

На правах рукописи

Маркова Анна Владимировна

**ДИНАМИКА ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.05 — кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Шварц Юрий Григорьевич.

Официальные оппоненты:

Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ФБГОУ ВПО Ульяновский государственный университет Минобрнауки России, кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета, заведующий кафедрой;

Бартош Леонид Федорович, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России, кафедра терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » 2015 г. в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации www.sgmtu.ru.

Автореферат разослан « » 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Кодочигова Анна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы стабильно занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости и смертности не только в Российской Федерации, но и во всем мире [Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др., 2012; Mendis S. et al., 2011; WHO, 2009]. Одной из причин высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является несовершенство первичной и вторичной профилактики, то есть своевременного выявления и коррекции факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных нарушений [Информационный бюллетень ВОЗ, 2015; Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2012]. В большей мере это можно отнести и к хронической болезни почек (ХБП), которая нередко осложняет сердечно-сосудистую патологию и сама по себе является дополнительным фактором высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [Бова А.А., 2014; Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др., 2014; Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В., 2009; Dey R., et al., 2015; Schiffrin E.L. et al., 2007].

Доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития ССЗ и ХБП и снижение уровней факторов риска (ФР) за счет профилактических и лечебных мероприятий, является эффективным методом профилактики [Дзидзария М.И., Арутюнов Г.П., 2007]. Таким образом, выявление и коррекция ФР сердечно-сосудистых и ренальных осложнений являются глобальной задачей современной практической медицины [Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2012].

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2) часто сосуществуют. И более чем 85% пациентов с СД-2 имеют сопутствующую АГ [Дедов И.И., Сунцов Ю.И., 2003]. Такая комбинация в настоящее время является ведущей причиной развития ХБП, которая в свою очередь осложняет сердечно-сосудистый континуум. В большинстве своем современные пациенты в реальной клинической практике являются полиморбидными, поэтому в последние годы

изучению коморбидных состояний уделяется все большее внимание. Это помогает осуществлять комплексный подход к пациенту.

Несмотря на всестороннюю изученность данной проблемы, предвестники быстрого нарастания высокого ССР у больных с АГ и СД-2 исследованы недостаточно. Это послужило поводом для более глубокого изучения прогностического значения клинических и лабораторных показателей в отношении динамики ССР и риска прогрессирования ХБП у больных с АГ и СД-2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать динамику факторов сердечно-сосудистого риска на фоне 18 месяцев рутинного амбулаторного лечения и определить клинические и лабораторные предикторы изменений данных факторов у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа:

1. Изучить характеристики наблюдения у поликлинических врачей-специалистов и разработать протокол исследования, согласующийся с повседневной амбулаторной практикой.
2. Проанализировать динамику факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе показателей липидов крови, системы гемостаза, маркеров воспаления, поражения почек и характеристик углеводного обмена, в течение 18 месяцев на фоне рекомендованного лечения и выделить наиболее изменившиеся факторы.
3. Оценить прогностическое значение клинических и лабораторных параметров в отношении изменения показателей липидного обмена и некоторых маркеров воспаления и системы гемостаза за 18 месяцев.
4. Определить значение клинических характеристик и лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска в отношении среднесрочного прогноза прогрессирования хронической болезни почек на фоне рутинного амбулаторного лечения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа за время 18-месячного амбулаторного лечения внутри групп показателей, характеризующих липидный обмен, систему гемостаза, воспаление и функцию почек происходят неоднозначные и разнонаправленные изменения на фоне существенного улучшения показателей углеводного обмена.

Продемонстрировано, что у больных с АГ и СД-2 перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе ассоциируется с нарастанием концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 в течение 18 месяцев, с наличием ожирения коррелирует благоприятные изменения показателей липидограммы и системы гемостаза.

Выявлено, что наличие фибрилляции предсердий, перенесенного инфаркта миокарда и ожирения связано с более значительным прогрессированием поражения почек у больных с АГ и СД-2.

Показано, что динамика маркеров системного воспаления и почечной дисфункции неоднозначно зависит от стадии хронической болезни почек. Позитивные сдвиги за 18 месяцев лечения в этом плане отмечены лишь у пациентов с исходной 3 стадией ХБП.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Установлено, что у пациентов с АГ в сочетании с СД-2 имеется усугубление показателей ССР, что в определенной мере объясняется особенностями рутинного амбулаторного лечения: неполным контролем АГ и дислипидемии, несмотря на достижение целевых показателей углеводного обмена у большинства пациентов.
2. Выявлена прогностическая значимость наличия ожирения, перенесенного ИМ в отношении изменений показателей, характеризующих ССР, в частности липидограммы, маркеров системного воспаления и показателей гемостаза у данной категории больных.
3. Не продемонстрирована предсказательная ценность возраста, пола, стажа артериальной гипертензии и длительности сахарного диабета, уровня гликемии и альбуминурии, наличия ФП в контексте влияния на изменения показателей

липидного спектра, маркеров воспаления и системы гемостаза.

4. При анализе показателей, характеризующих работу почек, выявлена прогностическая значимость таких клинических параметров, как ФП, ожирение, перенесенный ИМ, при наличии которых отмечались признаки более выраженного прогрессирования ХБП.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. В условиях повседневного амбулаторного лечения пациенты с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа менее активно и успешно контролируют кардиальную патологию, чем углеводный обмен, несмотря на значительно большую настороженность в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

2. У большинства пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне рекомендуемого лечения за 1,5 года отмечается разнонаправленная динамика показателей липидограммы, системного воспаления и ухудшение функции почек, что в целом обуславливает нарастание степени сердечно-сосудистого риска.

3. Наличие ожирения неоднозначно ассоциировано с изменениями факторов сердечно-сосудистого риска, а перенесенный инфаркт миокарда связан с ухудшением показателя системы гемостаза ИАП-1 в течение 18 месяцев.

4. Стадия хронической болезни почек отражается на динамике факторов сердечно-сосудистого риска неоднонаправлено: наиболее значимые позитивные изменения через 18 месяцев выявлены у пациентов с исходными 1 и 3 стадиями.

5. У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при наличии ожирения, перенесенного инфаркта миокарда либо фибрилляции предсердий, отмечается более выраженное снижение функционального состояния почек, при этом у больных с 3 стадией ХБП, в отличие от пациентов с 1 и 2 стадиями, отмечены позитивные изменения в этом плане.

РЕАЛИЗАЦИЯ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Апробация диссертации состоялась «20» марта 2015 года на заседании

проблемной комиссии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России. Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Первой открытой конференции молодых ученых Саратовского НИИ кардиологии и Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского, посвященной дню науки (постерная сессия) (Саратов, 2013); Второй открытой конференции молодых ученых Саратовского НИИ кардиологии и Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского, посвященной дню науки (постерная сессия) (Саратов, 2014); совместном заседании кафедр факультетской терапии лечебного факультета, госпитальной терапии, терапии ФПК и ППС, терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России.

Практические рекомендации внедрены в работу отделений терапии и кардиологии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ; МУЗ «Городская клиническая больница №6»; МБУЗ «Центральная городская клиническая больница» г. Ульяновска. Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация опубликована на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведены 198 источников, в том числе 79 на русском и 119 – на иностранном языке. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 16 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами работа была выполнена в два этапа. На предварительном этапе проводилось анкетирование больных (n=103) с АГ в сочетании с СД-2, у них же проанализированы данные амбулаторных карт. Целью данного этапа явилась оценка реального состояния амбулаторной помощи

такому контингенту больных, в частности, уточнение частоты посещения специалистов в рамках диспансерного наблюдения. Кроме того оценивалось и сопоставлялось отношение (опасение осложнений) пациентов к ССЗ и СД-2. Полученные данные стали основой для разработки протокола основной части исследования.

В основную часть исследования пациентов включали в порядке их обращения за амбулаторной консультацией в отделение терапии клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ с сентября 2007 по сентябрь 2008 года. До включения в исследование больные наблюдались у кардиолога и эндокринолога в городских поликлиниках. Всего обследовано 122 пациента (30 мужчин, 92 женщины; средний возраст - $60,6 \pm 7,56$ лет). В исследовании участвовали пациенты с совместным наличием АГ и СД-2 и не достигнутыми целевыми значениями АД (<130 и 80 мм рт. ст.) и целевыми показателями углеводного обмена ($\text{HbA1C} < 7,0\%$) в соответствии с современными руководствами, согласившиеся с протоколом исследования. Критериями исключения являлись любые заболевания, требующие неотложной терапии, возможная низкая комплаентность пациента, онкологические, инфекционные болезни, застойная сердечная недостаточность и другие тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты данной работы. Также в исследование не включали пациентов, имеющих ХБП 4 - 5 стадии.

У 14,6% пациентов в анамнезе значился перенесенный документированный ИМ. У 15 пациентов (12,3%) отмечалась ФП. Ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) страдали 73 (59,8%) пациента.

У 54 (44,3%) человек наблюдалась 1 стадия ХБП, у 42 (34,4%) человек – 2 стадия, 3 стадия отмечалась у 26 пациентов (21,3%).

Всем пациентам было рекомендовано лечение АГ, дислипидемии, СД-2 согласно современным руководствам. Преимущественно назначались препараты с нефропротективными свойствами. Другие группы антигипертензивных средств рекомендовались по индивидуальным показаниям.

Проводили сбор анамнеза, оценку клинических факторов. Учитывали пол, возраст, рост, массу тела с расчетом индекса массы тела, объем талии, стаж АГ и СД-2, наличие перенесенного ИМ, ФП.

Обязательное обследование больных включало в себя общий анализ крови, биохимическое исследование крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкозу крови натощак, креатинин и мочевины сыворотки крови, клиренс креатинина, гликированный гемоглобин, инсулин, глюкагон, С-пептид, свободные жирные кислоты, С-реактивный белок высокой чувствительности (СРБ-вч), фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИАП-1, общий анализ мочи, определение микроальбуминурии, уровня креатинина мочи, отношение альбумина к креатинину. Изначально рассчитывалась и использовалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Голта. Данная формула была рекомендованной на период обследования больных. В дальнейшем также применялась формула СКД-ЕРІ, однако у наших больных пересчет значимо не повлиял на распределение пациентов по стадиям ХБП. Хроническая болезнь почек оценивалась на основании стойкой экскреции альбумина с мочой, снижения СКФ определявшегося более чем 3 месяца, по данным амбулаторных карт и выписок из истории болезни.

Целевыми значениями артериального давления принимались рекомендованные согласно современным руководствам цифры САД <140 мм рт.ст., ДАД < 85 мм рт.ст.

Целевые значения ЛПНП у данной категории больных были менее 1,8 ммоль/л, поскольку пациенты относились к группе высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты первого и второго этапов исследования были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность АГ, СД-2 среди больных обеих групп существенно не различалась.

Динамика исследуемых показателей оценивалась при первом обследовании, затем 3 раза в течение всего времени наблюдения (через 3, 6, 12 месяцев) и при

последнем посещении клиники через 18 месяцев (всего 5 раз). Во время посещения клиники кардиологом и эндокринологом при необходимости корректировалась антигипертензивная и сахароснижающая терапия по индивидуальным показаниям. Как в начале исследования, так и на всех его этапах практически всем пациентам рекомендовались статины, блокаторы РАС и метформин. При этом сахароснижающие препараты выдавались больным бесплатно, остальное лечение пациенты должны были приобретать самостоятельно.

Результаты обработаны статистически с использованием компьютерной программы Statistica 6.0, Microsoft Excel 97-2003. Распределение данных проверялось на нормальность, применялись математическое ожидание (M), доверительный интервал, стандартное отклонение. В случае ненормального распределения данных для оценки выборки использовались Медиана (Me), квартили вариационного ряда или мода (Mo). Среди методов обработки использовались непараметрическая корреляция с использованием коэффициента Кендалла, а также однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для зависимых выборок при оценке значимости динамики показателей и для независимых выборок при определении зависимости изменений от клинических факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении основных характеристик амбулаторного ведения пациентов специалистами в реальной клинической практике при помощи анкетирования пациентов и анализе их амбулаторных карт было выявлено, что все 103 пациента (100%), принимавших участие в первом этапе исследования, ежегодно посещают кардиолога в поликлинике по месту жительства. Периодичность посещения пациентами кардиолога составляет в среднем 2 раза в год (от 1 до 10). Сами пациенты считают, что последствия и осложнения сердечно-сосудистой патологии вызывают у них бóльшую настороженность по сравнению с другими заболеваниями. При этом средняя частота посещения врача-эндокринолога для коррекции дозы сахароснижающих препаратов и в основном для бесплатного

получения препарата или льготного рецепта – 5 раз в год.

Учитывая меньшую частоту (в 2 раза) посещения пациентами с сочетанием АГ и СД-2 кардиолога, чем эндокринолога, нами сделано заключение о том, что исследуемый контингент больных, несмотря высказанные ими опасения по поводу ССЗ, в реальности активнее лечится именно по поводу СД-2. В связи с этим, протокол нашего исследования был приближен к реальной практике, а выявленные закономерности и изменения характерны для течения болезни большинства пациентов с АГ в сочетании с СД-2.

Пациенты, принимающие участие во втором этапе исследования, были сопоставимы с группой пациентов первого этапа по частоте посещений специалистов, согласно анализу амбулаторных карт. У этого контингента проводилось углубленное лабораторное обследование при первом посещении клиники, затем через 3, 6, 12 и 18 месяцев. Проанализировав динамику интересующих нас лабораторных показателей, мы остановились на рубеже 1,5 года, поскольку к этому периоду времени изменения практически всех изучаемых параметров и направленность этих изменений стали наиболее очевидны. Некоторые наиболее демонстративные изменения представлены на рис. 1 и рис.2.

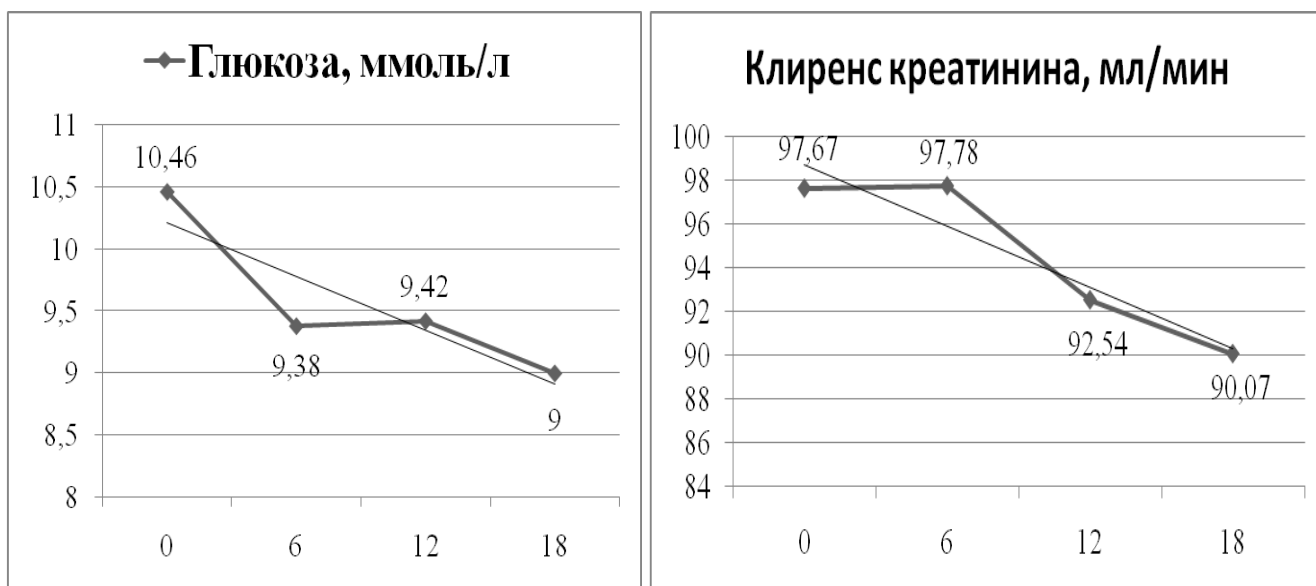


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы и клиренса креатинина за 18 месяцев

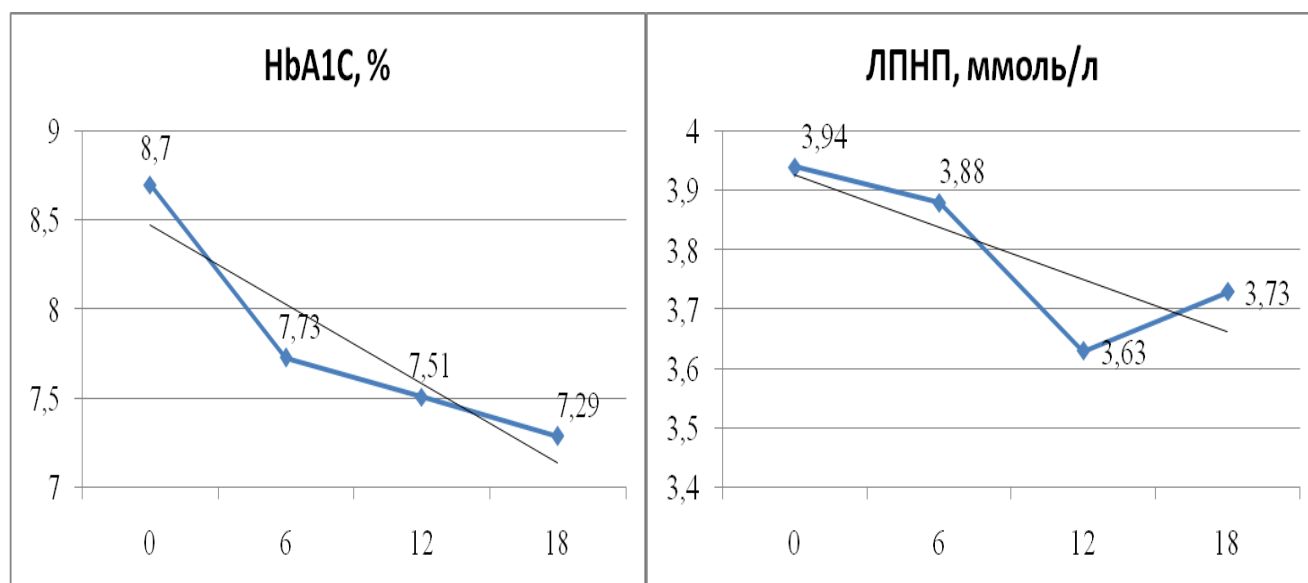


Рис. 2. Динамика уровня HbA1c и ЛПНП за 18 месяцев

Согласно поставленным задачам исследовалась динамика факторов повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений. При анализе изменений липидного спектра как основного фактора ССР, достоверная динамика за 18 месяцев отмечалась только в отношении триглицеридов, уровень которых снизился почти на 20% (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей, отражающих состояние липидного спектра у пациентов с АГ в сочетании с СД-2 на фоне лечения за 18 месяцев (M±SD)

Показатели	Первое обследование	Последнее обследование	Изменения за 18 месяцев**	p*
ОХС, ммоль/л	5,89 ± 0,11	5,84 ± 0,31	-0,05 (-0,84%)	0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,94 ± 0,10	3,73 ± 0,28	-0,21 (-5,30%)	0,77
ТГ, ммоль/л	2,43 ± 0,127	1,95 ± 0,25	-0,44 (-18,40%)	0,000118
ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,02	1,25 ± 0,03	0,03 (2,46%)	0,18

Примечание: *p - статистическая зависимость разницы лабораторных параметров; ** - указана отрицательная и положительная разница показателей, в т.ч. в процентах.

Следует отметить, что целевые уровни ОХС и его фракций были не достигнуты практически у всех пациентов [Национальные рекомендации по

кардиоваскулярной профилактике, 2012; Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др., 2012].

При проведении корреляционного анализа между исходными лабораторными показателями пациентов и динамикой липидограммы выявлены следующие закономерности. Средней тесноты взаимосвязь была выявлена только между исходным уровнем и динамикой показателей, характеризующих обмен липидов. На динамику ОХС оказали влияние исходный индивидуальный уровень ОХС (обратная слабой тесноты связь [$r = -0,49$]) и ЛПНП (обратная слабой тесноты связь [$r = -0,48$]). На изменение уровня ТГ оказывал влияние исходный уровень ТГ (обратная средней тесноты связь [$r = -0,62$]), т.е. чем больше был исходный уровень параметра, тем меньше он снизился.

Кроме того, как и ожидалось, исходный уровень изучаемых параметров коррелировал с исходным уровнем других показателей липидного спектра.

В настоящее время все больше внимания уделяется т.н. «нетрадиционным» факторам ССР. С-реактивный белок в настоящий момент считается неоспоримым маркером повышенного ССР, роль других показателей еще обсуждается.

Мы исследовали динамику маркеров воспаления и системы гемостаза у пациентов в течение 18 месяцев.

Таблица 2

Динамика показателей системы воспаления гемостаза у пациентов с АГ и СД-2 на фоне лечения за 18 месяцев (Me (Q1; Q3))

Показатели	Первое обследование	Последнее обследование	Изменения за 18 месяцев**	p*
Фибриноген, г/дл	4,24 (3,85; 4,68)	4,38 (3,9; 4,81)	0,14 (1,15%)	0,4185
ИЛ-6, пг/мл	2,60 (1,4; 4,1)	4,90 (3,05; 6,05)	2,30 (41,35%)	0,00004
С-РБ-вч, мг/л	3,26 (1,72; 5,34)	3,04(1,03; 4,34)	-0,22 (-16,74%)	0,04
ИАП-1, ед/л	20,9 (10,1; 31,5)	20,0 (10,2; 30,6)	-0,90 (-1,42%)	0,346

Примечание: *p - статистическая зависимость разницы лабораторных параметров; ** - указана отрицательная и положительная разница показателей, в т.ч. в процентах.

Как видно из табл. 2, статистически значимо ($p < 0,05$) ухудшились средние

величины маркера системного воспаления ИЛ-6 (уровень увеличился на 41,35%), при том что уровень СРБ-вч снизился на 16,74%. Следует отметить, что изучаемые показатели оставались в референсном интервале в начале исследования и через 18 месяцев.

При анализе корреляции показателей систем воспаления и гемостаза и их динамики с исходными лабораторными параметрами выявлена связь только в отношении показателей этих же систем. Так, прямая слабой тесноты связь [$r = 0,43$] и [$r = 0,45$] отмечалась между исходными параметрами СРБ-вч и ИЛ-6. Т.е. чем больше был исходный уровень изучаемого показателя, тем большей была его динамика через 18 месяцев. Кроме того, обратная слабой тесноты связь отмечалась между исходными параметрами и их собственной динамикой у СРБ-вч [$r = -0,48$], ИЛ-6 [$r = -0,55$], ТАП-1 [$r = -0,48$]. Чем больше был исходный уровень, тем меньшей была динамика этого показателя.

При оценке показателей углеводного обмена было установлено, что за 18 месяцев снизились ($p = 0,0004$) показатели гликемии натощак и гликированного гемоглобина, который у большинства (69,8%) пациентов стал целевым, у остальных приблизился к таковому, что свидетельствует о довольно успешном лечении диабета.

Следует отметить, что при этом у 59,8% пациентов не были достигнуты должные цифры АД согласно современным руководствам, несмотря на рекомендованное лечение и контроль терапии кардиологом.

Исследование функции почек показало, что на протяжении 18 месяцев снизилась на 17,9% креатининурия ($p = 0,006$), также достоверной ($p = 0,006$) была и отрицательная динамика клиренса креатинина, который снизился на 7,52% у большинства пациентов (83%).

Однако при изучении изменения стадии ХБП с использованием формулы Кокрофта – Голта и СКД-ЕРІ для расчета СКФ, было выявлено, что стадия ХБП у 14 пациентов (11,5%) изменилась в лучшую сторону, у 12 (9,8%) – в худшую, у остальных больных этот показатель остался на прежнем уровне. Средние значения остальных лабораторных параметров значимо не изменились, хотя и

отмечались существенные индивидуальные колебания, часть из которых зависела от некоторых клинических и исходных лабораторных характеристик.

При проведении корреляционного исследования для выявления возможной взаимосвязи динамики показателей состояния почек с исходными значениями и динамикой других исследуемых параметров значимых корреляций получено не было.

Отметим, что возраст, пол, стаж АГ и СД-2, уровень гликемии и альбуминурии не влияли на динамику изучаемых параметров, поэтому мы исследовали возможную ассоциацию индивидуальных клинических характеристик и сопутствующей патологии с изменением факторов, характеризующих повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Было выявлено, что у больных АГ в сочетании с СД-2 и ХБП отрицательная динамика некоторых факторов ССР, а именно показателей липидограммы, маркеров воспаления и системы гемостаза, достоверно связана с наличием перенесенного ИМ, ожирения и исходной стадией ХБП.

В нашем исследовании от наличия ожирения зависела динамика уровня ОХС крови. У большинства пациентов с ожирением уровень холестерина через 18 месяцев достоверно ($p = 0,005$) снизился (в среднем на 5,39%), а у пациентов без ожирения недостоверно повысился (на 0,85%), при этом в назначениях лечащими врачами статинов и их дозе различий между этими подгруппами не выявлено. При первом обследовании уровень ОХС не имел статистически достоверных отличий у пациентов с ожирением и без него ($p = 0,34$). Нельзя исключить, что пациенты, не имеющие ожирения, недостаточно регулярно принимали статины или дозировка препарата была неадекватной, в связи с чем отмечалось повышение уровня ОХС, однако мы можем лишь предполагать это, поскольку комплаенс в данной работе не изучался.

Также при ожирении достоверно ($p = 0,01$) снизился на 17,9% уровень ИАП-1 в отличие от остальных больных, у которых ИАП-1 повысился на 27,45% через 18 месяцев от начала наблюдения. Эти изменения были в рамках референсных значений.

Казалось бы, в данном случае мы обнаружили еще один «парадокс» в отношении положительной роли избыточного веса [Uretsky S., Messerli F.H. et al., 2007], но это не нашло подтверждения при изучении других показателей, динамика которых не была зависима от веса и объема талии.

Динамика показателей липидограммы существенно не отличалась у пациентов с ФП и без нее. Также не обнаружилось достоверно значимой зависимости между наличием ФП и динамикой маркеров системного воспаления за 18 месяцев адекватного лечения.

Перенесенный ИМ ассоциирован с неблагоприятной динамикой уровня ИАП-1. У пациентов, перенесших ИМ, уровень ИАП-1 вырос на 32,67%, у пациентов без ИМ в анамнезе – снизился на 8,95% (рис. 3), что, вероятнее всего, отражает как различие в тяжести патологического процесса, так и связанные с этим особенности реакции на стандартную терапию, которая в том числе (статины, ИАПФ) имеет противовоспалительную компоненту.

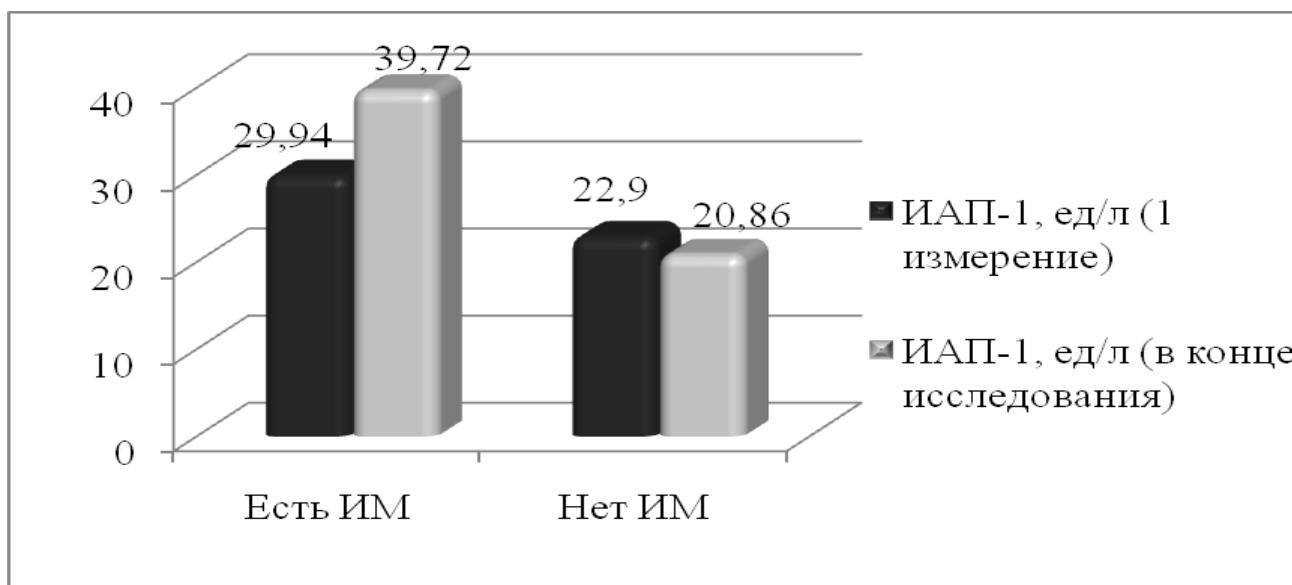


Рис. 3. Динамика уровня ИАП-1 в зависимости от наличия у пациентов перенесенного ИМ

В начале исследования уровень ИАП-1 ($p = 0,17$) не отличался у пациентов в группе с перенесенным ИМ и без него.

В целом взаимосвязь ИМ и повышение уровня ИАП-1, закономерна и не противоречит аналогичным исследованиям. В начале исследования уровень ИАП-1 у пациентов с перенесенным ИМ не превышает референсных значений, а через

18 месяцев становится выше нормы. Интерес вызывает снижение уровня ИАП-1 у пациентов, не имеющих ИМ в анамнезе, у которых, следовательно, происходит уменьшение условного ССР, хотя данный параметр и находится в рамках референсных значений в начале и в конце исследования.

Стадия ХБП влияет на динамику в течение 18 месяцев таких параметров, как ЛПВП и фибриноген. Благоприятные изменения в отношении снижения степени ССР касались пациентов с исходной 1 стадией ХБП, у которых повысился уровень ЛПВП к концу исследования, и пациентов с исходной 3 стадией ХБП, у которых отмечалось снижение и нормализации уровня фибриногена.

Более наглядно динамика уровня ЛПВП в зависимости от стадии ХБП представлена на рис. 4.

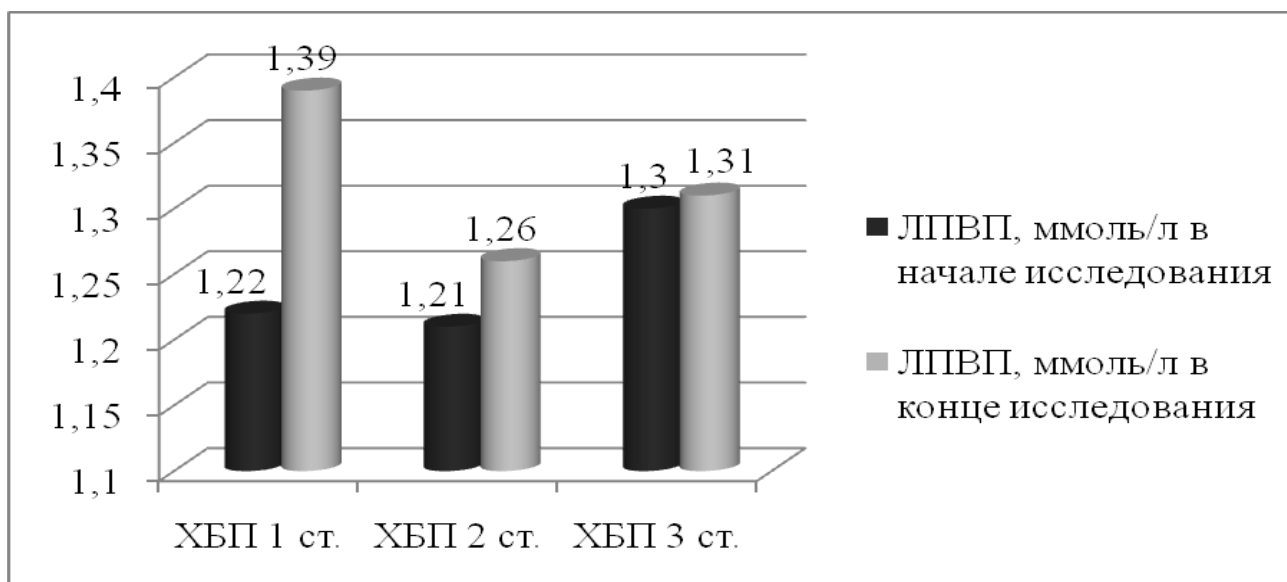


Рис. 4. Динамика уровня ЛПВП в зависимости от исходной стадии ХБП

Очевидно, у пациентов с 1 стадией ХБП уровень ЛПВП значительно вырос, в то время как с увеличением степени ХБП процент прироста ЛПВП был менее выраженным. Можно предположить, что такая взаимосвязь обусловлена нарушением метаболизма липопротеидов, которое усугубляется с нарастанием ХБП [Shoji T., Abe T., Matsuo H., et al., 2011].

Поскольку за 18 месяцев отмечалось несомненное усугубление тяжести хронической патологии почек, важным представлялось установление маркеров более активного развития этого процесса, каковыми явились наличие ФП, ожирение и перенесенный ИМ.

Динамика альбуминурии и отношения альбумина к креатинину на фоне ФП представлена на рис. 5. Пациенты с ФП имели более значимую отрицательную динамику альбуминурии, которая у них существенно увеличилась, тогда как у пациентов без ФП – снизилась. Показатель отношения альбумин/креатинин в моче значимо увеличился у пациентов с мерцательной аритмией по сравнению с пациентами без нее, у которых он снизился ($p = 0,03$).

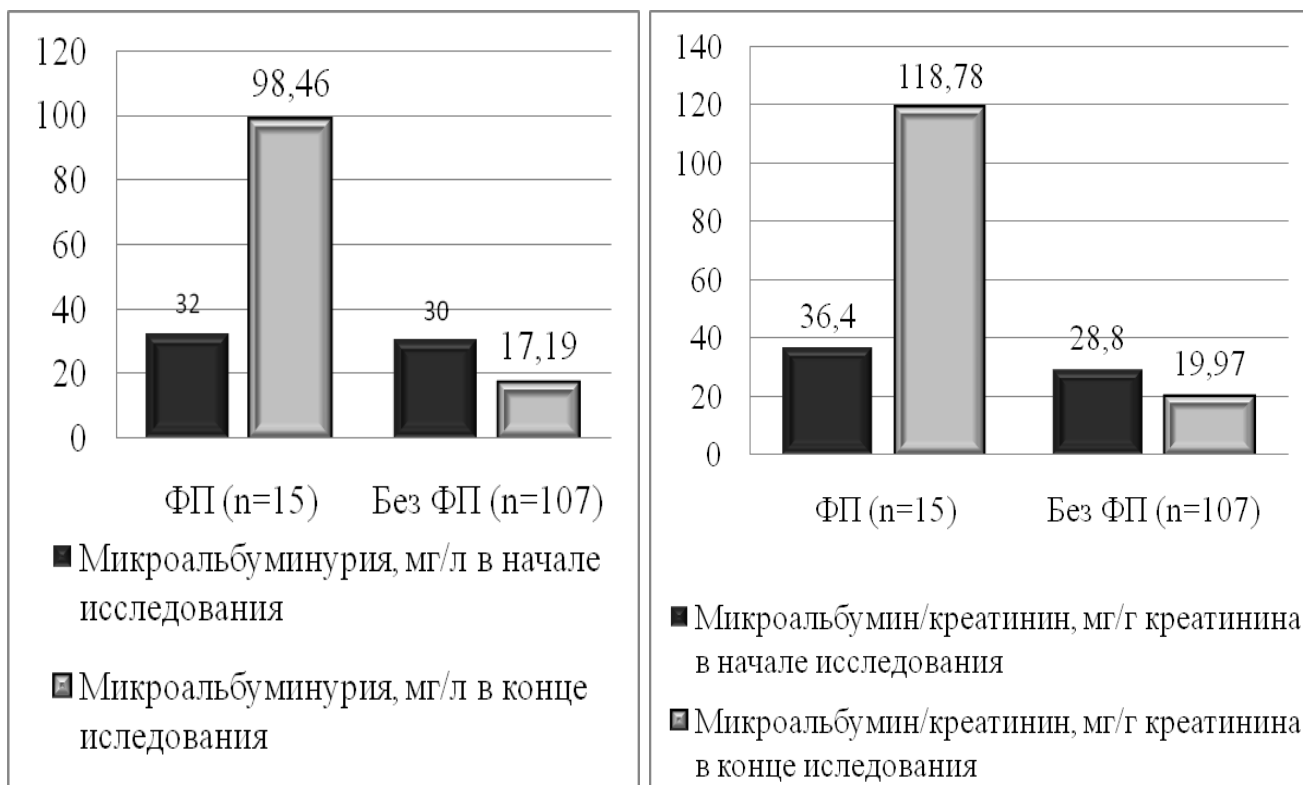


Рис. 5. Динамика микроальбуминурии и соотношения микроальбумин/креатинин в моче в зависимости от ФП

На первом визите показатели микроальбуминурии не отличались у пациентов с ФП и без нее (32 мг/л и 30 мг/л соответственно, $p = 0,92$), также как показатель отношения альбумин/креатинин в моче (36,4 мг/г креатинина и 28,8 мг/г креатинина соответственно, $p = 0,74$).

Другие параметры, характеризующие работу почек, которые мы рассматривали в данном исследовании, у пациентов с ФП не имели значимых особенностей.

В нашем исследовании наличие ожирения было достоверно ($p < 0,05$) связано с динамикой такого показателя, как отношение альбумин/креатинин в моче. У

пациентов, не имеющих ожирения, данный показатель через 18 месяцев терапии снизился на 59,8%, тогда как у пациентов с ожирением – всего на 34%, то есть отмечалось менее значимое улучшение по этому параметру

Негативное влияние ожирения на динамику отношения альбумин/креатинин мочи, вероятно, вызвано тем, что наличие ожирения ассоциируется с усиленной экскрецией альбумина с мочой [Кутырина И., 2006; Parving H.H, Jensen H.A.E, Mogensen C.E. et al., 1974; Praga M., Hernandez E., Morales E., 2001]. Эта взаимосвязь обусловлена повышенным почечным плазмотоком и гиперфилтрацией, характерных для больных с ожирением. Все это, вероятно, препятствует достижению терапевтического эффекта сахароснижающего и антигипертензивного воздействия и способствует прогрессированию ХБП.

При анализе взаимосвязей перенесенного ИМ в анамнезе с возможной динамикой показателей, характеризующих функцию почек, была выявлена негативная роль изучаемого фактора. Данное клиническое состояние значимо отразилось ($p = 0,03$) на 18-ти месячной динамике уровня креатинина в моче. У пациентов, перенесших инфаркт, уровень креатинина в моче снизился на 33,6%, у пациентов, не имеющих ИМ в анамнезе – вырос на 5,4%. Достоверных различий между пациентами данных групп в начале исследования по уровню креатинина в моче не было ($p = 0,177$).

Снижение креатининурии за 18 месяцев у пациентов с перенесенным ИМ можно объяснить тем, что развитие атеросклероза у этого контингента не только привело к острому сердечно-сосудистому событию, но и способствовало нарушению функции почек. Возможно участие и других механизмов кардиоренального синдрома [Peter A., 2011]. Но в данном случае вряд ли можно однозначно говорить о типичном кардиоренальном синдроме, т.к. больных с выраженной ХСН в данную работу не включали, однако общность факторов риска и патогенеза дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, сосудистой стенки и миокарда позволяет предположить существование кардиоренальных взаимодействий [Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др., 2004].

Несмотря на явную тенденцию к прогрессированию ХБП у пациентов с АГ в

сочетании с СД-2 за 18 месяцев, в целом был выявлен ряд закономерностей, зависящих от стадии ХБП. Выяснилось, что динамика показателей, характеризующих функцию почек, была не однонаправленной, а подчас и «парадоксальной». Благоприятные изменения касались пациентов с исходной 3 стадией ХБП. В отличие от остальных больных, у этой подгруппы снизился уровень креатинина сыворотки крови, вырос клиренс креатинина, что свидетельствует об улучшении функции почек. Вероятнее всего, такие результаты обусловлены большей «чувствительностью» к терапии пациентов с более выраженными патологическими сдвигами ввиду потенциальной амплитуды реверсии [Власов, 2005].

ВЫВОДЫ

У больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне рутинного амбулаторного лечения

1. За 18 месяцев целевые значения артериального давления и липидограммы не были достигнуты у 59,8% и 97,6% пациентов соответственно, при этом достоверно снизился уровень триглицеридов, разнонаправленно изменились маркеры воспаления, отмечались признаки прогрессирования хронической болезни почек у большинства (83%) больных, при этом показатели углеводного обмена существенно улучшились.
2. Изменения основных факторов сердечно-сосудистого риска и прогрессирование хронической болезни почек не зависело от пола, возраста, длительности артериальной гипертензии и стажа сахарного диабета, исходного уровня альбуминурии и гликемии.
3. С динамикой показателей сердечно-сосудистого риска значимо связаны наличие перенесенного инфаркта миокарда, ожирения и стадия хронической болезни почек. Уровень ингибитора активатора плазминогена-1 достоверно изменился при наличии перенесенного инфаркта миокарда и ожирения, последнее также предрасполагало к снижению значений общего холестерина. У пациентов с исходной 1 стадией хронической болезни почек за 18 месяцев повысился уровень липопротеидов высокой плотности, а у пациентов с исходной 3 стадией

хронической болезни почек отмечались снижение и нормализация концентрации фибриногена в крови.

4. Наличие фибрилляции предсердий, ожирения и перенесенного инфаркта миокарда имели негативное прогностическое значение в отношении прогрессирования хронической болезни почек, при этом у большинства пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии зафиксирована значимая позитивная тенденция по ряду показателей: снижение уровня креатинина сыворотки крови и соответственное повышение клиренса креатинина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение стандартной комплексной терапии артериальной гипертензии и сахарного диабета в условиях повседневной поликлинической практики в большинстве случаев менее успешно в отношении достижения целевых значений липидного спектра, артериального давления и улучшения функции почек, чем в отношении коррекции углеводного обмена. Это целесообразно учитывать при уточнении акцентов в лечении и у данной категории больных.

2. При определении среднесрочного прогноза у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется учитывать, что наличие перенесенного инфаркта миокарда определяет более высокую вероятность усугубления показателей сердечно-сосудистого риска, в то время как ожирение и I-III стадии хронической болезни почек оказывают неоднозначное влияние на динамику индикаторов риска сосудистых осложнений.

3. При прогнозировании и профилактике прогрессирования поражения почек у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа необходимо учитывать такие неблагоприятные факторы, как ожирение, фибрилляцию предсердий и перенесенный инфаркт миокарда. Также следует принимать во внимание, что позитивная динамика показателей, характеризующих функцию почек, в ответ на лечение в течение полутора лет отмечена только при 3 стадии хронической болезни почек, в то время как при 1 и 2 стадиях наблюдается ухудшение функции почек.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изменение факторов сердечно-сосудистого и ренального риска в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от клинических характеристик / А.В. Маркова, Ю.Г. Шварц // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – №11. – С. 67 – 71.
2. Динамика факторов сердечно-сосудистого и ренального риска у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от клинических характеристик / А.В. Маркова, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» и «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»*. – 2011. – №10 (4). – С. 58.
3. Клинические особенности и динамика факторов сердечно-сосудистого и ренального риска у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Маркова, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы Российского Национального конгресса кардиологов*. – 2011. – № 10 (6). – С. 198 – 199.
4. Динамика маркеров воспаления и системы гемостаза у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от клинических характеристик / А.В. Маркова, Ю.Г. Шварц // *Материалы III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии»*. – Тюмень, 2012. – С. 146.
5. Динамика ренального риска у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Маркова, Ю.Г. Шварц // *Материалы I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний*. – Барнаул, 2012. – С. 40.

6. Сердечно-сосудистый риск и прогрессирование хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Маркова, Ю.Г. Шварц // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – № 6. – Т.3. – С. 561 – 565.
7. Прогрессирование хронической болезни почек и динамика факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Маркова, Ю.Г. Шварц // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – № 6. – Т.3. – С. 941.
- 8. Прогрессирование хронической болезни почек и динамика факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Маркова, Ю.Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 5. – С. 16 – 21.**
9. Прогрессирование хронической болезни почек в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от индивидуальных клинических характеристик / А.В. Маркова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – № 3. – Том 4. – С. 229.
- 10. Сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / А.В. Маркова, Е.Н. Корсунова, М.А. Аристарин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/122-17375> (дата обращения: 17.02.2015).**

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

ИЛ-6 – интерлейкин - 6

ИМ – инфаркт миокарда

ИР – инсулинорезистентность

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОХС – общий холестерин

РАС – ренин-альдостероновая система

СД-2 – сахарный диабет 2 типа

СРБ-вч – С-реактивный белок высокой чувствительности

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХБП – хроническая болезнь почек

Me – медиана

Mo – мода

Q - квартили

Маркова Анна Владимировна

**Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов
с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Подписано в печать 02.04.15. Усл. печ. л. 1. Формат 60x84 1/16

Тираж 100. Заказ №

Отпечатано с готового оригинал-макета

ООО Издательский дом «Дельта»

410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 60/62, офис 520, тел. 29-71-47.