевания, выявило, что для пациентов с сочетанием патологии характерным являлись повышенные значения среднесуточной вариабельности и скорости утреннего подъема САД, недостаточная степень снижения ночного АД, а также более высокий, чем у больных ЭГ, уровень «двойного произведения» в ночное время. Представлялось важным установить, в какие сроки у больных с сочетанием АГ и сахарного диабета формируются те или иные изменения показателей СМАД.

Чтобы проследить характер изменений показателей суточного профиля АД и его циркадного ритма в зависимости от наличия сахарного диабета и его длительности, был предпринят дальнейший анализ показателей СМАД, выполненный в специально подобранных парах пациентов основной группы и группы сравнения с близкой продолжительностью АГ. Так, среди больных гр.АГ+СД были отобраны 128 пациентов таким образом, чтобы подобрать пару с близкой продолжительностью АГ (допускали различия не более 3-х лет) каждому из пациентов гр.ЭГ без НТУ ($n=128$). В этот анализ не включали пациентов, у которых АГ хронологически развивалась позже манифестации сахарного диабета. Далее, созданные пары пациентов с близкой продолжительностью АГ мы распределили на 5 подгрупп в зависимости от разной длительности сахарного диабета: менее 2-х лет, от 2 до 5,5 лет, от 5,5 до 7 лет, от 7 до 16 лет и более 16 лет. В десяти образованных таким образом подгруппах больных ЭГ без НТУ и с сочетанием АГ и сахарного диабета, имевших близкую длительность АГ, проводили попарный сравнительный анализ показателей суточного профиля АД.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД И ЧСС У БОЛЬНЫХ ГР.АГ+СД, ГР.ЭГ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Показатель	Гр.АГ + СД (n=309)			Гр.ЭГ (n=90)			Контроль (n=34)			P	P1
	Me	Q _{25%}	Q _{75%}	Me	Q _{25%}	Q _{75%}	Me	Q _{25%}	Q _{75%}		
САД–24ч, мм рт.ст.	136,0	127,0	147,0	132,5	125,0	147,0	116,0	111,0	120,0		<0,001
ДАД–24ч, мм рт.ст.	80,0	76,0	87,0	83,0	80,0	88,0	75,0	68,0	77,0	0,0426	<0,001
ЧСС–24ч, мин	71,0	66,0	76,0	70,0	66,0	77,0	68,0	65,0	72,0		<0,001
ДП–24ч, мм рт.ст.	96,5	86,1	108,5	96,5	86,5	112,5	78,9	72,3	86,4		<0,001
СИ САД, %	9,3	6,5	14,7	8,7	7,4	12,4	11,2	8,2	14,2	0,0088	0,0020
СИ ДАД, %	14,1	9,4	18,5	14,0	9,9	17,6	16,7	15,2	19,7	0,0311	<0,001
САД–день, мм рт.ст.	136,0	129,0	152,0	140,5	132,0	154,0	120,0	114,0	125,0		<0,001
ДАД–день, мм рт.ст.	87,0	84,0	93,0	88,5	86,0	98,5	79,0	72,0	83,0	0,0120	0,0002
ЧСС–день, мин	75,0	69,0	78,0	73,5	70,0	78,0	70,0	66,0	75,0		0,0010
ИБ САД–день, %	39,3	18,0	78,2	56,9	16,6	79,1	1,8	0	4,7		<0,001
ИБ ДАД–день, %	37,3	24,6	64,8	46,4	32,2	81,7	7,9	3,3	13,8	0,0054	0,0001
ДП–день, мм рт.ст.	104,9	94,2	117,9	104,9	95,2	124,1	84,0	75,2	93,7		<0,001
КВ САД–день, %	9,0	7,4	10,2	8,2	7,05	9,9	7,7	6,7	9,0		0,0004
КВ ДАД–день, %	11,2	9,7	13,7	11,1	9,5	13,5	11,3	9,9	13,1		
САД–ночь, мм рт.ст.	125,0	117,0	137,0	127,0	118,0	140,0	107,0	102,0	111,0		<0,001
ДАД–ночь, мм рт.ст.	74,0	70,0	81,0	77,0	72,0	86,0	64,0	61,0	68,0		<0,001
ЧСС–ночь, мин	65,0	61,0	71,0	62	60,9	63,5	61,5	56,0	64,0		0,0012
ИБ САД–ночь, %	66,7	20,0	93,3	68,8	40,0	100,0	0	0	12,5		<0,001
ИБ ДАД–ночь, %	25,0	12,5	50,0	31,3	12,5	76,7	0	0	6,3		<0,001
ДП–ночь, мм рт.ст.	81,3	71,4	97,2	78,4	71,9	89,0	67,1	57,1	71,0	0,0077	<0,001
КВ САД–ночь, %	8,2	6,4	10,2	8,1	6,5	9,6	8,4	7,3	9,8		
КВ ДАД–ночь, %	11,9	9,9	14,8	11,6	10,2	13,5	13,2	11,3	14,9		
СУП САД, мм рт.ст./ч	13,4	9,3	23,6	10,8	8,0	13,6	9,1	7,5	12,0	0,0410	0,0052
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,7	8,4	18,9	10,3	7,3	14,2	10,0	6,8	13,0	0,0480	0,0064

Примечание: P – уровень значимости различий между гр.АГ+СД и гр.ЭГ;

P1 – уровень значимости различий между гр.АГ+СД и контролем

При длительности сахарного диабета до 2-х лет сравнение показателей суточного профиля АД не выявило достоверных межгрупповых различий по уровню среднесуточных, среднесуточных и средненочных значений САД, ДАД и пульсового АД (ПАД–24ч), а также циркадным изменениям АД, тогда как у больных гр.АГ+СД определялись существенно более высокие значения ЧСС–24ч и «двойного произведения»–24ч за счет более высокого их уровня в течение дневного времени (Табл.3). Кроме того, пациенты с диабетом демонстрировали сравнительно более высокие значения СУП САД, которые оставались достоверно выше таковых у больных гр.ЭГ вплоть до 7 лет от манифестации заболевания, а в дальнейшем проявляли тенденцию к повышению. Высокая скорость утреннего подъема САД, как известно, является отражением чрезмерной активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системы в утренние часы [11]. Повышение среднесуточной вариабельности САД может обуславливаться, помимо повышения адренергического тонуса вегетативной нервной системы, нарушением барорефлекторной функции на фоне возрастания жесткости стенки крупных периферических сосудов [12], столь характерной для этой категории пациентов.

Таким образом, в сравнении с больными ЭГ без НТУ с близкой продолжительностью АГ, пациенты с недавно установленным сахарным диабетом (до 2-х лет после клинической манифестации) демонстрировали косвенные признаки более выраженной нейрогуморальной активации, тогда как существенных межгрупповых различий уровня и продолжительности АГ в течение суток на этой стадии заболевания еще не сформировалось.

У пациентов с длительностью сахарного диабета от 2-х до 5,5 лет на фоне сохранения межгрупповых различий показателя ЧСС–24ч за счет более высокого уровня ЧСС–день, начинали обнаруживаться также достоверные межгрупповые различия среднесуточных значений АД. Так, у больных гр.ЭГ без НТУ имело место возрастание ДАД–24ч и ИВ ДАД–24ч за счет их среднесуточных значений, чего не происходило у больных гр.АГ+СД. Вместе с тем, у пациентов с сочетанием патологии в более значительной степени нарушался циркадный ритм АД, на что указывали сравнительно более низкие значения суточного индекса САД и ДАД. Кроме того, помимо отмеченного на предыдущем этапе более высокого уровня СУП САД, на этой стадии заболевания было отмечено и возрастание значений СУП ДАД, которые достоверно превышали таковые у больных гр.ЭГ без НТУ.

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АД У БОЛЬНЫХ ГР. АГ + СД
ПРИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ДО 7 ЛЕТ,
В СРАВНЕНИИ С ПАЦИЕНТАМИ ГР.ЭГ, ИМЕЮЩИХ СОПОСТАВИМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АГ (МЕ ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$))

Показатель	< 2 лет		2–5,5 лет		5,5–7 лет	
	гр.ЭГ без НТУ (n=14)	гр.АГ+СД (n=14)	гр. ЭГ без НТУ (n=27)	гр. АГ+СД (n=27)	гр. ЭГ без НТУ (n=42)	гр. АГ+СД (n=42)
САД–24 ч., мм. рт. ст.	125,0 (121–130)	130,0 (120–141)	130,0 (127–142)	132,0 (121–139)	134,5 (127–148)	137,0 (128–150)
ДАД–24 ч., мм рт. ст.	79,0 (75–83)	78,0 (76–82)	85,0 (80–88)	79,0 (74–86)*	85,0 (82,5–92,5)	76,0 (73–84)*
ПАД–24ч, мм рт.ст.	48,5 (44–53)	52 (44–56)	47,5 (42–52)	50 (45–57)	50 (44–56,5)	54 (46–64)
ИВ САД–24ч., %	22,9 (15–33,3)	29,4 (11,4–63,5)	32,4 (22,2–75,3)	36,0 (11,5–64)	52,8 (26,3–83,4)	51,3 (25–80)
ИВ ДАД–24ч., %	19,5 (5,8–35)	11,8 (7,6–30,1)	36,9 (22,1–62,2)	16,5 (7,5–44,6)	42,3 (28,3–73,9)	15,0 (5–39,3)*
ЧСС–24 ч., уд/мин	68,5 (63–81)	78,0 (74–84)*	71,0 (67–73)	76,0 (67–81)*	69,0 (62,5–77)	74,0 (69–80)
ДП–24 ч., у.е.	91,1 (81,3–101,2)	102,1 (93,5–110)*	96,3 (85,8–102,2)	98,3 (90,5–110,5)	99,2 (81,8–112,9)	100,2 (93–114)
САД–день, мм рт. ст.	129,5 (124–136)	134,0 (126–144)	134,5 (131–148)	134,0 (125–143)	138,5 (129,5–154)	139,0 (130–152)
ДАД –день, мм рт. ст.	82,0 (76–83)	81,0 (79–85)	88,5 (84–95)	83,0 (78–88)*	89,0 (85–96,5)	81,0 (75–89)*
ПАД–день, мм рт.ст.	49 (45–54)	53 (45–56)	48 (44–53)	51 (45–57)	51 (43,5–56,5)	53 (44–63)
ИВ САД– день, %	17,8 (6,7–33,9)	22,2 (9,8–56,9)	29,5 (20–75)	26,8 (11,1–59,1)	48,1 (21,3–77,6)	47,9 (21,2–78)
ИВ ДАД– день, %	16,6 (6,7–40)	9,5 (5,1–27,9)	40,5 (25–73,6)	20 (7,5–45)*	44,4 (28,7–70,5)	14,7 (2,1–39,1)*
ЧСС–день, уд/мин	71 (66–83)	83,0 (75–88)*	75,0 (71–78)	79,0 (71–86)	75,0 (67–80)	78,0 (73–83)
ДП–день, у.е.	98,4 (85,8–107,9)	109,5 (100–117,9)	102,1 (94,2–115,4)	105,6 (96,6–117,3)	113,9 (85–124,8)	107 (95–126)
САД–ночь, мм рт. ст.	120,5 (111–126)	125,0 (113–134)	121,5 (114–129)	127,0 (113–135)	125,5 (121–136)	126,0 (116–140)
ДАД–ночь, мм рт. ст.	72,0 (68–76)	72,0 (70–76)	73,0 (70–81)	74,0 (66,0–81)	78,0 (76,5–85)	70,0 (62–80)*
ПАД–ночь, мм рт.ст.	48,5 (41–53)	53 (42–56)	46 (42–51)	49 (44–56)	48 (44–53)	54 (45–62)
ИВ САД–ночь, %	53,2 (18,8–66,7)	65,7 (31,3–93,3)	43,8 (18,8–75)	68,8 (31,3–93,8)	68,8 (46,7–96,7)	70,4 (47,1–98)
ИВ ДАД–ночь, %	13,3 (12,5–37,5)	16,1 (6,3–35,7)	18,8 (12,5–43,8)	18,8 (6,3–43,8)	40,0 (25,7–69,6)	12,5 (7,3–40)*
ЧСС–ночь, уд/мин	63,5 (60–72)	69,0 (64–75)	63,0 (59–68)	67,0 (61–74)	61,0 (53,5–68)	66,0 (61–74)
ДП–ночь, у.е.	78,4 (73,7–88,1)	88,1 (77,5–94,5)	77,6 (73,3–82,3)	84,0 (72,8–92,5)	72,1 (68–91,1)	88,0 (79–110)
СИ САД, %	9,7 (2,3–13,9)	7,5 (5,3–10,5)	10,4 (7–15,5)	7,6 (2,9–12)*	10,8 (8,1–13,2)	5,5 (1,7–9,1)*
СИ ДАД, %	14,2 (5,3–10,5)	11,3 (7,4–15,2)	15,2 (9,3–20,5)	10,7 (6,5–15,6)*	12,4 (9,4–18,3)	11,3 (6,6–17,6)
СУП САД, мм рт.ст./ час	9,8 (8–16)	13,5 (10,5–23,8)*	12,0 (8,5–16)	16,0 (9,7–22,7)*	12,5 (8–14,7)	16,0 (11,7–20)*
СУП ДАД, мм рт.ст./ час	8,6 (7,7–14)	10,8 (5,8–13,9)	11,8 (8,4–16,7)	15,6 (9,8–25)*	13,5 (7,1–21)	12,7 (9,1–16,7)

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с гр. ЭГ без НТУ

При длительности сахарного диабета от 5,5 до 7 лет различия между группами по уровню ЧСС-день и «двойного произведения»-день сглаживались, тогда как в ночное время, напротив, значения этих показателей проявляли тенденцию к различиям за счет недостоверно более высокого их уровня у больных гр.АГ+СД. Если у

пациентов гр.ЭГ без НТУ на этой стадии заболевания сохранялся сравнительно более высокий уровень ДАД-24ч и ДАД-день, то у пациентов гр.АГ+СД — более выраженные нарушения циркадного ритма САД в виде низких значений СИ САД. Важно отметить, что средненочной уровень ДАД у больных гр.ЭГ без НТУ продолжал воз-

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АД У БОЛЬНЫХ ГР. АГ+СД ПРИ
ДЛИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА БОЛЕЕ 7 ЛЕТ, В СРАВНЕНИИ С ПАЦИЕНТАМИ ГР.ЭГ,
ИМЕЮЩИХ СОПОСТАВИМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АГ (МЕ ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$))**

Показатель	7–16 лет		> 16 лет	
	гр. ЭГ без НТУ (n = 32)	гр. АГ+СД (n = 32)	гр. ЭГ без НТУ (n = 13)	гр. АГ+СД (n = 13)
САД–24 ч., мм. рт. ст.	143,5 (129–154,5)	139,5 (130–147)	139,0 (125,5–148)	144,5 (138–161)
ДАД–24 ч., мм рт. ст.	82,5 (80,5–91)	81,0 (76–87)	83,0 (79–88)	85,5 (79–92)
ПАД–24ч., мм рт.ст.	52 (45–66,5)	54,5 (49–63)	48 (43,5–62)	60,5 (53–69)*
ИВ САД–24 ч.,%	74,5 (35,9–91,1)	45,7 (27,8–80,3)	58,1 (18,6–78,6)	70,7 (53,2–94,6)
ИВ ДАД–24ч., %	36,9 (29,3–68,2)	25,3 (11,6–48,8)**	35,5 (19,4–52,9)	43,2 (15,4–73,7)
ЧСС–24 ч., уд/мин	70,0 (67–76)	73,0 (66–80)	68,5 (64,5–77)	74,0 (66–81)
ДП–24 ч., у.е.	101,6 (88,8–113,2)	103,0 (88,3–111,2)	95,9 (86,3–107,4)	107,4 (95–119,3)
САД–день, мм рт. ст.	150,0 (133–161)	148,0 (132–156)	141,0 (126,5–14,5)	148,0 (142–163)
ДАД–день, мм рт. ст.	87,0 (85–98)	85,0 (80–91)*	85,0 (83–88,5)	88,5 (81–96)
ПАД–день, мм рт.ст.	53 (44–63)	53 (45–69)	48 (43,5–59)	61 (53–69)**
ИВ САД–день, %	73,3 (33,3–93,8)	60,0 (28,6–82,1)	54,3 (18,8–75,3)	68,2 (47,5–94,5)
ИВ ДАД–день, %	38,0 (31,6–69,7)	25,1 (10,6–53,3)**	30,7 (21,4–53,7)	39,8 (14,3–76,7)
ЧСС–день, уд/мин	75,0 (71–78)	76,0 (70–84)	72,0 (68–79)	75,5 (69–84)
ДП–день, у.е.	107,2 (95,3–122,5)	113,3 (95,4–120,5)	100,1 (93,2–109,9)	113,3 (100,8–128)
САД–ночь, мм рт. ст.	129,0 (118–142)	132,0 (119–136)	132,5 (119,5–141)	139,0 (127–154)
ДАД–ночь, мм рт. ст.	73,0 (69–85)	75,0 (69–79)	77,5 (71–86)	78,5 (71–86)
ПАД–ночь, мм рт.ст.	54 (45–64)	58 (48–67)*	48 (44,5–64,5)	60 (54–72)*
ИВ САД–ночь, %	78,1 (31,3–100)	68,8 (38,5–93,8)	77,0 (20–100)	93,8 (62,5–100)
ИВ ДАД–ночь, %	25,8 (12,5–64,3)	25,0 (12,5–43,8)	25,0 (13,0–93,8)	78,5 (71–86)
ЧСС–ночь, уд/мин	61,0 (59–67)	65,0 (60–72)	60,5 (56,5–72,5)	65,0 (59–74)
ДП–ночь, у.е.	80,4 (71,4–90)	86,0 (76,0–96,2)	81,6 (68,4–98,4)	90,9 (81,7–101,8)*
СИ САД, %	9,3 (7,1–17,1)	8,4 (3,1–12,9)**	6,5 (1,4–9,8)	7,0 (3,3–10,6)
СИ ДАД, %	14,1 (11,2–19,8)	12,3 (6,8–16,5)	11,4 (6,9–14)	11,5 (7,5–16,5)
СУП САД, мм рт.ст./час	16,5 (10,5–23)	18,1 (10,6–30)	14,8 (8,8–20)	18,7 (11,8–26,7)
СУП ДАД, мм рт.ст./час	13,6 (8,2–18,7)	13,0 (9,1–21)	12,9 (8,5–15,8)	13,9 (10,5–25,3)

Примечание: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,02$ в сравнении с гр. ЭГ без НТУ

растать, а у больных с сочетанием патологии — снижаться, что обуславливало достоверные межгрупповые различия этого показателя и тенденцию к более высокому уровню ПАД-ночь у диабетических пациентов.

Эти результаты показывают, что для больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом продолжительностью от 2 до 7 лет, характерным является диспропорциональный рост систолического АД и более выраженные, чем у больных ЭГ без НТУ, нарушения циркадного ритма АД, преимущественно, систолического, что, наряду с существенным повышением скорости его утреннего подъема, и в дальнейшем является одной из главных особенностей суточного профиля АД этих пациентов. Надо заметить, что диспропорциональность роста систолического АД при сочетании патологии проявлялась не в более существенном увеличении последнего, в сравнении с больными ЭГ без НТУ, а в отсутствии параллельного увеличения диастолического АД. Это отражает, по-видимому, большую степень возрастания жесткости стенки периферических сосудов у больных с сочетанием патологии, чем сочетание этого фактора с повышенной сократимостью левого желудочка [13].

Как известно, сведения о недостаточной степени ночного снижения АД у больных сахарным диабетом содержатся во многих литературных источниках, что связывается с нарушенным автономным тонусом [2, 14], снижением барорецепторной функции синокаротидной и аортальных зон с ограничением демпфирующих свойств крупных сосудов [15], а также с наличием диабетической нефропатии с присущими ей расстройствами симпатической иннервации почек [4, 14]. В ряде работ предпринималась попытка определить клиническое и прогностическое значение нарушений циркадного ритма АД у ряда категорий больных сахарным диабетом [8, 16], тем не менее анализа в зависимости от длительности заболевания при этом не проводилось.

У больных с длительностью сахарного диабета от 7 до 16 лет имело место возрастание средних значений ДАД и продолжительности диастолической АГ в ночное время до их уровня в гр.ЭГ без НТУ, что вело к нивелированию существовавших прежде межгрупповых различий этих показателей (Табл.4). Тем не менее, за счет продолжающегося диспропорционального прироста САД-ночь, на этой стадии заболевания появлялись достоверные межгрупповые различия ПАД-ночь, уровень которого при сочетании патологии существенно превышал таковой у больных гр.ЭГ без НТУ.

И, наконец, при длительности диабета свыше 16 лет достоверно более высокими, чем в гр.ЭГ без НТУ, становились значения ПАД-24ч не только за счет ночного, но и дневного периодов. Кроме того, статистическую значимость приобретали межгрупповые различия величины «двойного произведения»-ночь, которые при сочетании патологии на этой стадии заболевания достоверно превышали таковые у больных гр.ЭГ без НТУ. Несмотря на отсутствие существенных межгрупповых различий уровня САД-день и САД-ночь, показатель СИ САД проявлял тенденцию к более низким значениям у больных гр.АГ+СД.

Итак, результаты нашего исследования демонстрируют, что наличие сахарного диабета типа 2 у больных с АГ вполне определенным образом отражается на

состоянии показателей СМАД, характер изменений которых определяется, в том числе, длительностью заболевания. Так, при прочих равных условиях у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в сравнении с пациентами ЭГ без НТУ, определяются косвенные признаки более выраженной нейрогуморальной гиперактивации, в более ранние сроки (на 5–7 лет) формируются нарушения циркадного ритма АД, и на фоне диспропорционального роста САД значительно раньше возрастает пульсовое АД, причем, первоначально — в ночное время и лишь впоследствии — в течение всех суток. Последнее обстоятельство представляется нам новым и весьма интересным фактом, особенно, в свете дискуссий о прогностической роли пульсового АД, измеренного с помощью его суточного мониторирования [17, 18]. Выявленные нами нарушения циркадного ритма САД у диабетических пациентов сочетались с более высокими, чем при ЭГ без НТУ, значениями ЧСС и «двойного произведения» в дневное время (при короткой продолжительности диабета), либо в ночное время (при продолжительных сроках заболевания), что не исключает различий клинического значения расстройств суточного профиля САД в зависимости от длительности сахарного диабета. Можно предполагать, что если при небольшой и средней продолжительности сахарного диабета типа 2 ведущими механизмами нарушения циркадного профиля АД является избыточная нейрогуморальная активация, включая повышение активности РААС и адренергического тонуса вегетативной нервной системы, а также постепенное снижение барорефлекторной функции артерий вследствие увеличивающейся жесткости сосудистой стенки, то при продолжительных сроках заболевания и развитии стойкой симпатикотонии в течение ночного периода времени, большее значение приобретают автономная нейропатия, выраженное ограничение демпфирующих свойств крупных сосудов и расстройства неврального контроля почек на фоне развития гипертензивно-диабетической нефропатии.

Представлялось важным установить, имеется ли у пациентов основной группы связь между выявленными нарушениями циркадного ритма АД и состоянием кровоснабжения почек. Для этих целей мы проанализировали корреляционные взаимосвязи между показателями суточного профиля АД и доплерографическим индексом резистивности на уровне дуговых внутрипочечных артерий в общей группе больных с сочетанием АГ и сахарного диабета ($n=309$) в зависимости от наличия или отсутствия МАУ. Сообщается, что оценка величины интрааренальной резистивности является одним из наиболее информативных современных методов определения степени повреждения почек [19]. Как оказалось, у больных с нормальной скоростью суточной экскреции альбумина повышение интрааренальной резистивности не имело прямой корреляционной связи с уровнем АД, но показывало линейную ассоциацию с одним из косвенных маркеров избыточной нейрогуморальной активации — повышением скорости утреннего подъема САД ($R=0,2341$, $p=0,04812$) и ДАД ($R=0,2798$, $p=0,0218$), тогда как у больных с документированной МАУ — с коэффициентом вариабельности САД-день ($R=0,2929$, $p=0,03421$) и уровнем средне-гемодина-

мического АД-день ($R=0,2792$, $p=0,04213$), а также обратные корреляционные связи с индексом времени для ДАД-день ($R=-0,3149$, $p=0,0331$), уровнем ДАД-день ($R=-0,2801$, $p=0,03904$) и ДАД-24ч ($R=-0,2639$, $p=0,04920$).

Таким образом, если у больных с нормоальбуминурией интратенальная резистивность не имела прямой связи с уровнем АД, а показывала таковую лишь с показателями, косвенно отражающими степень нейрогуморальной активации, то при наличии МАУ величина внутрисосудистого сопротивления была обратным образом взаимосвязана со среднесуточными и среднесуточными значениями ДАД при том, что у этих пациентов определялось недостаточное снижение ночного уровня АД, в том числе, и диастолического. Из этого следует, что, во-первых, механизмы возрастания внутрисосудистого сопротивления и его связи с показателями суточного профиля АД могут различаться в зависимости от степени почечной вовлеченности и, во-вторых, — рост интратенальной резистивности у больных с МАУ ассоциируется не с повышением, а с понижением дневного уровня ДАД при сохранении нарушений его циркадного ритма. Это может быть связано с расстройствами симпатической иннервации почек, сопровождающих автономную нейропатию [14], что изменяет суточный ритм выработки мочи и экскреции натрия [20]. Недостаточное ночное снижение АД в этом случае является следствием увеличенного объема крови в горизонтальном положении ночью из-за предшествовавшей задержки натрия и воды, характерной для постурального обмена в дневное время. Возможность реализации этого механизма подтверждают данные других авторов, показавших ассоциацию возрастания в ночное время концентрации предсердного натрийуретического пептида, диуреза и натрийуреза с нарушенным циркадным ритмом АД у больных сахарным диабетом типа 2 с автономной нейропатией [21]. Нельзя исключить также, что у больных с начальной гипертензивно-диабетической нефропатией недостаточное снижение ДАД в ночное время (особенно, в случае диспропорционально повышенного САД и высокого ПАД) может иметь компенсаторное значение для поддержания адекватного кровоснабжения почечной перфузии. Такое предположение высказывалось в отношении больных сахарным диабетом типа 1 с документированной МАУ, у которых была обнаружена связь между сниженным почечным плазматокмом и повышенными значениями АД, измеренными с помощью его суточного мониторирования [22].

По данным пошагового регрессионного анализа, проведенного в общей группе больных с сочетанием АГ и

сахарного диабета и включившего все изученные клинические, гемодинамические и лабораторные показатели, была получена модель, описывающая до 40% изменений внутрисосудистого сопротивления (Табл.5). Согласно этой модели, статистически значимый вклад в повышение интратенальной резистивности, независимо от абсолютного уровня АД, вносило возрастание ПАД-ночь и постпрандиальной инсулинемии.

Как известно, повышенное ПАД, рассматривается важным предиктором развития сердечной недостаточности у пожилых [23], сердечно-сосудистой смертности у лиц среднего возраста [24], пожилых больных с изолированной систолической АГ [25], у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [26]. Показано также, что повышенный уровень ПАД имеет связь с кластером кардиоваскулярных факторов риска, ассоциированных со снижением периферической инсулиночувствительности [17]. Вместе с тем, если в общей популяции повышение относительного сердечно-сосудистого риска связывается с ростом ПАД за счет возрастания САД, а не снижения ДАД, (а это означает, что сосудистый комплаинс не является доминирующей детерминантой возрастания САД и ПАД), то у больных с сочетанием АГ и сахарного диабета, для которых, как показано выше, характерным является диспропорциональное по отношению к ДАД возрастание САД, напротив, именно повышение жесткости магистральных артерий, наряду с увеличением работы сердца, может быть ответственным за высокие значения ПАД [13, 27].

В ряде исследований показана более важная прогностическая значимость амбулаторного ПАД по сравнению с его офисными измерениями, в оценке сердечно-сосудистого прогноза в недиабетической популяции [25] и риска прогрессирования альбуминурии при обоих типах сахарного диабета [28, 29]. Более того, в последние годы в литературе обсуждается значение нарушений циркадного ритма ПАД как одного из важных маркеров органических поражений и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, например, показано, что отсутствие ночного снижения ПАД у больных АГ имеет независимую связь с возрастанием риска коронарных осложнений на 54% [30]. Повышенное ПАД и недостаточное ночное снижение АД рассматриваются как гемодинамические нарушения, ассоциированные как с микро-, так и макрососудистой патологией у больных сахарным диабетом типа 2 [16]. На факт более тяжелых нарушений функционального состояния почек в случае значительного диспропорционального возрастания САД и отсутствия адекватного ночного снижения ПАД у больных АГ и сахарным диабетом обращают внимание и другие исследователи [31]. Таким

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛИНЕЙНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ИНДЕКСА РЕЗИСТИВНОСТИ НА УРОВНЕ ДУГОВЫХ ВПА У БОЛЬНЫХ ГР. АГ+СД

Показатели	Параметр	Ошибка параметра	p	Стандартизованная оценка
Пульсовое АД-ночь	0,00256	0,00046072	< 0,0001	0,55631
Постпрандиальная инсулинемия	0,00065	0,00016062	0,0001	0,40925

Примечание: $R^2 = 0,3978$

образом, полученные нами у больных с сочетанием АГ и сахарного диабета данные о том, что безотносительно к абсолютным значениям АД, диспропорциональное ночное изменение САД и ДАД, приводящее к росту ПАД в ночные часы, и отражающее расстройство его двухфазного ритма, взаимосвязано с повышением внутрипочечного сосудистого сопротивления, вполне соответствуют формирующимся представлениям о потенциальной роли нарушений циркадного ритма ПАД как одного из важных показателей степени почечной вовлеченности. Что касается патофизиологической основы ассоциации повышенного ПАД и прогрессирования микрососудистых нарушений у больных сахарным диабетом, то один из механизмов этой связи может быть представлен с позиции так называемого «микрососудистого напряжения сдвига» [32]. Поскольку повышение ПАД у обследованной категории больных в значительной мере отражает снижение эластичности артерий крупного и среднего калибра, они теряют способность препятствовать распространению АГ на систему микроциркуляции. Возникающее в силу этого возрастание микрососудистого напряжения сдвига в условиях уже имеющихся нарушений иннервации и ауторегуляции резистивных сосудов способствует развитию капиллярной/гломерулярной гипертензии и ведет к усугублению микроциркуляторных поражений, повышению проницаемости для плазменных белков и прогрессированию альбуминурии. Не исключается, что в основе уже установленной ассоциации повышенного ПАД с эндотелиальной дисфункцией, оцененной с помощью измерения ацетилхолин-индуцированной вазодилатации [33, 34], также лежит возрастание микрососудистого напряжения сдвига, однако причинно-следственная природа этих взаимосвязей может быть и обратной, поскольку эндотелиальная дисфункция и системное воспаление обуславливают акселерацию развития атеросклероза, прогрессивное снижение сосудистой эластичности и возрастание ПАД. С учетом этих обстоятельств, расстройства циркадного ритма ПАД, по-видимому, можно рассматривать не только как маркер нарушений ренальной гемодинамики, но и как интегральный показатель тяжести поражения органов-мишеней у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Дальнейшие исследования структуры нарушений суточного ритма ПАД и его взаимосвязей с макро-, и микрососудистой патологией у больных АГ и сахарным диабетом, в том числе в ходе проспективных исследований, позволят не только детализировать клинико-патофизиологическое значение этого показателя, но и изучить его в качестве дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

Таким образом, наши данные показывают, что при ассоциации АГ и сахарного диабета, в сравнении с ЭГ без НТУ, помимо выявления косвенных признаков более выраженной нейрогуморальной активации, имеет место более раннее (в среднем, на 5–7 лет) формирование нарушений циркадного ритма систолического АД и диспропорциональность его возрастания по отношению к диастолическому АД, что выявляется уже через 3–5 лет после манифестации сахарного диабета и, в среднем, через 7–16 лет результирует в более высокий уровень

пульсового АД (причем, первоначально — в ночное время). Повышение ночного уровня пульсового АД, наряду с постпрандиальной инсулинемией, вносит статистически значимый вклад в возрастание внутрипочечного сосудистого сопротивления у больных с сочетанием АГ и сахарного диабета. С практической точки зрения это предполагает, во-первых, важность выбора тех схем антигипертензивной терапии, на фоне которых достигается наибольшее замедление диспропорционального роста систолического АД и ограничение темпов повышения пульсового АД, и, во-вторых, ставит вопрос, действительно ли терапия, направленная на устранение ночной АГ и восстановление двухфазного ритма пульсового АД, способна предупредить развитие/прогрессирование гипертензивно-диабетической нефропатии и других микро-, и макрососудистых осложнений АГ и сахарного диабета.

Литература

1. Глезер М.Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Consilium Medicum 2004; №5: 333–341.
2. Ikeda T., Matsubara T., Sato Y., Sakamoto N. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. J Hypertens 1993; 11: 581–587.
3. Fogari R., Zopi A., Malamani G.D. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type II diabetics. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. Am J Hypertens 1993; 6: 1–7.
4. Iwase M., Kaseda S., Lino K. et al. Circadian blood pressure variation in non-insulin-dependent diabetes mellitus with nephropathy. Diabetes Res Clin Pract 1994; 26: 43–50.
5. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. et al. Ambulatory blood pressure and risk of cardiovascular disease in type II diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab 1994; 7: 223–231.
6. Nakano S., Fukuda M., Hotta F. et al. Reversal circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes 1998; 47: 1501–1506.
7. Hansen K.W., Poulsen P.L., Ebbelohj E. Blood pressure elevation in diabetes: the results from 24-h ambulatory blood pressure recordings. In: Mogensen C.E. (ed). The Kidney and hypertension in diabetes mellitus, 4th ed., Kluwer Academic Publ., Boston, Dordrecht, London 1998: 335–356.
8. Moorthi K.M., Hogan D., Lurbe E. et al. Nocturnal hypertension: will control of nighttime blood pressure prevent progression of diabetic renal disease? Current Hypertension Reports 2004; 6(5): 393–399.
9. Strandness D. E. The Renal Arteries. In: Duplex scanning in vascular disorders (D. E. Strandness ed.). New York. Raven Press 1993: 197.
10. Харлап Г.В., Анисимова Л.П., Смольянинова Н.Г. Ультразвуковые методы в оценке кровоснабжения почки. Характеристики почечного кровотока в норме. Тер арх 1995; 4: 39–41.
11. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Под ред. Моисеева В.С., М., 2000: 208с.
12. Imai Y., Aihara A., Ohkubo T. et al. Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama, Japan. Am J Hypertens 1997; 10: 1281–1289.

13. Safar M.E., Cloarec-Blanchard L., London G.M. Arterial alterations in hypertension with disproportionate increase in systolic over diastolic blood pressure. *J Hypertens* 1996; 14(Suppl 2): S103–S110.
14. Spallone V., Uccioli L., Menzinger G. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1995; 11(3): 227–257.
15. Nichols W.W., Avolio A.P., Kelly R.P., O'Rourke M.F. Effects of age and hypertension on wave travel and reflections. Arterial vasodilatation: mechanisms and therapy. O'Rourke M.F., Safar M., Dzau V. eds., London: Edward Arnold 1993: 23–40.
16. Knudsen S.T., Poulsen P.L., Hansen K.W. et al. Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertension* 2002; 15(3): 244–250.
17. Ferrara L.A., Guida L., Inneli P. Et al. Clinic and ambulatory pulse pressure segregate a cluster of cardiovascular risk factors. *J of human Hypertension* 2002; 16: 719–724.
18. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17(12): 807–809.
19. Radermacher J., Ellis S., Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699–703.
20. Bell G.M., Reid W., Ewing D.J. et al. Abnormal diurnal urinary sodium and water excretion in diabetic autonomic neuropathy. *Clin. Sci.* 1987; 73: 259–265.
21. Nakano S., Uchida K., Ishii T. et al. Association of a nocturnal rise in plasma α -atrial natriuretic peptide and reversed diurnal blood-pressure rhythm in hospitalized normotensive subjects with non-insulindependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 184–190.
22. Poulsen P.L., Juhl B., Ebbenhøj E. et al. Elevated ambulatory blood pressure in microalbuminuric IDDM patients is inversely associated with renal plasma flow. A compensatory mechanism? *Diabetes Care* 1997; 20: 429–432.
23. Chae C.U., Pferrer M.A., Mitchell G.F. et al. Increased pulse and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 282(10): 634–639.
24. Antikainen R., Jousilahti P., Vanhanen H., Tuomilehto J. Excess mortality associated with increased pulse pressure among middle-aged men and women is explained by high systolic blood pressure. *J Hypertens* 2000; 18: 417–423.
25. Staessen J.A., Thijs L., O'Brien E.T. et al. Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 5: 835–843.
26. Klassen P.S., Lowrie E.G., Reddan D.N. et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1548–1555.
27. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 249–252.
28. Poulsen P.L., Hansen K.W., Mogensen C.E. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 1248–1253.
29. Palmas W., Moran A., Pickering T. et al. Ambulatory pulse pressure and progression of urinary albumin excretion in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2006; 48: 301–308.
30. Verdecchia P., Reboldi G.P., Angeli F. et al. Circadian rhythm of pulse pressure in hypertension: prognostic implications. *J Hypertension* 2003; 21(Suppl. 4). P.S220.
31. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Лобанкова Л.А., Толкачева В.В. Диспропорциональность суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. *Артериальная гипертензия* 2003; 9: 59–63.
32. Knudsen S.T., Andersen N.H., Mogensen C.E. Ambulatory pulse pressure and progression of albuminuria in type 2 diabetes: evidence provided, new questions emerge. *Hypertens* 2006; 48: 207–208.
33. Ceravolo R., Maio R., Pujia A. et al. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1753–1758.
34. Amar J., Ruidavets J.B., Sollier C.B.D. et al. Relationship between C reactive protein and pulse pressure is not mediated by atherosclerosis or aortic stiffness. *J Hypertens* 2004; 22: 349–355.