

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Полозова Э.И.¹, Сеськина А.А.¹, Пузанова Е.В.¹, Домина Е.Н.¹, Овсянникова И.С.¹,
Суркова И.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: ellanac78@mail.ru

В последнее время внимание исследователей все больше привлекает проблема мульти- и коморбидности, особенно актуальная в отношении широко встречающихся и социально значимых патологий сердечно-сосудистой системы, к числу которых относится артериальная гипертензия, занимающая одно из ведущих мест в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Пациенты с артериальной гипертензией, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. К наиболее часто встречающимся при артериальной гипертензии коморбидным заболеваниям относятся: сахарный диабет, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярная болезнь и другие. Коморбидность приводит к взаимному влиянию на течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, нередко затрудняет диагностику, определяет особенности выбора антигипертензивных препаратов. Наличие коморбидности у больных артериальной гипертензией определяет не только выбор антигипертензивных препаратов, но и целевые значения артериального давления. Пациенты с артериальной гипертензией и коморбидностью требуют индивидуального подхода, комплексной диагностики и лечения с учетом всех имеющихся патологий. Представленный в статье научный обзор ставит целью анализ данных литературы, посвященных изучению особенностей течения и лечения артериальной гипертензии у больных с коморбидной патологией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, сочетанная патология.

COMORBIDE CONDITIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Polozova E.I.¹, Seskina A.A.¹, Puzanova E.V.¹, Domina E.N.¹, Ovsyannikova I.S.¹,
Surkova I.A.¹

¹National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: ellanac78@mail.ru

Recently, the attention of researchers has been increasingly attracted by the problem of multi- and comorbidity, which is particularly relevant to the widely encountered and socially significant pathologies of the cardiovascular system, which include hypertension, which occupies one of the leading places in the overall cardiovascular diseases all over the world. Patients with arterial hypertension, as a rule, have one or several comorbidities. The most common comorbid diseases in arterial hypertension include: diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease and others. Comorbidity leads to mutual influence on the course of diseases, the nature and severity of complications, often makes it difficult to diagnose, determines the choice of antihypertensive drugs. The presence of comorbidity in patients with arterial hypertension determines not only the choice of antihypertensive drugs, but also the target values of blood pressure. Patients with arterial hypertension and comorbidity require an individual approach, comprehensive diagnosis and treatment, taking into account all the existing pathologies. The scientific review presented in the article aims at analyzing the literature data on the study of the features of the course and treatment of hypertension in patients with comorbid pathology.

Keywords: arterial hypertension, comorbidity, combined pathology.

Технический прогресс, совершенствование медицинской помощи, повышение продолжительности жизни привели к неуклонному росту количества пациентов со множественными заболеваниями [1]. Из отечественных источников литературы следует, что частота сочетанной патологии достигает 94,2%. Установлено, что коморбидная патология преимущественно представлена комбинацией из двух-трех нозологий, но в единичных случаях у одного пациента могут сочетаться до 6–8 болезней одновременно. Коморбидная

патология утяжеляет течение основного заболевания, приводит к изменению типичной клинической картины, становится причиной развития смертельных осложнений. Изучение сочетанной патологии в последние годы проводится все активнее, это обусловлено сложностью диагностики, выбора первоочередной стратегии лечения, тактики ведения коморбидных больных и профилактики осложнений сочетанных заболеваний. Коморбидность оказывает влияние не только на прогноз для жизни, но и увеличивает вероятность летального исхода [2; 3].

Целью нашего исследования явился анализ данных литературы, посвященных изучению особенностей течения и лечения артериальной гипертензии (АГ) у больных с коморбидной патологией.

Наиболее актуальной проблемой как национальной, так и мировой медицины в современном мире являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС). И, конечно же, лидером среди данной патологии является АГ [4; 5], распространенность которой в мире составляет 450–900 млн взрослого населения, а в России - более 40 млн человек. Ежегодная смертность от ассоциированных с ней заболеваний и осложнений составляет более 3 млн человек в мире [6]. В практике терапевта АГ встречается в 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний. Таким образом, отличительной особенностью АГ является высокая частота коморбидности [7; 8].

Артериальная гипертензия и цереброваскулярная болезнь

Сочетание АГ и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) является актуальной проблемой современности. Это обусловлено высокой распространенностью данной коморбидной патологии и значимыми медицинскими и социально-экономическими последствиями. Как известно, основными модифицируемыми факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются курение, сахарный диабет (СД), АГ и дислипидемия, но наибольшее значение, в частности для вероятности развития цереброваскулярной патологии (ЦВП), имеет повышенное артериальное давление (АД). Хронически повышенное АД провоцирует структурные изменения в сосудистой системе и органах-мишенях, тем самым обуславливая развитие и прогрессирование атеросклероза, а, следовательно, и сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда (ИМ), церебрального инсульта и т.д.

Среди важнейших причин развития хронических форм цереброваскулярной недостаточности, геморрагического и ишемического инсультов за счет выраженных изменений структуры и функции сосудистой стенки головного мозга можно назвать АГ. Как у мужчин, так и у женщин с возрастом отмечается увеличение ЦВБ, а именно, нарастает частота инсультов. Инсульты в нашей стране по-прежнему занимают ведущие позиции в структуре смертности [5; 6]. По данным статистики, около 41% женщин и 39% мужчин

характеризуются сочетанием АГ и ЦВП. Однако только в 20% случаев АГ контролируется, а 5-6% больных достигают целевого уровня АД. Известно, что АГ как значимый ФР является причиной мозгового инсульта (70-80%). Высокие цифры АД влияют не только на развитие инсультов и инфарктов, но и часто являются причиной развития деменции. Как профилактика, так и регулярное лечение гипертензии позволит снизить заболеваемость и смертность от возможных осложнений [6].

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких

АГ и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на данный момент являются одним из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней, и данная сочетаемость приводит к высокому уровню инвалидности и смерти. Но при данной сочетаемости заболеваний значительный рост численности пациентов обусловлен не только увеличением заболеваемости АГ и ХОБЛ, но и нарастанием гериатрической популяции больных [9; 10].

У 49,6-63,4% больных ХОБЛ встречается АГ. В возрасте от 25 до 64 лет ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ. При данной патологии риск развития ССЗ в 2-3 раза выше. Исследователи в последнее время все больше внимания уделяют изучению особенностей АГ у больных с различными фенотипами ХОБЛ [11].

Во время лечения пациентов с АГ и ХОБЛ следует учитывать тот факт, что большинство антигипертензивных препаратов, а именно, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бронходилататоры могут давать нежелательные эффекты, приводя к более тяжелому течению коморбидной патологии [10].

В связи с тем что АГ и бронхообструктивные заболевания являются актуальной проблемой как в медицинском, так и в социально-экономическом отношении, Российское медицинское общество по АГ совместно с Российским респираторным обществом в 2013 году разработали рекомендации по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ [9]. Учитывая данные рекомендации, выбор антигипертензивной терапии (АГТ) следует проводить, принимая во внимание патогенез как АГ, так и ХОБЛ. АГТ-препараты обеспечивают не только органопroteкцию и контроль АД в течение суток, но и снижают давление в легочной артерии, оказывают бронхолитическое действие. Следует отметить, что при этом АГТ негативно не влияет на те лекарственные препараты, которые применяются для лечения ХОБЛ, и не ухудшает вентиляцию легких. Проведение АГТ требует обязательного контроля функции внешнего дыхания и сатурации кислорода [10].

Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек (ХБП)

В ходе многочисленных исследований разных лет была выявлена высокая

распространенность в популяции коморбидного течения АГ и ХБП [12]. В последние годы эта проблема осложнилась нередким сочетанием данных заболеваний с метаболическими нарушениями [13-15]. Так как почка является значимым органом в регуляции АД, это обуславливает тесную ассоциацию ХБП с АГ. Известно, что заболевания почек сопровождаются повышением АД. В свою очередь и сама АГ приводит к органическим изменениям почечной паренхимы с последующим развитием гипертонического нефроангиосклероза. Чаще всего удельный вес ХБП выше в когорте больных с резистентной и злокачественной АГ. Встречаемость резистентных форм колеблется от 10 до 20%. По результатам перекрестного американского исследования, которое включило 470 000 обследованных, было выявлено, что распространенность резистентной АГ составила 15,3% [16].

Частота встречаемости реноваскулярной АГ составила примерно 3,7/1000 пациенто-лет у лиц старше 65 лет, или 6,8% этой популяции, и достигает 20% среди больных с острым коронарным синдромом [17]. Поражение именно данного сосудистого бассейна приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почечных артерий (чувствительность - 63%, специфичность - 95%), спиральная компьютерная (чувствительность - 88%, специфичность - 80%) и магниторезонансная томография (МРТ) (чувствительность - 81%, специфичность - 63%) по-прежнему являются важнейшими методами неинвазивной диагностики реноваскулярной гипертензии, но все-таки «золотым стандартом» остается почечная ангиография [18].

Следовательно, высокая распространенность АГ и ХБП, а также их взаимное влияние друг на друга ставят проблему нефрокардиальной коморбидности в число первостепенных при АГ [11].

Артериальная гипертензия и ревматоидный артрит

К заболеваниям с доказанно высоким кардиоваскулярным риском можно отнести ревматоидный артрит (РА). Высокая смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у таких больных обусловлена ускоренным прогрессированием атеросклероза, развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти. Повышение кардиоваскулярной летальности при РА определяется накоплением традиционных ФР ССЗ, таких как АГ, дислипидемия, курение и др., а также хроническим воспалением, аутоиммунными нарушениями, являющимися патогенетической основой этого заболевания; побочными эффектами противоревматической терапии и недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей и пациентов. Поэтому разработка эффективных мер по снижению кардиоваскулярного риска у больных РА – актуальная задача современной медицины [19].

АГ (59,6%) выявляется с высокой частотой у больных РА. Чаще всего у пациентов (59,7%) АГ диагностируется уже на фоне имеющего РА. Частота встречаемости АГ зависит от продолжительности РА и активности заболевания. АГ в качестве единственного ФР встречается лишь у 7% больных РА. У подавляющего же большинства пациентов она выявляется в сочетании с другими ФР (дислипидемией, висцеральным ожирением, курением и др.), что повышает вероятность поражения органов-мишеней (атеросклероз, гипертрофия и ремоделирование миокарда левого желудочка), поэтому необходимо проводить одновременный скрининг всех традиционных ФР ССЗ [20].

Доказано, что АГ является важнейшим модифицируемым ФР не только в общей популяции, но и у больных РА. Наличие АГ в 3–6 раз увеличивает риск развития ССО при РА. Частота АГ при РА в среднем на 50% выше, чем в общей популяции. Отмечается раннее формирование изолированной систолической АГ, как наиболее неблагоприятного фактора в плане развития ССО. Среди значимых причин роста АД при РА можно выделить: аутоиммунные нарушения, хроническое воспаление, гиподинамия, метаболические расстройства, генетические факторы и использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами [21].

Коррекция АГ с достижением целевого уровня АД должна проводиться согласно рекомендациям Российского кардиологического общества. Но, учитывая высокий риск развития ССО при РА, целесообразно раннее назначение АГТ. Как известно, основная польза АГТ – снижение АД, независимо от класса используемых препаратов. Согласно рекомендациям EULAR, иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) являются препаратами первой линии для лечения АГ при РА. Помимо эффективности при лечении АГ, ХСН и почечной патологии, иАПФ и АРА способны замедлять процессы атерогенеза, оказывать противовоспалительное действие, уменьшать гиперсимпатикотонию [19-20]. АРА повышают чувствительность периферических тканей к инсулину. Но в настоящее время получены данные о наличии плеiotропных эффектов и у других классов гипотензивных препаратов. Так, БАБ 3-го поколения не только уменьшают гиперсимпатикотонию, но и улучшают эндотелиальную функцию, снижают перекисное окисление липидов, уровень общего холестерина, триглицеридов и глюкозы. Но следует помнить о том, что, с одной стороны, эффективная противовоспалительная терапия является важнейшей в профилактике ССО и АГ. С другой – препараты, используемые для лечения РА, могут спровоцировать развитие АГ или уменьшить гипотензивный эффект БАБ, иАПФ и АРА на фоне одновременного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГК), некоторых базисных противовоспалительных препаратов. Антагонисты кальция также являются значимыми препаратами в лечении АГ у больных РА.

Из-за метаболической нейтральности они могут назначаться и при метаболическом синдроме и/или С). Они также способствуют уменьшению симптомов при болезни/синдроме Рейно и не взаимодействуют с НПВП [21; 22].

Ведение пациента с РА и АГ должно включать устранение возможных причин повышения АД (НПВП, ГК), рекомендации по изменению образа жизни, решение вопроса о необходимости назначения АГТ, статинов и антиагрегантов согласно стратификации риска ССО. Если необходим одновременный прием аспирина и НПВП, следует минимизировать их дозу, использовать ингибиторы протонной помпы. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с РА и АГ. Рекомендуется контролировать АД при каждом обращении к ревматологу (не реже 1 раза в 6 мес.). Ежемесячный контроль уровня АД проводят при развитии АГ и до достижения целевых значений. Также стоит отметить важность ежемесячного контроля АД в течение первых 6 мес. при назначении терапии НПВП или ГК, но по возможности нужно минимизировать дозу и длительность приема как ГК, так и НПВП. При каждом визите к ревматологу, независимо от наличия у пациента АГ, необходим пересмотр антиревматических препаратов, обладающих потенциальными гипертензивными эффектами [23].

Артериальная гипертензия и сахарный диабет

В связи с нарастанием пандемии СД сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с СД является актуальной проблемой. В мире за последние 10 лет увеличилась численность пациентов с СД более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. К 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек. В РФ численность пациентов с СД составляет не менее 8-9 млн человек (около 6% населения). Системные сосудистые осложнения: нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей - являются тяжелыми последствиями глобальной эпидемии СД. Таким образом, основной причиной инвалидизации и смертности больных СД являются вышеперечисленные осложнения [24].

Сочетаемость АГ и СД значительно ухудшает прогноз в отношении фатальных и нефатальных ССО. А залогом успешного ведения таких пациентов является эффективный контроль АД и гликемии [7].

Механизмов потенцирующего влияния АГ и СД 2-го типа на ССО много. К ним относятся: развитие сосудистой нефропатии (гипертонической, диабетической), повышение ретенции и потребления поваренной соли с пищей, ожирение, акселерация развития дислипидемии и атеросклероза и другое. Большинство пациентов с АГ в сочетании с СД 2-го типа и протеинурией более 0,5 г/сут. в 81% случаев имеют атерогенную дислипидемию, в 40% - макрососудистые осложнения, в 12% - ХСН [25]. Уже в начальной стадии эти

заболевания повышают риск развития коморбидного патологического процесса, что делает это сочетание прогностически опасным даже на ранних стадиях.

По данным Европейского общества кардиологов, при сочетании АГ с СД могут назначаться все классы АГТ-препаратов, однако предпочтение отдается иАПФ и АРА, в частности при наличии протеинурии/альбуминурии [26]. Назначение этих препаратов у данной категории пациентов требует особой осторожности. Перед назначением следует оценить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень K^+ в сыворотке крови. Если уровень K^+ $>5,0$ ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл) или СКФ <45 мл/мин или систолическое АД <90 мм рт. ст., то лечение надо начинать с минимальных доз препарата [24]. Целевого уровня АД до 130/80 мм рт. ст. следует достигать при наличии протеинурии/альбуминурии, а также одного или нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, особенно у молодых пациентов [26].

Заключение. Подводя итог анализа данных литературы, посвященных характеристике коморбидных состояний у больных АГ, следует отметить, что сочетанное течение артериальной гипертензии и других заболеваний, в целом усугубляет жизненный прогноз. В данной ситуации значительно усиливается танатогенный потенциал артериальной гипертензии и необходимо участие специалистов различных профилей для модификации сердечно-сосудистого риска. Как видно из представленного обзора научных работ, коморбидные состояния при артериальной гипертензии имеют широкую распространенность, большое прогностическое значение и определяют важность дифференцированного подхода к тактике ведения пациента.

Список литературы

1. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J. Chronic Dis. 1970. Vol. 23 (7). P. 455-468.
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. № 16 (6). С. 5-56.
3. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция “Сочетанные патологии” // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.

2017. № 16 (6). С. 12-13.

4. Кухарчук В.В. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. С. 289-299.

5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. 6 (приложение 2). С. 32.

6. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 4. С. 4-9.

7. Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы // Артериальная гипертензия. 2016. № 22 (5). С. 432-440. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.

8. Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // Молодой ученый. 2018. № 50. С. 86-90.

9. Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии // Русский медицинский журнал. 2016. № (16). С. 1098-1102.

10. Григорьева Н.Ю. Коморбидный пациент с АГ и ХОБЛ // Лечащий врач. 2016. № 7. С. 54-58.

11. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. 2014. № 3. С. 20-23.

12. Полозова Э.И., Мамкина Н.Н., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., Абрамова С.Г., Азизова Э.З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // XLVI Огарёвские чтения: материалы науч. конф.: в 3 ч. Ч. 2: Естественные науки / отв. за вып. П.В. Сенин. Саранск: Мордов. гос. ун-т, 2018. С. 352-357.

13. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Чегодаева Л.В., Трохина И.Е., Сеськина А.А., Пузанова Е.В. Исследование ренальной дисфункции у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // Материалы VI Евразийского конгресса кардиологов (Москва, 18-19 апреля 2018 г.). М., 2018. С. 10-11.

14. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., Азизова Э.З., Абрамова С.Г. Новые возможности диагностики кардиоренальных нарушений при метаболическом синдроме // Инновации в образовании и медицине: материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Махачкала, 2018. С. 235-240.

15. Кузьмина Е.Р., Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Активность маркеров воспаления у

больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом под влиянием антигипертензивной терапии // J. Sci. art. "Health & education millennium". 2014. № 16 (2). С. 39-40.

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013. Vol. 3. P. 1-150.

17. Trautmann A., Roebuck D.J., McLaren C.A., Brennan E., Marks S.D., Tullus K. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2016. DOI: 10.1007/s00467-016-3501-7.

18. Zanolì L., Rastelli S., Marcantoni C., Capodanno D., Blanco J., Tamburino C. Non-hemodynamically significant renal artery stenosis predicts cardiovascular events in persons with ischemic heart disease. *Am. J. Nephrol.* 2014. Vol. 40 (5). P. 468-477.

19. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2015. № 2. С. 149-154.

20. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. Коморбидность при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2014. № 3. С. 283-289.

21. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом // Российский кардиологический журнал. 2016. № 2 (130). С. 71-74.

22. Al-Bishri J., Attar S., Bassuni N. Comorbidity profile among patients with rheumatoid arthritis and the impact on prescriptions trend. *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* 2013. Vol. 4. no 6. P. 11-18.

23. Яременко О.Б., Микитенко О.Б. Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами // Украинский ревматологический журнал. 2015. № 1. С. 62-66.

24. Pontiroli A. Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptibility to the type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in different population. *Acta Diabetol.* 1996. no 33. P. 193-197.

25. Halimi J.M., Joly D., Combe C., Choukroun G., Dussol B., Fauvel J.P. Blood pressure and proteinuria control remains a challenge in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: experience from the prospective observational ALICEPROTECT study. *BMC Nephrol.* 2016. Vol. 17 (1). P. 135. DOI:10.1186/s12882-016-0336-1.

26. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Ключков А.Е., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии. М., 2017. С. 20-21.