

МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Гаврилов Егор Сергеевич

**МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ И СУТОЧНЫЙ МОНИТОРИНГ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПРЕКРАТИВШИХ КУРИТЬ
ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ I и II СТАДИЙ**

3.1.18 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент
Корнеева Наталья Вячеславовна

Хабаровск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Артериальная гипертензия: эпидемиология, вклад в структуру заболеваемости и смертности	14
1.2. Микроциркуляция: методы исследования и оценки при АГ	17
1.3. Влияние курения на крупные сосуды и микроциркуляцию	25
1.4. Состояние микроциркуляции у прекративших курить молодых лиц и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	32
1.5. Методы измерения АД, влияние курения и прекращения курения на параметры СМАД.....	35
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Дизайн исследования	46
2.2. Характеристика клинических наблюдений	47
2.3. Используемые методы исследования	53
2.4. Исследование микроциркуляции методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы	53
2.5. Исследование суточного профиля артериального давления	57
2.6. Методы статистической обработки данных	58
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МЦР И МЦ У ПРЕКРАТИВШИХ КУРИТЬ ПАЦИЕНТОВ С ГБ I И II СТАДИЙ	60
3.1. МЦР и МЦ у прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий, оцененные «стандартными» биомикроскопическими параметрами.....	60
3.2. МЦР и МЦ у прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий, оцененные «новыми» биомикроскопическими параметрами.....	66

3.3. Особенности МЦР и МЦ среди прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий в разные сроки воздержания от табакокурения	69
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СМАД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА КУРЕНИЯ	75
4.1. Особенности СМАД у прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий.	75
4.2. Результаты корреляционного анализа «стандартных» МЦ-параметров и показателей СМАД	79
4.3. Результаты корреляционного анализа «новых» МЦ-параметров и показателей СМАД	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	144
Приложение А	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Широкая распространенность в России основных факторов риска (ФР) развития и прогрессирования хронических неинфекционных, прежде всего сердечно-сосудистых, заболеваний – артериальной гипертензии (АГ) и курения – и их сочетания у одного человека по данным эпидемиологических исследований [36, 124] обосновывает актуальность изучения их взаимного влияния на организм. Показано, что при сочетании АГ и курения, происходит не просто суммация неблагоприятных эффектов, но их потенцирование [100], так результаты 34-летнего проспективного популяционного исследования в г. Томске, продемонстрировали снижение выживаемости среди курящих пациентов с АГ через 34 года наблюдения до 30,8% в сравнении с некурящими пациентами с АГ (53%) и некурящими лицами без АГ (79,3%) [47]. Наиболее рано изменения происходят на уровне микроциркуляции (МЦ) [61, 64, 65, 70]. Это касается как АГ, при которой МЦ является не только ключевым звеном патогенеза повышения и закрепления АГ [161], но и как часть сосудистой системы, может рассматриваться в качестве мишени, поскольку поражение органов у этих пациентов во многом связано с изменениями в состоянии и функционировании микрососудов [61, 89], так и курения, при котором за счет воздействия на эндотелий, происходит целый ряд универсальных патологических процессов, приводящих к повышению АД, усугубляя течение АГ [60, 65, 66, 144, 145]. Неослабевающий интерес исследователей к изучению воздействия курения на уровне МЦ при АГ различными методами, подтверждает актуальность этого направления, т.к. позволяет через уточнение отдельных звеньев патогенеза осуществлять поиск новых эффективных стратегий контроля АД и снижать смертность населения. Большинство работ выполнено с использованием лазерной доплеровской флоуметрии, которая позволяет оценивать, прежде всего, функциональное состояние системы МЦ [99, 144, 147]. В последние годы появились и набирают популярность среди исследователей новые методы прямой

визуализации микрососудов на глазном дне, такие как калиброметрия сосудов сетчатки [130, 131] и оптическая когерентная томография в ангиорежиме (ОКТА) [59], для реализации которых в настоящее время разрабатываются методологические подходы и существует специализированное дорогостоящее оборудование, которое продолжает совершенствоваться для получения более точных изображений.

Борьба с курением в нашей стране проводится на государственном уровне с 2013 года [95] и демонстрирует позитивные результаты. Так с 2009 по 2023 годы распространенность курения снизилась с 39,5% до 18,9% [28, 30, 128]. В то же время количество лиц, страдающих АГ, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ составляет 43,1% [57], и в связи с увеличением продолжительности жизни, будет только расти. Таким образом, количество прекративших курить пациентов с АГ с каждым годом будет становиться все больше, а это требует понимания особенностей происходящих у них патофизиологических механизмов, воздействуя на которые можно добиться лучшего контроля заболевания и попытаться скорректировать оставшиеся у них сердечно-сосудистые риски. При безусловной актуальности проблемы прекращения курения среди пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), работ, оценивающих влияние прекращения курения на параметры АД крайне мало. Выполнены они в основном среди азиатского населения с оценкой параметров суточного профиля АД в краткосрочный период воздержания от табакокурения [206, 208]. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) – современный и информативный метод, позволяющий оценить динамику АД в течение 24 часов с уточнением суточного профиля в условиях привычной среды пациента. Он важен не только для диагностики АГ, оценки эффективности терапии и достижения целевых значений АД, но и выявления и контроля факторов, влияющих на нестабильность давления, включая курение [7, 38, 55, 97, 165, 223, 241]. Работ, в которых изучались бы параметры СМАД среди прекративших курить лиц, в доступной литературе мы не нашли, что обусловило актуальность нашего исследования.

В Дальневосточном государственном медицинском университете, на кафедре факультетской терапии ведется изучение влияния прекращения курения на уровне МЦ при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) с 2014 года используя прямой метод визуализации микрососудов – биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы (БМБК) [64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78]. В отличие от упомянутых выше дорогостоящих методов, требующих специального оборудования, расходных материалов, применение лекарственных средств, например, для получения мидриаза или проведения функциональных проб, и обучения персонала, метод БМБК лишен этих недостатков. История применения биомикроскопии бульбарной конъюнктивы в России начинается с 60-х годов XX века, на кафедре факультетской терапии – с 70-х годов [27]. За это время усовершенствованы методологические подходы к проведению исследования БМБК, расшифровке и анализу первичных данных [71, 78, 135]. Получены сведения о позитивном влиянии прекращения курения в молодом возрасте при отсутствии сопутствующих заболеваний, при ГБ и нестабильных формах ишемической болезни сердца (ИБС) среди стационарных пациентов среднего возраста [65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78]. Настоящее исследование призвано дополнить сведения о состоянии МЦ у молодых прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий и получить отсутствующие ранее сведения о влиянии отказа от курения на параметры СМАД у данной категории пациентов.

Цель исследования

Анализ состояния микроциркуляции по данным биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы и показателей суточного мониторинга АД у пациентов молодого возраста с гипертонической болезнью I и II стадий, прекративших курение табака.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку «стандартных» параметров МЦ у молодых пациентов с ГБ I и II стадий прекративших курить с курящими и никогда не курившими.

2. Изучить динамику МЦ-параметров в группе прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от давности воздержания от табакокурения.

3. Предложить «новые» параметры для оценки МЦ и провести их сравнительный анализ в группах прекративших курить, курящих и никогда не куривших молодых пациентов с ГБ I и II стадий.

4. Провести сравнительную оценку параметров СМАД в группах молодых пациентов с ГБ I и II стадий прекративших курить, курящих и никогда не куривших и определить МЦ-параметры, влияющие на показатели СМАД в каждой группе.

Научная новизна

Впервые показано позитивное влияние отказа от курения на состояние МЦ бульбарной конъюнктивы в виде значительного прироста среднего диаметра артериол, капилляров, артериоло-венулярного коэффициента и количества капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы и уменьшения среднего диаметра венул у молодых пациентов с ГБ I и II стадий, которое начинается с первых месяцев воздержания от табакокурения.

Впервые выявлено, что сосуды МЦР бульбарной конъюнктивы при ГБ I и II стадий в молодом возрасте более активно вовлекаются в патологический процесс среди курящих, у которых выявлен максимальный процент узких артериоло-венулярных пар (АВП) – 66,7% в сравнении с прекратившими курить (48,6%, $p < 0,001$) и никогда не курившими (52,4%, $p < 0,001$ в сравнении с курящими, $p = 0,85$ в сравнении с прекратившими курить).

Впервые установлено, что у прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадиями имеется повышенная ночная вариабельность ДАД. В подгруппе пациентов отказавшихся от курения 6 и более лет назад профили ночного снижения САД соответствовали некурящим ($p > 0,05$) и были значимо лучшими в сравнении в продолжающими курить ($p < 0,05$) за счет более редкого выявления фенотипов с недостаточным (профиль нон-диппер, найт-пикер) (14%, против 32% среди курящих для нон-диппера, и 0% против 3% для найт-пикера) или

избыточным (профиль овер-диппер) (10% против 27% среди курящих) ночным снижением САД.

В группе прекративших курить впервые выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между средним диаметром артериол, капилляров, величиной АВК и интенсивностью ночного снижения ДАД, степенью ВСАЭ в артериолах и средними значениями дневных и ночных показателей ДАД и ночным индексом времени ДАД и отрицательные – между средним диаметром артериол, капилляров и величиной утреннего подъема АД.

Новые МЦ-признаки: количество узких АВП и процент узких АВП были максимальными в группе курящих, и статистически значимо меньшими в группе прекративших курить и никогда не курившими, количество нормальных АВП было минимальным в группе курящих и статистически значимо большим в группах прекративших курить и никогда не куривших.

Теоретическая и практическая значимость

У прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий отмечены положительные статистические значимые изменения в МЦР бульбарной конъюнктивы (увеличение среднего диаметра артериол, капилляров, АВК, количества капилляров на 1 мм² конъюнктивы, уменьшение среднего диаметра венул, уменьшение распространенности внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) во всех изучаемых областях бульбарной конъюнктивы) начиная с первых месяцев отказа от курения, которые сохраняются по мере увеличения периода воздержания от табакокурения.

Ряд «новых» МЦ-признаков: общее количество АВП, количество нормальных и узких АВП и процент узких АВП могут быть использованы для оценки влияния длительности анамнеза АГ и курения на МЦР.

По результатам анализа данных СМАД у прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий, установлена более высокая вариабельность ночного ДАД в сравнении с никогда не курившими ($p=0,007$).

В подгруппе прекративших курить 6 и более лет назад пациентов суточные профили полностью совпали с таковыми в группе никогда не куривших ($p>0,05$) и

были значимо лучшими в сравнении с продолжающими курить ($p < 0,05$). Среди курящих значимо чаще в сравнении с никогда не курившими ($p = 0,004$) выявляли наиболее неблагоприятные профили с недостаточным или избыточным ночным снижением САД. Мы полагаем, что это может указывать на необходимость более частого, чем обозначено в клинических рекомендациях (1 раз в год для пациентов с ГБ I стадии и 2 раза в год для пациентов со II стадией ГБ), диспансерного наблюдения пациентов, которые отказались от курения до 5 лет включительно. Частое выявление среди прекративших курить до 5 лет фенотипов с недостаточным или избыточным ночным снижением САД обуславливает необходимость проводить первичный СМАД всем таким пациентам, и использовать его с целью контроля АД.

Выявленные множественные статистически значимые отрицательные корреляционные связи между количеством капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы и показателями СМАД (дневными и ночными индексами времени ДАД и средним ночным ДАД), прирост количества капилляров в подгруппе прекративших курить 6 и более лет и сопоставимые данные по суточным профилям АД в этой подгруппе с группой некурящих пациентов, обосновывают рекомендации по стойкому и длительному отказу от курения.

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное параллельное обсервационное аналитическое исследование с использованием клинико-anamnestических, физикальных, инструментальных и статистических методов. Исследование проводили в соответствии с действующими требованиями к надлежащей клинической практике, согласно национальному стандарту Российской Федерации [54, 91], дизайн и форма информированного добровольного согласия одобрены этическим комитетом ДВГМУ (22.03.2023 протокол №2).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий состояние МЦ в бульбарной конъюнктиве статистически значимо лучшее (больше средний диаметр артериол, капилляров, артериоло-венулярный коэффициент

(ABK) и количество капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы ($p < 0,001$), меньше средний диаметр венул ($p < 0,001$) в сравнении с продолжающими курить. Данные изменения в МЦ после отказа от курения начинаются с первых месяцев и сохраняются по мере увеличения сроков воздержания от табакокурения. Количество капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы продолжает нарастать с первых месяцев прекращения курения к 6 и более годам с $8,7(7,7;9,5)$ ед/ мм^2 до $9,3(6,8;10,0)$ ед/ мм^2 , $p < 0,001$.

2. У молодых пациентов при ГБ I и II стадий часть АВП сохраняют нормальное отношение артериолы к венуле: в группе курящих количество нормальных АВП статистически значимо меньше, чем в группе прекративших курить и никогда не куривших ($p < 0,001$). В группе прекративших курить пациентов процент узких АВП значимо меньше в сравнении с продолжающими курить и не отличается от никогда не куривших.

3. В общей группе прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий в сравнении с продолжающими курить не выявлено статистически значимых различий по профилю ночного снижения САД, что может быть связано с последствиями курения. Отсутствие статистически значимых различий по профилю ночного снижения САД между общей группой прекративших курить и никогда не курившими может быть обусловлено пользой отказа от курения в отношении параметров СМАД среди части пациентов. В подгруппе отказавшихся от курения 6 и более лет назад происходят значимые позитивные изменения показателей СМАД: соотношение профилей ночного снижения САД идентично группе никогда не куривших пациентов ($p > 0,05$) и статистически значимо отличается от продолжающих курить ($p < 0,05$).

Личный вклад автора в разработку темы

Автор принимал участие в получении результатов на всех этапах диссертационного исследования. Самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме, разработана программа исследования, проведен анализ электронных медицинских карт в медицинской информационной системе «БАРС», собрана информация о

пациентах, включенных в исследование.

Все пациенты осмотрены лично автором с проведением физикального обследования, измерением АД, проведения компьютерной БМБК. Самостоятельно автором проведена первичная статистическая обработка материалов, в соавторстве с научным руководителем произведена расшифровка и интерпретация статистических данных, подготовлены статьи для публикации результатов исследования, написан текст диссертации.

Методы работы одобрены решением этического комитета ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (22.03.2023 протокол №2).

Внедрение результатов в практическую деятельность

Результаты работы используются в практической деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь на территории Хабаровского края: разработаны методические рекомендации - «Проведение краткого и углубленного профилактического консультирования пациентов с артериальной гипертензией и курением в рамках профилактического медицинского осмотра, диспансеризации определенных групп взрослого населения и школы здоровья», утвержденные Министерством здравоохранения Хабаровского края. Результаты внедрены в работу терапевтических отделений КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края и КГБУЗ «Городская поликлиника Железнодорожного района» Министерства здравоохранения Хабаровского края, кардиологического отделения КГБУЗ ККБ им. профессора О.В. Владимирцева. Результаты исследования используются в учебном процессе при обучении студентов ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России по дисциплинам «Факультетская терапия», «Поликлиническая терапия» и клинических ординаторов, обучающихся по специальности «Кардиология».

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов работы связана с достаточным количеством клинических наблюдений (171 пациент с ГБ I и II стадиями), использованием сертифицированного на территории Российской Федерации программно-

аппаратного комплекса суточного мониторингирования АД «БиПиЛАБ» (регистрационный номер медицинского изделия ФСР 2011/10717), проведением видеобиомикроскопии по установленным протоколам исследования. При анализе полученных данных использовались современные методы статистической обработки при помощи актуального программного обеспечения. Указанные выше доводы могут свидетельствовать о достоверности выводов и рекомендаций, отраженных в работе.

Апробация работы

Результаты исследования были представлены на конференции «Внутренние болезни» IV Дальневосточного международного медицинского конгресса (Хабаровск, Россия, 2023 г.), четвертом Международном перекрестном форуме по исследованиям и разработкам сердечно-сосудистых препаратов, седьмом Академическом медицинском форуме Молодежного альянса Ассоциации китайско-российских медицинских университетов (4-th International Cross Forumon Cardiovascular Drug Reseaarch and Development, 7-th Academic Medical Forum of the Youth Allianceof the Associationof Sino-Russian Medical Universities) (Харбин, Китай, 2023 г.), четвертой международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, Россия, 2024 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактической медицины (Хабаровск, Россия, 2024 г.), XXVII Краевом конкурсе молодых ученых в секции «Медицинские и биологические науки» (Хабаровск, Россия, 2025 г.), конкурсе научных работ молодых ученых в рамках VI ДММК «Аспирантские чтения» (Хабаровск, Россия, 2025 г.).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18 – внутренние болезни, проведено в соответствии с формулой специальности. Внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов. Область исследования диссертации соответствует 1 пункту - изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: ...сердечно-сосудистой системы..., 2 пункту - клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, ... биохимических и других методов исследований, 5 пункту – совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 4 рисунками. Список литературы включает 289 источника, из них 169 отечественных и 120 зарубежных.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Артериальная гипертензия: эпидемиология, вклад в структуру заболеваемости и смертности

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих и наиболее распространенных кардиоваскулярных факторов риска (ФР) [7, 55, 97, 165]. По данным российского эпидемиологического исследования распространенности ФР неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг - ЭССЕ-РФ среди взрослого населения в среднем более 40% имеют повышенное артериальное давление (АД). Учитывая политический курс на увеличение продолжительности жизни – распространенность АГ ежегодно будет только возрастать [124]. Новые данные исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в динамике в 2017 и в 2020-2022 гг. подтверждают широкую распространенность АГ: 57,7% и 51,5% среди мужчин, 50,7% и 43,9% среди женщин соответственно в 2017 и 2020-2022 гг. Рост числа пациентов с АГ происходит несмотря на наличие большого количества исследований по проблеме АГ, клинических рекомендаций, современных, с доказанной эффективностью лекарственных препаратов, механизмов контроля и диспансерного наблюдения [11], поэтому проблема повышенного АД остается крайне актуальной. Являясь хроническим неинфекционным заболеванием и ведущим ФР, АГ, лежит в основе развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), острого нарушения мозгового кровообращения [98].

По данным ВОЗ за последние 29 лет во всем мире количество человек с повышенным АД возросло до 1,3 миллиарда. Ежегодно регистрируется около 10,8 млн смертей, связанных с повышенным давлением. Эксперты ВОЗ считают, что АГ по сравнению с употреблением табака и высоким уровнем глюкозы вызывает большее количество смертей, а увеличение доли лиц, которые достигли целевых уровней давления до 50% позволит предотвратить 76 млн смертей в период с 2023

по 2050 годы [216].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности населения не только в мире, но и в Российской Федерации [165]. Стандартизованный коэффициент смертности от причин, связанных с АГ в 2019 году в России определен на уровне 8,7 на 100 тыс. населения, что составило 1% от всех смертей [48].

АГ является причиной более 200 млн случаев инвалидизации по всему земному шару. Доказана прямая связь между уровнем АД и риском ССЗ, которая начинается со значений систолического артериального давления (САД) 110-115 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) – 70-75 мм рт. ст. [158, 215]. Повышение АД, начиная уже с 1 степени, способствует увеличению риска смертности и инвалидности в 70% случаев, в первую очередь из-за возникновения ИБС, инсультов по ишемическому и геморрагическому типам [172]. Результаты 12-летнего проспективного исследования в Тюмени (2013) показали, что высокий относительный риск смерти среди мужчин начинался с уровня САД ≥ 141 мм рт. ст., ДАД ≥ 86 мм рт. ст., среди женщин со значений САД ≥ 152 и ДАД ≥ 95 мм рт. ст. [126]. Другое крупное 27-летнее проспективное исследование, выполненное в популяции г. Томска показало, что относительный риск смертности при АГ 2,2 раза выше в сравнение с лицами без гипертонии [24], причем этот риск не зависел от пола и возраста. Риск смертности от ССЗ у лиц, страдающих АГ, был еще выше – 3,4.

Эксперты в области изучения АГ – Е.В. Шляхто, А.О. Конради, И.Е. Чазова, Ж.Д. Кобалава вошли в комиссию по подготовке рекомендаций по диагностике и лечению АГ, которые были впервые опубликованы в 2001 году, и стали фундаментом для подготовки приказа Минздрава России № 4 от 24.01.2003 по диагностике и лечению АГ [35]. В связи с проведением новых исследований и получении актуальных сведений о лечении АГ рекомендации обновляются. На момент проведения данного исследования мы руководствовались клиническими рекомендациями 2020 года [7], к моменту завершения исследования национальные клинические рекомендации были переизданы и утверждены

Минздравом России в 2024 году [8].

В России сохраняется высокая распространенность АГ, при этом отмечается невысокий уровень ее контроля [56]. С 2017 года наша страна присоединилась к международной кампании по измерению АД – МММ (May Measurement Month). При анализе проведенных мероприятий было выявлено, что только третья часть пациентов с повышенным АД принимали лекарственные препараты, при этом достигали контроля только 44% [243]. В динамике (2019) выявлено увеличение доли пациентов, принимающих лекарственные препараты до 73,6%, при этом целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт.ст.) достигли 50% пациентов и только 17,2% снизили давление до уровней $130/80$ [116], несмотря на то, что истинная резистентная АГ встречается примерно в 10% случаев [9]. Вместе с тем, повышение числа пациентов, контролирующих АД при гипертензии – ключевая задача для оптимизации управления долгосрочным прогнозом течения заболевания [125]. Например, в исследовании Hypertension Optimal Treatment Study (1998) выявлено, что риск фатальных осложнений при гипертензии приближается к минимуму при достижении уровня АД ниже $140/90$ мм рт.ст. [157]. Ettehad D. с соавт. (2016) при проведении систематического обзора и мета-анализа, выявили, что снижение САД на 10 мм рт.ст. значительно уменьшало риск развития ИБС, ОНМК, сердечной недостаточности и, как следствие, приводило к уменьшению смертности от всех причин на 13% [186]. В систематическом обзоре и метаанализе 2024 года уровень САД < 130 мм рт. ст. был определен как оптимальный, значительно снижающий риск развития фатальных ССЗ и смертности от всех причин. Более интенсивное снижение САД – менее 120 мм рт. ст. также демонстрирует снижение указанных рисков, но подтверждается меньшим количеством исследований [255]. Результаты крупномасштабного исследования, проведенного китайскими учеными (2025) с включением 36 251 человек, медиана наблюдения которых составила 13,9 лет, показали связь повышенной вариабельности САД с высоким риском развития ССЗ, ХБП и общей смертности [276], что подтверждает значимость оптимального лечения и достижения контроля АД в предотвращении заболеваемости и

преждевременной смертности населения.

1.2. Микроциркуляция: методы исследования и оценки при АГ

Микроциркуляция (МЦ) – основной компонент кровообращения, представляющий совокупность взаимосвязанных процессов: кровотока в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР), обмен между кровью и тканями и образование лимфы [88].

МЦР является чрезвычайно важным, тонко регулируемым и наиболее чувствительным сегментом сосудистой системы [146]. Оно представлено артериолами, капиллярами, венулами и артериовенозными анастомозами. Артериолы – часть сосудистого русла, выполняющая резистивную функцию, они отвечают за общее периферическое сопротивление и поддерживают уровень АД [61]. Артериоло-венулярные анастомозы являются прямым проводником между артериолами и венулами, минуя капиллярное звено МЦР. Основная их задача – участие в терморегуляции, поэтому подавляющая часть анастомозов расположена в кожном покрове. Особое значение в МЦР имеют капилляры, на их уровне происходят основные метаболические процессы, от эффективности которых зависит поддержание гомеостаза всего организма. Стенка капилляров состоит из монослоя эндотелиоцитов, лежащих на базальной мембране, окруженной единичными перицитами [92]. Капилляры наиболее чувствительны к воздействию эндо- и экзогенных факторов [80]. Пройдя капиллярное русло, кровь собирается в венулы, стенка которых аналогична строению артериол, но имеет меньшее количество гладкомышечных клеток. В связи с этим венулы имеют меньший мышечный тонус и являются сосудами емкостного типа [178].

Сейчас рядом исследователей МЦ рассматривается при АГ как самостоятельный орган-мишень наряду с сердцем, почками, головным мозгом [89, 238]. Прогрессивное поражение органов-мишеней, увеличение риска развития ассоциированных клинических состояний и сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ во многом связывают с поломками в системе МЦ [50].

Впервые об изменениях МЦ при ССЗ было сообщено в работах российских и зарубежных исследователей второй половины XX века (50-80 годы). Основой этих данных послужили сведения, полученные прямыми методами - прижизненной микроскопией конъюнктивы и микроскопией капилляров ногтевого ложа [239].

В трудах отечественных и зарубежных исследователей: В.А. Люсова и Ю.Б. Белоусова, А.М. Чернуха, А.И. Струкова, Л.Т. Малой, С.А. Селезнева, Н.В. Крыловой и Т.М. Соболевой, Е.С. Атрощенко, Е.Н. Bloch, F.A. Elliott, E. Maggio, H. Mörl, R. Wells, G.W. Schmid-Schonbein установлена взаимосвязь изменений в МЦ, МЦР и развития ССЗ, их осложнений и исходов. Изучены сосудистые и внутрисосудистые нарушения МЦ при АГ, атеросклерозе, ИБС, ИМ, постинфарктном кардиосклерозе, сахарном диабете (СД), ЦВЗ, заболеваниях периферических сосудов [135].

В 1975-1977 года Л.Т. Малая совместно с другими представителями Харьковской школы терапевтов представили систему критериев оценки МЦ по данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы [85]. Параллельно с этим, в 1976 году В.С. Волковым с соавторами была предложена бальная система для оценки состояния МЦ. Было установлено, что наибольшее количество нарушений в МЦ имели лица с ИБС с умеренной АГ (АД более 160/95 мм рт.ст.) [32]. Данные работы в настоящее время по большей части имеют историческое значение, в связи с изменением подходов к диагностике АГ, ее классификации и усовершенствования лечебных мер.

На данный момент для оценки МЦР применяются следующие методы исследования [115]:

1. Метаболические методы (транскутанное определение кислорода в тканях, лазерная доплеровская флуометрия (ЛДФ)).
2. Клинико-метрические методы, которые позволяют дать косвенную оценку функции МЦР (термометрия, хромометрия, вальюмометрия, радиоизотопный).
3. Собственно капилляроскопия (капилляроскопия ногтевого ложа, кожи,

бульбоангиоскопия).

4. Отдельно можно выделить лабораторные методы, которые, изучая отдельные параметры гемореологии *in vitro*, позволяют косвенно судить о функции эндотелия и состоянии МЦ в целом.

Особое значение занимают исследования, показывающие роль сосудистого эндотелия в регуляции тонуса сосудов и приспособительных реакциях сердечно-сосудистой системы [5, 111, 127, 148].

Эндотелий, выстилая просвет сосуда изнутри, является биологически активной системой, обладающей секреторной и метаболической функциями. Непосредственная близость эндотелия к крови и тканям обуславливает воздействие на него гуморальных и механических факторов. Однослойность делает его очень восприимчивым к повреждениям, вызванным, прежде всего, гидростатическим давлением тока крови в сосуде. В связи с этим нарушается равновесие системы нейрогуморальной регуляции с преобладанием вазоконстрикторных веществ. Дендотелизированные зоны делают возможным прямое действие нейрогормонов на гладкомышечные клетки, что вызывает их сокращение и, соответственно, прогрессирование эндотелиальной дисфункции (ЭД). Таким образом – вазодилататоры при ЭД не только не вызывают расслабление, но и могут вызвать констрикцию сосудов [94]. Помимо этого, метаболические изменения, нарушение пищевого поведения (прием жирной, соленой пищи), прием алкоголя, курение, снижение двигательной активности повышают риск развития АГ, провоцируют неспецифическое субклиническое воспаление, которое воздействуя на эндотелий, вызывает его дисфункцию [167]. Все это подтверждает тот факт, что ЭД входит в структуру патогенетических звеньев формирования и прогрессирования АГ, тем более что эндотелий представлен во всех органах-мишенях АГ.

В двух независимых исследованиях 2010 года BlackwellS. и SiballL. с соавт. было показано, что концентрация асимметричного диметиларгинина (АДМА), как маркера ЭД имела прямую статистически значимую связь с частотой различных проявлений ССЗ [183, 282].

Другим маркером ЭД считается фактор Фон Виллебранда (ФфВ). В исследованиях Голобоковой О.Б. было показано статистически значимое снижение исходно высоких концентраций ФфВ у пациентов с АГ на фоне двойной и тройной гипотензивной терапии до уровня здоровых лиц. Корреляционный анализ показал сильную достоверную обратную корреляционную связь между ФфВ, показателями микроциркуляции, оцененными метом ЛДФ и сосудодвигательной функции эндотелия, оцененной по методике D. Celermajer и соавт. 1992 г. [37].

В обзоре литературы, проведенном Зиганшиной М.М. с соавт. (2022) отражена взаимосвязь ЭД и дисфункции эндогенного гликокаликса (эГК) с развитием АГ на модели крыс [5].

Большой обзор на тему изменения реологических свойств крови при АГ за счет изменения состояния и функций форменных элементов, плазмы, уровней маркеров коагуляции представлен Козловским В.И. и Сероуховой О.П. в 2008 году [62]. В ряде исследований показано достоверное повышение биохимических показателей крови, демонстрирующих ЭД и протромбогенный потенциал у пациентов с АГ [216, 266]. В исследовании с участием 26 некурящих нелеченых пациентов с АГ в сравнении с 21 здоровыми лицами выявлено снижение оксигенации периферических тканей при АГ, что достоверно коррелировало ($p < 0,01$) со снижением деформируемости эритроцитов. Это само по себе может повышать периферическое сопротивление и способствовать возникновению гемореологических осложнений на церебрально-сосудистом уровне, которые часто встречаются у пациентов с гипертонией [217].

В последние годы широкое распространение получил метод ЛДФ для неинвазивной оценки уровня периферического кровотока и особенностей его регуляции на уровне МЦР. Метод обладает высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудах, позволяет оценивать состояние функциональных механизмов управления микроперфузии [96]. Ряд работ демонстрируют при АГ нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, проявляющейся в недостаточных уровнях перфузии после проведения

функциональных проб при ЛДФ [152, 188, 197, 199, 220, 236, 287]. Метод ЛДФ показал воспроизводимые результаты в целом ряде исследований и был включен Европейским обществом кардиологов в список, рекомендованных для оценки функции эндотелия в 2011 г. [245]. По результатам ЛДФ-граммы и окклюзионной пробы, можно оценить гемодинамический тип МЦ, который является комплексным показателем для оценки нарушений МЦ. Выявляются следующие типы: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойно-стазический [145, 153].

При изучении МЦР при АГ методом ЛДФ Абрамович С.Г. с соавт. (2010) было обследовано 32 пациента с АГ II стадии. По сравнению со здоровыми (n=28) у пациентов с АГ выявлено статистически значимое снижение амплитуды эндотелиальных колебаний, что свидетельствовало о морфо-функциональной перестройке структуры сосудов МЦР, дисфункциональных нарушениях, которые сопровождались нарушением вазодилатации. Вместе с этим, авторы наблюдали снижение амплитуд вазомоторных колебаний, которое они связали с повышением периферического сопротивления сосудов [1]. Другими авторами были установлены разнонаправленные изменения в МЦ при АГ. Статистически значимо чаще встречались патологические типы микроциркуляции: спастический – 40,2% и застойно-стазический – 20,6%. Выявлена тесная взаимосвязь между клинической картиной, показателями центральной, периферической гемодинамики и наличием различных гемодинамических типов МЦ [161]. У больных АГ высокого (n=29) и очень высокого риска (n=30) происходило ухудшение состояния сосудов МЦР по мере увеличения степени сердечно-сосудистого риска, что выражалось в повышении амплитуды эндотелиального ритма и коэффициента вариации у пациентов очень высокого риска, в сравнении с группой высокого риска [141].

Котлярова М.В. и Ярченкова Л.Л. в исследовании 2006 года было показано, что после 3-х недельной гипотензивной терапии АГ, при стабилизации АД улучшились показатели МЦ в виде увеличения процента пациентов с нормоциркуляторным типом кровообращения: 57,1%, 50% и 33,3%,

соответственно при I, II и III стадиях ГБ [79]. Схожие результаты тестирования МЦ с помощью ЛДФ были получены Лобжанидзе Т.В. с соавт. (2006) [83].

В последние годы метод ЛДФ приобретает большую функциональность, совершенствуется методология анализа данных (применение амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока), разрабатываются портативные приборы и т.д., подробно все новшества описаны в обзоре 2020 года [87], ведущими специалистами НМИЦ ТПМ Минздрава, занимающимися изучением МЦ при АГ методом ЛДФ.

Однако, метод ЛДФ, имеет некоторые ограничения. Например, движение крови в сосудах определяется физическими силами, управляющимися миогенной, эндотелиальной, нейрогуморальной регуляциями. Давление и объем циркулирующей жидкости, являются решающими составляющим движения крови. Эти параметры в МЦР зависят от функционального состояния сосудов. В связи с небольшим диаметром микрососудов, амплитуды и удельные объемы волнового фронта минимальны и на первое место выступают эластические эффекты, обеспечивающие упругие изменения объема сосуда. Кроме того, при продвижении крови в сосуды с минимальной скоростью кровотока, все больший вклад начинает иметь броуновская составляющая. В итоге, результирующий ЛДФ-сигнал в большей степени обусловлен аperiодическими составляющими, для которых не существует стандартизированных алгоритмов интерпретации [33]. Помимо этого, при ЛДФ не проводится непосредственное наблюдение за отдельными компонентами МЦР, не оценивается характер кровотока в микрососудах. Метод ЛДФ требует тщательного соблюдения стандартных условий проведения процедуры, на которую могут оказать влияние многочисленные внешние и внутренние факторы, способствующие искажению результатов исследования и вынесению субъективных заключений [135].

Прямые методы, к которым относят капилляроскопию сосудов ногтевого ложа (КСНЛ), бульбарной конъюнктивы, десны, имеют ряд особенностей и преимуществ, позволяя изучать те аспекты МЦ, которые остались без внимания при ЛДФ.

Например, в ряде работ было наличие функциональной и структурной rareфикации (разрежения) капиллярной сети при АГ [189, 207, 225, 275], с возможностью обратного ее развития под влиянием лечения [179].

Результаты цифровой КСНЛ в трех группах пациентов: с АГ (n=76), с АГ и ИБС (n=53), здоровых лиц (группа контроля), некурящих и не принимающих каких-либо лекарств (n=22), показали при АГ увеличение индекса агрегации эритроцитов при снижении скорости капиллярного кровотока в сравнении с контролем [18].

Одним из ограничений КСНЛ является визуализация только капиллярных сетей, не позволяя изучать другие звенья МЦР [60].

Luedde W.H. (1913) впервые предложил исследовать сосуды конъюнктивы методом биомикроскопии (БМБК). Этот метод был наиболее популярным для исследования МЦР в конце 70-х годов XX века как в нашей стране, так и за рубежом [50, 180, 267]. В России клинические исследования с помощью БМБК бульбарной конъюнктивы выполнялись Зиминим Ю.З. (1969–1971), Соловьевым Г.М. и Радзивилом Г.Г. (1973), Шабановым В.А. (1976), Куликовым В.В. (1974), Дактаравичене Э.Ю. с соавт. (1977), Малой Л.Т. с соавт. (1977), Гельжинисом Р. (1979), Волковым В.С. с соавт. (1976–1982), Буниным А.Я. с соавт. (1984), Селезевым С.А. с соавт. (1985).

Изучение МЦ и МЦР методом БМБК конъюнктивы проводилось при помощи собственноручно созданных устройств, основой которых были бинокулярные стереоскопические микроскопы или щелевые лампы, к окуляру которых крепили фото- или видеокамеры. Подобные аппараты позволяли визуализировать МЦР с увеличением в диапазоне 25-60 крат.

С 1974 г. в Хабаровском медицинском институте (в настоящее время Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ)) после создания установки для БМБК на кафедре факультетской терапии, состоящей из щелевой лампы ЩЛ-46 и зеркальной фотокамеры «Зенит-Е», положено начало изучению МЦ. Основоположником школы стал заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Б.З. Сиротин.

В настоящее время на кафедре факультетской терапии используется усовершенствованная установка, с помощью которой был выполнен целый ряд исследований, результаты которых остаются интересными и актуальными. Исследования МЦР на кафедре проводили Сиротин Б.З., Бандурко Л.П., Шевцов Б.П., Давидович И.М., Жарский С.Л., Федорченко Ю.Л., Крыжановский С.А., Жмеренецкий К.В., Крыжановская С.Ю., Каплиева Е.В., Явная И.К., Корнеева Н.В.

Первые исследования МЦР прямым методом проводились Сиротиным Б.З. и Бандурко Л.П. (1980) при эндемичном заболевании для нашего региона – геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Через несколько лет, Сиротиным Б.З., Шевцовым Б.П., Давидовичем И.М. и Жарским С.Л. (1982) опубликованы данные о влиянии «острого» курения на МЦР и МЦ у больных с ИБС молодого возраста [27]. Результаты исследования зарубежных авторов при ГБ показали уменьшение количества капилляров и венул на конъюнктиве глаза и уменьшение скоростных показателей капиллярного кровотока в сосудах сетчатки [180, 261, 268]. Позже Абрамович С.Г. опубликовал результаты изучения состояния МЦ у 52 пожилых пациентов с АГ и ИБС в сравнении с 48 здоровыми пожилыми пациентами, где были обнаружены дефекты конечного кровотока во всех звеньях МЦ, более длительная и выраженная вазоконстрикция сосудов конъюнктивы и кожи в ответ на тесты с норэпинефрином и холодовой стимуляцией [2]. В представленных работах, все пациенты имели АГ в качестве фонового заболевания, т.к. отдельные исследования среди пациентов, имеющих только первичное повышение АД – ГБ, были нецелесообразными.

Жмеренецким К.В. (2001) впервые проведен детальный морфометрический анализ сосудов МЦР методом БМБК и КСНЛ пальцев рук и ног у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов, в том числе при сочетании с АГ и ИБС. Учитывая изменение классификации АГ, подходов к формулировке диагноза АГ и появления новых групп лекарственных препаратов для коррекции повышенного АД, это исследование позволило получить новые данные о функционировании МЦ. Выявлены реакции МЦР на нитроминт при АГ и ИБС у больных с СД [49].

В 2008 году, после модернизации техники БМБК, были стандартизированы оценочные критерии выявляемых признаков. Установлены особенности МЦР при АГ с сопутствующим СД 2 типа, ишемическим инсультом, АГ со стенокардией напряжения, фибрилляцией предсердий, при атеросклерозе нижних конечностей и хронической венозной недостаточности [50].

Таким образом, вначале происходил методологический поиск для оценки морфологических структур МЦР и параметров МЦ, получаемых методом БМБК, затем применение оригинального методологического подхода было апробировано в исследовании МЦР и МЦ при различных заболеваниях, а в последние годы ведется активная разработка методологии статистического анализа БМБК-данных, позволяющая алгоритмизировать и упрощать методику изучения МЦ. Целенаправленные исследования, изучающие особенности МЦР и МЦ у больных ГБ и влияние на них курения с использованием прямых методов визуализации весьма ограничены, речь о них пойдет в следующей главе.

1.3. Влияние курения на крупные сосуды и микроциркуляцию

На сегодняшний день известно, что табак насчитывает более 7000 химических веществ, а газовая смесь, образующаяся при его сгорании, содержит большое количество никотина, акролеина, угарного газа и прооксидантных соединений [190, 272], которые оказывают значительное влияние на функцию эндотелия, АД и другие факторы. Курение сигарет тесно связано с развитием и прогрессированием атеросклероза, аневризмы брюшной аорты и лёгочной гипертензии, которые сопровождаются значительным ремоделированием сосудов [283]. Доказано, что риск развития атеросклероза при курении увеличивается в 1,5-6 раз [168]. В исследовании Alani A. с соавт. (2018) было подтверждено, что ремоделирование коронарных артерий в значительной степени связано с курением (в 3,5 раза выше в сравнении с некурящими) и не зависело от других факторов [198]. Роль курения в качестве значимого ФР развития инфаркта миокарда при необструктивной ИБС наряду с АГ была продемонстрирована в

исследовании Dursun A. с соавт. [222].

Недавно опубликованные результаты на мышах показали, что сигаретный дым в условиях гиперхолестеринемии усугубляет атеросклероз в брюшной аорте за счет специфических макрофагальных реакций, приводя к формированию аневризмы, ее разрыву и смерти, отмечено, что подобными реакциями могут обладать и человеческие макрофаги, при активации курением [209].

Mahmud A. с соавт. (2003) на группе из 185 курящих и некурящих молодых лиц (средний возраст 22 ± 5 лет) проанализировали влияние острых и хронических эффектов курения на свойства магистральных артерий с помощью апplanationной тонометрии и оценки аортальной скорости распространения пульсовой волны. Оказалось, что аортальное САД и индекс аугментации были статистически значимо выше, а амплификация ПАД на участке аорта–плечевая артерия значимо ниже у курильщиков по сравнению с некурящими. Сразу после курения увеличивалось аортальное АД и АД на плечевой артерии, индекс аугментации и скорость распространения пульсовой волны [240], что указывало уже в молодом возрасте на формирование сосудистой жесткости крупных артерий, являющейся мощным ФР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и исходов в будущем. Такие же изменения у курящих происходят на уровне мозговых сосудов. В исследовании Lakicevic S. с соавт. (2024) была показана более низкая скорость мозгового кровотока среди молодых (35 ± 2 года) курильщиков в сравнении с некурящими лицами сопоставимыми по возрасту. Также тесты с эндотелий-зависимой вазодилатацией среди курящих были значительно ниже и находились в прямой зависимости от интенсивности курения [280]. Негативное влияние курения на увеличение сосудистой жесткости среди молодых мужчин ($37,6 \pm 7,6$ лет) выше возрастной нормы, подтвержденное данными объемной сфигмографии, показано в исследованиях Милютиной М.Ю. с соавт. (2021) [26]. Увеличение сосудистой жесткости происходит и в более молодом возрасте (19-25 лет) под влиянием курения не только традиционных сигарет, но и кальяна [25], а также вейпов [82].

Равнозначное влияние курения и АГ на структурно-функциональное

состояние артериального русла было подтверждено в работах Давидовича И.М. с соавт. на выборке из 231 пациентов молодого возраста [21, 44, 46]. В исследовании Kamimura D. с соавт. (2018) среди афроамериканцев показано, что курение связано с более высокой массой миокарда левого желудочка, более низким его напряжением, более высокими уровнями мозгового натрийуретического пептида и числом госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности [193].

Говоря о влиянии курения на состояние сосудистой системы, нельзя обойти вниманием МЦ, т.к. МЦР является наиболее важным сегментом сердечно-сосудистой системы, составляя порядка 99% всех сосудов человеческого тела. Именно на этом уровне осуществляются основные обменные процессы между кровью, различными тканями и органами [159]. Анализ доступной литературы показывает небольшое количество исследований по влиянию курения табака на состояние МЦР и МЦ.

Первые работы по влиянию хронического курения на МЦ молодых лиц и пациентов с ИМ были выполнены на кафедре факультетской терапии Давидовичем И.М. и Жарским С.Л., Шевцовым Б.П. под руководством профессора Сиротина Б.З. в 1982 году. Результаты показали значимое негативное влияние курения на МЦР в виде распространенного уменьшения среднего диаметра микрососудов и увеличения внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) среди курящих [27, 160]. Впервые было изучено влияние «острого» курения, когда МЦР визуализировалось до и в разные сроки после выкуривания одной сигареты. Эти эксперименты позволили установить существование среди здоровых лиц молодого возраста разнонаправленных реакций микрососудов. У большинства после выкуривания сигареты наблюдали расширение артериол и сужение венул, которое сохранялось больше 15 минут, у остальной части происходило сужение артериол и разнонаправленные реакции венул [169]. Только в последующем, после идентификации NO в сосудистой стенке и предложенной концепции ЭД, появилась возможность объяснить, обнаруженные в 1982 году реакции.

Исследования влияния курения на МЦР среди молодых лиц, выполненные позже на усовершенствованном оборудовании для БМБК доцентом Корнеевой Н.В. показали значительное ($p < 0,0001$) уменьшение среднего диаметра артериол, капилляров, АВК и количества капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы, увеличение сосудистой проницаемости в виде значительно более частого формирования участков локальной отечности конъюнктивы в виде вуалей ($p = 0,0074$) и увеличение степени и распространенности ВСАЭ во всех видах микрососудов ($p < 0,0001$) среди курящих в сравнении с никогда не курившими.

Результаты исследования Шевцова Б.П. (1982) среди пациентов молодого возраста с ИБС выявили схожие реакции МЦР, однако их выраженность была сильнее, чем среди молодых лиц без ИБС. Кроме того, было отмечено уменьшение количества функционирующих капилляров в отличие от молодых курильщиков без ИБС [160]. Позже – в 2004 году эти результаты были подтверждены другими исследователями [42].

Влияние курения при ИБС было продолжено в работах Явной И.К., которая показала снижение чувствительности к пероральным нитро-препаратам короткого действия среди курящих пациентов с ИБС [168, 169].

При нестабильных формах ИБС ($n = 85$) в исследования Корнеевой Н.В. (2020) также было продемонстрировано методом БМБК негативное влияние курения на состояние МЦ. Отличие от молодых лиц без ИБС состояло в большей выраженности МЦ-нарушений при нестабильных формах ИБС. Сосудистая проницаемость в группах курящих и не курящих была одинаковой, что автор объясняет дестабилизацией ИБС и включением в связи с этим компенсаторных реакций [70].

Применительно к проблеме курения и МЦ имеются исследования, где изучались лабораторные параметры. Было показано, что курение вызывает ЭД и значительно повышает показатели коагуляционного гемостаза [246, 252], установлена прямая положительная корреляционная связь между количеством выкуриваемых ежедневно сигарет, концентрацией фибриногена и гомоцистеина [263], высокочувствительного С-реактивного белка [82]. Данные, представленные

Weber С. С соавт. (1996) продемонстрировали повышенную адгезивность CD11b-зависимых моноцитов у курящих, что значительно влияло на МЦ [226]. Нарушение гемореологических свойств крови у курильщиков в результате увеличенной концентрации фибриногена в крови приводит к уменьшению кровенаполнения органов и снижению интенсивности кровотока в них [41, 63]. Большой обзор на тему влияния курения на формирование ЭД был опубликован Новиковой Н.В. с соавт. (2007) [108], где подробно описаны механизмы, через которые происходит повреждение эндотелия при курении, в том числе за счет активации интерлейкинов 4, 6 и Р-селектина [228].

Взаимодействие с компонентами табачного дыма происходит прежде всего с ротовой полостью курящих. В ряде исследований, было показано развитие вазоспазма в тканях пародонта у хронических курильщиков [34, 250]. Позже другие авторы оценивали МЦ у 55 практически здоровых курящих юношей 17-22 лет одновременно несколькими методами: биомикроскопией конъюнктивы глазного яблока, ЛДФ кожи и области переходной складки десны. Различные методы выявляли схожие нарушения: изменения соотношения диаметров артериол и венул с расширением последних, спазм артериол, дилатацию сосудов посткапиллярно-венулярного звена, сокращение числа функционирующих капилляров. Было установлено уменьшение кровенаполнения слизистой оболочки рта у курящих, которое, исследователи объяснили ослаблением активных миогенных и нейрогенных механизмов регуляции МЦ [52]. Таким образом, было продемонстрировано системное влияние курения на параметры МЦ: все используемые методы показывали схожие результаты, уточняя лишь различные аспекты выявленных нарушений – морфологический или функциональный.

Целый ряд исследований с использованием метода ЛДФ показали функциональную неполноценность МЦ у курящих в виде более низких пиков кровотока после реактивной гиперемии при окклюзионной пробе, проведенной после курения [175], объясняя это снижением доступности оксида азота [13, 204]. Интересно, что подобные нарушения может вызвать даже однократное табакокурение [184]. При хроническом курении даже у практически здоровых лиц

развивается стойкий вазоспазм [120]. Кроме того показано, что никотин, сигаретного дыма усиливает реактивную адгезию эндотелия [86, 164, 176].

В доступной литературе проблема влияние курения на состояние МЦ у пациентов с АГ без ассоциированных клинических состояний, на наш взгляд освещена недостаточно. Так как АГ и курение считаются одними из главных ФР развития и прогрессирования ССЗ, имеющиеся в литературе сведения по большей части, касаются изучения МЦ при различных формах ИБС [72, 138, 142]. АГ и курение присутствуют, как правило, среди исследуемых когорт пациентов, но отдельно, до недавнего времени, не выделялись для специального исследования.

Немногочисленные исследования лабораторных маркеров ЭД при АГ показали, что курение способствует дополнительному повышению уровней фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и гомоцистеина у пациентов с АГ [23]. Подзолковым В.И. с соавт. (2018) проводилось изучение уровня маркеров ЭД: стабильных метаболитов NO, эндотелина-1, гомоцистеина, фактора фон Виллебранда (ФфВ) и тканевого активатора плазминогена у курящих и некурящих пациентов с АГ. Выявлено, что у курящих концентрация стабильных метаболитов NO и эндотелина-1 была выше, чем у некурящих, у курильщиков, вне зависимости от наличия гипертензии были повышены уровни гомоцистеина, ФфВ и тканевого активатора плазминогена [111], а это в свою очередь, за счет нарушения гемореологических свойств крови, приводит к нарушению на уровне МЦ.

На выборке из 185 пациентов среднего возраста (от 48 до 60 лет) с АГ 1-2 степени, используя метод ЛДФ было показано выраженное негативное влияние компонентов табачного дыма на функциональное состояние системы МЦ в виде констрикции прекапиллярного сегмента МЦР ($p=0,007$), ограничением дилатационного резерва, снижения капиллярного кровотока ($p=0,041$) и формирования венозного полнокровия в сравнении с некурящими лицами с АГ [144] Полученные результаты авторы объяснили наличием ЭД и активацией симпатической нервной системы. Похожие данные были получены в результате комплексного экспериментального моделирования хронического курения по

протоколу Zheng Н. на гипертензивных крысах. Авторы предположили, что выявленные нарушения были обусловлены поломкой у «курящих» крыс не только NO-синтазного механизма вазодилатации, вследствие ЭД, но и нарушением гуанилатциклазного механизма, связанного с дезорганизацией гладкомышечного слоя артерий [99].

Было показано негативное воздействие курения и АГ на некоторые параметры артериальной ригидности и цереброваскулярного кровотока методом объемной сфигмографии среди 202 молодых лиц (средний возраст $34,3 \pm 5,3$ лет) с недавним анамнезом АГ 1-2 степени и невысокой интенсивностью курения (индекс пачка/лет – $8,9 \pm 3,4$ года) [20]. Наибольший индекс аугментации был зафиксирован в группе курящих пациентов с АГ, что обусловлено повышением тонуса периферических артериол, которое было продемонстрировано еще в 1982 году в работах сотрудников кафедры факультетской терапии [27].

Следует подчеркнуть, что имеются лишь единичные исследования, выполненные методом БМБК среди курящих лиц с АГ, который позволяет визуализировать все составляющие МЦР (артериолы, венулы и капилляры) и особенности кровотока в нем.

Изучение воздействия курения табака на сосуды МЦР при АГ методом БМБК было начато на кафедре факультетской терапии с 2014 года под руководством профессора Б.З. Сиротина в целенаправленных исследованиях доцента Н.В. Корнеевой. Проводилось обследование стационарных пациентов, имеющих установленный диагноз первичной АГ без ассоциированных клинических состояний, т.е. ГБ I и II стадий, средний возраст $36,8-40,5 \pm 2,2-2,3$ лет. С гипертоническим анамнезом, не превышающим 6 лет и длительностью курения $17,6 \pm 1,9$ лет. Результаты показали негативное влияние «хронического» курения на МЦР и МЦ в виде уменьшенного среднего диаметра артериол ($11 \pm 0,5$ мкм), показателя АВК ($0,33 \pm 0,02$) и среднего диаметра капилляров ($9 \pm 0,2$ мкм) и их количества на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы ($4,6 \pm 0,2 \text{ ед/мм}^2$) в группе курящих в сравнении с никогда не курившими (соответственно средний диаметр артериол – $17,9 \pm 0,6$ мкм, АВК – $0,57 \pm 0,02$, средний диаметр капилляров $10,4 \pm 0,2$

мкм и количество капилляров $7 \pm 0,3$ ед/мм²) [66, 77]. Под воздействием курения наблюдалось значимое увеличение сосудистой проницаемости в виде увеличения встречаемости общей и локальной отечности конъюнктивы. Также у курящих пациентов с АГ ухудшались параметры текучести крови в виде увеличения степени и распространенности внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) в сравнении с никогда не курившими [70]. В следующей главе будут подробно освещены имеющиеся на сегодняшний день исследования МЦ у прекративших курить лиц и пациентов.

1.4. Состояние микроциркуляции у прекративших курить молодых лиц и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Имеющиеся немногочисленные исследования по влиянию прекращения курения на параметры МЦ, показывают быстрое обратное развитие, вызванных курением изменений. Так в 1998 году, были опубликованы результаты исследования, в котором у 10 курильщиков с хронической никотиновой зависимостью изучали МЦ с помощью цифровой термометрии и ЛДФ до прекращения курения и спустя 2 и 7 дней отказа от курения, достигнутого с использованием трансдермального никотинового пластыря, показавшие нормализацию цифровой перфузии уже через 7 дней, не оказывая негативного влияния на качество жизни [277]. Позже на небольшой группе молодых японских мужчин ($25,3 \pm 4,0$ лет) было показано быстрое восстановление десневого кровотока, по данным ЛДФ спустя всего три дня абстиненции [273]. Достоверность прекращения курения среди испытуемых была подтверждена значимым снижением концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе, никотина и котинина в сыворотке крови. В 2014 году другая группа японских исследователей изучала влияние прекращения курения на диаметр ретинальных венул среди 1664 участников. Была показана обратимость вызванных курением изменений спустя 10 лет стойкого воздержания от табакокурения [230].

В работе Гуровой О.А. (2019) влияние прекращения курения на МЦ

изучалась комплексно с использованием БМБК и ЛДФ, совмещенного с оптической тканевой оксиметрией и пульсоксиметрией. На группе из 15 курящих молодых практически здоровых юношей, отказавшихся на 7 дней от курения, было показано значимое улучшение изучаемых показателей, в первую очередь за счет ослабления симпатических влияний никотина на сердце и сосуды [43].

Большинство работ, в которых изучалось бы влияние отказа от курения на МЦР и МЦ после 2014 года были выполнены в основном на кафедре факультетской терапии ДВГМУ. Имеющиеся данные о влиянии прекращения курения на состояние МЦР молодых лиц, полученные с использованием БМБК показали значительный прирост показателей среднего диаметра артериол (до $18,3 \pm 0,6$ мкм), капилляров (до $9,9 \pm 0,2$ мкм), АВК (до $0,5 \pm 0,02$), количества капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы (до $7,9 \pm 0,2$ ед/ мм^2) в сравнении с курящими: $12,8 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,0001$), $9,2 \pm 0,2$ мкм ($p = 0,0196$), $0,4 \pm 0,01$ ($p = 0,0001$), $5,7 \pm 0,3$ ед/ мм^2 , соответственно для артериол, капилляров, АВК и количества капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы. Происходило восстановление сосудистой проницаемости в виде значительного уменьшения количества очагов локального отека ($p = 0,0217$) и уменьшение распространенности ВСАЭ во всех областях бульбарной конъюнктивы ($p < 0,0001$) в сравнении с курящими. Отсутствие различий с никогда не курившими позволило авторам сделать вывод о положительном влиянии прекращения курения в молодом возрасте на МЦР [70]. Выявленные позитивные изменения в состоянии МЦ начинались в первый год воздержания от табакокурения.

Влияние прекращения курения на МЦ у пациентов с АГ методом БМБК было изучено среди лиц молодого и среднего возраста с первичной АГ без ассоциированных клинических состояний. Параметры МЦ прекративших курить пациентов ($n=21$) (средний возраст $41,6 \pm 2,5$ лет), с длительностью курения $18,3 \pm 2,7$ лет, абстиненции - $4,5 \pm 0,8$ лет, гипертонического анамнеза 8 ± 2 года, были сопоставлены с параметрами курящих гипертоников ($n=32$) и никогда не куривших ($n=41$). Средний диаметр артериол, капилляров, показатель АВК и количество капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы в группе

прекративших курить были статистически значимо большими в сравнении с продолжающими курить и не отличались от показателей никогда не куривших. Были выявлены положительные корреляционные связи между параметрами САД и ДАД, средним диаметром артериол и капилляров, показателем АВК с продолжительностью и интенсивностью курения. Длительность периода воздержания от табакокурения отрицательно коррелировала с диаметром резистивных сосудов, обуславливающих общее периферическое сосудистое сопротивление. У прекративших курить лиц параметры сосудистой проницаемости и текучести форменных элементов были значимо лучше в сравнении с продолжающими курить. По мере увеличения периода воздержания от табакокурения происходило увеличение измененных курением параметров: происходил статистически значимый рост среднего диаметра артериол, показателя АВК и количества капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы. Статистически значимый прирост указанных показателей происходил в первые два года после отказа от курения [69, 77].

Позитивное влияние прекращения курения отмечено также среди пациентов с нестабильными формами ИБС: прогрессирующей стенокардией и инфарктом миокарда. В дальнейшем на объединенной совокупности наблюдений (n=267) с применением метода кластерного анализа было показано наибольшее преимущество прекращения курения именно среди пациентов среднего возраста с ГБ в сравнении с молодыми лицами и пациентами с ИБС [68].

Таким образом, по прошествии ряда лет проблема прекращения курения остается актуальной, однако научные данные, в которых были бы освещены различные аспекты МЦ в связи с прекращением курения, ограничены работами сотрудников кафедры факультетской терапии. Вместе с тем, в связи с улучшением диагностики, количество лиц, страдающих АГ растет. Целой когорте таких пациентов диагноз устанавливается в молодом возрасте. Как в данном случае МЦ будет реагировать на болезнь и курение? Кроме того, остались неизученными параметры СМАД у прекративших курить и возможные их взаимосвязи с данными МЦ.

1.5. Методы измерения АД, влияние курения и прекращения курения на параметры СМАД

Измерение АД на приеме относят к самому распространенному методу скрининга, диагностики и контроля АГ [8, 224]. До 1855 года использовался прямой метод измерения АД, главным минусом которого являлась необходимость нарушения целостности артерии при проведении измерения. Это послужило импульсом для разработки неинвазивных техник, первую из которых провели путем сфигмографии, сутью ее являлось измерение внешнего давления, необходимого для прекращения пульсации артерии, позже доработанный Мареем метод (1876) получил название осциллометрического.

Широко применяемый в настоящее время метод измерения АД, предложенный Н.С. Коротковым [175] был использован в международных эпидемиологических и клинических исследованиях, касающихся эффективности лечения и контроля АГ [125]. В последние годы появляется все больше исследований с использованием суточного мониторинга АД (СМАД), где реализован осциллометрический метод [17, 44, 193, 281]. В некоторых странах, например Италии, для увеличения доступности процедуры СМАД, ее разрешили выполнять лицам немедицинских специальностей [203, 274].

Систематический обзор и метаанализ 2025 года, опубликованные в журнале *Current Hypertension Reviews* с участием 23 140 человек, продемонстрировали преимущества СМАД перед клиническим измерением АД в отношении с риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности [257].

Главное преимущество вне офисного измерения с помощью СМАД заключается не только в том, что оно дает большое число измерений АД вне лечебного учреждения, но и позволяет исследовать АД ночью, что может позволить установить те варианты АГ, которые не доступны при использовании офисного измерения [38]. В настоящее время методика СМАД рекомендована к применению не только с целью дифференциальной диагностики гипертонии белого халата, маскированной или ночной гипертонии, но и контроля АД,

особенно при лечении пациентов высокого риска [8, 184, 210, 223, 241].

СМАД предоставляет сведения об истинном уровне АД, не требует обучения пациента пользованию прибором, дает возможность разделить для анализа сведения о давлении в период бодрствования и во время сна, во время покоя и обычной работы, на фоне рутинного приема гипотензивных средств или в отмывочный период без влияния лекарственных препаратов. [7, 17, 104]. Обсуждаются перспективы расширенного применения СМАД в клинической практике, например, определение ночных подъемов, вариабельности и искажения суточного ритма АД для устранения недооценки тяжести АГ, уточнения данных при регистрации пограничной или мягкой АГ, а так же контроль за эффективностью лечения, избирательной коррекции показателей, которые регистрируются только при СМАД [40]. Дополнительными показаниями к проведению СМАД являются повышенная лабильность АД при повторных измерениях, разных визитах или результатах самостоятельного измерения пациентом, резистентность к лечению, эпизоды гипотензии, повышение давления у беременных [10].

Одним из недостатков СМАД является дороговизна исследования и его ограниченная доступность, возможный дискомфорт для пациента при таком регулярном измерении давления, в том числе в ночные часы [7]. Основные показатели, которые анализируются при СМАД это усредненные величины АД, показатели нагрузки давлением, индекс вариабельности, показатели суточного ритма АД, индекс утренних часов, максимальные и минимальные уровни давления, индексы гипотонии, показатели равномерности антигипертензивного эффекта [38].

Уровни АД для установления АГ при СМАД отличаются от показателей офисного мониторинга. При анализе среднего дневного уровня АД при СМАД диагноз АГ устанавливается при уровне САД ≥ 135 и ДАД ≥ 85 мм рт.ст., при среднем ночном САД ≥ 120 и ДАД ≥ 70 мм рт.ст., и среднем АД за сутки ≥ 130 по систолическому и ≥ 80 мм рт.ст. по диастолическому давлению [6].

Таким образом, дневное, ночное давление и среднесуточное значение

являются одними из наиболее важных параметров СМАД в клинической практике, связанных с диагностикой АГ. Снижение среднего значения АД в ночное время по сравнению со средним дневным значением, является установленным предиктором сердечно-сосудистых событий [223]. У здоровых пациентов отмечается снижение САД и ДАД в ночные часы от 10 до 20%. При СМАД проводится расчет степени ночного снижения АД – суточного индекса (СИ), величина которого позволила выделить 4 типа суточных кривых. При типе кривой АД «диппер» отмечается нормальный характер ночного снижения АД, величина суточного индекса 10-20%, недостаточное ночное снижение – тип кривой «нон-диппер» (СИ 0-10%). При ночной гипертензии отмечается тип «найт-пикер» при котором СИ менее 0, при чрезмерном снижении АД регистрируется тип «овер-диппер» (СИ более 20%) [104].

В исследовании Храмцовой О.М. и Кустовой Н.И. (2007) у пациентов с ГБ с нормальной массой тела в 68,2% случаев регистрировался тип «диппер», у 1/3 определялись патологические типы, преимущественно «нон-диппер» [155]. Ватутин Н.Т. и Склинная Е.В. (2018) при анализе показателей СМАД у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного АД определили, что в течение суток у данных пациентов отмечаются более высокие средние дневные и ночные уровни САД, ДАД и ИВ, большая вариабельность дневного САД. По характеру ночного снижения у большинства определялся тип «диппер», вторым по частоте – «нон-диппер», на третьем месте – «овер-диппер» [17]. При не достижении целевых уровней АД у пациентов чаще регистрируется тип «нон-диппер» [118]. С увеличением возраста пациентов с ГБ отмечается возрастание случаев регистрации суточного профиля «найт-пикер» [53]. В настоящее время доказано, что у лиц с типом «нон-диппер» и «найт-пикер» имеется больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности ИМ и инсульта [260]. Данные, опубликованные в 2023 году в журнале Ланцет, показали, что оценка САД в ночное время при СМАД является более информативной в отношении риска смерти от всех причин и ССЗ, чем офисные измерения в кабинете врача [262].

Для прогноза риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СМАД

может быть проанализировано среднее суточное пульсовое АД (ПАД). Verdecchia P. и соавт. в 2000 году, показали заметное увеличение показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при росте среднесуточного ПАД. Это послужило поводом к предложению оперативного подхода к стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР), которая помимо прочего учитывает амбулаторное ПАД: при значении > 53 мм рт.ст. рекомендуется устанавливать пациенту высокий ССР [288].

Вариабельность АД имеет особое клиническое значение. Повышенные колебания создают гемодинамический стресс для сердца и сосудов, увеличивая риск поражения органов мишеней, тем самым повышая риск неблагоприятных исходов. Вариабельность зависит от внешних и внутренних факторов. К внутренним факторам относятся активация симпатической нервной системы, нарушения со стороны автономной регуляции сердечно-сосудистой системы с барорефлекторным контролем, нарушение вазодилататорной функции эндотелия [104].

Потребление табака - один из ведущих модифицируемых ФР неинфекционных заболеваний. Курение, как и повышенное АД является причиной преждевременной смертности и стойкой утраты трудоспособности в России и мире [213].

Результаты исследования ЭССЕ-РФ (2014), изучавшего распространение ФР (в т.ч. курения) среди населения России в которое вошли более 18 тысяч человек, показали, что в 2014 году курил практически каждый третий житель России (распространенность курения составила 27,7%). Курящих (тех, кто курит хотя бы одну сигарету в сутки или бросил курить менее 1 года назад) мужчин среди населения нашей страны больше, чем женщин (соответственно 40,0% и 12,8%) [123]. Процент курящих граждан в группе от 25 до 34 лет составил 33,2%, среди 55-64-летних – только 15,3%. Помимо этого, выявлена взаимосвязь между распространенностью курения и образованием: среди мужчин с высшим образованием курили 34,4%, с образованием ниже среднего - 53,7% [101].

В результате повторных исследований ЭССЕ-РФ: ЭССЕ РФ (2013-2014),

ЭССЕ РФ 2 (2017) и ЭССЕ РФ 3 (2020-2022), было показано, что распространенность курения увеличилась на 1,2 % с 2014 к 2017 году, достигнув уровня 26,2%, к 2022 году процент курящих снизился до 21,5%. У мужчин наблюдалось снижение распространенности курения на протяжении 8 лет: с 41,3 до 37,0 и 34,3%, в 2014, 2017 и 2022 годах, соответственно [122].

Показано, что курение само по себе способствует развитию АГ [256] и значительно ухудшает прогноз у лиц, уже имеющих гипертензию [232]. Так, например, у курящих мужчин риск внезапной смерти увеличивается в 10 раз, а у курящих женщин – в 5 раз [232]. Более новые исследования подтвердили колоссальный вклад курения в развитие и прогрессирование ССЗ [177], по данным Аксеновой А.В. с соавт. (2020) сочетание курения и АГ именно у молодых мужчин особо опасно, т.к. они заболевают ИМ в 18,3 раз чаще, по сравнению с женщинами [36]. Такие различия авторы исследования ЭССЕ-РФ (2020) объяснили в 12 раз большей частотой курения среди обследованных мужчин [55]. Результаты 30-летнего наблюдения параметров АД среди 4786 курящих и некурящих чернокожих и белых американцев в исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), показали более высокие значения ПД среди постоянных курильщиков, являющегося важным ФР ССЗ в старшей возрастной категории [194].

Риски возникновения сердечно-сосудистых катастроф у курящих пациентов возрастает в разы. Крупное проспективное исследование Banks E. с соавт., проведенное среди более чем 180 тысяч пациентов в период с 2006 по 2015 годы, показало, что курение влияет на частоту развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта в 2 раза, возникновение ХСН - в 5 раз, смерти от этих болезней - в 2-4 раза. При этом данные риски начинают формироваться при выкуривании одной сигареты в день. В связи с этим курильщикам необходимо полностью отказаться от курения, а не сокращать количество выкуриваемых сигарет [284]. Интенсивность курения показывает прямую связь с увеличением риска развития ССЗ и смертности от них. Выкуривание 20 сигарет в день, по сравнению с 1 сигаретой, повышает риск возникновения ИБС на 46% у мужчин и 31% у

женщин, риск ОНМК по ишемическому типу – 41% и 34% соответственно [196, 237, 284]. Анализ 50-летнего наблюдения за курящими врачами-мужчинами, проведенный DollR. с соавт. (2004) показал, что ожидаемая продолжительность жизни курильщиков на 20 лет меньше, чем у некурящих [248].

Долгалёвым И.В. с соавт. (2019) по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования населения г. Томска, где анализировалось влияние АГ, курения и их сочетания на смертность, было показано, что пациенты с АГ, которые продолжают курить имеют риск преждевременной смерти в 2,1 раза выше, чем некурящие пациенты с АГ. Причем наиболее высокие риски были получены для молодых лиц (20-39 лет) – 3,2 в сравнение с 1,9 в группе курящих 40-59 лет. Рассчитанный математический прогноз 27-летней выживаемости среди некурящих лиц с АГ составил 74,8%, при сочетании АГ и курения – только 64,4% [24]. Эти данные согласуются с зарубежными исследованиями по высоким показателям смертности у курящих лиц с АГ [227, 271]. Продолженное исследование Долгалева И.В. через 7 (2024) лет показало еще более впечатляющие показатели вероятностного прогноза выживаемости через 34 года. Так через 34 года, в живых останутся 79,3% некурящих лиц с нормальным АД, 53% некурящих пациентов с АГ и только 30,8% курящих пациентов с АГ [47], объясняя этот феномен сочетанным влиянием на общие звенья патогенеза.

Общность и взаимосвязь патофизиологических механизмов, запускаемых курением и АГ (изменения гемодинамики, окислительный стресс, воспаление, ЭД, тромбоз, гиперлипидемия) способствуют повышению жесткости артерий и образованию атеросклеротических бляшек [57, 181]. Известно, что эффекты курения на сердечно-сосудистую систему реализуются не только за счет активации симпатической нервной системы [170], и прямого эффекта никотина на периферические ганглии, нейромышечные соединения [244], но и за счет нарушений в барорефлекторном аппарате [103], это приводит к значимому увеличению частоты сердечных сокращений, которое сохраняется до 15 минут, это значимо влияет на параметры АД, измеренные однократно и при суточном мониторинге.

После выкуривания одной сигареты АД начинает повышаться через 15-30 секунд, и носит дозозависимый характер [256]. После однократного курения САД повышается от 10 до 25 мм рт.ст. ДАД - от 6 до 12 мм рт.ст., ЧСС увеличивается примерно на 15 ударов [173, 185]. Эти данные были подтверждены в результате исследований сотрудниками кафедры факультетской терапии о влиянии «острого» курения на гемодинамику среди молодых лиц без хронических заболеваний и пациентов с ИБС. Было показано, что через 1 мин после выкуривания 1 сигареты САД у молодых возрастало на 19 мм рт.ст., у пациентов с ИБС - на 10 мм рт.ст., диастолическое АД увеличивалось на 9,2 и 5,6 мм рт.ст., соответственно, и ЧСС увеличивалось на 12 и 5 уд. / мин, соответственно [102]. Выявленные изменения АД и ЧСС имели различную динамику в течение 30 мин. Логично, что при частом курении повышение АД и ЧСС будут носить постоянный характер в дневное время, что связано с активным курением [51]. В работах Давидовича И.М. с соавт. на выборке из 1197 лиц мужского пола среди курящих были показаны достоверно более высокие уровни САД, и отношение шансов развития сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с некурящими [45, 132].

На сегодня определена роль курения как сильного предиктора злокачественной гипертензии [241]. Dadlani A. С соавт. (2018) и Barochiner J. с соавт. (2023) показали связь курения с изолированной ночной гипертензией, значительно повышающей сердечно-сосудистый риск за счет поражения органов-мишеней и смертности [182, 201]. При этом курящие мужчины с высоким офисным ДАД имеют более высокий уровень развития НГ. В исследовании Zabawa с соавт. (2020) определено, что лица, продолжающие курение, имеют более высокий риск развития ночной гипертензии, чем те, кто прекратил курить [251].

Активно изучается влияние курения на параметры АД в Китае. Так, на выборке из 8801 человек было показано, что каждый дополнительный год курения сопровождался увеличением АД на 0,325 мм рт. ст. (95 % ДИ от 0,296 до 0,354 мм рт. ст., $P < 0,001$), при этом представители коренных меньшинств Китая

подвержены большому повышению АД в связи с курением [264].

В недавно опубликованном исследовании было показано значимое влияние любых видов курения (обычные сигареты, электронные сигареты, кальян) на ЧСС, параметры АД, ЭКГ и фотоплетизмографии [229]. Результаты 8-ми летнего наблюдения за 259 753 пациентами с АГ из шведского регистра медико-санитарной помощи показали, что целевых уровней АД и холестерина липопротеидов низкой плотности удалось достичь некурящим и прекратившим курить пациентам в сравнении с продолжающими курить [285].

В исследовании Комарова Ф.И. с соавт. (1995) изучалось влияние кофе и курения на параметры СМАД у 27 пациентов с эссенциальной АГ. Трижды в неделю выполнили СМАД под контролем курения и употребления кофе. Результаты показали, что курение сигарет и употребление кофе увеличивают средние дневные и общие 24-часовые значения САД и вариабельность, а также ЧСС, но не влияют на параметры ДАД [233]. Неблагоприятное действие курения на параметры СМАД продемонстрировано и в другом исследовании, где параметры СМАД среди курящих пациентов с АГ, получающих и/или не получающих гипотензивную терапию, были выше в сравнении с некурящими [247].

Yano Y. с соавт. (2013) исследуя популяцию японских пациентов с АГ (n=810), средний возраст 72 года, выясняли влияние курения на 24-часовой профиль АД, воспалительную, гемостатическую активность и сердечно-сосудистый риск. Первоначальный анализ результатов СМАД среди курящих и некурящих пациентов с АГ не показал статистически значимой разницы по основным показателям. Пациентов наблюдали в течение 20 месяцев, за это время у 66 произошло сердечно-сосудистое событие. Анализ результатов СМАД, проведенный в этой группе показал статистически значимо большее количество курящих лиц ($p<0,001$), более высокие показатели САД (148 ± 16 мм рт. ст.) и ДАД (82 ± 10 мм рт. ст.), среднее дневное САД (153 ± 16 мм рт. ст.) и ночное САД (138 ± 20 мм рт. ст.), среднее дневное и ночное ДАД (84 ± 10 мм рт. ст. и 76 ± 12 мм рт.ст.), худшее ночное снижение САД ($-10\pm 11\%$) в сравнении с тем, у кого

индексное сердечно-сосудистое заболевание не наступило (137 ± 16 мм рт.ст. САД, $p < 0,001$, 78 ± 10 мм рт.ст. ДАД, $p = 0,003$, 144 ± 18 мм рт.ст., дневное САД, $p < 0,001$, 126 ± 18 мм рт.ст., ночное САД, $p = 0,002$, 81 ± 11 мм рт.ст. ($p = 0,03$) и 72 ± 10 мм рт.ст. ($p = 0,002$), соответственно дневное и ночное ДАД, - $13 \pm 9\%$ ночное снижение САД, $p = 0,01$) [279], эти параметры коррелировали с концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка, факторами гемостаза, фибриногеном, фрагментом протромбина 1+2 нмоль/л, ингибиторами плазминогена и ФфВ. Таким образом, у нынешних курильщиков с высоким воспалительным потенциалом крови, риски сердечно-сосудистых осложнений были в 2,6 раза выше, а показатели СМАД в большей степени нарушены в сравнение с некурящими пациентами с АГ. Однако сами авторы критически оценивали свои результаты, т.к. бывшие курильщики были в данном исследовании включены в группу некурящих, кроме того, не учитывалась интенсивность курения, все это могло повлиять на отсутствие различий в параметрах СМАД между группами курящих и некурящих пациентов с АГ.

При анализе показателей СМАД у курильщиков Morillo с соавт. (2006) выявили, что среднее дневное САД и ДАД и среднее 24-часовое САД были значительно выше, вне зависимости от факта получения антигипертензивной терапии [247]. Созвучные результаты получили в 2013 году Mancía G. с соавт., подтвердившие у курящих лиц без АГ, и у нелеченых курящих гипертоников более высокие значения дневного АД в сравнении с некурящими [170]. В других работах показано, что сигаретный дым является фактором повышенного ПАД [206].

Интересные результаты были получены японскими исследователями [208, 286] изучавшими суточные профили АД в группах курящих и некурящих пациентов с АГ. Оказалось, что дневные значения АД и ЧСС среди курящих были статистически значимо выше, в сравнение с некурящими, однако различий в ночных показателях, когда курящие пациенты не использовали сигареты – не было, это полностью повторяет более ранние результаты, представленные итальянскими учеными в 1997 [174].

При анализе данных СМАД у пациентов с АГ уровни САД, ДАД и ЧСС были статистически значимо выше среди курящих, чем среди некурящих пациентов [65]. Гас Р. с соавт. в 2014 году изучали параметра СМАД в двух группах некурящих пациентов с АГ, одну из которых искусственно подвергали воздействию табачного дыма. Результаты показали, что среднесуточные значения САД и ДАД, среднего АД и ПАД, дневные и ночные показатели были статистически значимо выше в группе воздействия табачного дыма в сравнение с теми, кто не вдыхал табачный дым. Выявлены положительные корреляции между ежедневным временем воздействия табачного дыма и средним АД и ПД ($r=0,52$ и $r=0,48$ соответственно, $p<0,05$) [206]. Эти данные дополняют результаты недавно опубликованного исследования с участием жителей Шри-Ланки, показавшего значительную положительную корреляционную связь между САД, длительностью и интенсивностью курения и отрицательную - с уровнем NO в выдыхаемом воздухе [205]. Данные обзора 2025 года, посвященного вариабельности АД по данным СМАД-мониторинга, подтвердили влияние курения на высокую вариабельность АД, вызывающую преждевременное старение сосудов [187].

В исследовании Остроумовой О.Д. и Кочеткова А.И. (2018) оценивали кроме прочего параметры СМАД среди нелеченых или леченых нерегулярно пациентов, страдающих II стадией ГБ (средний возраст $53,6\pm0,8$ лет) в группах курящих ($n=22$) и некурящих ($n=38$) пациентов. В группе курильщиков среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели САД, ДАД и ПАД были выше, так же, как и вариабельность САД и ДАД в дневное время [103].

Результаты проведенного в 2022 году среди 128 009 китайских медицинских сестер исследование влияния курительного поведения на параметры СМАД показали значимую связь курения с повышением уровня диастолического и среднего АД [258].

Длительное курение является мощным этиологическим фактором развития ХОБЛ, поэтому изучение течения АГ у больных с ХОБЛ интересно в связи с влиянием длительного курения на течение АГ. Результаты исследования 2019

года [15] показали, что среднесуточное АД, средние дневные и ночные показатели АД, ПАД, а также нагрузка давлением вариabельность САД, ДАД, ПАД в дневное и ночное время были значимо выше, среди пациентов с ХОБЛ и АГ в сравнение с пациентами с АГ без ХОБЛ. Патологические суточные профили («нон-диппер», «найт-пикер») в группе пациентов с ХОБЛ выявляли значимо чаще – 87% в сравнение с пациентами, страдающими только АГ – 61,1% ($p=0,016$), физиологически профиль «диппер» среди курящих пациентов с ХОБЛ и АГ выявлялся лишь в 8,7% в сравнение с некурящими, страдающими только АГ – 36,1% ($p=0,006$) [18].

Интересно, что сезонная вариabельность показателей СМАД (среднесуточное САД и ДАД и ЧСС) статистически значимо выше среди курильщиков. Кроме того, выявлена независимая взаимосвязь между зимним сезоном и САД [234], что также полезно учитывать при взаимодействии с курящими пациентами в клинике.

Таким образом, АГ и курение являются независимыми ФР ССЗ, сочетание их приводит к потенцированию неблагоприятных эффектов и значительно повышает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, приводящих к преждевременной смерти за счет более высоких значений АД и высокой его суточной и сезонной вариabельности.

В связи с изложенным, нам представляется актуальной проблема изучения МЦР методом БМБК и параметров СМАД у молодых пациентов с АГ и различным статусом курения.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Набор пациентов в исследование проведен на базе амбулаторно-поликлинических учреждений г. Хабаровска (КГБУЗ «ГКП № 3», КГБУЗ «ГКБ им. Войно-Ясенецкого», КГБУЗ «ГП Железнодорожного района») с сентября 2022 по март 2024 года.

В данном одномоментном исследовании оценивалось влияние прекращения курения на параметры МЦ и СМАД среди амбулаторных пациентов молодого возраста (по классификации ВОЗ) с первичной артериальной гипертензией (гипертонической болезнью) без ассоциированных клинических состояний (I и II стадий). Показатели основной группы - прекративших курить - сопоставлялись параллельно с двумя контрольными: курящими и продолжающими курить и никогда не курившими, сопоставимыми по возрасту и полу. Дизайн представлен в приложении А.

На первом этапе изучали влияние последствий отказа от курения на МЦР и МЦ, сравнивая «стандартные» и «новые» МЦ-параметры прекративших курить с двумя контрольными группами: курящими и никогда не курившими. В группе прекративших курить проведен субанализ динамики МЦ-изменений в зависимости от давности отказа от курения. Были сформированы 3 подгруппы: 1.1. подгруппа прекратившие курить от месяца до 1 года включительно, 1.2. подгруппа – отказавшиеся от курения 2-5 лет назад и 1.3. подгруппа, прекратившие курить 6 лет и более. Параметры МЦ в этих подгруппах сравнивались с продолжающими курить. Вторым этапом исследовали показатели СМАД в трех группах с разным статусом курения. Дополнительно проследили соотношения суточных профилей по ночному снижению САД в объединенной группе прекративших курить до 5 лет включительно (1.1.+1.2.) (n=34) и подгруппе 1.3. отказавшихся от курения 6 и более лет назад (n=21) в сравнении с

продолжающими курить и никогда не курившими. Заключительный этап включал поиск МЦ-параметров, имеющих связь с показателями СМАД.

2.2. Характеристика клинических наблюдений

Характеристика собственных клинических наблюдений представлена по основным группам исследования.

Критерии включения: молодой возраст пациентов по классификации ВОЗ (от 18 до 44 лет), которым диагноз ГБ I и II стадий был установлен за несколько месяцев / лет до включения в исследование, давшие добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения являлись: вторичный характер АГ, курение других, кроме сигарет никотин-содержащих продуктов, наличие ассоциированных клинических состояний (ИБС, перенесенные ИМ, инсульты, нарушения ритма), сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких от средне-тяжелой до крайне тяжелой степеней по GOLD, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, прием сосудосуживающих (глазных, назальных) капель/спреев, прием других кроме гипотензивных лекарственных препаратов, воспалительные заболевания глаз и носоглотки, отказ пациента.

Настоящее исследование проводили в соответствии с действующими требованиями к надлежащей клинической практике, согласно национальному стандарту Российской Федерации по надлежащей клинической практике [54, 91], дизайн и форма информированного добровольного согласия одобрены этическим комитетом ДВГМУ (22.03.2023 протокол №2).

Всего в исследование включен 171 пациент с установленным диагнозом ГБ и различным статусом курения. Пациентов, в зависимости от статуса курения распределили в 3 группы: 1 группа – прекратившие курить (n=55) (это ранее курившие лица, которые прекратили курить за месяц – несколько лет до включения в исследование), 2 группа – курящие, использующие 1 и более сигарет в день, выкурившие за жизнь 100 и более сигарет и продолжающие курить к

моменту включения в исследование [238, 320] (n=66), и 3 группа – никогда не курившие пациенты (n=50).

Всем пациентам диагноз ГБ был установлен ранее в амбулаторных условиях и соответствовал критериям, описанным в клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» (2024 г.), утвержденных Минздравом России [8], а именно повышение САД ≥ 140 мм рт. ст., и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при исключении вторичного генеза. В таблице 1 приводим характеристики пациентов основных групп наблюдения.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика бросивших курить, курящих и никогда не куривших пациентов с ГБ I и II стадий

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) (n=55)	Группа 2 (курящие) (n=66)	Группа 3 (никогда не курившие) (n=50)	статистический тест и значимость «р»
Возраст, лет	35(26;38)	33,5(24;39)	28(24;36)	Краскела-Уоллиса 0,15
Пол: М:Ж, абс., %	47:8 (5,9:1)	56:10 (5,6:1)	42:8 (5,3:1)	Точный тест Фишера (3x2) 1
	85/15	85/15	84/16	
ИМТ (кг/м ²)	26,8(24,2;30,3)	27,6(25,1;30,7)	26,3(22,8;28,3)	Краскела-Уоллиса 0,066
Длительность курения, лет	8,0(4,0;10,0)	15,0(6,2;20,8)		Манна—Уитни <0,001
Длительность воздержания от курения, лет	4,0(1,0;7,0)			
Кол-во сигарет в день, шт.	10(7;20)	15(10;20)		Манна-Уитни 0,077
ИПЛ (пачка/лет)	3,5(2,0;7,4)	11,0(3,6;15,6)		Манна-Уитни <0,001

Примечание - здесь и далее данные для непрерывных значений представлены как Ме (Q25; Q75), для дискретных в процентах.

ИМТ – индекс массы тела, ИПЛ – индекс пачка/лет.

Данные таблицы 1 показывают, что по возрасту, полу, индексу массы тела все группы пациентов были сопоставимы. Количество выкуриваемых сигарет в группах, использовавших табак статистически значимо, не отличалось.

В группе прекративших курить средняя длительность курения была статистически значимо меньшей (8,0(4,0;10,0) года, $p < 0,001$) в сравнении с

продолжающими курить (15,0(6,2;20,8) лет), с интенсивностью курения 3,5(2,0;7,4), длительность воздержания от курения составила 4,0(1,0;7,0) года. В нашем исследовании пациенты, использующие табак в настоящем или прошлом, имели небольшую интенсивность курения, так ИПЛ в группе прекративших курить составил 3,5(2,0;7,4) пачка/лет, а в группе продолжающих курить - 11,0(3,6;15,6) пачка/лет. Это является особенностью нашего исследования, т.к. имеющиеся на сегодняшний день данные по проблемам табакокурения, получены на когорте «злостных» курильщиков, ИПЛ которых составляет от 25 до 30-41 и более пачка/лет [3, 110, 150].

Далее в таблице 2 представлены характеристики ГБ, АД и ЧСС, измеренных на приеме, в трех исследуемых группах пациентов.

Таблица 2 - Характеристика ГБ, АД и ЧСС, измеренные на приеме, в трех группах наблюдения

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) (n=55)	Группа 2 (курящие) (n=66)	Группа 3 (никогда не курившие) (n=50)	статистическая значимость «р»*
САД на приеме (мм рт. ст.)	130(126;149)	142(131;151)	142(133;151)	0,093
ДАД на приеме (мм рт. ст.)	86(80;92)	83(76;94)	82(78;91)	0,26
ЧСС на приеме (уд/мин)	77(64;83)	80(69;86)	72(66;94)	0,31
Стадия ГБ (I / II) (%)	78/22	36/64	48/52	p12<0,001 p13<0,004 p23=0,25
Риск ССО (1 / 2 / 3 / 4) (%)	13/51/33/4	3/48/36/12	8/56/36/0	0,067
Длительность АГ (годы)	3,0(1,0;7,0)	3,0(1,5;10,0)	6,5(2,0;10,0)	0,27
Получает лечение АГ (%)	62	76	58	0,092
Контролируют АД (%)	36	38	28	0,52
ФК ХСН по NYHA: 0/ I/ II (%)	96/4/0	91/6/3	96/4/0	0,63

Примечание - здесь и далее

В качестве omnibusного теста использовали Краскела-Уоллиса для непрерывных показателей и точный тест Фишера для дискретных, при наличии статистически значимых различий по данным этих тестов, применяли в качестве апостериорных тест Данна или парный критерий Фишера.

p12 – статистическая значимость для попарного сравнения групп 1 и 2;

p13 – статистическая значимость для попарного сравнения групп 1 и 3;

p23 – статистическая значимость для попарного сравнения групп 2 и 3.

При сравнении показателей САД, ДАД и ЧСС, измеренных на приеме не выявлено статистически значимых различий между группами.

Длительность ГБ была максимальной в группе никогда не куривших – 6,5 лет, среди потребителей табака она составила 3 года. Первая стадия ГБ статистически значимо чаще регистрировалась у прекративших курить, среди курящих и никогда не куривших она встречалась одинаково часто. Соответственно II стадия ГБ наиболее часто выявлялась среди курящих (64%) и у большей половины никогда не куривших пациентов (52%), среди прекративших курить ее регистрировали только в 22%. Группы были сопоставимы по риску сердечно-сосудистых осложнений при ГБ и функциональным классам ХСН оцененным по NYHA.

Данные таблицы 2 показывают, что не все пациенты принимали прописанные антигипертензивные препараты: 62% среди прекративших курить, 76% - среди курящих и 58% среди никогда не куривших. Процент тех, кто контролировал АД был еще меньшим: от 28% среди никогда не куривших до 38% в группе курящих. Недостаточная приверженность и неудовлетворительный контроль гипертензии по нашим данным, свойственен всем обследуемым группам пациентов, не зависимо от статуса курения, т.к. не выявлено статистически значимых различий.

Всем на амбулаторном этапе были проведены исследования крови (общий и биохимический анализ), общий анализ мочи. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Результаты лабораторных исследований показали, что уровень ХС-ЛПВП, триглицеридов, глюкозы крови были в пределах нормы во всех группах. Медианные значения уровня холестерина были повышены в группах прекративших курить и курящих пациентов. Уровни ХС-ЛПНП были во всех группах больше 3 ммоль/л. Медианные значения уровня креатинина превышали норму среди курящих и никогда не куривших пациентов, соответственно расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-EPI регистрировалась значимо чаще в группе

курящих в сравнении с прекратившими курить. Альбинурию выявляли в одинаковом проценте случаев во всех группах.

Таблица 3 - Результаты лабораторных методов исследования в трех группах наблюдения

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) (n=55)	Группа 2 (курящие) (n=66)	Группа 3 (никогда не курившие) (n=50)	статистическая значимость «р»
Уровень холестерина, ммоль/л	5,2(4,8;6,5)	5,1(4,1;5,8)	4,6(4,3;5,2)	p12=0,14 p13=0,005 p23=0,14
Уровень ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,7(3,1;4,7)	3,3(2,7;4,2)	3,1 (2,8;3,5)	p12=0,2 p13=0,015 p23=0,21
Уровень ХС- ЛПВП, ммоль/л	1,2(1,1;1,4)	1,4(1,1;1,6)	1,1(1,1;1,2)	p12=0,24 p13=0,25 p23=0,022
Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,4(0,8;2,2)	1,7(1,1;2,1)	0,9(0,7;1,3)	p12=0,12 p13=0,04 p23<0,001
Уровень креатинина в крови, мкмоль/л	98(73;158)	142(102;182)	117(88;169)	p12=0,028 p13=0,07 p23=0,042
СКФ <60 мл/мин/1,73м ² , абс., (%)	5 (9)	13 (19,7)	7 (14)	p12=0,036 p13=0,081 p23=0,44
Уровень глюкозы крови, моль/л	5,4(4,8;5,6)	5,2(4,9;5,7)	5,4(5,0;5,8)	p=0,84
Наличие альбинурии в моче, абс. (%)	6 (11)	8 (12)	4 (8)	p=0,63

Нам важно было оценить поражение других, кроме почек, органов-мишеней с этой целью у всех был проведен анализ данных стандартного протокола эхокардиографии (ЭхоКГ), с оценкой основных параметров, которые во всех группах имели нормальные значения и статистически не различались. Отдельно фиксировали наличие ГМЛЖ в трех группах наблюдения, результаты приводим в таблице 4. Кроме того, некоторые пациенты имели результаты фундоскопии и определения скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке. Данные результаты также приводим в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты исследований, демонстрирующих поражение органов-мишеней при ГБ в трех группах исследования

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) (n=55)	Группа 2 (курящие) (n=66)	Группа 3 (никогда не курившие) (n=50)	статистическая значимость «р»
Наличие ГМЛЖ, абс., (%)	2 (3,6)	14 (21,2)	7 (14)	p12=0,004 p13=0,13 p23=0,28
Наличие ретинопатии по данным фундоскопии, абс., (%)	3 (5,5)	7 (10,6)	4 (8)	p=0,16
Скорость пульсовой волны на каротидно- феморальном участке более 10 м/с, абс.	4 из 16	9 из 24	8 из 31	p=0,35

Гипертрофия миокарда левого желудочка статистически значимо чаще выявлялась в группе курящих пациентов (21,2%) в сравнении с прекратившими курить (3,6%, $p=0,004$). Результаты фундоскопии и повышенной скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке были сопоставимы в трех группах наблюдения. Следует отметить, что у пациентов с ГБ II стадии было выявлено одновременное поражение нескольких органов-мишеней.

Таким образом, пациенты трех групп были сопоставимы по возрасту, по полу, индексу массы тела, не имели статистически значимых различий при измерении АД и ЧСС на приеме, по длительности АГ и риску ССО, результатам ряда лабораторных тестов: уровню глюкозы крови, наличия альбуминурии, и инструментальных: ретинопатии и повышенной скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке. Ряд показателей, характеризующих вовлечение в патологический процесс при ГБ органов-мишеней: ГМЛЖ, уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² статистически значимо чаще выявлялись среди курящих в

сравнении с прекратившими курить, что соответствует более частому установлению среди курящих II стадии ГБ.

2.3. Используемые методы исследования

Все пациенты, включенные в программу исследования, после изучения информационного листка дали информированное добровольное согласие на участие в письменной форме, в соответствии с положениями Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, протоколом которого так же был утвержден информационный листок и бланк информированного добровольного согласия (22.03.2023 г., протокол №2).

Пациенты, принявшие участие в исследовании, были обследованы клинически: проведены сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова, определение частоты пульса; лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды); инструментальные исследования: электрокардиография, ЭхоКГ, СМАД, для изучения МЦР и МЦ всем пациентам проведена БМБК. Полученные сведения в рамках обследования внесены в общую базу данных.

2.4. Исследование микроциркуляции методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы

Метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы (БМБК) является прямым неинвазивным безболезненным. Исследование выполняется в отраженном свете, поэтому визуализации доступны сосуды, по которым в момент проведения обследования циркулирует кровь [159]. БМБК позволяет провести

прямую оценку морфоструктурных параметров и организации МЦР, процессов МЦ, состояние тканевого окружения. Бульбарная конъюнктивя остается единственным участком, в котором просматриваются все компоненты МЦР. Благодаря поверхностному и параллельному расположению сосудов конъюнктивы по отношению к ее плоскости, возможно проведение детальной оценки отдельных структурных элементов МЦР, состояния периваскулярного пространства и текучесть крови. Преимуществом метода является при достаточном опыте врача, проводящего процедуру – быстрота исследования.

Результаты ряда известных работ показали взаимосвязь между изменениями в МЦ бульбарной конъюнктивы и иными сосудистыми областями организма [61, 154]. Сведения об изменениях МЦР конъюнктивы, как отражение состояния системной микрогемодинамики, получены при сравнении состояния МЦ в сосудах конъюнктивы и данных аутопсии, биопсии различными исследователями [84, 85, 147, 162, 183, 184], это позволяет сделать вывод об объективности результатов БМБК в части отражения состояния системной микрогемодинамики при различных состояниях.

В нашей работе мы исследовали МЦ у пациентов методом БМБК на установке, смонтированной и усовершенствованной сотрудниками кафедры факультетской терапии ДВГМУ, которая состоит из щелевой лампы ЩЛ-2Б, цифровой видеокамеры с высокой разрешающей способностью Panasonic NV-GS500 и персонального компьютера. Протокол обследования пациентов включает последовательное изучение микрососудов на темпоральном отрезке конъюнктивы сначала левого, затем правого глаз и содержит набор «стандартных» признаков, применяемых многими отечественными исследователями [68, 71].

Сведения о проведенных исследованиях МЦ пациентов заносили в базу данных путем создания персональных папок с фамилией, инициалами исследуемого и датой обследования. В папки сохраняли видеофрагменты сосудистых областей для левого и правого глаз отдельно для дальнейшей выкадровки с использованием программного обеспечения Movie Maker. По полученным изображениям МЦР с общим увеличением в x96 крат проводили

морфометрию микрососудов, применяя откалиброванную под нужный масштаб экранную линейку Universal Desktop Ruler (РФ, 2005 год).

Для проведения калибровки использовали микрометровую линейку с минимальным расстоянием между делениями 50 мкм. При помощи этого методологического подхода оценивали «стандартные» МЦ-параметры, которые использовались в фундаментальных работах исследователей, широко занимающихся изучением МЦ методом биомикроскопии (Малая Л.Т. с соавт. 1977, Волосок Н.И. с соавт. 1980, Волков В.С., 1976, Козлов В.И. с соавт. 2006) и с 70-х годов XX сотрудниками нашей кафедры, показавшие свою информативность: средние диаметры венул, артериол, капилляров. Результаты измерений получали в микрометрах. Получение этих цифровых значений позволяет рассчитать артериоло-венулярный коэффициент (АВК), и в дальнейшем использовать цифровые данные для оценки процессов, которые происходят в МЦР, изучения параметров в динамике и под воздействием различных факторов, а также использовать значения для статистической обработки. Обоснованность данного подхода продемонстрирована исследованиями сотрудников кафедры [50, 70, 81, 169].

В этой работе впервые при проведении анализа первичных данных БМБК нами отмечены различия в соотношениях артериолы к венуле (артериоло-венулярные пары - АВП) в разных областях темпорального участка конъюнктивы независимо от статуса курения у обследованных нами пациентов. Некоторые АВП имели нормальное соотношение (более 0,4, определенное отечественными исследователями в качестве нормы [6, 71]), другие – уменьшенное (менее 0,4). Помимо этого, общее количество АВП у разных пациентов было разным. Эти особенности отмечены впервые при анализе БМБК-данных и требовали объективизации и поиска возможных закономерностей. С этой целью нами принято решение ввести в анализ биомикроскопических данных «новые» БМБК-параметры: общее количество АВП, количество нормальных и узких АВП и процент узких АВП, проанализировать их и проверить их диагностическую значимость. Подсчет каждой АВП осуществлялся на всей поверхности

темпорального участка бульбарной конъюнктивы. Артериоло-венулярной парой считали параллельные артериолу и венулу, расположенные между ветвлениями сосудов, фиксируя новые АВП после каждого следующего ветвления при продолжении параллельности хода артериолы и венулы, в связи с тем, что после ветвления соотношения АВК могло измениться. В каждой АВП проводили морфометрию с подсчетом АВК. Отдельно отмечали количество АВК соответствующих норме (от 0,4 и выше), все значения менее 0,4 фиксировали отдельно как узкие АВК, далее вычисляли процент узких АВП простой пропорцией [75].

Помимо количественных значений, отражающих размеры микрососудов, оценивали качественные показатели: отечность конъюнктивы (мутность фона), локальную отечность (формирование вуалей), очаги липоидоза, наличие аневризм, повышенной извитости венул, сетевидных структур, нарушения ангиоархитектоники. Для проведения анализа введены две градации для каждого признака: «0» – отсутствие признака, «1» – присутствие признака в любой степени выраженности. Оценка всех показателей переведена в проценты.

Как мы указали выше, при проведении БМБК можно рассмотреть сосуды, по которым во время исследования продвигаются форменные элементы крови, в связи с чем, при нормальной циркуляции сосудистые объекты представляют собой гомогенные окрашенные в красный цвет трубки различного диаметра. При патологических процессах, под воздействием вредных факторов происходит нарушение реологии крови, что сопровождается замедлением движения форменных элементов и образованием их агрегатов, которые можно заметить при БМБК. Основное количество клеток крови представлено эритроцитами, поэтому реология оценивается по изучению внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ).

Для изучения ВСАЭ нами использовано два методологических подхода. При помощи первого - полуколичественного - определяли степень ВСАЭ путем визуальной оценки характера кровотока в сосудах. При гомогенном кровотоке степень ВСАЭ принимали за 0 (норма), при кровотоке по типу «просо» - 1 (норма

для единичных сосудов), по типу «горох» - 2, по типу «сосиски» - 3, по типу «фасоль» - 4 [29].

Второй метод, предложенный в 2016 году профессором Б.З. Сиротиним и доцентом Н.В. Корнеевой позволяет оценивать распространенность ВСАЭ [106]. Для этого последовательно изучаются 4 зоны конъюнктивы: угол глаза, центральная, переходная зоны и перилимб. В каждой из зон подсчитывается количество сосудов, имеющих любую степень ВСАЭ, затем в этих же зонах определяется общее количество сосудов, после этого, используя простую пропорцию, вычисляется процент сосудов с агрегацией к общему числу сосудов. Данный способ показал свою обоснованность, значимость и наглядность в исследованиях проводимых сотрудниками кафедры факультетской терапии [71, 72, 73, 75, 76, 78, 100, 133, 137, 139].

В дальнейшем сведения, полученные при БМБК, вносятся в базу данных для проведения статистической обработки, методы которой будут представлены в следующих главах. Таким образом, для изучения МЦР и МЦ в данном исследовании нами были использованы «стандартные» МЦ-признаки и «новые», примененные нами впервые. Описание и анализ этих признаков в исследуемых группах будет приведено в соответствующих главах.

2.5. Исследование суточного профиля артериального давления

Для оценки амбулаторного АД всем пациентам проводили СМАД с использованием программно-аппаратного комплекса суточного мониторинга АД «БиПиЛАБ» (регистрационный номер медицинского изделия ФСР 2011/10717), сертифицированного на территории Российской Федерации. Данный прибор был валидирован и поверен, манжета подбиралась в соответствии с охватом плеча исследуемого, накладывалась на нерабочую руку.

Проведение СМАД осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями по оценке клинического и амбулаторного АД в практической работе врача первичного звена здравоохранения [93].

Начало исследования приходилось на первую половину дня, пациенту перед наложением манжеты разъяснялись особенности проведения мониторинга, рекомендации по правильному положению руки, необходимости прекращения движения при начале измерения, сохранению обычной активности. Каждому пациенту выдана памятка с инструкцией о СМАД и дневником для регистрации событий, которые происходили в период исследования. СМАД проводился в амбулаторных условиях с дневными интервалами измерения АД 20 минут, ночными – 40 минут.

В базу данных заносили следующие числовые значения полученных параметров СМАД: частоту сердечных сокращений (ЧСС), дневные и ночные показатели средних значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, индексы времени САД и ДАД, степень ночного снижения САД и ДАД с определением одного из 4 фенотипов: При ночном снижении 10-20% - «диппер», менее 10% - «нон-диппер», повышении – «найт-пикер», снижении более 20% - «овер-диппер» [92].

2.6. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ статистического анализа R версии 4.4.0 (R Core Team (2024). <https://www.R-project.org/>) и IMBSPSS версии 20.

Нормальность распределений проверялась критерием Шапиро-Уилка. Так как подавляющее большинство выборок не являлись нормально распределенными, данные представлены в виде Me (Q25;Q75), где Me – медиана, Q25, Q75 – 25% и 75% квантили.

Количественные показатели в 2-х группах сравнивались с помощью критерия U Манна-Уитни. При сравнении 3-х и более групп в качестве omnibusного теста использовался критерий Краскела-Уоллиса с последующими апостериорными тестами Данна (сравнения «все-со-всеми»). При сравнении нескольких групп с одной контрольной группой (сравнения «многие-с-одним»)

применялся тест Коновера.

Качественные признаки в группах сравнивались с использованием точного двустороннего критерия Фишера. При сравнении 3-х и более групп применялся точный критерий Фишера для таблиц $m \times n$ и последующими попарными сравнениями групп.

Множественные сравнения групп производились с поправкой р-значений методом Холма-Бонферрони.

Вычислялись коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (ρ) и их статистическая значимость.

Уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МЦР И МЦ У ПРЕКРАТИВШИХ КУРИТЬ ПАЦИЕНТОВ С ГБ I И II СТАДИЙ

3.1. МЦР и МЦ у прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий, оцененные «стандартными» биомикроскопическими параметрами

Формирование сосудистого сопротивления, которое является одним из факторов, влияющих на АД, более чем на 70% обусловлено изменениями на уровне МЦР. У пациентов с гипертонией на фоне ЭД снижается продукция важного релаксирующего фактора – оксида азота, недостаток которого способствует ремоделированию сосудов, что приводит к уменьшению просвета резистивных сосудов и повышению сосудистого сопротивления [16]. Кроме этого, у пациентов с АГ на фоне ЭД повышена активность вазоконстрикторов, например, эндотелина-1, что также приводит к росту ОПСС [39]. С другой стороны, общеизвестно негативное влияние курения на функции эндотелия и развитие, в связи с этим, у курящих ЭД [42, 82, 164]. Интересно было проследить на уровне МЦ проявления ГБ и варианты воздействия курения на разные параметры МЦР у молодых лиц. Структурные изменения МЦР, оцененные с помощью «стандартных» параметров в группах исследования представлены в таблице 5.

Данные таблицы 5 показывают в группе прекративших курить статистически значимо лучшие показатели МЦР в сравнении с продолжающими курить с высокими степенями статистической значимости в виде уменьшения среднего диаметра венул, увеличения среднего диаметра артериол и капилляров, АВК и числа капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы. Отсутствие статистически значимой разницы прекративших курить с никогда не курившими по значениям среднего диаметра артериол и капилляров, АВК и количества капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы делает эти группы очень похожими. Наихудшие показатели МЦ в виде максимального значения среднего диаметра венул, минимальных значений среднего диаметра артериол и капилляров, АВК и

количества функционирующих капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы выявлены в группе курящих с высокими степенями статистической разницы с группой бывших потребителей табака.

Таблица 5 - Параметры МЦР бульбарной конъюнктивы пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от статуса курения

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=55	Группа 2 (курящие) n=66	Группа 3 (никогда не курившие) n=50	статистическая значимость «р»
Средний диаметр венул (мкм)	34,9(32,9;37,9)	43,1(37,0;45,9)	39,4(34,6;42,0)	p12<0,001 p13=0,01 p23=0,005
Средний диаметр артериол (мкм)	23,5(18,6;25,7)	13,3(11,7;15,3)	24,9(23,4;25,9)	p12<0,001 p13=0,081 p23<0,001
АВК	0,68(0,61;0,72)	0,32(0,28;0,36)	0,64(0,61;0,71)	p12<0,001 p13=0,85 p23<0,001
Средний диаметр капилляров (мкм)	11,6(10,3;12,5)	8,9(7,8;10,1)	11,9(11,2;12,5)	p12<0,001 p13=0,094 p23<0,001
Число капилляров (ед/мм ²)	8,0(7,3;10,0)	5,3(4,1;6,6)	8,0(7,3;9,6)	p12<0,001 p13=0,83 p23<0,001

Изменения со стороны сосудистой проницаемости, среди молодых пациентов с ГБ I и II стадиями с различным статусом курения, представлены в таблице 6.

В группе прекративших курить общая отёчность конъюнктивы была минимальная. Локальная отечность среди прекративших курить была менее выражена в сравнении с продолжающими курить, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости. Минимальная выраженность этого признака зафиксирована среди никогда не куривших. Липоидоз в группе прекративших курить встречался наиболее редко, однако эти различия не достигали статистической значимости с другими группами.

Таблица 6 - Признаки, характеризующие сосудистую проницаемость пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от статуса курения

Признак	Группа 1 (прекратившие курить) n=55	Группа 2 (курящие) n=66	Группа 3 (никогда не курившие) n=50	статистическая значимость «р»
Наличие общей отечности конъюнктивы (%)	7	24	18	p12=0,043 p13=0,28 p23=0,5
Наличие локальной отечности конъюнктивы (%)	56	70	40	p12=0,24 p13=0,24 p23=0,006
Наличие очагов липоидоза (%)	22	35	28	0,29
Наличие аневризм и повышенной извитости венул (%)	71	77	52	p12=0,53 p13=0,14 p23=0,017
Нарушение ангиоархитектоники (%)	0	12	2	p12=0,023 p13=0,47 p23=0,15
Наличие сетевидных структур недифференцированных сосудов (%)	62	50	66	0,18

Данные таблицы 6 показывают неспецифичность таких признаков как наличие аневризм и повышенной извитости венул и наличие сетевидных структур, которые встречались одинаково часто независимо от статуса курения во всех исследуемых группах. Нарушения ангиоархитектоники в виде отсутствия параллелизма артериолы и венулы наиболее часто со статистически значимой разницей встречалось среди курящих гипертоников, в то время как среди бывших потребителей табака этот признак нами не зафиксирован ни у одного пациента. Разницы с никогда не курившими по этому признаку получено не было.

Для демонстрации изменений МЦР бульбарной конъюнктивы у молодых пациентов с ГБ I, II стадий в зависимости от статуса курения на рисунках 1.а.-1.в. приводим микрофотографии фрагментов МЦР не курящего, курящего и прекратившего курить пациентов.

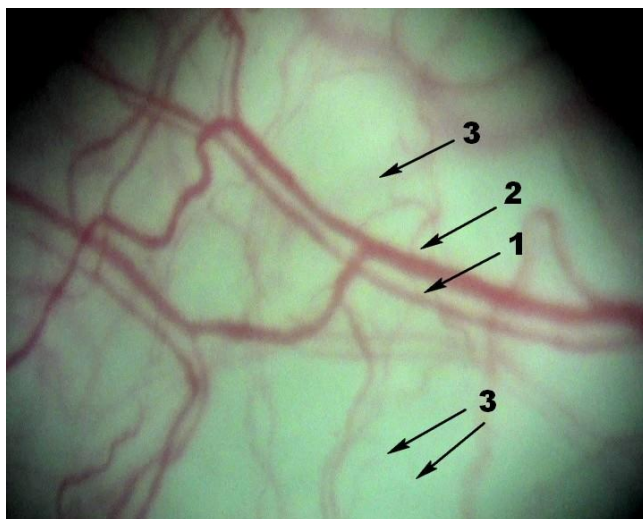


Рисунок 1а - Пациент К. 25 лет, ГБ I стадии, страдает 4 года. АД перед проведением БМБК 156/87 мм рт. ст., не курит.

1 – артериола, диаметр – 23,9 мкм, 2 – венула, диаметр – 36,8 мкм, АВК -0,64, 3 - капилляры, средний диаметр – 10,7 мкм, количество на 1 мм²– 9,5 ед.

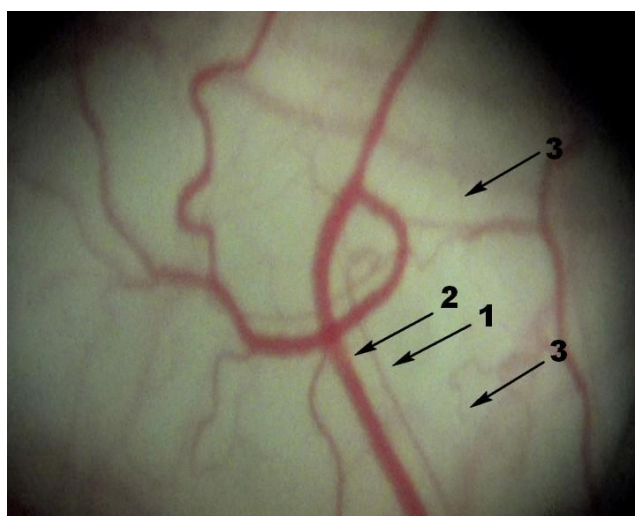


Рисунок 1б - пациент И. 28 лет, ГБ I стадии, страдает 5 лет, АД перед проведением БМБК 123/64 мм рт. ст., курит 3 года по 10 сигарет в день.

1 – артериола, диаметр – 11,3 мкм, 2 – венула, диаметр – 49,6 мкм, АВК – 0,23, 3 капилляры, средний диаметр – 8,7 мкм, количество на 1 мм²– 6,4 ед.

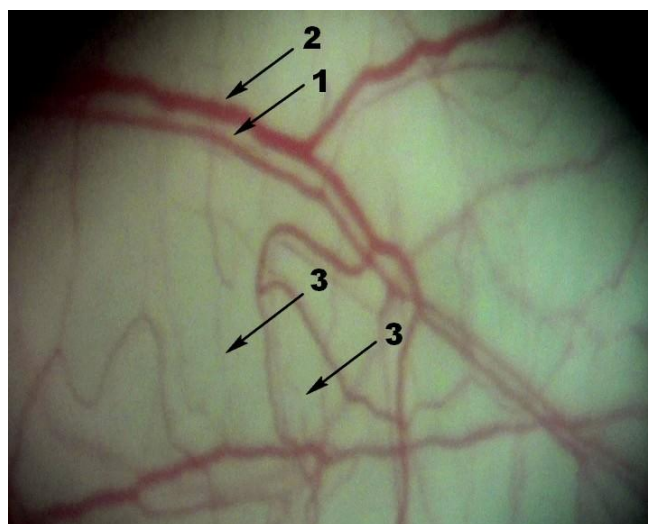


Рисунок 1в - Пациент 3. 30 лет, ГБ I стадия, страдает 8. АД перед проведением БМБК 133/84 мм рт. ст., курил 5 лет по 20 сигарет в день, не курит 2 года.

1 – артериола, диаметр – 24,2 мкм, 2 – венула, диаметр – 35,6 мкм, АВК – 0,68, 3 капилляры, средний диаметр – 10,6 мкм, количество на 1 мм² – 9,2 ед.

ЭД, закономерно присутствующая у пациентов с ГБ, влияет на процессы гемореологии, которые характеризуются «стандартными» БМБК-параметрами, оценивающими количественные и полуквантитативные характеристики ВСАЭ. Результаты изучения ВСАЭ в группах пациентов с различным статусом курения, представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Параметры ВСАЭ пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от статуса курения

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=55	Группа 2 (курящие) n=66	Группа 3 (никогда не курившие) n=50	Статистическая значимость p
Степень ВСАЭ в венулах (%) 0:1:2:3:4	0:7:64:22:7	0:9:42:36:12	8:12:60:20:0	p12=0,14 p13=0,137 p23=0,005
Степень ВСАЭ в артериолах, (%) 0:1:2:3	49:40:11:0	30:45:21:3	62:38:0:0	p12=0,085 p13=0,085 p23<0,001
Степень ВСАЭ в капиллярах, (%) 0:1:2:3:4	7:15:44:16:18	9:6:26:32:27	24:4:48:24:0	p12<0,001 p13<0,001 p23<0,001

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=55	Группа 2 (курящие) n=66	Группа 3 (никогда не курившие) n=50	Статистическая значимость p
Распространенность ВСАЭ в зоне угла глаза (%)	3,7(0,0;29,1)	34,5(0,0;54,2)	0,0(0,0;7,5)	p12=0,041 p13=0,021 p23<0,001
Распространенность ВСАЭ в центральной зоне (%)	43,2(28,0;56,2)	60,0(43,6;76,3)	29,2(19,0;50,8)	p12=0,004 p13=0,031 p23<0,001
Распространенность ВСАЭ в переходной зоне (%)	44,4(24,0;63,4)	52,1(38,9;66,7)	18,8(0,0;43,6)	p12=0,13 p13<0,001 p23<0,001
Распространенность ВСАЭ в зоне перелимба (%)	54,2(30,5;79,0)	78,6(60,0;99,0)	41,5(20,0;60,8)	p12<0,001 p13=0,087 p23<0,001
Количество зон конъюнктивы с выявленной ВСАЭ	3,0(3,0;4,0)	4,0(3,0;4,0)	3,0(2,0;3,0)	p12=0,37 p13=0,004 p23<0,001
Стаж кровотока в в венах, (%)	22	27	10	0,059
Стаж кровотока в капиллярах, (%)	7	12	0	p12=0,14 p13=0,137 p23=0,005

Наиболее выраженная агрегация эритроцитов во всех видах микрососудов выявлена в группе курящих и продолжающих курить гипертоников, наименьшая - у никогда не куривших, составляя статистически значимую разницу в данных группах. В группе прекративших курение выявлены промежуточные значения. Интересно, что 3 степень ВСАЭ в микрососудах с максимальной скоростью кровотока – артериолах – впервые зафиксирована нами в данном исследовании только в группе курящих (3%). Параметры ВСАЭ в группе прекративших курить были статистически значимо лучшими по выраженности ВСАЭ в капиллярах, распространенности ВСАЭ в зоне угла глаза, центральной зоне и перилимба в сравнении с курящими. Ряд параметров ВСАЭ в группе прекративших курить, несмотря на лучшие характеристики в сравнении с продолжающими курить, все же оставались хуже, со статистической разницей в сравнении с никогда не курившими: выраженность ВСАЭ в капиллярах, распространенность ВСАЭ в зоне угла глаза, центральной и переходной зонах и количество зон с выявленной ВСАЭ.

Статистически значимо чаще был выявлен стаз в капиллярах в группе курильщиков по сравнению с никогда не курившими, у которых стаз зарегистрирован не был.

Таким образом, результаты анализа «стандартных» БМБК-признаков показали, что в группе прекративших курение пациентов, большинство параметров, обуславливающих сосудистый тонус, были сопоставимы с показателями некурящих и имели статистически значимые отличия с группой продолжающих курить, что подтверждает позитивное воздействие отказа от курения на уровне МЦ.

3.2. МЦР и МЦ у прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий, оцененные «новыми» биомикроскопическими параметрами

Одним из ключевых патогенетических механизмов повышения АД при ГБ является рост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [60, 161] независимо от статуса курения, что проявляется биомикроскопически сужением артериол и, соответственно уменьшением АВК. В норме величина АВК, оцененная с помощью БМБК составляет от 0,4 до 0,6-0,62 [60]. В предыдущей главе показано, что величина АВК в среднем по группе некурящих и прекративших курить соответствовала норме, лишь при курении АВК статистически значимо снижается, что демонстрировало дополнительное негативное влияние курения на МЦР у этих пациентов. В то же время, нами было замечено, что артериоло-венулярные пары (АВП) – параллельно идущие артериола и венула – у одного и того же человека имеют разное соотношение артериолы к венуле – АВК не зависимо от статуса курения. Кроме того, у разных пациентов фиксировали разное количество АВП на всем темпоральном участке бульбарной конъюнктивы, который анализировался в процессе БМБК. Эти «новые» признаки требовали объективизации и поиска возможных закономерностей, поэтому они были внесены в базу данных и проанализированы, результаты приводим в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты анализа «новых» МЦ-признаков у пациентов молодого возраста с ГБ I и II стадий в зависимости от статуса курения

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=55	Группа 2 (курящие) n=66	Группа 3 (никогда не курившие) n=50	Статистическая значимость «р»
Общее количество АВП* (шт.)	27,0(20,5;35,0)	24,0(20,0;31,0)	30,0(18,5;34,0)	0,29
Количество нормальных АВП (шт.)	15,0(9,5;19,0)	8,5(5,0;11,0)	14,0(10,0;18,0)	p12<0,001 p13=0,56 p23<0,001
Количество узких АВП (шт.)	10,0(9,0;17,0)	18,0(12,0;21,0)	13,0(9,5;19,0)	p12=0,007 p13=0,61 p23=0,029
Процент узких АВП (%)	48,57(37,57;55,81)	66,67(61,15;75,00)	52,40(40,77;58,97)	p12<0,001 p13=0,85 p23<0,001

Примечание - АВП – артериоло-венулярные пары

Общее число сосудистых пар в группе курящих было наименьшим, среди никогда не куривших – наибольшим, в группе прекративших курить – промежуточным, однако эти различия не достигали степени статистической значимости ($p=0,29$). Количество узких АВП и процент узких АВП были статистически значимо большими в группе курящих в сравнении с некурящими и прекратившими курить, между последними значимых различий выявлено не было.

Данные таблицы 8 показывают, что во всех группах встречались сосудистые пары с уменьшенным АВК. В группе никогда не куривших пациентов с ГБ этот показатель составил 52,40(40,77;58,97) %. Среди курящих пациентов процент узких АВП преобладал (66,67(61,15;75,00) %). Среди прекративших курить процент узких АВП был наименьшим (48,57(37,57;55,81) %) и статистически значимо не отличался от никогда не куривших.

Для демонстрации новых признаков АВП на рисунках 2а-2в приводим микрофотографии фрагментов МЦР пациентов молодого возраста с ГБ I, II стадий и разным статусом курения.

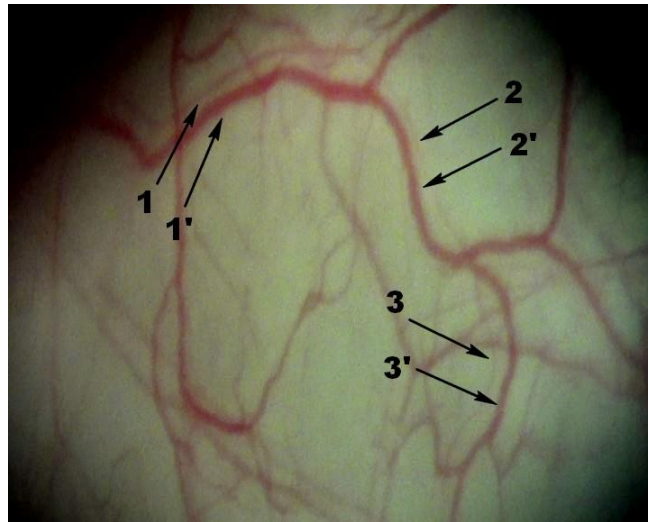


Рисунок 2а - Фрагмент МЦР некурящего пациента В., 25 лет с ГБ I стадии. Цифрами обозначены артериоло-венулярные пары (АВП), их три. Цифрами 1,2,3 – обозначены артериолы, цифрами 1',2',3' – обозначены вены. АВП под номером 1 имеет нормальный артериоло-венулярный коэффициент (АВК): №1 - средний диаметр вены – 34,6 мкм, артериолы – 16,4 АВК – 0,47 (норма); АВП под номером 2 и 3 имеют уменьшенный АВК: №2 – средний диаметр вены – 30,8 мкм, артериолы – 7,7 мкм, АВК – 0,25 (меньше нормы); №3 – средний диаметр вены – 28,8 мкм, артериолы – 10,5 мкм, АВК – 0,036 (меньше нормы)

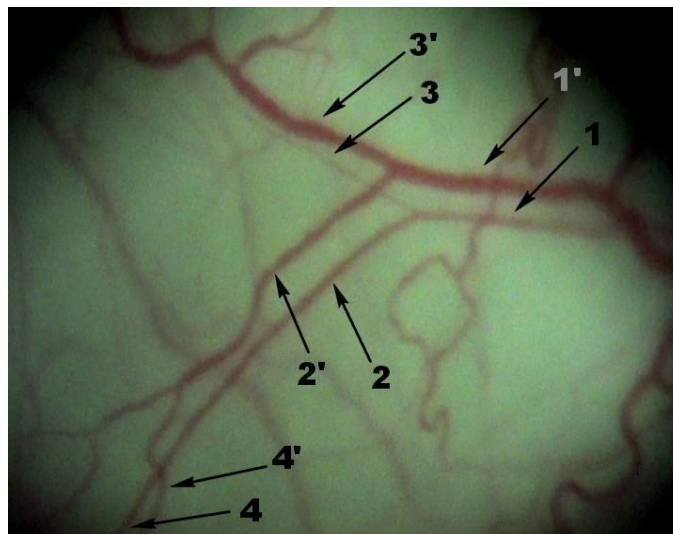


Рисунок 2б - Фрагмент МЦР курящего пациента И., 28 лет с ГБ I стадии. Цифрами обозначены артериоло-венулярные пары (АВП), их четыре. Цифрами 1,2,3,4 – обозначены артериолы, цифрами 1',2',3',4' – обозначены вены. АВП под номерами 1, 2 и 4 имеют нормальный артериоло-венулярный коэффициент (АВК): №1 - средний диаметр вены – 51,3 мкм, артериолы – 32, АВК – 0,62 (норма); №2 – средний диаметр вены – 34,7 мкм, артериолы – 25 мкм, АВК – 0,72 (норма); №4 – средний диаметр вены – 26,9 мкм, артериолы – 21,8 мкм, АВК – 0,81 (норма), АВП под номером 3 имеет уменьшенный АВК: средний диаметр вены – 51,3 мкм, артериолы – 14,8 мкм, АВК – 0,29 (меньше нормы)

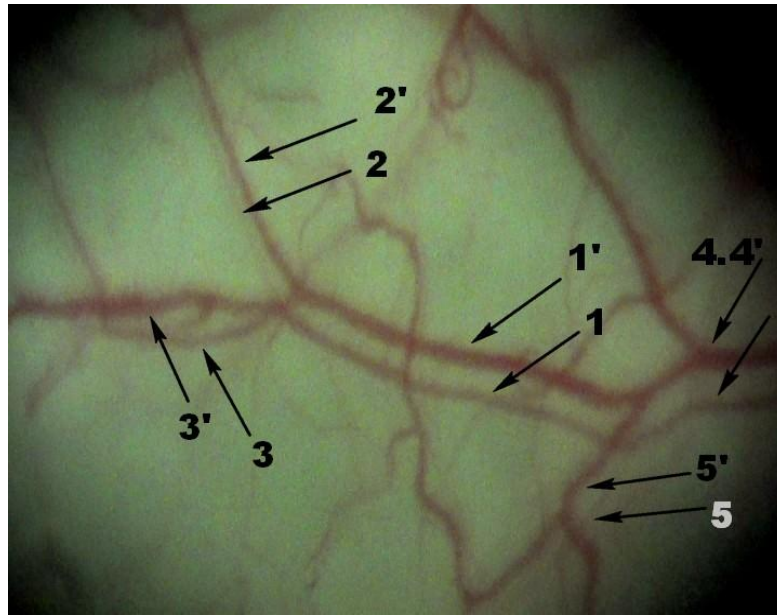


Рисунок 2в - Фрагмент МЦР прекратившего курить пациента Ч., 44 лет с ГБ II стадии.

Цифрами обозначены артериоло-венулярные пары (АВП), их пять. Цифрами 1,2,3,4,5 – обозначены артериолы, цифрами 1',2',3',4', 5' – обозначены вены. АВП под номерами 1, 3, 4 и 5 имеют нормальный артериоло-венулярный коэффициент (АВК): №1 - средний диаметр вены – 42,3 мкм, артериолы – 34,6, АВК – 0,82 (норма); №3 – средний диаметр вены – 44,2 мкм, артериолы – 32,7 мкм, АВК – 0,74 (норма); №4 – средний диаметр вены – 44,2 мкм, артериолы – 25 мкм, АВК – 0,56 (норма), №5 - средний диаметр вены – 25 мкм, артериолы – 17,3, АВК – 0,69 (норма); АВП под номером 2 имеет уменьшенный АВК: средний диаметр вены – 21,2 мкм, артериолы – 7,7 мкм, АВК – 0,36 (меньше нормы)

Таким образом, новые БМБК-параметры, включенные нами в анализ, оказались показательными в отношении негативного влияния курения на МЦР у молодых пациентов с ГБ.

3.3. Особенности МЦР и МЦ среди прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий в разные сроки воздержания от табакокурения

При анализе параметров МЦР и МЦ среди прекративших курить пациентов были выявлены промежуточные значения, по сравнению с группами курящих и никогда не куривших. При этом показатели бросивших курение пациентов приближались к значениям никогда не куривших. Интересным было проследить,

когда начинаются первые значимые различия показателей МЦ прекративших курить с продолжающими, будут ли они сохраняться с увеличением срока воздержания от табакокурения.

С этой целью группу прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от давности отказа от курения разделили на 3 подгруппы: 1.1. подгруппа (n=16) – прекратили курить от 1 мес. до 1 года включительно (медиана возраста: 29,0(25,0;35,3) лет), 1.2. подгруппа (n=18) – прекратили курить от 2 до 5 лет (медиана возраста: 30,0(25,0;38,0) лет), 1.3. подгруппа (n=21) – от 6 лет и больше (медиана возраста: 37,0(34,0;42,0) лет). Параметры прекративших курить составляли с продолжающими курить пациентами (n=66) – группа 2. Результаты сравнения параметров МЦ прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от давности прекращения курения в сравнении с курящими представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Параметры микроциркуляции в подгруппах прекративших курить пациентов в сравнении с курящими

Параметр	Курящие (n=66)	Прекратившие курить (n=55)			статистическая значимость «р»
		подгруппа 1.1.	подгруппа 1.2.	подгруппа 1.3.	
средний диаметр венул (мкм)	43,1(37,0;45,9)	33,5(31,7;36,6)	35,8(34,2;38,2)	35,6(33,5;36,0)	p2_1.1, p2_1.2, p2_1.3<0,001
средний диаметр артериол (мкм)	13,3(11,7;15,3)	24,0(23,2;24,9)	22,9(19,0;25,7)	22,5(17,0;25,7)	p2_1.1, p2_1.2, p2_1.3<0,001
АВК	0,32(0,28;0,36)	0,71(0,68;0,72)	0,64(0,60;0,67)	0,62(0,54;0,73)	p2_1.1, p2_1.2, p2_1.3<0,001
средний диаметр капилляров (мкм)	8,9(7,8;10,1)	11,8(11,5;12,5)	11,3(10,3;12,7)	10,8(10,0;11,9)	p2_1.1, p2_1.2, p2_1.3<0,001
кол-во капилляров на 1 мм ² (ед.)	5,3(4,1;6,6)	8,7(7,7;9,5)	7,7(7,4;8,3)	9,3(6,8;10,0)	p2_1.1, p2_1.2, p2_1.3<0,001

Примечание - АВК – артериоло-венулярный коэффициент

p2_1.1. – статистическая значимость «р» при сравнении группы курящих с подгруппой 1.1;

p2_1.2. – статистическая значимость «р» при сравнении группы курящих с подгруппой 1.2;

p2_1.3. – статистическая значимость «р» при сравнении группы курящих с подгруппой 1.3.

Данные, представленные в таблице 9 показывают, что параметры МЦ значимо отличаются во всех подгруппах, прекративших курить лиц в сравнении с продолжающими курить с высокими степенями статистической значимости

начиная с 1.1. подгруппы, которые отказались от курения в течение первого года. Обращает на себя внимание увеличение количества капилляров в подгруппах, прекративших курить с увеличением периода воздержания от табакокурения.

Для демонстрации результатов, ниже, на рисунках 3.а.-3.г. приводим микрофотографии фрагментов МЦР курящего и прекративших курить с разными сроками отказа от курения молодых пациентов с ГБ I, II стадиями.

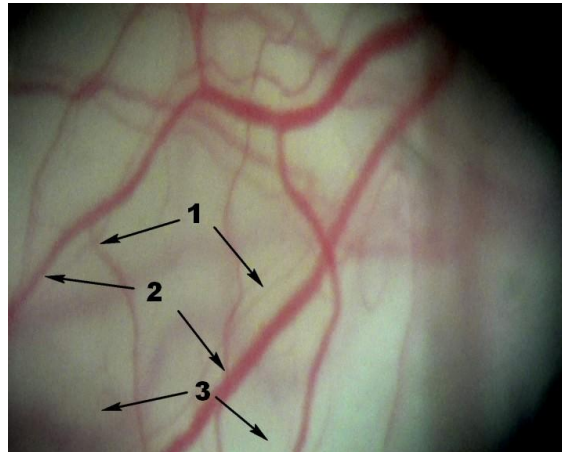


Рисунок 3а - Пациент С. 26 лет, курит 7 лет по 6 сигарет в день, продолжает курить, ГБ 3 года, прописанное лечение постоянно не получает. АД 124/71 мм рт. ст.

1 – экстремаль узкая артериола, средний диаметр – 8,2 мкм, 2 – венула, средний диаметр – 39,7 мкм, АВК – 0,2 – значительно уменьшен, 3 капилляры, средний диаметр – 7,7 мкм, количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы – 4,8 ед.

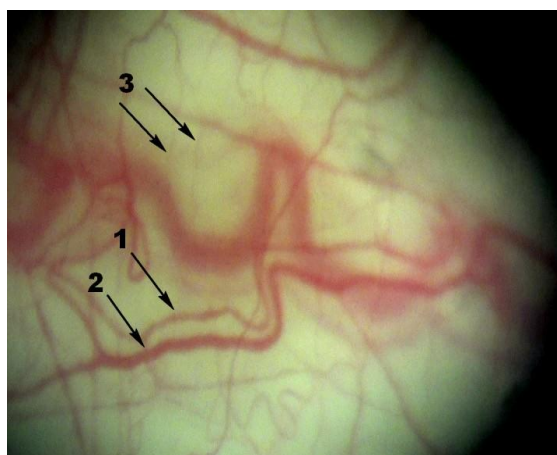


Рисунок 3б - Пациент Б., 36 лет, курил 7 лет по 10 сигарет в день, не курит 6 мес., ГБ 23 года, постоянно получает лечение. АД 119/71 мм рт. ст. 1 – артериола, средний диаметр значительно больший в сравнении с курящим пациентом – 21,2 мкм, 2 – венула, средний диаметр – 36,5 мкм, АВК – 0,58 (норма), 3 капилляры, средний диаметр – 9,6 мкм, количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы – 8,0 ед.

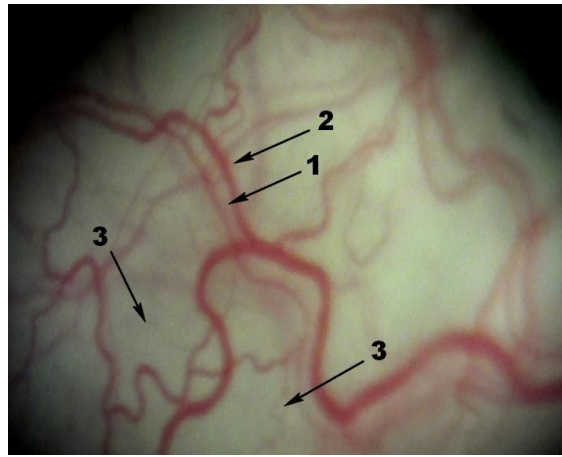


Рисунок 3в - Пациент А., 26 лет, курил 7 лет по 20-30 сигарет в день, не курит 3 года, ГБ в течение 4 лет, лечение постоянно не получает. АД 126/81 мм рт. ст.

1 – артериола, средний диаметр – 20,5 мкм, 2 – венула, средний диаметр – 30,8 мкм, АВК – 0,67 (норма), 3 капилляры, средний диаметр – 10,3 мкм, количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы – 10,0 ед.

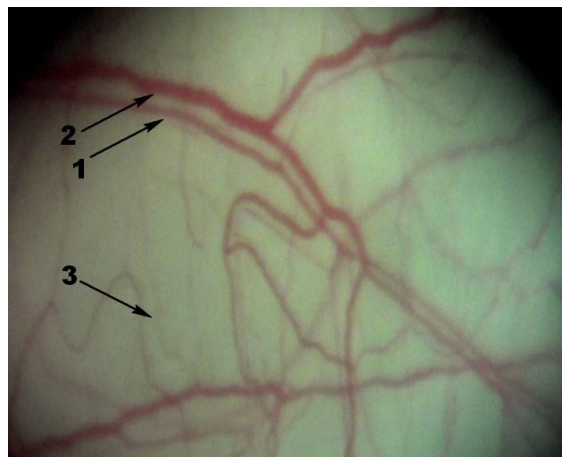
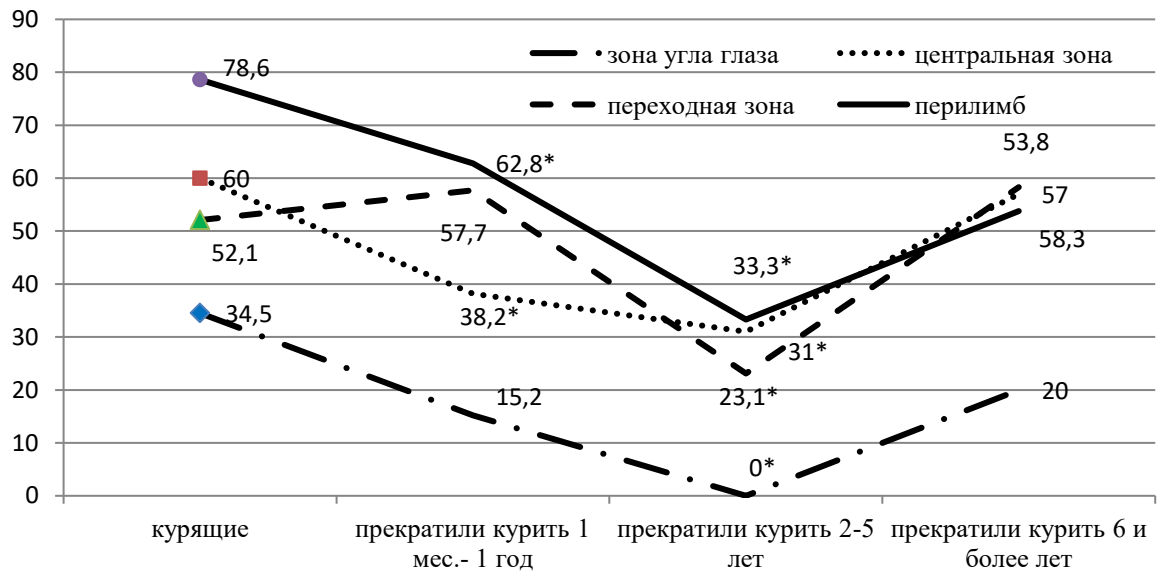


Рисунок 3г - Пациент З., 37 лет, курил 10 лет по 20 сигарет в день, не курит 6 лет, ГБ 5 лет, лечение получает постоянно. АД 133/84 мм рт.ст.

1 – артериола, средний диаметр – 26,9 мкм, 2 – венула, средний диаметр – 38,6 мкм, АВК – 0,7 (норма), 3 капилляры, средний диаметр – 10,7 мкм, количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы с увеличением периода абстиненции продолжает увеличиваться – 11,8 ед.

Результаты сравнения распространенности ВСАЭ в четырех отделах бульбарной конъюнктивы в группе продолжающих и подгруппах прекративших курить представлены на рисунке 4.



Примечание - * - статистически значимые различия показателя ВСАЭ с группой курящих.

Цветными маркерами обозначены результаты курящих пациентов

Рисунок 4 - Сравнение параметров ВСАЭ в четырех зонах темпорального отдела бульбарной конъюнктивы продолжающих курить пациентов с прекратившими курить в зависимости от длительности воздержания от табакокурения

Данные, представленные на рисунке 4, показывают U-образные графики по всем областям бульбарной конъюнктивы. Отметим, что распространенность ВСАЭ оценивается во всех видах микрососудов, попавших в поле зрения, изучаемой области бульбарной конъюнктивы, к общему количеству микрососудов в этом поле зрения. Результат представлен в виде процентов. Максимальная распространенность ВСАЭ во всех зонах выявлена в группе курящих и продолжающих курить пациентов с АГ. Далее с увеличением периода воздержания от курения происходит статистически значимое уменьшение ВСАЭ с последующим возрастанием в подгруппе 1.3., прекративших курить 6 и более лет назад.

Результаты анализа «новых» МЦ-признаков в зависимости от сроков прекращения курения представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты сравнения «новых» МЦ-признаков в подгруппах прекративших курить пациентов в сравнении с курящими

Параметр	Курящие (n=66)	Прекратившие курить (n=55)			статистическая значимость «р»
		подгруппа 1.1.	подгруппа 1.2.	подгруппа 1.3.	
Общее количество АВП* (шт.)	24,0(20,0;31,0)	31,0(23,0;36,0)	26,0(21,0;32,0)	27,0(19,0;33,0)	0,38
Количество нормальных АВП (шт.)	8,5(5,0;11,0)	17,0(14,0;19,0)	13,0(10,0;15,0)	16,0(6,0;20,0)	p2_1.1, p2_1.2, p2_1.3<0,001
Количество узких АВП (шт.)	18,0(12,0;21,0)	13,5(9,2;17,8)	10,0(9,0;17,0)	10,0(7,0;13,0)	p2_1.1=0,088 p2_1.2=0,084 p2_1.3=0,046
Процент узких АВП (%)	66,7(61,2;75,0)	46,7(36,8;52,9)	50,0(40,9;52,8)	48,2(30,4;61,5)	p2_1.1, p2_1.2, p2_1.3<0,001

Результаты, представленные в таблице 10 показывают, что общее количество АВП было наименьшим в группе курящих, однако без статистически значимой разницы с прекратившими курить. Количество нормальных АВП в группе курящих было наименьшим в сравнении со всеми подгруппами прекративших курить, начиная с первых месяцев отказа от курения. Количество узких АВП статистически значимо снижалось в сравнении с курящими только в 1.3 подгруппе прекративших курить 6 и более лет назад. Процент узких АВП оказался более чувствительным и статистически значимо увеличивался, начиная с 1.1 подгруппы.

Таким образом, приведенные результаты показывают значимое улучшение большинства параметров МЦ: средний диаметр венул, артериол, капилляров, АВК, количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы, распространенность ВСАЭ в центральной зоне и перилимбе, количество нормальных АВП и процент узких АВП среди отказавшихся от курения молодых лиц с ГБ I и II стадий в сравнении с продолжающими курить. Эти позитивные сдвиги происходят, начиная с первых месяцев воздержания от табакокурения.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СМАД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА КУРЕНИЯ

4.1. Особенности СМАД у прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий

Результаты сравнения параметров суточного мониторинга артериального давления среди молодых пациентов с ГБ I и II стадиями и различным статусом курения приводим в таблице 11.

Таблица 11 - Показатели СМАД среди пациентов молодого возраста с ГБ I и II стадиями и различным статусом курения

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=55	Группа 2 (курящие) n=66	Группа 3 (никогда не курившие) n=50	статистическая значимость p (омнибусный тест Краскела-Уоллиса, парный критерий Фишера/ тест Данна)
Ср. САД д.	142,0(127,5;148,5)	141,5(135,5;150,8)	141,0(136,2;152,0)	0,46
Ср. ДАД д.	90,0(79,0;95,0)	88,0(79,0;93,8)	85,0(80,0;91,0)	0,44
индекс времени САД д.	59,0(10,0;84,0)	59,5(33,0;84,8)	54,0(33,5;89,0)	0,49
индекс времени ДАД д.	27,0(7,0;78,0)	42,0(19,5;76,0)	40,0(13,0;68,0)	0,71
Вариабельность САД д.	12,0(10,0;15,0)	12,0(10,0;15,8)	13,0(11,0;15,0)	0,2
Вариабельность ДАД д.	10,0(8,0;12,0)	10,0(9,0;11,0)	9,0(8,0;13,0)	0,94
Ср. САД н.	119,0(109,5;126,0)	121,5(110,0;137,8)	121,0(113,0;131,0)	0,37
Ср. ДАД н.	70,0(62,5;77,5)	70,0(62,0;80,8)	64,0(60,5;71,0)	p12=0,66 p13=0,097 p23=0,04
индекс времени САД н.	32,0(10,0;75,0)	56,0(5,2;84,2)	36,0(9,0;77,0)	0,79
индекс времени ДАД н.	40,0(3,0;78,0)	35,0(3,8;80,0)	6,0(1,0;38,0)	0,2
Вариабельность САД н.	10,0(8,0;14,0)	10,5(8,2;13,0)	9,0(8,0;12,0)	0,76
Вариабельность ДАД н.	10,0(7,0;12,0)	8,0(6,0;10,0)	7,0(6,0;9,0)	p12=0,15 p13=0,007 p23=0,15
профиль ночного САД: 1 : 2 : 3 : 4 %1/%2/%3/%4, (1)диппер, (2)нон-диппер,	28:15:0:12 51%/27%/0%/22%	25:21:2:18 38%/32%/3%/27%	36:8:0:5 73%/16%/0%/10%	p12=0,4 p13=0,118 p23=0,004

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=55	Группа 2 (курящие) n=66	Группа 3 (никогда не курившие) n=50	статистическая значимость р (омнибусный тест Краскела-Уоллиса, парный критерий Фишера/ тест Данна)
(3)найт-пикер, (4)овер-диппер				
профиль ночного ДАД: 1 : 2 : 3 : 4 %1/%2/%3/%4, (1)диппер, (2)нон-диппер, (3)найт-пикер, (4)овер-диппер	31:8:0:16 56%/15%/0%/29%	29:15:0:22 44%/23%/0%/33%	16:8:0:25 33%/16%/0%/51%	0,092

Данные, представленные в таблице 11, показывают, отсутствие статистически значимых различий по большинству анализируемых параметров между группами. Медианы средних значений дневных и ночных САД и ДАД во всех подгруппах были повышены, что говорит о неконтролируемой АГ у обследованных амбулаторных пациентов. Дневные и ночные индексы времени САД и ДАД в подгруппах были повышены в пределах умеренной и высокой гипертонической нагрузки, что также указывает на недостаточный объем медикаментозной терапии АГ в обследуемой когорте пациентов. Среднее ночное ДАД в группе никогда не куривших было статистически значимо меньшим в сравнении с курящими. Во всех группах показатели вариабельности САД и ДАД не выходили за пределы референсных значений. Несмотря на это, ночная вариабельность ДАД была значимо большей в группе прекративших курить в сравнении с никогда не курившими ($p=0,007$). Статистически значимо чаще в группе никогда не куривших выявляли физиологические профили по ночному снижению САД в сравнении с курящими, среди которых в 3% случаев присутствовал наиболее неблагоприятный профиль АД – найт-пикер, отсутствовавший среди прекративших курить, нон-диппер в 32% в сравнении с никогда не курившими (16%) и прекратившими курить (27%) и овер-диппер (27%) в сравнении с никогда не курившими (10%) и прекратившими курить (22%). Профиль ночного снижения ДАД был наиболее благоприятным в группе прекративших курить, среди курящих чаще выявляли недостаточное снижение

ДАД с развитием фенотипа нон-диппер (23%), среди никогда не куривших зафиксировали максимальный процент избыточного ночного снижения ДАД – овер-диппер (51%), однако указанные особенности не достигали степени статистической значимости и носили характер тенденций.

Группа прекративших курить пациентов была неоднородна по давности отказа от курения. Двадцать один пациент отказались от курения 6 и более лет назад. Учитывая данные литературы [93] о том, что для перехода в категорию «некурящих» необходимо прекратить курить в течение 5 и более лет, мы посмотрели распределение фенотипов АД по ночному снижению САД в объединенной подгруппе отказавшихся от курения до 5 лет включительно (1.1.+1.2.) (n=34) и подгруппе, прекративших курить 6 и более лет (1.3.) (n=21). Оказалось, что в подгруппе прекративших курить до 5 лет суточные профили повторяли закономерности курящих, за исключением отсутствия наиболее неблагоприятного фенотипа найт-пикер: соотношение профилей диппер: нон-диппер: найт-пикер: овер-диппер было равным 35,5% : 35,5% : 0 : 29,4%, соответственно, что не отличалось от курящих, у которых соотношение было следующим: 38% : 32% : 3% : 27% ($p>0,05$) и значимо отличалось от никогда не куривших ($p<0,05$). В подгруппе прекративших курить 6 и более лет профиль диппер встречался у 16 человек (76%), нон-диппер – у 3 человек (14%) и овер-диппер – у 2 человек (10%), что полностью совпадало с группой никогда не куривших ($p>0,05$), и имело статистически значимые различия с продолжающими курить ($p<0,05$).

Кроме того, интересным было исследовать с помощью корреляционного анализа влияние курения на параметры СМАД. Для увеличения мощности результатов, анализ был проведен в объединенной группе пациентов, включавшей всех использующих табак в настоящем или прошлом, т.е. среди прекративших и продолжающих курить (n=121). Результаты приводим в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты корреляционного анализа длительности курения с показателями СМАД в объединенном массиве прекративших курить и курящих пациентов (n=121)

Признак	Признак	Корреляционная связь	Статистическая значимость «р»
Длительность курения (годы)	среднее ДАД (н) (мм рт. ст.)	0,2	0,008
	индекс времени ДАД (н)	0,22	0,008
	интенсивность ночного снижения САД (%)	0,25	0,001
	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	-0,23	0,003
	величина утреннего подъема АД (%)	-0,32	0,003

Данные, представленные в таблице 12, показывают статистически значимые слабые положительные корреляционные связи между длительностью курения, оцененной в годах и величинами средних ночных значений ДАД, индекса времени ДАД и интенсивностью снижения САД, отрицательные статистически значимые связи с интенсивностью ночного снижения ДАД и величиной утреннего подъема АД.

Таким образом, полученные результаты подтверждают негативное влияние курения на параметры СМАД и обращают внимание на группу пациентов, прекративших курить от нескольких месяцев до 5 лет в связи с наличием среди них большего процента лиц с недостаточным или избыточным ночным снижением САД. Мы полагаем, что выявленные особенности могут служить аргументом к увеличению кратности диспансерного наблюдения в этой группе пациентов с целью достижения целевых значений АД и необходимость контроля ночных показателей СМАД.

4.2. Результаты корреляционного анализа «стандартных» МЦ-параметров и показателей СМАД

В 3 главе было продемонстрировано позитивное влияние прекращения курения на МЦ в бульбарной конъюнктиве молодых пациентов с ГБ I и II стадий. Интересно проследить, какие «стандартные» МЦ-параметры связаны с показателями СМАД в зависимости от статуса курения. С этой целью был проведен корреляционный анализ в каждой из групп наблюдения. Результаты прекративших курить пациентов приводим в таблице 13

Таблица 13 - Результаты корреляционного анализа «стандартных» МЦ-параметров с показателями СМАД в группе прекративших курить пациентов (n=55)

Признак	Признак	Корреляционная связь	Статистическая значимость «р»
средний диаметр венул (мкм)	среднее САД (д) (мм рт. ст.)	0,31	0,021
	индекс времени САД (д)	0,36	0,008
	индекс времени САД (н)	0,28	0,043
	величина утреннего подъема АД (%)	-0,62	<0,001
средний диаметр артериол (мкм)	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	0,29	0,032
	величина утреннего подъема АД (%)	-0,54	0,005
АВК	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	0,32	0,018
средний диаметр капилляров (мкм)	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	0,37	0,005
	величина утреннего подъема АД (%)	-0,55	0,003
кол-во капилляров на 1 мм ² конъюнктивы (ед/мм ²)	индекс времени ДАД (д)	-0,33	0,028
	среднее ДАД (н) (мм рт. ст.)	-0,29	0,034
	индекс времени ДАД (н)	-0,34	0,021
степень ВСАЭ в артериолах	среднее ДАД (д)	0,27	0,045
	среднее ДАД (н)	0,27	0,045
	индекс времени ДАД (н)	0,3	0,044

Данные, приведенные в таблице 13, показывают наличие положительных умеренной силы статистически значимых корреляционных связей между средним диаметром венул и значениями средних дневных САД ($r=0,31$, $p=0,021$), дневных

($r=0,36$, $p=0,008$) и ночных ($r=0,28$, $p=0,043$) индексов времени САД, и отрицательной заметной силы статистически значимой связи с величиной утреннего подъема АД ($r=-0,61$, $p<0,001$). Значение среднего диаметра артериол статистически значимо связано положительной корреляционной связью с интенсивностью ночного снижения ДАД ($r=0,29$, $p=0,032$) и отрицательной заметной силы статистически значимой связью с величиной утреннего подъема АД ($r=-0,54$, $p=0,005$). Артериоло-венулярный коэффициент показал положительную умеренной силы статистически значимую связь с интенсивностью ночного снижения ДАД ($r=0,32$, $p=0,018$). Средний диаметр капилляров связан положительной умеренной силы статистически значимой связью с интенсивностью ночного снижения ДАД ($r=0,37$, $p=0,005$) и отрицательной статистически значимой заметной силы связью с величиной утреннего подъема по АД ($r=-0,55$, $p=0,003$). Среднее число капилляров связано отрицательными статистически значимыми умеренной силы связями с дневными ($r=-0,33$, $p=0,028$) и ночными ($r=-0,34$, $p=0,021$) индексами времени ДАД и значениями средних ночных ДАД ($r=-0,29$, $p=0,034$). Степень ВСАЭ в артериолах связана положительными статистически значимыми корреляциями с показателями дневных ($r=0,27$, $p=0,045$) и ночных ($r=0,27$, $p=0,045$) значений ДАД и ночными индексами времени ДАД ($r=0,3$, $p=0,044$).

Результаты корреляционного анализа в группе курящих, приведены в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты корреляционного анализа «стандартных» МЦ-параметров с показателями СМАД в группе курящих пациентов ($n=66$)

Признак	Признак	Корреляционная связь	Статистическая значимость «р»
средний диаметр венул (мкм)	среднее ДАД (д) (мм рт. ст.)	0,28	0,025
	индекс времени ДАД (д)	0,31	0,021
АВК	среднее ДАД (д) (мм рт. ст.)	-0,33	0,007
	индекс времени ДАД (д)	-0,3	0,022
	среднее ДАД (н) (мм рт. ст.)	-0,24	0,048
	индекс времени ДАД (н)	-0,31	0,021
кол-во капилляров на 1 мм ² конъюнктивы (ед/мм ²)	индекс времени ДАД (н)	-0,28	0,034

Данные, представленные в таблице 14, показывают наличие статистически значимых положительных корреляционных связей между средним диаметром венул (мкм) и значениями средних дневных показателей ДАД ($r=0,28$, $p=0,025$) и дневных индексов времени ДАД ($r=0,31$, $p=0,021$). Артериоло-венулярный коэффициент продемонстрировал отрицательные статистически значимые умеренной силы связи с дневными значениями средних ДАД ($r=-0,33$, $p=0,007$) и индексами времени ДАД ($r=-0,3$, $p=0,022$) и ночными значениями средних ДАД ($r=-0,24$, $p=0,048$) и индексами времени ДАД ($r=-0,31$, $p=0,21$). Количество капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы связано отрицательной статистически значимой связью с ночными индексами времени ДАД ($r=-0,28$, $p=0,034$).

Результаты корреляционного анализа в группе никогда не куривших, представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты корреляционного анализа «стандартных» МЦ-параметров с показателями СМАД в группе никогда не куривших пациентов ($n=50$)

Признак	Признак	Корреляционная связь	Статистическая значимость «р»
средний диаметр венул (мкм)	вариабельность САД (д)	0,73	<0,001
	вариабельность ДАД (д)	0,57	<0,001
	вариабельность САД (н)	0,36	0,031
	вариабельность ДАД (н)	0,35	0,045
средний диаметр капилляров (мкм)	вариабельность ДАД (д)	0,45	0,004
	интенсивность ночного снижения САД (%)	0,54	<0,001
	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	0,49	<0,001
	величина утреннего подъема АД (%)	0,71	<0,001
кол-во капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы (ед/ мм^2)	среднее САД (д) (мм рт. ст.)	-0,39	0,005
	среднее ДАД (д) (мм рт. ст.)	-0,43	0,002
	индекс времени САД (д)	-0,33	0,018
	индекс времени ДАД (д)	-0,42	0,003
	среднее САД (н) (мм рт. ст.)	-0,4	0,004
	вариабельность САД (н)	-0,43	0,008
	вариабельность ДАД (н)	-0,38	0,027

Результаты в группе никогда не куривших продемонстрировали наибольшее количество статистически значимых корреляционных связей, которые имели большую силу и статистическую значимость в сравнении с двумя другими группами. Эти результаты могут указывать на то, что на параметры МЦ и СМАД в большей степени оказывает влияние сама АГ, курение же вносит некий дополнительный эффект.

Связь с показателями СМАД продемонстрировали те же «стандартные» признаки, что и в группах, прекративших и продолжающих курить. Это средний диаметр венул, который связан положительными корреляционными связями с показателями дневной вариабельности САД ($r=0,73$, $p<0,001$), и ДАД ($r=0,57$, $p<0,001$) и ночной вариабельности САД ($r=0,36$, $p=0,31$) и ДАД ($r=0,35$, $p=0,045$). Средний диаметр капилляров показал статистически значимые положительные корреляционные связи с показателями дневной вариабельности ДАД ($r=0,45$, $p=0,004$), интенсивности ночного снижения САД ($r=0,54$, $p<0,001$) и ДАД ($r=0,49$, $p<0,001$) и величинами утреннего подъема АД ($r=0,71$, $p<0,001$). Количество капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы показали отрицательные статистически значимые корреляционные связи со средними дневными значениями САД ($r=-0,39$, $p=0,005$) и ДАД ($r=-0,43$, $p=0,002$), дневными значениями индексов времени САД ($r=-0,33$, $p=0,018$) и ДАД ($r=-0,42$, $p=0,003$), средними ночными значениями САД ($r=-0,4$, $p=0,004$), значениями ночной вариабельности САД ($r=-0,43$, $p=0,008$) и ДАД ($r=-0,38$, $p=0,027$).

Таким образом, были выявлены множественные корреляционные связи между «стандартными» параметрами МЦ и показателями СМАД, среди которых средний диаметр венул и количество капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы стабильно во всех группах участвовали в выявленных взаимосвязях.

В следующем разделе будут исследованы взаимосвязи «новых» МЦ-параметров введенные нами впервые в анализ МЦ-картины у молодых гипертоников с показателями СМАД.

4.3. Результаты корреляционного анализа «новых» МЦ-параметров и показателей СМАД

В главе 3.2. мы привели результаты анализа введенных нами в этом исследовании «новых» МЦ-параметров в группах с различным статусом курения, которые показали свою дополнительную диагностическую значимость в отношении влияния курения на МЦ и МЦР. Интересным было изучить наличие и структуру корреляционных связей этих «новых» параметров МЦ с данными СМАД в группах наблюдения. Результаты корреляционного анализа «новых» МЦ-параметров с данными СМАД прекративших курить пациентов ($n=55$), приводим в таблице 16.

Таблица 16 - Результаты корреляционного анализа «новых» МЦ-параметров с показателями СМАД среди прекративших курить пациентов молодого возраста с ГБ I и II стадий ($n=55$)

Признак	Признак	Корреляционная связь	Статистическая значимость «р»
процент узких АВП (%)	среднее ДАД (н) (мм рт. ст.)	0,24	0,049
	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	-0,36	0,012

Данные таблицы 16 показывают статистически значимые корреляционные связи: положительную между процентом узких АВП и средними ночными значениями ДАД ($r=0,24$, $p=0,049$) и отрицательную с интенсивностью ночного снижения ДАД ($r=-0,36$, $p=0,012$).

Результаты корреляционного анализа «новых» МЦ-параметров и показателей, характеризующих интенсивность курения среди курящих пациентов, ($n=66$) приводим в таблице 17.

Таблица 17 - Результаты корреляционного анализа «новых» МЦ-параметров с показателями, характеризующими интенсивность курения среди курящих пациентов молодого возраста с ГБ I и II стадий (n=66)

Признак	Признак	Корреляционная связь	Статистическая значимость «р»
количество нормальных АВП	длительность курения (годы)	-0,26	0,036
количество узких АВП	количество выкуриваемых сигарет (шт.)	0,27	0,031

В группе курящих пациентов не было выявлено статистически значимых связей между «новыми» МЦ-параметрами и показателями СМАД. Были выявлены связи с интенсивностью и длительностью курения: отрицательная статистически значимая корреляционная связь показателя «количество нормальных АВП» с длительностью курения ($r=-0,26$, $p=0,036$) и положительная статистически значимая корреляционная связь показателя «количество узких АВП» с количеством выкуриваемых сигарет ($r=0,27$, $p=0,031$).

Результаты корреляционного анализа «новых» параметров МЦ с данными СМАД никогда не куривших пациентов (n=50) приводим в таблице 18.

В группе никогда не куривших пациентов с АГ выявлено максимальное количество корреляционных связей, в которых участвовали все «новые» параметры, введенные нами в анализ МЦ-картины в данном исследовании. Количество АВП и количество нормальных АВП показали статистически значимые отрицательные умеренной силы связи с длительностью АГ ($r=-0,34$, $p=0,016$ и $r=-0,36$, $p=0,01$, соответственно).

Выявлены положительные статистически значимые корреляционные связи между количеством узких АВП и показателями средних дневных ($r=0,28$, $p=0,048$) и ночных САД ($r=0,35$, $p=0,014$), средними ночными значениями ДАД ($r=0,42$, $p=0,004$), ночными индексами времени САД ($r=0,37$, $p=0,008$) и ДАД ($r=0,36$, $p=0,014$), величинами утреннего подъема АД ($r=0,5$, $p=0,034$, средней ЧСС ($r=0,33$, $p=0,027$) и отрицательная статистически значимая корреляционная связь с интенсивностью ночного снижения ДАД ($r=-0,52$, $p<0,001$).

Таблица 18 - Результаты корреляционного анализа «новых» МЦ-параметров с длительностью АГ, показателями СМАД среди никогда не куривших пациентов молодого возраста с ГБ I и II стадий (n=50)

Признак	Признак	Корреляционная связь	Статистическая значимость «р»
количество АВП	длительность АГ (годы)	-0,34	0,016
количество нормальных АВП	длительность АГ (годы)	-0,36	0,01
количество узких АВП	среднее САД (д) (мм рт. ст.)	0,28	0,048
	среднее САД (н) (мм рт. ст.)	0,35	0,014
	среднее ДАД (н) (мм рт. ст.)	0,42	0,004
	индекс времени САД (н)	0,37	0,008
	индекс времени ДАД (н)	0,36	0,014
	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	-0,52	<0,001
	величина утреннего подъема АД (%)	0,5	0,034
	средняя ЧСС (уд/мин)	0,33	0,027
процент узких АВП	среднее САД (д) (мм рт. ст.)	0,28	0,047
	среднее ДАД (д) (мм рт. ст.)	0,33	0,021
	среднее САД (н) (мм рт. ст.)	0,38	0,07
	среднее ДАД (н) (мм рт. ст.)	0,49	<0,001
	индекс времени САД (н)	0,4	0,004
	индекс времени ДАД (н)	0,48	<0,001
	интенсивность ночного снижения ДАД (%)	-0,51	<0,001

Процент узких АВП продемонстрировал положительные статистически значимые корреляционные связи со значениями средних дневных ($r=0,28$, $p=0,047$) и ночных САД ($r=0,38$, $p=0,07$), средних дневных ($r=0,33$, $p=0,021$) и ночных ДАД ($r=0,49$, $p=<0,001$), ночными индексами времени САД ($r=0,5$, $p=0,004$) и ДАД ($r=0,48$, $p=<0,001$) и отрицательную статистически значимую корреляционную связь с интенсивностью ночного снижения ДАД ($r=-0,51$, $p=<0,001$).

Таким образом, среди молодых пациентов с ГБ I и II стадий, курящих в настоящем или прошлом, была показана зависимость некоторых показателей СМАД от длительности курения. С другой стороны, максимальное количество корреляционных связей от умеренной до высокой силы между параметрами МЦ и показателями СМАД было выявлено только в группе никогда не куривших молодых пациентов в сравнении с теми, кто использовал табак в настоящем или

прошлом. Это позволяет сделать вывод о значимом влиянии на параметры МЦ и СМАД самой артериальной гипертензии, в то время как курение в настоящем или прошлом, вносит свои коррективы за счет некоего дополнительного эффекта. Суточный мониторинг АД среди прекративших курить выявил значимо большую вариабельность ночного ДАД в сравнении с никогда не курившими. Профиль ночного снижения САД в группе прекративших курить до 5 лет значимо не отличался от курящих, в то время как в подгруппе отказавшихся от курения 6 и более лет, соотношения суточных профилей по ночному снижению САД полностью совпало с группой никогда не куривших и имело статистически значимы различия с продолжающими курить. Это подчеркивает не только роль отказа от курения как такового, но и важность поддержания стойкой абстиненции в отношении МЦ и показателей СМАД. Считаем рациональным рассматривать прекративших курить до 5 лет, как курящих в отношении показателей СМАД, что по-нашему мнению может потребовать более частого их наблюдения для контроля указанных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы курения при ССЗ сложно переоценить. Доказано, что курение является одним из ведущих, помимо гиперлипидемии и АГ, ФР развития и прогрессирования ССЗ [101, 192, 218, 221, 242, 259, 278]. Наиболее рано реагирует на курение МЦР, поэтому многие исследователи обращают свое внимание на изменение МЦ у курящих пациентов при целом ряде ССЗ, используя для своих целей, например, популярную в последние годы, лазерную доплеровскую флоуметрию, капилляроскопию ногтевого ложа или изучают различные гемореологические параметры крови *in vitro*. В Дальневосточном государственном медицинском университете изучение МЦ с использованием биомикроскопии бульбарной конъюнктивы начато под руководством профессора Б.З. Сиротина с 70-х годов XX века для исследования влияния курения среди молодых лиц и пациентов с ССЗ. В работах И.М. Давидовича и С.Л. Жарского (1982) впервые было продемонстрировано влияние «острого» курения на МЦР молодых лиц без сопутствующих заболеваний [41]. Далее проблема влияния курения на МЦ в сосудах бульбарной конъюнктивы была развита в исследованиях Б.П. Шевцова у больных инфарктом миокарда [27], и продолжена в исследованиях И.К. Явной, которая показала недостаточное действие нитроглицерина у курящих больных с ишемической болезнью сердца, у которых требовалось использовать для достижения клинического эффекта более 1 таблетки препарата в сравнении с некурящими пациентами сопоставимыми по полу, возрасту и имеющимся заболеваниям [134, 136]. При всей важности проблемы курения, закономерным следствием выявления этой пагубной привычки является мотивация к отказу от курения, однако работ, в которых исследовалось бы влияние прекращения курения на параметры МЦР крайне мало. Большинство из них выполнено под руководством профессора Б.З. Сиротина доцентом Н.В. Корнеевой на кафедре факультетской терапии ДВГМУ и инициированы с 2014 года [19, 67, 73, 139]. Сложность изучения влияния прекращения курения на те или иные параметры в человеческом организме

заключается в частых рецидивах, что было показано в работе Н.В. Корнеевой [114], поэтому проспективный дизайн исследования оказался неприменимым. Профессор Борис Залманович Сиротин предложил изменить дизайн исследования, сделав его более логичным: так параметры МЦ основной группы – прекративших курить, решили сопоставлять с двумя контрольными: никогда не курившими и продолжающими курить лицами и пациентами. Таким образом, было реализовано задуманное и получены интересные данные о позитивном влиянии прекращения курения на параметры МЦР и МЦ среди молодых практически здоровых лиц, пациентов среднего возраста с АГ и нестабильными формами ИБС. Позже на основании анализа объединенной базы данных из 267 наблюдений с помощью кластерного анализа [68], стало понятно, что наибольшая польза от прекращения курения реализуется среди пациентов с АГ. Поэтому настоящее исследование было проведено именно среди пациентов с ГБ (n=171), но в отличие от предыдущего, в него включили стабильных амбулаторных пациентов, не нуждавшихся в госпитализации. Особенность включенных пациентов заключалась в небольшой длительности и интенсивности курения и анамнезе АГ. Медианы возраста включенных пациентов колебались от 28 лет (никогда не курившие) до 35 лет – прекратившие курить, медианы ИПЛ, по которому оценивали интенсивность курения, составляли в группе прекративших курить – 3,5, в группе продолжающих курить – 11,0, медианы длительности АГ – от трех лет среди прекративших курить и продолжающих курить до 6,5 лет в группе никогда не куривших без статистической разницы. При таких условиях ЭД, которая развивается при курении, являясь одним из основных механизмов повышения АД и закрепления АГ, может быть обратимой [219], что, так или иначе, отразится на состоянии МЦ. Критериями не включения в исследования были любые заболевания и/или травмы глаз, использование глазных и/или назальных сосудосуживающих спреев, любые заболевания в фазе обострения, онкология любой стадии и локализации, ИБС, СД, аритмии, ХБП 3б и выше стадий, что могло повлиять на результаты БМБК. Еще одна важная особенность настоящей работы в отличие от других, где изучалось влияние курения на

параметры СМАД [170, 206, 208, 247], заключается в исследовании пациентов, которые стойко прекратили курить в течение длительного промежутка времени (от нескольких месяцев до нескольких лет). Учитывая имеющиеся данные по влиянию курения на параметры СМАД [187, 205, 229, 258, 262] можно предполагать некоторые изменения этих параметров и у прекративших курить в сравнении с никогда не курившими и продолжающими курить, однако подобные данные в литературе мы не обнаружили. Тем более отсутствуют сведения о наличии взаимосвязей результатов СМАД с параметрами МЦ, что также изучено нами в данном исследовании.

Первым этапом были проанализированы «стандартные» МЦ-параметры, описанные в классических работах 70-80-годов XX века и используемые в исследованиях после 2000 года крупными учеными, изучающими МЦ прямым методом БМБК: Л.Т. Малой с соавт. (1977), Н.И. Волоском (1980), Т.М. Соболевой (1980), В.И. Козловым (2012) и другими, и применяемые в работах сотрудников кафедры факультетской терапии ДВГМУ – средний диаметр микрососудов, количество капилляров на 1 мм^2 поверхности бульбарной конъюнктивы, параметры, характеризующие сосудистую проницаемость и гемореологию. Последний раз эти «стандартные» признаки претерпевали изменения в 2006 году, когда профессор В.И. Козлов с коллективом соавторов модифицировали применяемую ранее методику (патент РФ №2269288) [61].

Результаты анализа набора «стандартных» МЦ-признаков показали, что МЦ в группе прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий была значимо лучшей: показатель среднего диаметра артериол, капилляров, АВК и число капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы среди прекративших курить были статистически значимо большими в сравнении с продолжающими курить ($p < 0,001$) и не отличались от никогда не куривших. Показатель среднего диаметра венул в группе прекративших курить оказался статистически значимо меньшим в сравнении с курящими ($p < 0,001$) и никогда не курившими ($p = 0,01$), что показывает позитивное влияние отказа от курения. Большой показатель среднего диаметра венул в группе никогда не куривших в сравнении с

прекратившими курить, показывает венозное полнокровие МЦР, однако при расчете АВК, более значимой характеристике МЦ, отражающей тонус микрососудов, значимых различий между прекратившими курить и никогда не курившими не выявлено ($p=0,85$). Обнаруженные закономерности в соотношениях микрососудов в исследуемых группах были похожи на те, которые описаны Н.В. Корнеевой (2020) [70]. Однако в отличие упомянутого исследования 2020 года, проведенного среди госпитализированных нестабильных по АГ пациентов (развитие гипертонического криза, подозрение на манифестацию ССЗ) в настоящей работе были обследованы стабильные, не нуждавшиеся в госпитализации пациенты, и МЦ-параметры, полученные нами сейчас, сохраняя общие закономерности влияния курения и прекращения курения на МЦР, были в среднем больше. Диаметр венул среди пациентов в настоящем исследовании был на 20,3% больше, чем среди пациентов, обследованных в 2020 году, диаметр артериол был на 30,2% больше, чем среди пациентов из предыдущего исследования, диаметр капилляров - на 9% больше и количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы - на 12,5% больше среди пациентов в настоящем исследовании в сравнении с пациентами 2020 года.

Частично эти отличия мы связываем с возрастом включенных в настоящее исследование пациентов, опираясь на имеющиеся литературные данные [31, 129, 235, 254, 281]. В работе доцента Н.В. Корнеевой медиана возраста пациентов с ГБ была от 37 до 42 лет в разных группах в сравнение с настоящим, где медиана возраста по группам составила от 28 до 35 лет. Наибольшее значение, вероятно имеет статус обследованных пациентов. В предыдущее исследование были включены нестабильные пациенты, находившиеся в стационаре для дообследования с целью исключения вторичных форм АГ, в связи с невозможностью достичь амбулаторно контроля над течением АГ, развитием гипертонического криза или подозрением на манифестацию острых форм ИБС, настоящее исследование проведено среди амбулаторных пациентов, не нуждавшихся в госпитализации. Проявления ЭД на уровне МЦ у нестабильных пациентов могут проявляться вазоспазмом и редукцией капиллярного русла из-за

гипоперфузии капилляров – функциональная rareфикация [2, 5, 18, 39, 61, 62, 87, 168, 225, 244], что и было замечено при сопоставлении результатов разных лет. С другой стороны, меньшие модули значений основных МЦ-показателей, зафиксированные в исследовании 2020 года среди нестабильных больных могли быть обусловлены большей активностью симпатической нервной системы у пациентов, как реакция стресса на болезнь [39, 64, 79]. Длительность курения, еще один ключевой фактор, по нашему мнению, который повлиял на результат. Так длительность курения среди прекративших курить гипертоников из исследования 2020 года составляла $18,3 \pm 2,7$ лет в сравнение с пациентами с ГБ из настоящего исследования, где длительность курения была 8,0(4,0;10,0) лет. Наибольшая разница по приросту показателей среднего диаметра артериол в настоящем исследовании в сравнении с исследованием 2020 года указывает на тот факт, что меньшая длительность курения вызывает меньший негативный эффект что в свою очередь, может быть, одним из мотивирующих факторов более раннего отказа от курения.

Показатели, характеризующие сосудистую проницаемость и ангиоархитектонику, не показали статистически значимых различий в группах и не зависели от статуса курения. Параметры гемореологии, оцененные нами двумя способами: полуколичественными и количественным с определением распространенности ВСАЭ в четырех зонах бульбарной конъюнктивы показали наилучший результат среди никогда не куривших пациентов, наихудший – среди курящих и продолжающих курить. Группа прекративших курить имела по целому ряду параметров статистически значимые позитивные отличия от курящих, например, по степени ВСАЭ в капиллярах, распространенности ее в зонах угла глаза, центральной и перилимбальной областях. По степени ВСАЭ в венах и артериолах, распространенности ВСАЭ в переходной зоне бульбарной конъюнктивы и количеству зон конъюнктивы с выявленной агрегацией, наличия стаза в венах и капиллярах, значения прекративших курить были лучшими в сравнении с продолжающими курить, однако они не достигали статистической значимости, что мы связываем с последствиями курения.

Продолжающийся поиск новых методов объективизации патологических процессов на уровне МЦ и методологических подходов к расшифровке полученных данных продолжает оставаться актуальной проблемой, о чем свидетельствуют публикации последних лет [113, 121, 131, 143, 191]. В настоящем исследовании были введены «новые» признаки для анализа БМБК-данных с целью более точной характеристики происходящих на уровне МЦ изменений, обусловленных влиянием не только курения, но и повышенного АД.

Одним из ключевых патогенетических механизмов повышения АД при ГБ является рост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [112, 147, 252, 270], который происходит за счет сужения артериол. На бульбарной конъюнктиве хорошо визуализируются все виды микрососудов, в том числе и артериолы. АВК – отношение среднего диаметра артериолы к венуле наиболее наглядно показывает рост ОПСС в сосудах МЦ конъюнктивы. В норме величина АВК составляет от 0,4 до 0,6-0,62 [144]. В настоящем исследовании величина АВК в среднем по группе некурящих и прекративших курить соответствовала норме, не отражая реакцию резистивных сосудов бульбарной конъюнктивы при ГБ, что согласуется с данными специалистов НМИЦ ТПМ Минздрава, изучающими МЦ при АГ разными способами, в том числе используя ЛДФ, о том, что при ГБ низкого и умеренного рисков, отсутствует повышение констрикторной и уменьшение дилаторной активности резистивных звеньев МЦ кожи [147]. По нашим данным, лишь при курении АВК статистически значимо снижается, что демонстрирует дополнительное негативное влияние курения на микрососуды бульбарной конъюнктивы. Однако, расшифровывая первичные БМБК-данные, нами было замечено, что артериоло-венулярные пары (АВП) ведут себя по-разному у каждого пациента в разных зонах латерального отдела конъюнктивы, который подвергался исследованию: часть АВП демонстрировали нормальный АВК, часть уменьшенный. Такая неоднородность замечена нами у всех пациентов независимо от статуса курения. Кроме того, разные пациенты демонстрировали и разное количество АВП. Эти новые данные требовали объективизации и поиска возможных закономерностей, поэтому в анализ БМБК-картины были добавлены

«новые» параметры: общее количество АВП, количество нормальных и узких АВП и процент узких АВП. Для этого на всей поверхности латерального участка бульбарной конъюнктивы производился подсчет каждой АВП.

Анализ «новых» признаков показал отсутствие статистически значимых различий по общему количеству АВП между группами ($p=0,29$). Среди прекративших курить количество нормальных АВП (15,0 (9,5;19,0) шт.) было статистически значимо большим в сравнении с курящими (8,5 (5,0;11,0) шт., $p<0,001$) и не отличалось от никогда не куривших (14,0 (10,0;18,0) шт., $p=0,56$), а количество узких АВП было статистически значимо меньшим (10,0(9,0;17,0) шт.) в сравнении с курящими (18,0(12,0;21,0) шт., $p=0,007$) и не отличалось от некурящих (13,0(9,5;19,0) шт., $p=0,61$). Выявленные закономерности на уровне МЦР еще раз демонстрируют пользу отказа от курения в молодом возрасте при ГБ I и II стадий. Имеются исследования, где описана стадийность изменения диаметров резистивных сосудов от функциональных до структурных при АГ как долгосрочный процесс приспособления к повышенному АД [107, 268], возможно в данном случае изменения, обнаруженные в группе курящих лиц с ГБ являются функциональными, которые после прекращения курения восстанавливаются до показателя некурящих.

Наиболее интересный на наш взгляд параметр, позволивший объективизировать патологический процесс на уровне МЦР у пациентов с ГБ I и II стадий – это процент узких АВП. Результаты показали, что во всех группах встречались сосудистые пары с соотношением артериолы к венуле менее 0,4. В группе никогда не куривших пациентов с ГБ этот показатель составил 52,4(40,8;59,0) %, т.е. наряду с нормальными АВП у некурящих пациентов с ГБ обнаружены узкие АВП, что может влиять на рост ОПСС – один из основных патогенетических механизмов АГ, однако почти половина АВП были нормальными, поэтому показатель АВК, который обычно оценивается по 1-2 сосудистым парам, в подгруппе никогда не куривших пациентов, соответствовал норме. Наши данные согласуются с результатами исследований, выполненных с использованием популярного в последние годы неинвазивного исследования

сосудов глаз – биомикроскопии сосудов сетчатки с компьютерной калиброметрией [131]. В отличие от БМБК этот метод позволяет изучать параметры центральных артерии и вены сетчатки и шести их крупных ветвей, лежащих в пределах от 1 до 1,5 PD от диска зрительного нерва [130]. Параметр AVR - артериовенозное соотношение - при калиброметрии сосудов сетчатки, является аналогом АВК при использовании БМБК, продемонстрировал среди лиц 55-84 года аналогичные высоко статистически значимые закономерности при АГ [161], выявляемые нами среди пациентов молодого возраста [66, 68]. Однако, при калиброметрии сосудов сетчатки показатель AVR (аналог АВК) имеет другие нормативные характеристики: 0,67 и меньше уже свидетельствует о генерализованном сужении сосудов сетчатки [131], тогда как при БМБК норма АВК находится в пределах выше 0,4 [60]. Несмотря на это разные методы дают объективную картину о патологических процессах на уровне МЦ при ГБ среди некурящих лиц. К сожалению, исследования на сопоставимой по возрасту когорте пациентов с ГБ методом калиброметрии пока отсутствуют. Среди курящих пациентов процент узких АВП преобладал (66,7(61,2;75,0) %), что отражает дополнительное негативное влияние курения на диаметр исследуемых сосудов, поэтому показатель АВК в подгруппе курящих был ниже нормы, что также находит отражение в исследованиях сосудов сетчатки [59]. Среди прекративших курить процент узких АВП (48,6(37,6;55,8) %) статистически значимо не отличался от никогда не куривших и показатель АВК в целом в подгруппе соответствовал норме, что может указывать на позитивные последствия отказа от курения на уровне МЦ. Наши результаты согласуются с данными целого ряда авторов, описывающих изменение МЦ при АГ разными методами, в том числе используя калиброметрию сосудов сетчатки, и усугубление этих изменений под влиянием курения [130, 144, 163], данные, полученные среди прекративших курить, являются новыми. С другой стороны, при использовании ЛДФ, оценивающей поток крови через определенный (наиболее вероятный согласно исследовательской гипотезе) вид микрососудов, нет технической возможности зафиксировать и оценить параметры, которые удалось обнаружить нам, о

неравномерном вовлечении МЦ в патологический процесс при ГБ. Результаты известных исследований с использованием ЛДФ, демонстрируют отсутствие при ГБ с низким и умеренным риском изменений на уровне МЦ, указывая на первоначальные изменения при ГБ на уровне крупных сосудов в виде увеличения артериальной жесткости [105, 147], наши данные, дополняют имеющиеся сведения о структурных изменениях в молодом возрасте при ГБ I и II стадий на уровне МЦ.

Таким образом, введенные нами в данном исследовании «новые» признаки: количество нормальных АВП, количество и процент узких АВП, показали свою объективность в отношении влияния курения и прекращения курения на МЦР и диагностическую значимость изменения МЦР при ГБ. Далее для выявления МЦ-параметров связанных с показателями СМАД был проведен корреляционный анализ, в который включили и «новые» признаки.

Пациенты основной группы – прекратившие курить – имели различную длительность воздержания от табакокурения. Средние параметры, оцененные в общем по группе: средний диаметр артериол, капилляров, АВК, количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы, показали статистически значимый прирост, а средний диаметр венул, выраженность общей отежности конъюнктивы и нарушения ангиоархитектоники, распространенность ВСАЭ в зоне угла глаза, центральной и перилимбальной областях, показали значимое уменьшение в сравнении с курящими. Было интересно проследить, на какой срок воздержания от курения различия изучаемых параметров прекративших курить с группой курящих становились статистически значимыми. С этой целью группу прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от давности отказа от курения разделили на 3 подгруппы: 1.1. подгруппа (n=16) – прекратили курить от 1 мес. до 1 года включительно (медиана возраста: 29,0(25,0;35,3) лет), 1.2. подгруппа (n=18) – прекратили курить от 2 до 5 лет (медиана возраста: 30,0(25,0;38,0) лет), 1.3. подгруппа (n=21) – от 6 лет и больше (медиана возраста: 37,0(34,0;42,0) лет). Параметры прекративших курить сопоставляли с продолжающими курить пациентами (n=66).

Отличия с высокими степенями статистической значимости ($p < 0,001$) были получены уже в первой подгруппе, прекративших курить в течение первых месяцев до одного года. Мы наблюдали прирост среднего диаметра резистивных сосудов – артериол: 24,0(23,2;24,9) мкм в 1.1. подгруппе прекративших курить против 13,3(11,7;15,3) мкм в группе продолжающих курить, показателя АВК: 0,71(0,68;0,72) в подгруппе 1.1. прекративших курить против 0,32(0,28;0,36) в группе курящих. Средний диаметр капилляров и их количество на 1 мм² поверхности конъюнктивы также оказались значимо большими в 1.1. подгруппе (11,8(11,5;12,5) мкм и 8,7(7,7;9,5) ед/мм²) в сравнении с продолжающими курить (8,9(7,8;10,1) мкм, и 5,3(4,1;6,6) ед/мм²). Средний диаметр венул в группе курящих был 43,1(37,0;45,9) мкм и значимо снизился в 1.1. подгруппе 33,5(31,7;36,6) мкм, отказавшихся от курения в течение первого года, что указывает на улучшение микрогемодикуляции и уменьшение венозного застоя в МЦР, что согласуется с данными литературы [52, 145, 228]. Диаметр артериол и, соответственно, показатель АВК напрямую зависят от сохранности сосудодвигательной функции эндотелия [100], мы полагаем, что статистически значимый прирост этих показателей свидетельствует об возможном уменьшении ЭД, вызванной курением.

Еще один важный момент касается динамики количества капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы. Этот признак, как и другие, показал статистически значимый прирост уже в 1.1. подгруппе (8,7(7,7;9,5) ед/мм²) в сравнении с курящими, но с увеличением длительности воздержания от табакокурения наблюдался прирост количества капилляров до 9,3(6,8;10,8) ед/мм². Капиллярная редификация на сегодняшний день является одним из значимых доказанных факторов, участвующих в повышении АД [61, 87, 189, 225, 275]. Обратное ее развитие указывает на функциональную редификацию, которую мы выявили среди курящих лиц, что может быть связано с недавним анамнезом АГ и небольшой длительностью курения. Знания о возможности обратного развития разрежения капиллярной сети после отказа от курения и увеличении количества капилляров по мере сохранения воздержания от табакокурения,

должны стимулировать практических врачей к инициации и стойкого прекращения курения среди пациентов. Нам же этот аспект интересен при выяснении особенностей параметров СМАД в 1.3. подгруппе пациентов, что будет обсуждено далее. В упомянутом ранее исследовании 2020 года Н.В. Корнеевой среди пациентов с АГ более старшего возраста патологические изменения на уровне МЦ уменьшались в подгруппе с давностью воздержания от табакокурения 2 года, в то время как среди молодых лиц без АГ, параметры МЦ восстанавливались в течение первого года. Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что в молодом возрасте при небольшой длительности курения и АГ происходит быстрое обратное развитие измененных курением параметров МЦ.

Динамика ВСАЭ в зависимости от давности отказа от курения показала значимое улучшение гемореологии в 1.1. подгруппе, прекративших курить до 1 года, наилучшие показатели в подгруппе 1.2., прекративших курить от 2 до 5 лет и нарастание выраженности ВСАЭ в 1.3. подгруппе, прекративших курить 6 лет и более до уровня продолжающих курить. От части эту динамику мы объясняем возрастом [212], влиянием основного заболевания [211], и нарастающими, в связи с этим проявлениями ЭД в 1.3. подгруппе. С другой стороны, мы понимаем, что выявленные изменения ВСАЭ в 1.3. подгруппе могли быть связаны с состояниями и заболеваниями, которые не были нами учтены среди этих пациентов. Полученные сведения по улучшению показателей микрогемореологии у отказавшихся от курения пациентов, говорят о преимуществах отказа от курения в период, когда ЭД является относительно легкой и еще обратимой [219]: при небольшом сроке курения, длительности сопутствующих заболеваний и вариантах отказа от курения без использования электронных сигарет, что как раз имелось в нашем исследовании. Получив эти новые сведения о состоянии микрогемореологии в группе прекративших курить 6 и более лет назад, становится понятным, что эти пациенты с одной стороны требуют не меньшего внимания при диспансерном наблюдении, чем продолжающие курить, а с другой — подлежат всестороннему дообследованию для выяснения наличия

дополнительных заболеваний, способных влиять на микрогемореологические параметры. Следует отметить, что в клинических рекомендациях по АГ у взрослых [8] частота осмотров в рамках диспансерного наблюдения при контролируемой АГ определена для I стадии ГБ не менее 1 раза в год, при II стадии – не менее двух, при этом статус курения не учитывается. Наши результаты показывают, что для прекративших и продолжающих курить рационально определить более частые визиты по диспансерному наблюдению.

Следующим этапом изучили параметры СМАД в группе прекративших курить в сравнении с некурящими и продолжающими курить. Особенность изучения параметров СМАД состояла в том, что мы не корректировали получаемую терапию и/или курительное поведение, а лишь провели срез данных у молодых пациентов.

При анализе анамнеза оказалось, что прописанную терапию принимали не все пациенты: среди курящих приверженных к лечению было больше – 76%, среди прекративших курить – 62%, наименьшее число получающих терапию было среди никогда не куривших пациентов – 58%. Эти данные согласуются с результатами крупных Российских исследований, которые показывают, что лишь 73,6% пациентов с ГБ принимают прописанную терапию [116]. Контролировали АД еще меньшее количество: от 38% среди курящих, 36% среди прекративших курить и только 28% среди никогда не куривших ($p=0,52$). Эти данные также согласуются с результатами российских эпидемиологических исследований, где было показано, что целевых значений АД достигают от 10 до 17,2% пациентов [12, 58], а 49,6% пациентов с АГ достигают снижения цифр АД лишь до уровня 1-й степени АГ [119, 166]. Еще одним значимым ФР наряду с курением и АГ является гипер- и дислипидемия. В группах, прекративших и продолжающих курить средние показатели общего холестерина выходили за пределы целевых значений: 5,2(4,8;6,5) ммоль/л для прекративших курить и 5,1(4,1;5,8) ммоль/л для курящих, при этом ЛПНП во всех группах были выше 3 ммоль/л, что указывает на необходимость расчета для них риска сердечно-сосудистых осложнений и назначения липид-снижающей терапии.

Результаты анализа СМАД в группах наблюдения показали, что средние дневные и ночные значения САД и ДАД были повышены во всех группах без статистически значимой разницы, что указывает на недостаточный контроль амбулаторного АД и в том числе связано с низкой приверженностью к терапии, о чем было сказано выше. Дневные и ночные индексы времени САД и ДАД также были повышены, что указывает на низкую приверженность к назначенной терапии и не достижения в связи с этим целевых значений АД. Повышенные показатели дневной и ночной вариабельности САД и ДАД по данным ряда исследователей положительно коррелируют со смертностью от мозговых инсультов [202], в нашем исследовании во всех группах эти показатели не выходили за пределы референсных значений. Несмотря на это, ночная вариабельность ДАД была значимо большей в группе прекративших курить в сравнении с никогда не курившими. Эта интересная особенность, на которую следует обратить внимание, учитывая результаты недавно опубликованного исследования, подтвердившие значимое влияние вариабельности САД на риск развития деменции даже несмотря на строгий контроль уровня АД [269]. В отношении вариабельности ДАД таких данных получено не было, что требует продолженного наблюдения этих пациентов с использованием СМАД для контроля этого показателя для оценки дальнейшей клинической ситуации. Статистически значимо чаще в группе никогда не куривших выявляли физиологический профиль – диппер (73%) по ночному снижению САД в сравнении с курящими (38%, $p=0,004$). В группе курящих в 3% случаев присутствовал наиболее неблагоприятный профиль АД – найт-пикер, отсутствовавший среди никогда не куривших и прекративших курить. Профили нон-диппер и овер-диппер в группе курящих выявляли, соответственно в 32% и 27% в сравнении с никогда не курившими, среди которых нон-диппер и овер-диппер встречались значимо реже - 16% и 10%, соответственно ($p=0,004$), и в 27% и 22% соответственно в группе прекративших курить. Полученные результаты о негативном влиянии курения на параметры СМАД совпадают с имеющимися литературными данными, приведенными в обзоре [64]. Недостаточное ночное

снижение АД в группе курящих и дополнительная нагрузка давлением среди них неизбежно привела к поражению органов-мишеней, что отразилось на более частом выявлении II стадии ГБ в группе курящих (64%) против 22% среди прекративших курить. Наши данные подтвердили негативное влияние курения на суточный профиль АД, показанные многими исследователями [149, 170]. Необходимо понимать, что не только недостаточное снижение АД (профили нон-диппер и найт-пикер) опасно в виду повышенной нагрузки на органы-мишени [24, 149, 201], но и чрезмерное снижение (овер-диппер), приводящее к ночной гипоперфузии органов и прежде всего головного мозга, что ассоциировано с ранней деменцией ишемического генеза [4, 98]. Распределение суточных профилей АД в группе прекративших курить, с более частым выявлением нефизиологических профилей в сравнении с никогда не курившими – 27% нон-диппер и 22,% овер-диппер, против 16% и 10%, соответственно в группе некурящих свидетельствуют об остаточном бремени курения. Поданным Напалкова Д.А. (2019) [93] пациентам для перехода из категории «курящий» в категорию «некурящий» требуется стойкое воздержание от курения не менее 5 лет, в нашем исследовании сроки абстиненции были различными от нескольких месяцев до 6 и более лет. Поэтому было решено посмотреть процентное соотношение фенотипов АД по ночному снижению САД в объединенной подгруппе прекративших курить до 5 лет включительно и подгруппе, отказавшихся от курения 6 и более лет назад. Результаты показали полное совпадение данных в подгруппе прекративших курить 6 и более лет (1.3.) и никогда не куривших: профиль диппер выявляли в 76% и 73% соответственно среди пациентов 1.3. подгруппы и не курящих, нон-диппер – в 14% и 16% соответственно среди 1.3. подгруппы и никогда не куривших и профиль овер-диппер – в 10% в обеих группах ($p>0,05$). Полученные сведения о показателях СМАД в группе прекративших курить до 5 лет позволяют задуматься о необходимости более частых визитов по диспансерному наблюдению, чем обозначено в клинических рекомендациях, этих пациентов с целью контроля АД [7,8]. Знания об особенностях суточного профиля АД среди отказавшихся от

курения до 5 лет, по нашему мнению, позволяют расширить показания к СМАД с целью определения фенотипа ночного снижения АД и осуществления контроля целевых уровней АД с учетом данных ночных показателей. На сегодняшний день в действующем стандарте медицинской помощи взрослым при АГ [117] усредненный показатель частоты предоставления СМАД определен 0,055 с кратностью применения 1 и не зависит от статуса курения. Результаты нашей работы показывают необходимость дифференцированного подхода к диспансерному наблюдению за пациентами с ГБ с разным статусом курения, а также позволяют предполагать необходимость пересмотра имеющихся показателей и рациональном увеличении их кратности в отношении прекративших курить до 5 лет молодых пациентов, имеющих ГБ I и II стадий. Еще один важный, на наш взгляд вывод на основании полученных МЦ и СМАД данных, в группе прекративших курить, о том, что параметры МЦ после отказа от курения восстанавливаются быстрее (с первых месяцев прекращения курения), чем показатели СМАД, для которых требуется период 6 и более лет.

Далее был проведен корреляционный анализ в объединенной совокупности пациентов, которые использовали в настоящий или прошлый табак ($n=121$) с целью определения параметров СМАД, чувствительных к курению. Статистически значимо параметры СМАД были связаны только с длительностью курения. Так продолжительность курения положительно связана со средним ночным значением ДАД и ночным индексом времени ДАД и отрицательно – с интенсивностью ночного снижения ДАД и величиной утреннего подъема АД. Эти данные подтверждают негативное влияние курения на параметры СМАД и согласуются с работами, где недостаточное ночное снижение АД являлось установленным предиктором сердечно-сосудистых событий [223] и согласуются с недавно опубликованными результатами, где каждый дополнительный год курения приводил к увеличению АД на 0,325 мм рт. ст. [264]. С другой стороны наши результаты показали особенность влияния курения на параметры СМАД, в отличие от данных японских исследователей, которые показали, что среди курящих дневные значения АД были значимо большими в сравнении с

некурящими, но по величине ночных значений – статистически значимых различий получено не было [174, 208], наши же данные показывают значимую связь курения с ночными показателями ДАД.

Далее с целью выяснения связи МЦ-параметров с показателями СМАД в каждой из групп наблюдения был проведен корреляционный анализ. Показатели среднего диаметра венул и количества капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы продемонстрировали статистически значимые корреляционные связи с показателями СМАД во всех группах наблюдения. Средний диаметр венул в основном был связан положительными связями со средними дневными и ночными значениями САД и ДАД, индексами времени САД и ДАД и их ночной и дневной вариабельностью. Увеличение среднего диаметра венул при АГ известно и подтверждено рядом исследователей [61, 87], связывающих это с изменением конъюнктивальной МЦ при АГ по спастико-атоническому типу и демонстрирующим увеличение ОППС [61]. Более новые данные указывают на существование у порядка 55% пациентов с АГ нарушений венозного оттока от головного мозга [90], которые могут влиять на получаемую при БМБК картину. Разрежение капиллярной сети (рарефикация) в нашем исследовании продемонстрировало отрицательные связи с параметрами, отражающими уровень дневного и ночного САД и ДАД и длительность этого повышения, подтвердив имеющиеся исследования, в которых продемонстрирована похожая связь [189]. Выявленные корреляционные связи АВК с показателями СМАД среди курящих и прекративших курить являются логичными и демонстрируют вклад повышенного ОПСС в увеличение значений АД и негативную роль использования сигарет в настоящем или прошлом.

Средний диаметр капилляров впервые продемонстрировал статистически значимые связи в группах, прекративших курить и никогда не кутивших. Среди никогда не кутивших пациентов были получены положительные связи с интенсивностью ночного снижения САД и ДАД и как следствие ночной вариабельностью ДАД и величиной утреннего подъема АД. При достаточном диаметре капилляров, снижение ночного АД может быть объяснено их

функционированием и возможностью дополнительного депонирования в них крови. Соответственно при высокой интенсивности ночного снижения САД, в утренние часы у никогда не куривших САД повышалось сильнее, чем среди тех, кто использовал табак, что было отражено в выявленной высокой корреляционной связи ($r=0,71$, $p<0,001$). В группе прекративших курить средний диаметр капилляров был связан положительной связью с интенсивностью ночного снижения ДАД и отрицательной – с величиной утреннего подъема АД. В данном случае отрицательная связь может быть объяснена отсутствием сильного ночного снижения САД, что было показано ранее – профиль нон-диппер по САД выявлялся в 27% случаев среди прекративших курить, что не требовало интенсивного утреннего подъема. Похожие корреляции были выявлены в группе прекративших курить для показателя средний диаметр артериол и идентичных, описанным выше, параметров СМАД, что может быть объяснено схожими механизмами.

Интересная, новая для нас связь была выявлена в группе прекративших курить между степенью ВСАЭ в артериолах и средними дневными и ночными ДАД и ночным индексом времени ДАД. Попытаться объяснить выявленные связи можно с позиции ЭД при АГ, показанной целым рядом авторов [39, 82] проявляющейся, в том числе нарушением микрогемореологии [111].

«Новые» МЦ-признаки, введенные нами в анализ МЦ-картины также показали множественные статистически значимые корреляционные связи не только с параметрами СМАД, но и с длительностью курения и АГ, что является новым, и свидетельствует о корректном выборе «новых» МЦ-параметров для исследования МЦР. Субанализ корреляционных зависимостей в подгруппах с разным статусом курения показал наибольшее количество корреляционных связей среди никогда не куривших с высокими степенями статистической значимости и силой корреляций. Более значимые «новые» МЦ-признаки, которые показали наибольшее количество корреляций с параметрами СМАД – это количество узких АВП и процент узких АВП. Они продемонстрировали общеизвестные представления о патогенезе АГ, реализующиеся на уровне МЦ,

связанные с ЭД [5, 39, 51] и ростом ОПСС [16]. Среди прекративших курить выявлены всего две положительные статистически значимые корреляционные связи: положительная между показателем «процент узких АВП» и средним ночным ДАД и отрицательная с интенсивностью ночного снижения ДАД, что является логичным и объясняет значительный процент выявления профиля овердиппер среди прекративших курить. В группе продолжающих курить не выявлены корреляции «новых» МЦ признаков с параметрами СМАД, вероятно, на отсутствие таких связей мог повлиять процесс курения, т.к. известно, что выкуривание одной сигареты через 1 минуту повышает САД до 25 мм рт. ст., а ДАД до 18 мм рт. ст., которое сохраняется на протяжении 15 минут [109, 140, 173]. В нашем исследовании курящим пациентам мы не запрещали курить, использование сигарет во время суточного мониторинга АД могло приводить к подъемам АД, что повлияло на результат, однако, подобный анализ с фиксацией в дневниках СМАД эпизодов курения, нами не проводился. Наибольшее количество корреляционных связей «новых» признаков с показателями СМАД выявлено в группе никогда не куривших. Все они являются логичными и укладываются в современные представления о роли повышенного ОПСС в патогенезе ГБ.

Подводя итог, стоит отметить, что результаты исследования подтвердили неблагоприятное влияние курения на МЦ бульбарной конъюнктивы и показатели СМАД в молодом возрасте. В группе прекративших курить пациентов с ГБ I и II стадий параметры МЦ соответствовали некурящим, что демонстрирует безусловную пользу отказа от курения, которая в молодом возрасте проявляется на уровне МЦ уже с первых месяцев воздержания от табакокурения. Параметры СМАД в общей группе прекративших курить не имели статистически значимых различий в сравнении с продолжающими курить, что связано с последствиями курения, учитывая неоднородность этой группы по срокам воздержания от табакокурения. Среди прекративших курить 6 и более лет назад суточные профили по ночному снижению САД были сопоставимы с никогда не курившими, что согласуется с критериями, определенными эпидемиологическими исследованиями о переходе курящего человека в статус некурящего спустя 5 и

более лет. Таким образом, было продемонстрировано более быстрое восстановление МЦ в сравнении с параметрами СМАД в молодом возрасте у пациентов с ГБ I и II стадий. Знание выявленных особенностей ночного снижения АД в группе прекративших курить пациентов обосновывает более частое диспансерное наблюдение, чем определено клиническими рекомендациями и расширяет показания для увеличения кратности назначения СМАД.

ВЫВОДЫ

1. У прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий «стандартные» показатели МЦ: средний диаметр артериол, капилляров, АВК и количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы статистически значимо больше, а средний диаметр венул статистически значимо меньше в сравнении с продолжающими курить. С группой никогда не куривших значимых различий не выявлено, что подтверждает позитивное влияние отказа от курения на состояние МЦ в молодом возрасте при ГБ I и II стадий.

2. «Новые» МЦ-параметры: общее количество АВП, количество нормальных и узких АВП и процент узких АВП, показали диагностическую значимость в отношении негативного влияния курения и позитивного влияния отказа от курения на состояние МЦР бульбарной конъюнктивы при ГБ.

3. У прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий в сравнении с продолжающими курить статистически значимые положительные изменения на уровне МЦР с начинают появляться с первых месяцев отказа от курения. С увеличением длительности периода воздержания от табакокурения в МЦР бульбарной конъюнктивы увеличивается количество капилляров. Уменьшение внутрисосудистой агрегации эритроцитов возникает в группе прекративших курить от нескольких месяцев до года, сохраняется - от двух до пяти лет и вновь возрастает до уровня курящих через 6 и более лет.

4. В группе прекративших курить молодых пациентов с ГБ I и II стадий в сравнении с никогда не курившими выявлена повышенная вариабельность ночного ДАД ($p=0,007$). По профилю ночного снижения САД между прекратившими курить, курящими и никогда не курившими не получено статистически значимых различий. В подгруппе отказавшихся от курения 6 и более лет назад профили ночного снижения САД полностью совпадали с группой некурящих ($p>0,05$) и были статистически значимо лучшими в сравнении с продолжающими курить ($p<0,05$).

5. Параметры МЦ: средний диаметр венул и количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы связаны статистически значимыми связями с показателями СМАД во всех группах. Средний диаметр венул связан положительными корреляционными связями с показателями средних дневных значений САД и ДАД, дневными и ночными индексами времени САД и ДАД, дневной и ночной вариабельностью САД и ДАД, отрицательной – с величиной утреннего подъема АД. Количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы связано отрицательными корреляционными связями со средними дневными и ночными значениями САД и ДАД, дневными и ночными индексами времени САД и ДАД, показателями ночной вариабельности САД и ДАД. Среди прекративших курить выявлены дополнительные МЦ-параметры, имеющие связь с показателями СМАД. Средний диаметр артериол и капилляров связаны положительными корреляционными связями с интенсивностью ночного снижения ДАД, отрицательными – с величиной утреннего подъема АД. Показатель АВК связан положительной корреляционной связью с интенсивностью ночного снижения ДАД, степень ВСАЭ в артериолах связана положительными связями со средними дневными и ночными значениями ДАД и ночными индексом времени ДАД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В молодом возрасте при ГБ I и II стадий прекращение курения способствует быстрому восстановлению параметров МЦР и МЦ, поэтому практические врачи должны активно выявлять курение среди этих пациентов, рекомендовать отказ и способствовать стойкому воздержанию от табакокурения.

2. Молодым пациентам с ГБ I и II стадий полезно проводить исследование МЦ для оценки особенностей поражения данного русла, с учетом выявленных в нем специфических изменений у этих пациентов.

3. У молодых пациентов с ГБ I и II стадий, отказавшихся от курения 5 лет и менее, целесообразно рассмотреть вопрос об увеличении кратности визитов по диспансерному наблюдению по АГ: более 1 раза в год для I стадии и более 2 раз в год для II стадии с целью контроля воздержания от табакокурения, приверженности к терапии и достижения целевых уровней АД.

4. У молодых пациентов с ГБ I и II стадий, прекративших курить 5 лет и менее, рационально оценивать степень ночного снижения САД исходно: до начала терапии или при взятии пациента под наблюдение. В случае выявления суточного профиля АД с недостаточным или избыточным ночным снижением САД, целесообразно повторно проводить и оценивать СМАД для контроля этих показателей на фоне терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК – артериоло-венулярный коэффициент
АВП – артериоло-венулярные пары
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БМБК – биомикроскопия бульбарной конъюнктивы
ВСАЭ – внутрисосудистая агрегация эритроцитов
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезни сердца
ИВ – индекс времени
КСНЛ – капилляроскопия ногтевого ложа
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
МЦ / МЦР – микроциркуляция / микроциркуляторное русло
ПАД / ПД – пульсовое артериальное давление
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточный мониторинг артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФР – фактор риска
ФфВ – фактор Фон Виллебранда
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭД – эндотелиальная дисфункция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, С.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией / С.Г. Абрамович, А.В. Машанская // БМЖ. - 2010. - №1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lazernaya-dopplerovskaya-floumetriya-v-otsenke-mikrotsirkulyatsii-u-zdorovyh-lyudey-i-bolnyh-arterialnoy-gipertoniey> (дата обращения: 11.08.2025).
2. Абрамович, С.Г. Особенности микроциркуляции и сосудистой реактивности у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца / С.Г. Абрамович // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 23-5.
3. Андреева, Е.А. Интенсивность и длительность курения: факторы риска и гендерные особенности (по результатам международного исследования РЕСПЕКТ) / Е.А. Андреева, М.А. Похазникова, О.Ю. Кузнецова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 45-52.
4. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения у пациентов пожилого и старческого возраста: основные подходы к ведению больных / О.Д. Остроумова, С.С. Телкова, К.К. Дзамихов и др. // Фарматека. - 2024. - Т. 31, № 1. - С. 52-61.
5. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний / М.М. Зиганшина, А.Р. Зиганшин, Е.О. Халтурина, И.И. Баранов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 9. – С. 3316.
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и др. - 2020. - 136 с. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rek_AG_2020_unlocked.pdf (дата обращения: 11.08.2025).
7. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и др. // Российский

кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786.

8. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и др. // Российский кардиологический журнал. - 2024. - Т. 29, № 9. - С. 6117.

9. Артериальная гипертензия: проблемы поликлинической практики / Н.В. Корнеева, Е.С. Гаврилов, А.Л. Югай и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 3. – С. 6-12.

10. Артериальная гипертензия: учебное пособие ; под ред. Е.В. Резник, В.В. Лялиной. — Москва: РУ-САЙНС, 2024 - 442 с.

11. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8S. – С. 3785.

12. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.

13. Арутюнов, Г.П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как формировать стандарт на завтра / Г.П. Арутюнов // Сердце - 2003. - Т. 4, № 4. - С. 176.

14. Больные с артериальной гипертензией в практике госпитального медицинского центра: сравнительная характеристика групп пациентов с наличием и отсутствием данных суточного мониторирования артериального давления / Т.С. Ильина, В.М. Горбунов, М.М. Лукьянов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. - Т. 23, № 7. - С. 4012.

15. Бубнова, М.А. Особенности клинического течения артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова // Крымский терапевтический журнал. - 2019. - № 1. - С.

23-28.

16. Васильев, А.П. Характер изменения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью в период повышения артериального давления / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 9. – С. 46-51.

17. Ватутин, Н.Т. Показатели суточной мониторограммы артериального давления у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного артериального давления / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 427–434.

18. Взаимосвязь параметров капиллярного кровотока, измеренных *in vivo*, и микрореологических параметров крови, измеренных *in vitro*, при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / И.М. Каданова, А.И. Незнанов, А.Е. Луговцов и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 17–24.

19. Взаимосвязь параметров микроциркуляции бульбарной конъюнктивы и коронарной ангиографии при ишемической болезни сердца / Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин, Н.В. Бондарь, В.Я. Рудман // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т. 24, № 2. - С. 44-52.

20. Винокурова, И.Г. Артериальная ригидность и цереброваскулярный кровоток у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни: влияние курения табака / И.Г. Винокурова, И.М. Давидович, О.М. Процык // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2016. – Т. 4, № 6. - С. 53-56.

21. Винокурова, И.Г. Влияние артериальной гипертензии и курения на показатели жесткости сосудистой стенки у женщин репродуктивного возраста / И.Г. Винокурова, И.М. Давидович, Т.А. Воронова // Проблемы женского здоровья. - 2011. - Т. 6. № 4. - С. 62.

22. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции / С.А. Шальнова, В.А. Куценко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 164-174.

23. Влияние антигипертензивной терапии бета-блокаторами третьего поколения на функцию эндотелия и протромботический статус. Эффекты курения / Г.П. Виссулис, А.Г. Marinakis, К.А. Aznaouridis, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. - № 2. – С. 86-93.

24. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска) / И.В. Долгалёв, Н.Г. Бразовская, А.Ю. Иванова, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2019. - № 24 (1). – С. 32–37.

25. Влияние курения кальяна на жесткость сосудистой стенки у лиц молодого возраста по данным объемной сфигмографии / Я.А. Пушкина, И.В. Сычев, Н.П. Сергутова и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024. – Т.23, № 3. – С. 43–49.

26. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии / М.Ю. Милютин, Е.В. Макарова, Н.В. Меньков и др. // Клиническая медицина. - 2021. - Т. 99, № 1. - С. 53-57.

27. Влияние курения табака на микроциркуляцию сосудов бульбарной конъюнктивы у молодых больных ишемической болезнью сердца / Б.З. Сиротин, Б.П. Шевцов, И.М. Давидович, С.Л. Жарский // Терапевтический архив. – 1982. – Т. 54, № 3. – С. 70-73.

28. Влияние потребления табака на индивидуальный и популяционный риск развития неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / О.О. Салагай, Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова и др. // Общественное здоровье. – 2024. - Т. 2, № 4. – С. 18-31.

29. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов (sludge-phenomen) в сосудах микроциркуляторного русла подростков с лабильной артериальной гипертензией / К.В. Жмеренецкий, И.Н. Кузьмин, Б.З. Сиротин и др. // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения»: материалы XII Международного конгресса, 29-31 мая 2013 г. – Хабаровск: Изд. центр ИПКСЗ, 2013. – С. 37-138.

30. Вовлеченность медицинских работников в оказание медицинской помощи в отказе от потребления табачной и никотинсодержащей продукции / О.О. Салагай, Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова, и др. // Профилактическая медицина. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 14–23.

31. Возрастные изменения микроциркуляции: роль регулярной физической активности / П.В. Михайлов, А.В. Муравьев, И.А. Осетров и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2019. – Т. 5, № 3. – С. 82-91.

32. Волков, В.С. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии / В.С. Волков, Н.Н. Высоцкий, В.В. Троцюк // Клиническая медицина. - 1976. - № 7. - С. 115-119.

33. Вчерашний, Д.Б. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии / Д.Б. Вчерашний, Н.П. Ерофеев, С.В. Новосельцев // Актуальные проблемы медицины. - 2014. - № 24. (195). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-i-ogranicheniya-metoda-lazernoy-dopplerovskoy-floumetrii> (дата обращения: 11.08.2025).

34. Вышиванюк, В.А. Профилактика нарушений микроциркуляции в тканях пародонта у курящих с эндотелиальной дисфункцией : автореф. дис. ... канд. мед.наук / В.А. Вышиванюк. – М., 2012. – 26 с.

35. Галявич, А.С. История изучения артериальной гипертензии от Чезальпино до XXI века / А.С. Галявич // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 432-435.

36. Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией / А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова, А.А. Орловский и др. // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 24–31.

37. Головкова, О.Б. Влияние комбинированной терапии на суточный профиль артериального давления, эндотелиальную дисфункцию и микроциркуляцию у больных артериальной гипертензией : специальность 14.00.06 : автореф. дис. ... канд. мед.наук / О.Б. Головкова. – Москва, 2008. – 24 с.

38. Горбунов, В.М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике / В.М. Горбунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. – Т. 12, №21. – С. 3456.

39. Горшков, А.Ю. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? / А.Ю. Горшков, А.А. Федорович, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18, № 6. - С. 62-68.

40. Григоричева, Е.А. Методологические, клинические и прогностические аспекты суточного мониторирования артериального давления / Е.А. Григоричева, Ю.Л. Бондарева, В.В. Евдокимов // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 31-43.

41. Гурова, О.А. Влияние табакокурения на состояние микроциркуляции крови у юношей / О.А. Гурова // Человек, здоровье, физическая культура и спорт в изменяющемся мире: материалы междунар. конф. – Коломна, 2014. – С. 42–45.

42. Гурова, О.А. Сосуды и курение: табачная агрессия / О.А. Гурова // Качество жизни и профилактика. - 2004. - № 10. - С. 20-23.

43. Гурова, О.А. Состояние микроциркуляции крови у юношей при табакокурении и после отказа от него / О.А. Гурова // Новые исследования. - 2019. - № 4 (60). - С. 79-83.

44. Давидович, И.М. Влияние основных факторов сердечно-сосудистого риска на структуру и функцию сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста / И.М. Давидович, И.Г. Винокурова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2013. - № 4. - С. 6-10.

45. Давидович, И.М. Курение и артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста - офицеров сухопутных войск / И.М. Давидович, О.В. Афонасков // Здравоохранение Российской Федерации. - 2012. - № 4. - С. 47-50.

46. Давидович, И.М. Структура и функция сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста: влияние основных факторов сердечно-сосудистого риска / И.М. Давидович, И.Г. Винокурова // Терапевт. - 2013. - № 6. - С. 17-24.

47. Долгалёв, И.В. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и курения на риск смерти (по результатам длительного 34-летнего проспективного наблюдения когорты неорганизованной популяции г. Томска) / И.В. Долгалёв, А.Ю. Иванова, Ю.Ч. Ким // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 5705.

48. Драпкина, О.М. Смертность от артериальной гипертензии: необходимость исследований причин региональных различий / О.М. Драпкина, И.В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 79-84.

49. Жмеренецкий, К.В. Микроциркуляция и влияние на нее лекарственных препаратов разных классов при сердечно-сосудистых заболеваниях : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / К.В. Жмеренецкий. - Хабаровск, 2008. – 47 с.

50. Жмеренецкий, К.В. Состояние микроциркуляции и влияние на нее даларгина у больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.В. Жмеренецкий. – Хабаровск, 2001. - 26 с.

51. Загидуллин, Н.Ш. Особенности антигипертензивной терапии у курильщиков / Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин, Н. Гасанов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 516-523.

52. Ибрагим, Р.Х. Влияние курения табака на состояние микроциркуляции крови в десне / Р.Х. Ибрагим, В.И. Козлов, О.А. Гурова // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 40-43.

53. Иванова, О.С. Взаимосвязь поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной жёсткости у женщин различных возрастных групп, имеющих медицинское образование / О.С. Иванова, Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. - № 4. – С. 22-29.

54. Интегрированный аддендум к ICH E6(R1) : руководство по надлежащей клинической практике (ICH E6) ; перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 02.03.2023. - URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3795> (дата обращения: 11.08.2025).

55. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых

заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, Е.В. Шляхто и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 3007.

56. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Баланова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 53-60.

57. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес и др. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 5452.

58. Кашутина, М.И. Осведомленность об уровне артериального давления и его контроль в популяции: роль контактов населения с системой здравоохранения / М.И. Кашутина, А.В. Концевая // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 126–131.

59. Киселева, Т.Н. ОКТ-ангиография переднего отдела глаза в оценке микроциркуляции при офтальмопатологии / Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, В.В. Макухина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 11–15.

60. Ковалева, М.А. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных / М.А. Ковалева, К.В. Жмеренецкий // Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-priamyh-metodov-izucheniya-mikrotsirkulyatsii-i-otsenki-poluchennyh-dannyh> (дата обращения: 11.08.2025).

61. Козлов, В.И. Капилляроскопия в клинической практике : монография / В.И. Козлов. - М.: Практическая медицина, 2015. - 232 с.

62. Козловский, В.И. Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией / В.И. Козловский, О.П. Сероухова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2008. - Т. 7, № 1. - С. 5-11.

63. Контроль факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: консультирование по отказу от курения / Н.В. Погосова, А.К. Аушева, А.А.

Курсаков и др. // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 12. – С. 80–85.

64. Корнеева, Н.В. Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить. Клинические сложности пунктуации / Н.В. Корнеева, Е.С. Гаврилов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 10. – С. 3692.

65. Корнеева, Н.В. Артериальная гипертензия и курение: что должен знать терапевт / Н.В. Корнеева // Терапия. – 2022. - № 1. – С. 94-101.

66. Корнеева, Н.В. Влияние отказа от курения на параметры микроциркуляции при артериальной гипертензии / Н.В. Корнеева // Казанский медицинский журнал. - 2019. - Т. 100, № 3. - С. 402-409.

67. Корнеева, Н.В. Влияние прекращения курения на микроциркуляцию и эндотелиальную дисфункцию у больных ишемической болезнью сердца / Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин // Клиническая медицина. - 2018. - Т. 96, № 8. - С. 718-723.

68. Корнеева, Н.В. Влияние статуса курения на сосудистую проницаемость и микроциркуляцию у молодых здоровых лиц, пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Н.В. Корнеева // Профилактическая медицина. - 2024. - Т. 27, № 3. – С. 26-31.

69. Корнеева, Н.В. Давность отказа от курения и динамика микроциркуляторных изменений у пациентов с артериальной гипертензией / Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий // Дальневосточный медицинский журнал. - 2019. - № 3. - С. 14-20.

70. Корнеева, Н.В. Комплексная оценка курения и прекращения курения среди молодых практически здоровых лиц, пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией, острым коронарным синдромом : дис. ... док. мед. наук / Н.В. Корнеева. – Хабаровск, 2019. - 231 с.

71. Корнеева, Н.В. Конъюнктивная биомикроскопия: методология анализа: монография / Н.В. Корнеева, В.П. Леонов, К.В. Жмеренецкий. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2020. – 126 с.

72. Корнеева, Н.В. Микроциркуляторное русло у больных ишемической болезнью сердца, прекративших курение / Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин // Профилактическая медицина. - 2017. - Т. 20, № 1. - С. 37-41.

73. Корнеева, Н.В. Микроциркуляторное русло, микроциркуляция и эндотелиальная дисфункция, связанная с курением, у людей молодого возраста / Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 162, № 12. - С. 800-804.

74. Корнеева, Н.В. Микроциркуляция и сосудистая проницаемость у ранее куривших пациентов с ишемической болезнью сердца / Н.В. Корнеева // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 62-67.

75. Корнеева, Н.В. Новый методологический подход в анализе данных биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых пациентов с гипертонической болезнью I и II стадий в зависимости от статуса курения / Н.В. Корнеева, Е.С. Гаврилов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 43–49.

76. Корнеева, Н.В. Оценка состояния микроциркуляторного русла и микроциркуляции у практически здоровых людей молодого возраста, прекративших курение табака / Н.В. Корнеева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 88-91.

77. Корнеева, Н.В. Параметры микроциркуляции у прекративших курить пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от давности отказа от курения / Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин // Фарматека. - 2019. - Т. 26, № 9. - С. 67-72.

78. Корнеева, Н.В. Упрощенный алгоритм видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых людей, прекративших курение, полученный с помощью метода логистической регрессии / Н.В. Корнеева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 4 (60). – С. 75-81.

79. Котлярова, М.В. Влияние гипотензивной терапии на показатели микроциркуляции у больных артериальной гипертензией / М.В. Котлярова, Л.Л. Ярченкова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2006. – № 2. – С. 16b-16.

80. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Либроком, 2013. – 496 с.

81. Крыжановский, С.А. Оценка состояния микроциркуляции у пациентов с

разными формами фибрилляции предсердий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Крыжановский. – Хабаровск, 2013. - 20 с.

82. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2021. – Т. 17, № 4. - С. 521-527.

83. Лобжанидзе, Т.В. Оценка функционального состояния микроциркуляции и эффективность эпросартана у больных с артериальной гипертонией и нарушениями углеводного обмена / Т.В. Лобжанидзе, Х.В. Исикова, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – Т. 15, № 4. – С. 34-38.

84. Люсов, В.А. Гемостаз и микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях / В.А. Люсов, Ю.Б. Белоусов // Терапевтический архив. – 1980. – № 5. – С. 5-14.

85. Малая, Л.Т. Количественная оценка состояния микроциркуляции у больных инфарктом миокарда с помощью конъюнктивального показателя / Л.Т. Малая, М.А. Власенко, И.Ю. Микляев // Врачебное дело. – 1975. – № 2. – С. 21-25.

86. Манухина, Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, В.И. Бувальцев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 4. – С. 26–30.

87. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии / А.И. Королев, А.А. Федорович, А.Ю. Горшков, О.М. Драпкина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 4–10.

88. Микроциркуляция в вопросах и ответах : учеб.-метод. пособие / Д.А. Александров, А.И. Кубарко, Н.А. Башаркевич и др. – Минск: БГМУ, 2017. – 52 с.

89. Микроциркуляция в кардиологии / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, В.В. Бранько и др. - Москва, 2004. - 216 с.

90. Мищенко, Т.С. Терапевтические возможности лечения церебральных венозных нарушений / Т.С. Мищенко, И.В. Здесенко, В.Н. Мищенко //

Международный неврологический журнал. - 2011. - № 1. - С. 39.

91. Надлежащая клиническая практика : Национ. стандарт Рос. Федерации ГОСТ Р 52379-2005 / Федеральное агентство по техн. регулированию и метрологии. - Москва : Стандартиформ, 2005. - 33 с.

92. Назарова, А.В. Характеристика микроциркуляторных расстройств при гипертонической болезни во взаимосвязи с поражением органов-мишеней и сопутствующей ишемической болезнью сердца : дис. ... канд. мед. наук / А.В. Назарова. – Иваново, 2015. - 131 с.

93. Напалков, Д.А. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике / Д.А. Напалков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 779-88.

94. Никитина, И.Н. Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции с использованием компрессионной осциллометрии и определением уровня асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой : дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Никитина. - Рязань, 2022. - 182 с.

95. Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции. Федеральный закон от 23.02.2013 N 15-ФЗ. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/ (дата обращения: 11.08.2025).

96. Овчинникова, О.А. Диагностика состояния микроциркуляции методом ЛДФ / О.А. Овчинникова, И.А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. - 2012. - № 2. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-sostoyaniya-mikrotsirkulyatsii-metodom-ldf> (дата обращения: 11.08.2025).

97. Огорокова, Т.О. Влияние различных стратегий стартовой антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией / Т.О. Огорокова, О.Н. Крючкова // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 2. – С. 74-79.

98. Определение целевых уровней артериального давления при гипотензивной терапии у больных с тяжелой, резистентной к терапии, артериальной гипертонией / В.А. Люсов, В.И. Харченко, В.А. Какорин и др. // Российский кардиологический журнал. - 2008. - Т. 13, № 2. - С. 67-81.

99. Особенности развития дисфункции сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и курении / В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, И.Г. Агафонова, Н.С. Сарафанова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. - № 4. - С. 9-16.

100. Особенности течения инфаркта миокарда у курящих / Н.В. Корнеева, С.Л. Жарский, Б.П. Шевцов и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 16-22.

101. Остроумова, О.Д. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз / О.Д. Остроумова, А.А. Извеков, Н.Ю. Воеводина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 871-879.

102. Остроумова, О.Д. Применение препарата Вальсакор при артериальной гипертонии: результаты словенского многоцентрового исследования / О.Д. Остроумова, Т.Ф. Гусева, Е.Г. Шорикова // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 642-645.

103. Остроумова, О.Д. Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертонией / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 23–31.

104. Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации / В.М. Горбунов, М.И. Смирнова, А.С. Курехян, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – С. 3666.

105. Параметры кожной перфузии по данным дистанционной лазерной

доплеровской флоуметрии у мужчин с впервые выявленной артериальной гипертензией / А.Ю. Горшков, А.И. Королев, А.А. Федорович и др. // Профилактическая медицина. - 2022. - Т. 25, № 5-2. - С. 19-20.

106. Патент № 2613082, Российская Федерация Способ оценки распространенности внутрисосудистой агрегации эритроцитов у человека *in vivo* / Н.В. Корнеева, Б.З. Сиротин. – №2016110041 ; заявлено 18.03.2016 ; опубл. 15.03.2017, Бюл. - № 8. – 1 с.

107. Патент RU 2813029 C1 Российская Федерация, Способ прогнозирования наличия артериальной гипертензии у мужчин с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском : 06.02.2024. Заявка № 2023114568 от 02.06.2023 / А. И. Королев, А. Ю. Горшков, М. Г. Чашин и др. ;заявитель. –ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России ; опубл. 06.02.2024, Бюл. - № 4. – 19 с.

108. Патофизиологические механизмы воздействия табакокурения на сердечно-сосудистую систему (обзор литературы) / Н.В. Новикова, А.И. Кодочигова, В.Ф. Киричук и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 3, № 17. – С. 49-52.

109. Платонова, Е.В. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии / Е.В. Платонова, Е.Ю. Федорова, В.М. Горбунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 8. – С. 3263.

110. Поведенческие факторы риска в российской популяции: фокус на потребление табака. Результаты исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, С.А. Шальнова и др. // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 10. – С. 36-44.

111. Подзолков, В.И. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью /В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 11-16.

112. Показатели фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием артериальной гипертензии, у мужчин трудоспособного возраста с низким и

умеренным сердечно-сосудистым риском / А.И. Королев, А.А. Федорович, А.Ю. Горшков и др. // Кардиологический вестник. - 2024. - Т. 19, № 2-2. - С. 95.

113. Портативные мультимодальные анализаторы в диагностике микроциркуляторно-тканевых систем организма человека в космических исследованиях / Ю.И. Локтионова, В.В. Сидоров, Е.В. Жарких и др. // Микроциркуляция и гемореология. материалы XIV международной научной конференции по микроциркуляции и гемореологии. - Ярославль, 2023. - С. 60.

114. Прекращение курения (клинико-психологические параллели между здоровыми лицами и пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями) / Н. Корнеева, Б. Сиротин, О. Сысоева, К. Жмеренецкий // Врач. - 2019. - Т. 30, № 11. - С. 79-85.

115. Прибытков, Д.Л. История изучения микроциркуляторного русла у пациентов с окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / Д.Л. Прибытков, А.А. Старостина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. - № 2. – С. 110-114.

116. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова, В.Н. Солнцев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 37-45.

117. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2020 г. N 1193н. Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии. – URL: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.11.2020 № 1193н. Официальное опубликование правовых актов (дата обращения: 11.08.2025).

118. Проблемы недостаточного контроля целевого уровня артериального давления в амбулаторной практике / В.Н. Ларина, Е.В. Федорова, М.П. Михайлусова, М.Г. Головкин // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 7–14.

119. Прогноз низкой приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медикосанитарной

помощи / М.В. Моисеева, И.А. Викторова, Д.И. Трухан и др. // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 16-9.

120. Пронин, В.С. Патогенетические аспекты изменения микроциркуляторного кровотока и сосудистой реактивности при хроническом употреблении алкоголя и табакокурении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Пронин. - Омск, 2009. - 18 с.

121. Распределённая система портативных мультимодальных анализаторов для диагностики состояния микроциркуляторно-тканевых систем: опыт применения в клинической и реабилитационной практике / Ю.И. Локтионова, Е.В. Жарких, А.А. Федорович и др. // Смоленский медицинский альманах. - 2024. - № 4. - С. 89-91.

122. Распространенность и динамика курения в России по данным исследования ЭССЕ-РФ / О. М. Драпкина, С. А. Максимов, С. А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8S. – С. 3790.

123. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ / Ю.А. Баланова, А.В. Концевая, С.А. Шальнова и др. // Профилактическая медицина. – 2014. - № 5. – С. 42-52.

124. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4–11.

125. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА "РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная") / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева, А.В. Вигдорчик // Кардиологический вестник. – 2011. – Т. 6, № 1 (18). – С. 40-48.

126. Риск сердечно-сосудистой смертности в зависимости от уровней артериального давления у мужчин и женщин Тюмени: результаты 12-летнего

проспективного исследования / Е.В. Акимова, Г.С. Пушкарев, В.В. Гафаров и др. // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 70-74.

127. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии / С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова, Т.Г. Волкова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 22, № 1. – С. 99–104.

128. Салагай, О.О. Анализ структуры и динамики потребления табака и никотиносодержащей продукции в Российской Федерации в 2019—2022 гг. / О.О. Салагай, Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 9. – С. 15-23.

129. Связь калибра ретинальных сосудов с возрастом и кардиометаболическими заболеваниями в популяции старше 50 лет / С.К. Малютина, А.О. Диреев, И.В. Мунц и др. // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138, № 5. – С. 14-21.

130. Семенова, Н.С. Возможности калибromетрии сосудов сетчатки у больных артериальной гипертензией / Н.С. Семенова, В.С. Акопян, И.В. Филоненко // Офтальмология. – 2012. – Т.9, № 1. – С.58-62.

131. Семенова, Н.С. Методы калибromетрического анализа сосудов сетчатки. Обзор литературы / Н.С. Семенова, В.С. Акопян, А.С. Родин // Офтальмология. – 2012. – Т.9, № 1. – С.14-17.

132. Сердечно-сосудистая патология у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: влияние артериальной гипертензии и сопутствующих факторов риска / И.М. Давидович, О.В. Афонасков, В.А. Зубок и др. // ConsiliumMedicum. - 2010. - Т. 12, № 1. - С. 19-22.

133. Сиротин, Б.З. Влияние прекращения курения на микроциркуляторное русло практически здоровых лиц молодого возраста / Б.З. Сиротин, Н.В. Корнеева // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 1. – С. 67-69.

134. Сиротин, Б.З. Клиническая оценка эффективности применения нитроглицерина у курящих пациентов с ишемической болезнью сердца / Б.З. Сиротин, И.К. Явная // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - Т. 22, № 3. - С. 79-80.

135. Сиротин, Б.З. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий. – Хабаровск : Дальневосточный государственный медицинский университет, 2008. – 150 с.

136. Сиротин, Б.З. О снижении чувствительности к нитроглицерину при купировании приступа стенокардии у курящих пациентов с ишемической болезнью сердца / Б.З. Сиротин, И.К. Явная // Дальневосточный медицинский журнал. - 2013. - № 4. - С. 11-13.

137. Сиротин, Б.З. Проницаемость сосудов и внутрисосудистая агрегация эритроцитов у лиц молодого возраста, отказавшихся от курения / Б.З. Сиротин, Н.В. Корнеева // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 4. – С. 35-38.

138. Сиротин, Б.З. Состояние микроциркуляторного русла у больных ишемической болезнью сердца и влияние на него курения табака / Б.З. Сиротин, И.К. Явная, К.В. Жмеренецкий // Профилактическая медицина. - 2013. - Т. 16, № 3. - С. 44-48.

139. Сиротин, Б.З. Состояние микроциркуляторного русла у прекративших курить, практически здоровых лиц молодого возраста / Б.З. Сиротин, Н.В. Корнеева, И.К. Явная // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 1. - С. 13-15.

140. Сиротин, Б.З. Сосудистые эффекты острого курения: роль видеобиомикроскопии конъюнктивы в изучении реакций микроциркуляции / Б.З. Сиротин, Н.В. Корнеева, И.К. Явная // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 41-8.

141. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертонией 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.

142. Состояние микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий / С.А. Крыжановский, Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий, С.Ю. Крыжановская // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 6-9.

143. Степушина, О.А. Калиброметрия сосудов сетчатки с применением адаптивной оптики и флюоресцентной ангиографии у пациентов с аномалиями рефракции / О.А. Степушина // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, №6. – С. 865-867.

144. Стрельцова, Н.Н. Влияние курения на функциональное состояние микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии и клиничко-анамнестические данные больных артериальной гипертонией / Н.Н. Стрельцова, А.П. Васильев // Лазерная медицина. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 24–31.

145. Стрельцова, Н.Н. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертонией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией / Н.Н. Стрельцова, А.П. Васильев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 16-24.

146. Струков, А.И. Функциональные структуры микроциркуляции и их роль в патологии / А.И. Струков // Кардиология. – 1975. – № 12. – С. 5-11.

147. Структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи у мужчин с различными фенотипами артериальной гипертензии низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска / А.И. Королев, В.С. Ососков, А.А. Федорович и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2024. - Т. 23, № 10. - С. 15-28.

148. Стрюк, Р.И. Дисфункция эндотелия – ранний маркёр дебюта артериальной гипертонии / Р.И. Стрюк, Я.В. Брыткова// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №13 (S2). – С. 110–а.

149. Суточный ритм артериального давления и состояние органов мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни / П.А. Зелвеян, Е.В. Ощепкова, М.С. Буниатян и др. // Терапевтический архив. - 2001. – Т. 73, № 2. - С. 33-38.

150. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, О.В. Родионова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – Т.

6. – С. 75-78.

151. Троицкая, Е.А. Высокая межвизитная вариабельность артериального давления - возможный маркер тяжести сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с артериальной гипертонией / Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 74.

152. Федорович, А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А.А. Федорович // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 49–60.

153. Функциональные особенности и клинико-прогностическое значение различных гемодинамических типов микроциркуляции у больных артериальной гипертонией / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова, Е.Л. Зыкова // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 9 (49). – С. 90-95.

154. Харченко, О.А. Патогенетические аспекты микроциркуляторных нарушений в ранней диагностике сосудистой патологии головного мозга. Физиология, патология и фармакология мозгового кровообращения / О.А. Харченко, Н.М. Гринева, Л.И. Харченко. – Ереван, 1984. – С. 177-178.

155. Хромцова, О.М. Типы суточного профиля артериального давления у больных эссенциальной гипертензией и ожирением / О.М. Хромцова, Н.И. Кустова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2007. - № 4. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tipy-sutochnogo-profilya-arterialnogo-davleniya-u-bolnyh-essentsialnoy-gipertenziey-i-ozhireniem> (дата обращения: 11.08.2025).

156. Цырлин, В.А. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней / В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, Н.В. Кузьменко // АГ. - 2016. - № 2. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-izmereniya-arterialnogo-davleniya-ot-heylsa-do-nashih-dney> (дата обращения: 11.08.2025).

157. Чазова, И.Е. Возможности применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертонией при недостаточном контроле артериального давления / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 18-22.

158. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31.

159. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1984. – 459 с.

160. Шевцов, Б.П. Микроциркуляция в сосудах бульбарной конъюнктивы молодых больных с ишемической болезнью сердца и влияние на нее некоторых факторов риска / Б.П. Шевцов, Е.А. Порсина, Ю.М. Пытнева // Клиническая медицина. – 1982. - № 6. – С. 20-22.

161. Шкарин, В.В. Нарушения микроциркуляции при эссенциальной артериальной гипертензии: клинические и гемодинамические аспекты / В.В. Шкарин, М.В. Ложаква // Медицинский альманах. - 2012. - Т. 20, № 1. - С. 179–183.

162. Шульпина, Н.Б. Биомикроскопия глаза / Н.Б. Шульпина. – М.: Медицина, 1974. – 264 с.

163. Щербакова, К. Гипертоническая ангиопатия сетчатки как маркер сердечно-сосудистого риска / К. Щербакова, М. Ясеновец, А. Барсуков // Врач. – 2018. - Т. 29, № 10. – С. 18–21.

164. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова и др. // Российский кардиологический журнал. - 2005. - Т. 10, № 4. - С. 94-98.

165. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 5-11.

166. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 34-42.

167. Эссенциальная гипертензия и воспаление / А.В. Барсуков, М.С.

Таланцева, А.Е. Коровин и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 44, № 4. – С. 229-36.

168. Явная, И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло / И.К. Явная // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 2. – С. 136-139.

169. Явная, И.К. Оценка микроциркуляторного русла у курящих табак здоровых молодых людей, пациентов ишемической болезнью сердца и чувствительности сосудов к нитропрепаратам короткого действия при ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.К. Явная. – Хабаровск, 2013. – 23 с.

170. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // JHypertens. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–357.

171. 2017.ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCN A Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow et al. // Hypertension. – 2018. – Vol. 71 (6). – P. e13-115.

172. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // J Hypertens. – 2018. – Vol. 36 (10). – P. 1953-2041.

173. 2020 International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar et al. // Hypertension. – 2020. – Vol. 75. – P. 1334-57.

174. 24-hour ambulatory monitoring of arterial blood pressure and the

sympathetic nervous system in hypertensive smokers] / G. Gambini, L. Di Cato, G. Pinchi, C. Valori // *G Ital Cardiol.* – 1997. – Vol. 27 (11). – P. 1153-7.

175. Abbasi, M.A. Smoking Cessation After Counselling In Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome / M.A. Abbasi, S. Malik, K. Ali // *J Ayub Medica College Abbottabad.* – 2018. – Vol. 30, N 2. – P. 229-223.

176. Acute effects of cigarette smoking on platelet-dependent thrombin generation / H. Hioki, N. Aoki, K. Kawano et al. // *European. Heart. Journal.* - 2001. - Vol. 22, № 1. - P. 56-61.

177. Ambrose, J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update / J.A. Ambrose, R.S. Barua // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (10). – P. 1731-1737.

178. Andrian, U. H. Microcirculation / U.H. Andrian, R. Tuma, W. Duran, K. Ley. – Academic Press, 2008. – 1000 p.

179. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals / S.E. Kaiser, A.F. Sanjualini, V. Estado et al. // *Microcirculation.* – 2013. – Vol. 20 (8). – P. 703–716.

180. Arteriolar rarefaction in the conjunctiva of human essential hypertensives / R.N. Harper, M.A. Moore, M.C. Marr et al. // *Microvasc Res.* – 1978. – Vol. 16 (3). – P. 369–372.

181. Associations of smoking status with carotid atherosclerosis: Mediated role of blood indexes and blood pressure / W. Li, D. Chen, S.Y. Wong et. al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* - 2025. – Vol. 35, № 2. – P. 103709.

182. Barochiner, J. Prevalence and Characteristics of Isolated Nocturnal Hypertension and Masked Nocturnal Hypertension in a Tertiary Hospital in the City of Buenos Aires / J. Barochiner, R. R. Díaz, R. Martínez // *Diagnostics (Basel).* - 2023. – Vol. 13 (8). – P. 1419.

183. Blackwell, S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine / S. Blackwell // *Annals of Clinical Biochemistry.* -2010. – Vol. 47 (17). – P. 28-9.

184. Bloch, E.H. Microscopic observation of the circulation blood flow in the

bulbar conjunctiva in health and disease / E.H. Bloch // *Ergebn. Anat. Entwickl. Gesch.* – 1956. – Vol. 35. – P. 1-18.

185. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha- inhibition / A. Groppelli, S. Omboni, G. Parati, G. Mancia // *J. Hypertens.* — 1990. — Vol. 8, Suppl. 5. — P. S35–S40.

186. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387(10022). – P. 957-967.

187. Blood pressure variability: a review / S. Kulkarni, G. Parati, S. Bangalore et al. // *J Hypertens.* 2025. – Vol. 43, № 6. – P. 929-938.

188. 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.

189. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension / A. Prasad, G.S. Dunnill, P.S. Mortimer, G.A. MacGregor // *J Hypertnes.* – 1995. – Vol. 13 (2). – P. 265–268.

190. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes / J. George, M. Hussain, T. Vadiveloo et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2019. – Vol. 74, № 25. – P. 3112-3120.

191. Carey, R.M. Pathophysiology of primary hypertension / R.M. Carey // *Handbook of physiology: Microcirculation* ; eds. R.F. Tuma, W.N. Duran, R. Ley. - Amsterdam-Tokyo, 2008. – P. 794–896.

192. Centers for Disease Control and Prevention. QuickStats: Number of Deaths from 10 Leading Causes - National Vital Statistics System, United States, 2010 // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 2013. – Vol. 62 (08). – P. 155.

193. Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study / D. Kamimura, L.R. Cain, R.J. Mentz et al. // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137 (24). – P. 2572-2582.

194. Cigarette Smoking and Longitudinal Associations With Blood Pressure: The CARDIA Study / R.E. Luehrs, D. Zhang, G.L. Pierce et al. // *J Am Heart Assoc.* -

2021. – Vol. 10, № 9. – P. e019566.

195. Cigarette smoking cessation and total and cause-specific mortality: a 22-year follow-up study among US male physicians / Y. Cao, S. Kenfield, Y. Song et al. // Arch Intern Med. – 2011. – Vol. 171 (21). – P. 1956-9.

196. Cigarette smoking leads to reduced relaxant responses of the cutaneous microcirculation / Marie-Louise Edvinsson, Sven E Andersson, Cang-Bao Xu, Lars Edvinsson // Vascular Health and Risk Management. – 2008. – Vol. 4 (3). – P. 699-704.

197. Coherence and coupling functions reveal microvascular impairment in treated hypertension / V. Ticcinelli, T. Stankovski, D. Latsenko et al. // Front Physiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 749.

198. Coronary artery-positive remodeling in current smokers / A. Alani, Y. Luo, R. Nakanishim et al. // Coron Artery Dis. - 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 17-22.

199. Craighed, D.H. Blood pressure normalization via pharmacotherapy improves cutaneous microvascular function through NO-dependent and NO independent mechanisms / D.H. Craighed, C.J. Smith, L.M. Alexander // Microcirculation. – 2017. – Vol. 24 (7). – P. 10.

200. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control / G. Parati, C. Lombardi, M. Pengo et al. // Int J Cardiol. – 2021. Vol. 331. – C. 262-9.

201. Dadlani, A. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice / A. Dadlani, K. Madan, J.P.S. Sawhney // Indian Heart J. – 2019. – Vol. 71 (1). – P. 91-97.

202. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasamastudy / M. Kikuya, T. Ohkubo, H. Metoki et al. // Hipertension. - 2008. - Vol. 52. - P. 1045-1050.

203. De la Sierra, A. Ambulatory blood pressure monitoring. Current status and future perspectives / de la Sierra A. // Med Clin (Barc). - 2024. – Vol. 163, №1. – P.25-31.

204. Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve / J. Czernin, K. Sun, R. Brunken et al. // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 2891-2894.

205. Effect of cigarette smoking on smoking biomarkers, blood pressure and blood lipid levels among Sri Lankan male smokers / P. Herath, S. Wimalasekera, T. Amarasekara, et al. // *Postgrad Med J.* - 2022. – Vol. 98, № 1165. – P.848-854.

206. Effect of environmental exposure to cigarette smoke on blood pressure in 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension / P. Gać, R. Poręba, M. Poręba et al. // *Pol Arch Med Wewn.* – 2014. – Vol. 124 (9). – P. 436-42.

207. Effects of Arterial Hypertension and Age on the Sublingual Microcirculation of Healthy Volunteers and Out patients with Cardiovascular Risk Factors / V.S. Kanoore Edul, C. Ince, E. Estenssoro et al. // *Microcirculation.* – 2015. – Vol. 22 (6). – P. 485-92.

208. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients / Y. Ohta, Y. Kawano, S. Hayashi et al. // *Clin Exp Hypertens.* – 2016. – Vol. 38 (6). – P. 510-3.

209. Endothelial dysfunction drives atherosclerotic plaque macrophage-dependent abdominal aortic aneurysm formation / D. Thayaparan, T. Emoto, A.B. Khan et al. // *Nat Immunol.* - 2025. – Vol. 26, № 5. - H. 706-721.

210. Espeche, W. Utility of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring for detecting masked hypertension and masked uncontrolled hypertension / W. Espeche, J. Minetto, M.R. Salazar // *Hypertens Res.* - 2025. – Vol. 48, № 1. – P. 444-445.

211. Evaluation of endothelial dysfunction in hypertensive children and adolescents / K. Dogan, E. Z. Basar, M.B. Aytac et al. // *Pediatr Nephrol.* - 2024. – Vol. 39, № 4. – P. 1193-1199.

212. Factors and Pathways Modulating Endothelial Cell Senescence in Vascular Aging / H.J. Hwang, N. Kim, A.B. Herman et al. // *Int J Mol Sci.* - 2022. – Vol. 23, № 17. – P.10135.

213. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* – 2018. –

Vol. 392 (10159). – P. 1923-1994.

214. Global Adult Tobacco Survey (CATS). Russian Federation, 2009. Country Report 2016 (2018). - URL:

http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_russian_countryreport.pdf
(accessed: 11.08.2025).

215. Global report on hypertension: the race against a silent killer. - Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

216. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension / T. K. Makris, C. Tsoukala, P. Krespi et al. // *Thromb Res.* – 1997. – Vol. 88. – P. 99–107.

217. Hemorheology in complicated hypertension / G. Cicco, P. Vicenti, G.D. Stingi et al. // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 1999. – Vol. 21 (3-4). – P. 315-9.

218. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction / M. Pujades-Rodriguez, J. George, A.D. Shah et al. // *International Journal of Epidemiology.* – 2015. – Vol. 44 (1). – P. 129–41.

219. Higashi, Y. Smoking cessation and vascular endothelial function / Y. Higashi // *Hypertens Res.* – 2023. – Vol. 46 (12). – P. 2670-2678.

220. Holowatz, L.A. Up-regulation of arginase activity contributes to attenuated reflex cutaneous vasodilatation in hypertensive humans / L.A. Holowatz, W.L. Kenney // *J Physiology.* – 2007. – Vol. 581, Pt 2. – P. 863–872.

221. How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You // U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. - URL: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf. Checked by 30.11.2017 (accessed: 11.08.2025).

222. Identification of risk factors in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries / A. Dursun, H. Guven, M.C. Basel et al. // *Rev Assoc Med Bras* (1992). - 2025. – Vol. 71, № 6. – P. e20242040.

223. Identifying patterns of diurnal blood pressure variation among ELSA-

Brasilparticipants / D.P. Paula, L.J. Lopes, J.G. Mill. et al. // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2020. – Vol. 22 (12). – P. 2315-2324.

224. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project / J.K. Vishram, A. Borglykke, A.H. Andreassen et al., MORGAM Project. // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 1117-23.

225. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction / E.H. Serne, R.O.B. Gans, J.C. ter Maaten et al. // Hypertension. – 2001. – Vol. 38 (2). – P. 238–242.

226. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers / C. Weber, W. Erl, K. Weber, P.C. Weber // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1488-1492.

227. Individual 6-year systolic blood pressure change and impact on cardiovascular mortality in a French general population / B. Pannier, F. Thomas, O. Hanon et al. // Journal of Human Hypertension. – 2016. – Vol. 30. – P. 18-23.

228. Interaction between inflammation-related gene polymorphisms and cigarette smoking on the risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study / S.A. Rosner, P.M. Ridker, R.Y. Zee, N.R. Cook // Hum. Genet. – 2005. – № 118. – P. 287–294.

229. Investigating the correlation between smoking and blood pressure via photoplethysmography / Q. Qananwah, H. Quran, A. Dagamseh et al. // Biomed Eng Online. - 2025. – Vol. 24, № 1. – P. 57.

230. Is the association between smoking and the retinal venular diameter reversible following smoking cessation? / M. Yanagi, M. Misumi, R. Kawasaki et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 405-11.

231. Kannel, W.B. Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham study / W.B. Kannel, D.L. McGee, W.P. Castelli // J. Cardiac Rehabil. — 1984. — Vol. 4. — P. 267–277.

232. Kannel, W.B. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies / W.B. Kannel, M. Higgins // J. Hypertens. — 1990. — № 8,

Suppl. 8. — P. 3–8.

233. Komarov, F.I. Effects of smoking and coffee consumption on indicators of arterial pressure in 24-hour monitoring / F.I. Komarov, L.I. Ol'binskaia, B.A. Khapaev // *Klin Med (Mosk)*. -1995. – Vol. 73 (4). – P. 46-8.

234. Kristal-Boneh, E. Seasonal change in 24-hour blood pressure and heart rate is greater among smokers than nonsmokers / E. Kristal-Boneh, G. Harari, M.S. Green // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30 (3 Pt 1). – P. 436-41.

235. Li, L. Age-related changes in skin topography and microcirculation / L. Li, S. Mac-Mary, D. Marsaut // *Arch Dermatol Res*. - 2006. - Vol. 297. - C. 412–416.

236. Lindstedt, I.H. Reduced responsiveness of cutaneous microcirculation in essential hypertension – a pilot study / I.H. Lindstedt, M.L. Edvinsson, L. Edvinsson // *Blood Press*. – 2006. – Vol. 15 (5). – P. 275–280.

237. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports / A. Hackshaw, J.K. Morris, S. Boniface et al. // *BMJ*. – 2018. – Vol. 360. – P. j5855.

238. Luscher, T.F. Microcirculation and endothelium. In: *Microcirculation and cardiovascular disease* / T.F. Luscher, L.V. D'Uscio. - London, Lippincot Williams & Wilkins, 2000. - P. 31-45.

239. Machler, F. Continuous measurement of pressure in human nail-fold capillaries / F. Machler, M. Muncheim, M. Intaglietta // *Res. Adv. Clin. Microcirc. Res*. - 1977. - P Part II. – P. 108-111.

240. Mahmud, A. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification / A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41 (1). – P. 183–7.

241. Masked uncontrolled hypertension: Prevalence and predictors / G. Youssef, S. Nagy, A. El-Gengehe et al. // *Egypt Heart J*. – 2018. – Vol. 70 (4). – P. 369-373.

242. Mathers, C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // *Plo S Medicine*. – 2006. – Vol. 3 (11). – P. e442.

243. May Measurement Month 2017 in Russia: hypertension treatment and control — Europe / O. Rotar, A. Konradi, E. Shlyakhto et al. // *European Heart Journal*

Supplements. – 2019. – Vol. 21, Suppl. D. – P. D101-3.

244. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans / G. Grassi, G. Seravalle, D. Calhoun et al. // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 248–253.

245. 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 Preven Rehabil*. – 2011. – Vol. 18 (6). – P. 775–789.

246. Miller, G.J. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers / G.J. Miller, K.A. Bauer, J.A. Cooper // *Thromb Haemost*. – 1998. – Vol. 79. – P. 549–553.

247. Morillo, M.G. Twenty-four hour blood pressure record for smokers and nonsmokers / M.G. Morillo, M.C. Amato, S.P. Cendon Filha // *Arq ras Cardiol*. – 2006. – Vol. 87 (4). – P. 504-11.

248. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto, J. Boreham, I. Sutherland // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328 (7455). – P. 1519.

249. Mulvany, M.J. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? / M.J. Mulvany // *Cardiovascular Research*. – 1999. – Vol. 1 (1). – P. 9–13.

250. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo / S. Chalon, H.Jr. Moreno, N.L. Benowitz et al. // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2000. – Vol. 67 (4). – P. 391–397.

251. Nocturnal hypertension in primary care patients with high office blood pressure: Aregional study of the MAPAG Eproject / C. Zabawa, C. Charra, A. Waldner, et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2020. – Vol. 22 (6). – P. 991-1008.

252. Ockene, I.S. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / I.S. Ockene, N.H. Miller // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3243–3247.

253. Office Blood Pressure Measurement. The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis / G. Stergiou, A. Kollias, G. Parati et al. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71. – P. 813-5.

254. Ogrin, R. Age-related changes in microvascular blood flow and transcutaneous oxygen tension under basal and stimulated conditions / R. Ogrin, P. Darzins, Z. Khalel // J Gerontol. - 2005.- № 60(A). – P. 200–206.

255. Optimal Antihypertensive Systolic Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis / P.K. Whelton, S. O'Connell, K.T. Mills et al. // Hypertension. - 2024. - Vol. 81, № 11. – P. 2329-2339.

256. Persistent blood pressure increase induced by heavy smokers / A. Groppelli, D.M. Giorgi, S. Omboni et al. // J. Hypertens. —1992. — Vol. 10. — P. 494–499.

257. Predictive Accuracy of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring Versus Clinic Blood Pressure for Cardiovascular and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Soleimani, N.S.H. Mohammadi, S. Montazeri Namin et al. // Curr Hypertens Rev. - 2025. - Feb 11. doi: 10.2174/0115734021337639250203175636 (дата обращения: 15.08.2025).

258. Prevalence of smoking among nurses and its association with blood pressure: A cross-sectional study in 11 cities of China / B. Zhao, J. Li, L. Zhang et al. // Int J Nurs Pract. - 2023. – Vol. 29, № 5. – P. e13118.

259. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council / L. B. Goldstein, R. Adams, M. J. Alberts et al. // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1583-133.

260. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men / K. Björklund, L. Lind, B. Zethelius et al. // J Hypertens. – 2004. – Vol. 22 (9). – P. 1691-7.

261. Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension / S. Wolf, O. Arend, K. Schulte et al. // Hypertension. – 1994. – Vol. 23 (4). – P. 464–467.

262. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59124 patients / N. Staplin, A. de la Sierra, L.M. Ruilope et al. // Lancet. - 2023. - Vol. 401. - P.2041–50.

263. Relationship between smoking and novel risk factors for cardiovascular

disease in the United States / L.A. Bazzano, J. He, P. Muntner et al. // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 891–897.

264. Relationship between the duration of smoking and blood pressure in Han and ethnic minority populations: a cross-sectional study in China / Y. Zhang, Y. Feng, S. Chen et al. // *BMC Public Health.* - 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 135.

265. Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: importance of smoking status / B.P. Kennedy, N.H. Farag, M.G. Ziegler et al. // *J Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1307–1312.

266. Relevant detection indicator of prethrombotic state in patients with primary hypertension / J. Luo, T. Yang, L. Ding et al. // *World J Clin Cases.* – 2023. – Vol. 11 (24). – P. 5678-5691.

267. Retinal capillary rarefaction in patients with untreated mild-moderate hypertension / A.J. Bosch, J.M. Harazny, I. Kistner et al. // *BMC Cardiovasc Disor.* – 2017. – Vol. 17. – P. 300.

268. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromso Eye Study / T. von Hanno, G. Bertelsen, A. Sjolie et al. // *Acta Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 92 (1). – P. 40–6.

269. Sible, I.J. 24-Hour Blood Pressure Variability Via Ambulatory Monitoring and Risk for Probable Dementia in the SPRINT Trial / I.J. Sible, D.A. Nation // *J Prev Alzheimers Dis.* - 2024. - Vol. 11, № 3. - P.684-692.

270. Smeda, J.S. Structural and reactivity alterations of the renal vasculature of spontaneously hypertensive rats prior to and during established hypertension / J.S. Smeda, R.M. Lee, J.B. Forrest // *Circ. Res.* – 1988. – Vol. 63. – P. 518-533.

271. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes / B.D. Carter, C.C. Abnet, D. Feskanich et al. // *New Engl J Med.* – 2015. – P. 372. – P. 631-40.

272. Smoking Cessation and Benefits to Cardiovascular Health: A Review of Literature / O. Okorare, E.O. Evbayekha, O.K. Adabale et al. // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15 (3). – P. e35966.

273. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid / T. Morozumi, T. Kubota, T. Sato et al. // *J Clin Periodontol.* - 2004. – Vol. 31, №

4. – P. 267-72.

274. Standards for the Implementation, Analysis, Interpretation, and Reporting of 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations of the Italian Society of Hypertension / S. Omboni, G. Bilo, F. Saladini et al. // High Blood Press Cardiovasc Prev. - 2024. – Vol. 31, № 5. – P. 425-436.

275. 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.

276. Systolic blood pressure variability: risk of cardiovascular events, chronic kidney disease, dementia, and death / X. Cheng, C. Song, F. Ouyang et al. // Eur Heart J. 2025. – Vol. 46, № 27. – P. 2673-2687.

277. The effect of transdermal nicotine on digital perfusion in reformed habitual smokers / S.M. Fulcher, L.A. Koman, B.P. Smith et al. // J Hand Surg Am. - 1998. – Vol. 23, № 5. – P. 792-9.

278. The health consequences of smoking - 50 years of progress: a report of the Surgeon General, 2014. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA. - URL: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-ofprogress/full-report.pdf>.
Checked by 30.11.2017 (accessed: 11.08.2025).

279. The impact of cigarette smoking on 24-hour blood pressure, inflammatory and hemostatic activity, and cardiovascular risk in Japanese hypertensive patients / Y. Yano, S. Hoshida, K. Shimada, K. Kario // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 15 (4). – P. 234-40.

280. The Influence of Tobacco Smoking Intensity on Hemodynamic Parameters: A Functional Transcranial Doppler Study on Vascular Reserve in Chronic Smokers / S. Lakicevic, M. Bender, G. Lakicevic et al. // Cureus. 2024. – Vol. 16, № 11. – P. e72956.

281. The microcirculation's disturbances depending on the ageing type / N. Potekaev, S. Tkachenko, E. Shuginina et al. // Cardiovasc Therapy Prevent. - 2008. - № 3. – C. 107–110.

282. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease / L. Sibal, S.C. Agarwal, P.D. Home et.al. // *Current Cardiology Reviews*. – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 82-90.

283. The roles and regulatory mechanisms of cigarette smoke constituents in vascular remodeling / S.Y. Zhou, J.M. Du, W.J. Li et al. // *Int Immunopharmacol*. - 2024. – № 140. – P. 112784.

284. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study / E. Banks, G. Joshy, R.J. Korda et al. // *BMC Med*. – 2019. -Vol. 128. – P. 17.

285. Trends in blood pressure, blood lipids, and smoking from 259 753 patients with hypertension in a Swedish primary care register: results from QregPV / J.E. Bager, G. Mourtzinis, T. Andersson et al. // *Eur J Prev Cardiol*. - 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 158-166.

286. Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Efficacy of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan in Japanese Patients With Essential Hypertension Based on Nocturnal Blood Pressure Dipping Status: A Post Hoc Analysis of Data From a Randomized, Double-Blind Multicenter Study / K. Kario, H. Rakugi, D. Yarimizu et al. // *J Am Heart Assoc*. - 2023. – Vol. 8, № 12. – C. e027612.

287. Upregulation of iNOS contributes to attenuated cutaneous vasodilation in essential hypertensive humans / C.J. Smith, L. Santhanam, R.S. Bruning et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58 (3). – P. 935–942.

288. Verdecchia, P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications / P. Verdecchia // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 844-51.

289. WHO report on the global tobacco Epidemic, 2011: Warning about the dangers of tobacco - URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44616/1/9789240687813_eng.pdf (accessed: 11.08.2025).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Дизайн исследования

