

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Маркова Анна Владимировна**

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

14.01.05 Кардиология

Диссертация на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой факультетской  
терапии лечебного факультета,  
профессор Ю.Г. Шварц

Саратов – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		6
ВВЕДЕНИЕ		8
ГЛАВА I.	СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1.	Концепция факторов риска и понятие высокий кардиоваскулярный риск	14
1.2.	Артериальная гипертензия как основной фактор кардиоваскулярного риска	16
1.3.	Сердечно-сосудистый риск и сахарный диабет 2 типа	17
1.4.	Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа	19
1.5.	Кардиоренальный синдром	20
1.6.	Поражение почек у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа	22
1.7.	Частота развития хронической болезни почек у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском	25
1.8.	Терапевтические методы лечения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа	27
1.9.	Резюме	28
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		31
ГЛАВА II.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	31
2.1.	Этапы исследования.	31
2.2.	Клиническая характеристика обследованных лиц	32
2.3.	Методы исследования	34
2.3.1.	Анамнестические данные	34

2.3.2.	Клинико-лабораторное обследование	35
2.3.3.	Методы статистического анализа	40
ГЛАВА III.	ЧАСТОТА ПОСЕЩЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ СПЕЦИАЛИСТОВ И ВЫБОР СПЕЦИАЛИЗАЦИИ ЛЕЧАЩЕГО ДОКТОРА	41
3.1.	Понятие о диспансеризации. Анализ прохождения диспансеризации контингентом исследуемых больных	41
3.2.	Резюме	43
ГЛАВА IV.	ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ	42
4.1.	Анализ динамики изучаемых показателей за 18 месяцев	42
4.2.	Динамика липидограммы у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев	44
4.3.	Показатели системы воспаления и гемостаза и их динамика за 18 месяцев	47
4.4.	Резюме	50
4.5.	Динамика показателей, характеризующих состояние почек, в течение 12 месяцев	51
4.6.	Состояние углеводного обмена у пациентов при проведении активной сахароснижающей терапии	53
4.7.	Резюме	56
ГЛАВА V.	ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ	58

	ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМ ВОСПАЛЕНИЯ И ГЕМОСТАЗА	
5.1.	Влияние сопутствующей патологии на динамику липидного спектра и показателей системы гемостаза и воспаления	58
5.1.1.	Взаимосвязь ожирения и показателей липидного спектра и систем воспаления и гемостаза	58
5.1.2	Взаимосвязь наличия фибрилляции предсердий с динамикой факторов сердечно-сосудистого риска	61
5.1.3.	Взаимосвязь наличия перенесенного инфаркта миокарда с динамикой показателей системы гемостаза	62
5.2.	Резюме	64
5.3.	Взаимосвязь исходной стадии хронической болезни почек с динамикой факторов сердечно-сосудистого риска	65
5.3.1.	Взаимосвязь динамики показателей липидограммы с исходной стадией хронической болезни почек	65
5.3.2.	Взаимосвязь исходной стадии хронической болезни почек с показателями систем воспаления и гемостаза	68
5.4.	Резюме	71
ГЛАВА VI.	ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК	72
6.1.	Взаимосвязь индивидуальных клинических	72

	характеристик с прогрессированием хронической болезни почек	
6.1.1.	Взаимосвязь наличия фибрилляции предсердий с прогрессированием хронической болезни почек	72
6.1.2.	Взаимосвязь наличия перенесенного инфаркта миокарда с почечной дисфункцией	74
6.1.3.	Взаимосвязь достижения оптимального уровня артериального давления с прогрессированием хронической болезни почек	75
6.1.4.	Влияние наличия ожирения на дисфункцию почек	77
6.2.	Резюме	78
6.3	Взаимосвязь исходной стадии хронической болезни почек и прогрессирования почечной дисфункции	78
6.4.	Резюме	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		83
ВЫВОДЫ		91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		93

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АП – ангиотензин II
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АКС – ассоциированные клинические состояния
- СРБ – С-реактивный белок
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
- И-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-6 – интерлейкин - 6
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИР – инсулинорезистентность
- ЛНВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛННП – липопротеиды низкой плотности
- МС – метаболический синдром
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОХС – общий холестерин
- ПОМ – поражение органов-мишеней
- РАС – ренин-ангиотензиновая система
- СНС – симпатическая нервная система
- СД – сахарный диабет
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СРБ – С-реактивный белок
- СН – сердечная недостаточность
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ТССП – таблетированные сахароснижающие препараты

ФК – функциональный класс

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ФП – фибрилляция предсердий

ФР– фактор риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭД – эндотелиальная дисфункция

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) стабильно занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости и смертности [101; 148; 195; 73] не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Одной из причин высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является отсутствие должной эффективности программы первичной и вторичной профилактики, то есть своевременного выявления и коррекции факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней, ассоциированных нарушений. [12; 42] В большей мере это можно отнести и к хронической болезни почек (ХБП), которая нередко осложняет сердечно-сосудистую (СС) патологию и сама по себе является дополнительным фактором высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). [8; 34; 36; 38; 80; 112; 178]

Доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП и снижение уровней ФР за счёт профилактических и лечебных мероприятий, является эффективным методом профилактики. Таким образом, выявление и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых и ренальных осложнений являются глобальной задачей современной практической медицины.[42; 109]

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2) часто сосуществуют. И более чем 85% пациентов с СД 2 типа имеют сопутствующую артериальную гипертензию. [15; 19] 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 большую изученность данной проблемы, предвестники быстрого нарастания высокого ССР у больных с АГ и СД-2 исследованы



недостаточно. Это послужило поводом для более глубокого изучения клинического и прогностического значения основных лабораторных показателей в отношении динамики ССР и риска прогрессирования ХБП у больных с АГ и СД-2.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить 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 гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

*У больных с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа:*

1. Исследовать отношение к своим основным заболеваниям и характеристики амбулаторного ведения врачами-специалистами и разработать протокол наблюдения, согласующийся с рутинным амбулаторным лечением.
2. Проанализировать динамику основных факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе маркеров 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 за 18 месяцев.
4. Оценить прогностическое значение клинических характеристик и лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска в отношении прогрессирования хронической болезни почек за изучаемый период.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Проведено изучение определенной группы факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (показателей липидного спектра, системы гемостаза, маркеров воспаления и параметров, характеризующих функцию почек) и их изменений во времени у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в условиях рутинного амбулаторного лечения.

Проанализирована взаимосвязь динамики изученных факторов сердечно-сосудистого риска с индивидуальными клиническими характеристиками.

Продемонстрировано, что перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе ассоциируется с увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в течение 18 месяцев, а наличие ожирения отражается на динамике показателей липидограммы и системы гемостаза, причем благоприятным образом.

Выявлено, что наличие фибрилляции предсердий (ФП), перенесенный ИМ и ожирение связано с более значительным прогрессированием поражения почек у больных с АГ и СД.

Показано, что исходная стадия хронической болезни почек разнонаправленно «влияет» на динамику маркеров системного воспаления и прогрессирование ХБП. Положительные результаты полугодового лечения отмечены лишь у пациентов с исходной 3 стадией ХБП.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

1. Установлено, что у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа имеется усугубление показателей сердечно-сосудистого риска, что, в определенной мере объясняется особенностями рутинного амбулаторного лечения: неполным контролем артериальной гипертонии и дислипидемии, несмотря на достижение целевых показателей углеводного обмена у большинства пациентов.

2. Выявлена прогностическая значимость наличия ожирения, перенесенного инфаркта миокарда в отношении изменений показателей, характеризующих сердечно-сосудистый риск, в частности липидограммы, маркеров системного воспаления и показателей гемостаза у данной категории больных.
3. Возраст, пол, стаж артериальной гипертонии и сахарного диабета, уровень гликемии и альбуминурии, наличие фибрилляции предсердий не продемонстрировали своей предсказательной ценности 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 фибрилляция предсердий, ожирение, перенесенный инфаркт миокарда, при наличии которых отмечались признаки более выраженного прогрессирования хронической болезни почек.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. В условиях рутинного амбулаторного лечения пациенты с сочетанием артериальной гипертонии и сахарного диабета 2 типа менее активно и успешно контролируют кардиальную патологию, чем углеводный обмен, не смотря на значительно бóльшую настороженность в отношении сердечно-сосудистых осложнений.
2. У пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне рекомендуемого лечения за 1,5 года отмечается разнонаправленная динамика показателей системного воспаления и ухудшение функции почек у большинства больных, что обуславливает нарастание степени риска сердечно-сосудистых осложнений.
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 исходной 1 и 3 стадиями.

5. У пациентов с артериальной гипертонией 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.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Практические рекомендации внедрены в работу отделений кардиологии и терапии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ г. Саратова, ГУЗ ГБ№6 г. Саратова, ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска». Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

### **СТЕПЕНЬ ЛИЧНОГО ВКЛАДА АВТОРА В РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Автор принимала непосредственное участие в клиническом обследовании больных, анализе историй болезни и обработке результатов, распределении образцов плазмы пациента в пробирки для последующего хранения. Автор принимала участие в организации и проведении дополнительного обследования пациентов. Автором проанализированы данные лабораторно-

инструментальных обследований, выполнена статистическая обработка полученных результатов.

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Первой открытой конференции молодых ученых Саратовского НИИ кардиологии и Саратовского государственного медицинского университета, посвященной дню науки (постерная сессия) (Саратов, 2013); Второй открытой конференции молодых ученых Саратовского НИИ кардиологии и Саратовского государственного медицинского университета, посвященной дню науки (постерная сессия) (Саратов, 2014); на 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.

### **ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведено 198 источников, в том числе, 79 - на русском языке и 119 – на иностранном. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 12 рисунками.

## ГЛАВА I.

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

### 1.1 Концепция факторов риска и понятие высокий кардиоваскулярный риск.

Одной из основных причин высокой смертности от ССЗ является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция ФР. Понятие «факторы риска» подразумевает различные параметры, способствующие развитию, прогрессированию и неблагоприятному исходу заболевания. [69] Концепция ФР обязана своим развитием широкомасштабным прогностическим исследованиям населения, таким как Фремингемское исследование коронарной болезни и инсульта, проведённое в Фремингеме (Framingham), штат Массачусетс в Соединённых Штатах, другим эпидемиологическим исследованиям, исследованиям-интервенциям, подразумевающим активное обследование населения с последующей необходимой коррекцией ситуации, и экспериментальным работам.

Существуют различные определения термина «фактор риска». Так, И.А.Гундаров и И.С.Глазунов (1988) называют фактором риска «признак, предшествующий заболеванию, имеющий с ним самостоятельную, устойчивую вероятностную связь, имеющую практическое значение для его прогнозирования». Р.Флетчер и соавт. (1998) определяют фактор риска как «особенность организма или внешнее воздействие, приводящее к увеличению риска возникновения заболевания или иному неблагоприятному исходу».

В настоящее время концепция ФР является основной концепцией профилактики ССЗ. Она позволяет предсказать вероятность заболевания или смерти среди популяций - популяционный риск, а также для отдельного пациента - индивидуальный риск.

В клинической практике используется термин "глобальный или суммарный" риск, позволяющий в % оценить вероятность заболеть и умереть от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в ближайшие 10 лет у человека, имеющего два и более ФР. Большой интерес для профилактики представляют модифицируемые ФР, т.к. путем различных вмешательств можно их изменять, тем самым уменьшить риск ССЗ [50]. Сейчас известны более 200 ФР развития ССЗ [72].

По данным European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2007) модифицируемая группа ФР включает в себя дислипидемию, АГ, нарушение толерантности к глюкозе или СД-2, абдоминальное ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем, низкий социальный и образовательный статус, недостаточную физическую нагрузку, психосоциальный стресс. В последнее время активно обсуждаются так называемые «новые» метаболические факторы риска. К их числу относятся: мочевая кислота, эндогенный тканевый активатор плазминогена, дефицит эстрогенов, гомоцистеин, фибриноген, фактор свертывания крови VII, d-димер, липопротеин (а), С-реактивный белок. [29; 109] Также свое влияние на заболеваемость и смертность о ССЗ продемонстрировала повышенная ЧСС [49; 126].

Понятие «высокого риска» (определённое по риску смерти  $>5\%$  в ближайшие 10 лет в Европейских рекомендациях от 2003 года) служит критерием для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП  $<2,5$  ммоль/л. Однако, если в рекомендациях 2003 года понятие высокого риска сердечно-сосудистой смерти ( $>5\%$  в ближайшие 10 лет) было соотнесено с глобальным риском сердечно-сосудистого события  $>20\%$  (в ближайшие 10 лет), то в рекомендациях 2007 года  $5\%$  риск смерти уже приравнивался к  $10\%$ -му глобальному риску. Что значимо отделило в 2007 году европейские рекомендации от рекомендаций американских, где показанием для столь

значимого снижения холестерина с 2002 года остаётся риск нефатального инфаркта миокарда или сердечной смерти >20 %. [103]

## **1.2. Артериальная гипертензия как основной фактор кардиоваскулярного риска.**

В России доминирующим ФР развития ССЗ была и остается АГ, т.е. повышение артериального давления (АД) > 140/90 мм рт.ст. Данные общероссийских исследований свидетельствуют о стабильно высокой распространенности АГ. Динамика распространенности АГ у мужчин за двадцатилетний период характеризовалась начальным увеличением распространенности с 18,6% (1986 г.) до 39,3% (1995 г.) с последующим небольшим снижением до 37,2% (2005 г.). У женщин на протяжении десяти лет распространенность АГ практически не изменилась – 41,1% в 1995 году и 40,4% в 2005 году. [70; 71; 79]

Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части РФ составляет по данным Агеева Ф.Т. (2004) 39,7%: среди мужчин – 35,4%, среди женщин – 42,5%. В возрастной группе 60-69 лет отмечалась максимальная распространенность АГ. Комбинация факторов риска развития АГ (возраст и пол) выявлена у 83,6% женщин старше 65 лет и у 68,1% мужчин старше 55 лет, что позволяет считать возраст одним из определяющих факторов развития АГ. [27; 31].

У пациентов с АГ достоверно чаще по сравнению с пациентами без повышенного артериального давления присутствуют такие ФР как ожирение, злоупотребление алкоголем, поваренной солью, гиподинамия и отягощенная наследственность. Частота этих факторов риска возрастает с утяжелением степени АГ. [11; 109; 117]

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений удваивается при повышении АД на каждые 20/10 мм рт.ст. начиная с АД 115/75 мм рт.ст. [126]. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована равная



значимость систолического и диастолического АД как факторов риска развития ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. [143]

В 2003 году в объединенном руководстве ESC/ESH в классификацию АГ был введен показатель общего ССР и отмечена его важность для диагностики и лечения АГ наряду с уровнем АД. Общий ССР определяют на основе ряда клинико-лабораторных индикаторов, включающих ФР, поражение «органов-мишеней» (ПОМ) и ассоциированные клинические состояния (АКС). Методика стратификации общего ССР подробно представлена в Российских национальных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ [11].

### **1.3. Сердечно-сосудистый риск и сахарный диабет 2 типа**

В настоящее время СД рассматривается как один из факторов СС риска и даже как СС заболевание. По данным экспертов ВОЗ заболеваемость СД носит характер эпидемии, охватывающей все экономически развитые страны.

СД-2 является прогрессивным мультисистемным заболеванием, сопровождающимся дисфункцией эндотелия [99; 104; 121] и повышенной сердечно-сосудистой смертностью. [128; 177] Еще в 1979 г. W. Kannel показал, что у больных СД риск развития ССЗ повышается в 2—3 раза по сравнению с таковым у пациентов с нормальным состоянием углеводного обмена. [82]

Глобальная распространенность СД-2 была оценена в 171 миллион человек и, по прогнозам, более чем удвоится к 2030 году [190]. Следует отметить, что последние два десятилетия характеризуются значительным ростом заболеваемости 2 типом СД и среди детей и подростков.

В отличие от других форм СД, фактическая распространенность СД-2 превышает регистрируемую в 3-5 раз. К этому числу следует добавить лиц с нарушением толерантности к глюкозе, которые представляют начальную стадию заболевания. По данным отечественных эпидемиологических

исследований распространенность СД в России колеблется от 0,1 до 4,1%. [18;19] Как минимум 50-60% больных с СД остаются не диагностированными.

Увеличение продолжительности жизни больных СД отразилось на структуре их смертности. На первое место в структуре смертности больных СД вышли поздние сосудистые осложнения СД – микроангиопатии (диабетическая нефропатия) и макроангиопатии (сердечно-сосудистые осложнения). По данным Государственного регистра больных СД (1999-2000 гг.), смертность от острых осложнений СД (кетоацидотической, гипогликемической и других ком) при обоих типах СД не превышает 3-5%. Аналогичные данные зарегистрированы в развитых странах мира.

СС осложнения являются ведущей причиной смертности больных СД-2 как в мире, так и в России. Смертность от инфаркта миокарда, сердечной недостаточности при СД в России не отличается от данных мировой статистики и составляет около 60%. Однако смертность больных СД-2 от инсульта в России составляет 17%, что в 1,4 раза выше мировой. Наиболее вероятной причиной столь высокой частоты инсультов у больных в России является неудовлетворительная коррекция АД. По данным национальной программы «Аргус» (2000 г.), оценивающей качество оказания антигипертензивной помощи населению России, более 60% больных, нуждающихся в коррекции АД, не получают антигипертензивную терапию. Среди больных СД, получающих антигипертензивную терапию, менее 1% больных достигают целевого уровня АД, составляющего 130/85 мм рт.ст. Следовательно, эти больные не защищены от прямого повреждающего действия гемодинамических факторов на сосуды органов-мишеней. [74]

В опубликованных в 2004 г. результатах международного исследования EuroHeart Survey (110 центров из 25 стран) было показано, что среди лиц с острым ИМ у 60% выявлены те или иные нарушения углеводного обмена, в том числе у 25% обнаружен СД 2-го типа. [88]

В структуре смертности больных СД основное место занимают ИМ (55%) и мозговой инсульт (29%), что в 70 раз превышает смертность от микрососудистых осложнений (нефропатия, гангрена) и осложнений гипергликемии (от диабетической комы умирают 1—4% пациентов) [105]. Таким образом, было доказано, что СД является независимым ФР развития ССЗ (не менее значимым, чем гиперхолестеринемия, АГ и табакокурение) [196].

#### **1.4. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа**

СД и АГ часто сосуществуют. Большие эпидемиологические исследования показали, что наличие СД связано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и АГ значительно ускоряет заболеваемость и смертность у этих пациентов [15; 61; 115]. Среди больных с АГ распространенность СД в 2-2,5 раза выше, чем среди нормотензивных лиц. СД-2 чаще всего развивается к 50 годам; половина людей, у которых в этом возрасте впервые диагностирован СД, имеют артериальную гипертензию, а к 75 годам распространенность АГ среди больных диабетом увеличивается до 65%. [53]

АГ развивается у 50-80% пациентов с СД-2. [15; 19] По данным Преображенского Д.В., Сидоренко Б.А.(1998) АГ встречается у больных СД примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции.

Частота АГ среди больных СД колеблется от 20 до 60% в зависимости от использованных критериев повышенного артериального давления и типа сахарного диабета. АГ оказывает существенное влияние на судьбу больных СД, значительно повышая риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые являются главными причинами их преждевременной смерти. Так, по данным Фремингемского исследования, артериальная гипертензия в 5 раз увеличивает смертность среди больных сахарным диабетом. [193]

Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обменов, расстройств дыхания во время сна, АГ и наличие тесной

патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром — «метаболический». Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%. [61; 193]

Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым; при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. С другой стороны, оно предшествует возникновению таких болезней как СД-2 и атеросклероз — болезней, которые в настоящее время служат основными причинами повышенной смертности населения. [39]

В 1999 г. ВОЗ приняла упрощенный вариант определения метаболического синдрома по принципу 2:1, где наличие и определение инсулинорезистентности является обязательным фактором + 2 и более компонентов из перечисленных ниже: АГ, дислипидемия, ожирение (отношение окружности талии к окружности бедер  $>0,90$  или ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>), микроальбуминурия. [84] В 2001 г. эксперты Образовательной программы США по холестерину в своем III отчете приняли определение метаболического синдрома, которое формально не отличается от критериев ВОЗ.

### **1.5. Кардиоренальный синдром**

В 2008 г. была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий, выделены разные типы кардиоренального синдрома [170; 171]. По определению Кобалавы ЖД. (2006 г) – это отчетливая параллель между формированием и прогрессированием коронарного и некоронарного атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Кардиоренальный синдром — это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из

этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. [170] Таким образом, КРС включает острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка. Особенностью явилась декларация о принципиальной неоднородности кардиоренального синдрома и выделение основных пяти его типов в зависимости от наличия острой/хронической сердечной недостаточности (СН), а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу.

АГ — давно известная и частая причина развития ХБП, при этом развитие гипертензивного нефросклероза значительно ускоряется при наличии таких обменных нарушений, как гиперурикемия, гипергликемия и дислипидемия. [110; 137] Даже при неосложненном течении эссенциальной гипертензии (по данным исследования RIUMA) умеренное снижение СКФ ведет к удвоению риска кардиальной смерти, а АД в пределах 130–139/85–89 мм рт.ст. ассоциируется с ростом риска развития микроальбуминурии (МАУ) более чем в два раза по сравнению с пациентами с более низкими показателями.

В рамках повреждения почек при артериальной гипертензии, выделен хронический кардиоренальный синдром 2 типа, который характеризуется наличием хронической кардиальной патологии, приводящей к длительной гипоперфузии почек. Также для КРС 2-го типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). [20]

Нормальные кардиоренальные взаимоотношения представлены А. Guyton (1990) в виде гемодинамической модели, в которой почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику. [34; 93] Центральными звеньями этой модели являются РААС,

эндотелийзависимые факторы и их антагонисты — натрийуретические пептиды (НУП) и калликреин-кининовая система. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление, образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов друг на друга могут приводить к появлению и сохранению сочетанных расстройств сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи. [34; 96] Более того, в этот порочный круг включается анемия, которая есть у многих пациентов с КРС, частота ее выявления повышается с увеличением функционального класса ХСН по NYHA, а уровень гемоглобина обратно пропорционален размерам левого желудочка сердца и выраженности ГЛЖ. [139; 176]

Вероятность развития почечной дисфункции у больных с кардиальной патологией значительно выше, чем в популяции, а сочетание любых двух факторов ССР повышает вероятность развития ХБП почти в 4 раза. [34; 145]

### **1.6. Поражение почек у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа**

Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. [40]

На развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек влияет или может оказать влияние целый ряд факторов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат,

характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. [38; 55; 56; 144]

Многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых АГ, СД, возраст, мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

Результаты многочисленных исследований указывают на то, что кардиоваскулярные риски, которые в кардиологии принято относить к нетрадиционным (анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, увеличение синтеза ассиметричного диметиларгинина, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, стресс, гиперурикемия, натрийуретические факторы разного происхождения и др.) ассоциируются, а, скорее всего, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек. [26; 38; 57]

Длительное и значительное повышение АД любой природы может привести к развитию болезни почек. В дебюте АГ выявляют сужение почечных артерий, обратимое под влиянием ингибиторов ангиотензин–превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов кальция. В более поздних стадиях заболевания формируется стойкое сужение почечных сосудов вследствие их структурной перестройки с развитием нефроангиосклероза и снижения функции почек. В свою очередь, снижение функции почек способствует возрастанию АД за счет задержки натрия и воды и изменения гормональной регуляции. [4]

Возникновение ХБП на фоне АГ сопряжено с более выраженным повышением АД, поскольку АГ является симптомом, который присутствует у всех больных с ХБП. [65] Однако ее клинические и патогенетические особенности при этом заболевании уточнены недостаточно. С одной стороны, это связано с мозаичностью патогенеза и клинических проявлений АГ при ХБП, а с другой стороны - с недооценкой значимости и роли основных

механизмов регуляции и повышения АД при АГ у больных с ХБП, прежде всего - РААС, которая реализует основные механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования, а также роли относительно недавно уточненных факторов. Основными факторами активации РААС при заболеваниях почек являются снижение перфузии, иммунные повреждения и олиgoneфрония. Концентрация ангиотензина II (АП) в канальцах в 100 раз превышает концентрацию в плазме за счет локального синтеза. Роль АП в прогрессировании нефропатий реализуется через артериальную гипертензию, внутриклубочковую гипертензию, фиброгенез и повышение протеинурии.

Диабетическая нефропатия является ведущей причиной почти половины случаев терминальной почечной недостаточности (ТПН), при которой проводится диализ или трансплантация почки (USRDS, 2005). Сахарный диабет тесно ассоциируется с другими факторами риска – артериальной гипертензией, дислипидемией и гипертрофией ЛЖ. С другой стороны, при ТПН повышен риск инсулинорезистентности и возрастания толерантности к углеводам. [75]

Несмотря на разнообразие этиологических факторов, в почках при развитии ХПН обнаруживаются более или менее стереотипные изменения, при которых утрачивается морфологическое своеобразие исходного заболевания и начинают преобладать склеротические процессы, приводящие к уменьшению популяции действующих нефронов. Клинически выраженная картина ХПН соответствует снижению их численности до 30— 10%, а при терминальной уремии величина нефронной популяции составляет менее 10% нормы.

В условиях изменения сосудистого русла почки, нарушений нейрогуморальной регуляции и повышения АД развивается гиперфльтрация в клубочках, которая в настоящее время рассматривается как основной фактор, повреждающий мембрану клубочка и приводящий к гибели нефрона.



### **1.7. Частота развития ХБП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском**

Существуют разноречивые мнения о частоте почечного поражения при артериальной гипертензии. Так, Шустов С.Б. и соавт. (1997) утверждают, что смертности больных артериальной гипертензией от почечной недостаточности практически не наблюдается. Однако, по данным Российского регистра заместительной почечной терапии гипертонический нефросклероз, как причина терминальной хронической почечной недостаточности, находится на 5-м месте. Увеличение доли гипертонического нефросклероза за последние 5 лет произошло, в основном, за счет старших возрастных групп. [6; 7]

По мнению Б.И. Шулутко (2002), типичный гипертонический нефросклероз регистрируется в 15 % случаев АГ и является генетически детерминированным. Мнение о генетической основе развития гипертонической нефропатии высказано и В. Brenner и соавт. (1990), а позже J.A. Staessen и соавт. (2003). Однако недоступность генетических исследований в обычной клинической практике делает невозможным прогнозирование развития почечного поражения у конкретного больного.

Сахарный диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии.[169] По данным подпрограммы «Сахарный диабет» за период 2000-2010 гг. распространенность диабетической нефропатии составила 20-50%. [76].

В доступной литературе были обнаружены сообщения о более высокой встречаемости ИБС у пациентов с хронической болезнью почек [5; 163], которая некоторыми авторами упоминается как фактор высокого риска осложнений ИБС. [111]

При СД 2-го типа зачастую клинические проявления диабетической нефропатии, в связи с особенностями патогенеза, клиники и поздней диагностики данного осложнения, устанавливаются одновременно с диагнозом СД. В среднем, на момент установления диагноза у 10-20% больных

наблюдается данное поражение сосудов почек. Установлено, что манифестация тяжёлой диабетической нефропатии приходится на 15-20 годы течения СД. [75; 154]

Заболевания сердца и почек имеют общие “традиционные” факторы риска (артериальную гипертонию (АГ), СД, ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и “нетрадиционные” почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление, гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование ССЗ. [58; 186]

Нарушения липидного обмена широко распространены у пациентов с ХБП и являются одной из причин ее прогрессирования. [126; 134] Согласно многочисленным исследованиям гиперлипидемия стоит на первом месте среди метаболических нарушений при развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности. [63] Однако роль дислипидемии как независимого маркера поражения почек остается неопределенной у пациентов с ХБП, поскольку некоторые рандомизированные испытания показали, что гиполипидемическая терапия снижает уровень холестерина в крови, но не имеет никакого существенного влияния на прогрессирование почечного заболевания. [65; 84]

Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых ССО составила 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возросла почти вдвое при 3—4 стадиях. Более половины смертей при терминальной хронической почечной недостаточности связаны с ССЗ. [41; 58; 152]

Результаты крупных эпидемиологических исследований (NHANES III, Okinawa Study и др.) последних десятилетий показали высокую распространенность нарушения функции почек в общей популяции (10–20 %),

при этом почечная дисфункция у пациентов с ССЗ, СД отмечается значительно чаще и ассоциируется со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе при остром коронарном синдроме (ОКС), инфаркте миокарда (ИМ), вмешательствах по реваскуляризации миокарда. Причинами ССЗ у пациентов с ХБП могут служить ускоренное развитие атеросклероза, артериосклероза, раннее развитие гипертрофии левого желудочка, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и развитие хронической анемии. [191]

Анализ имеющихся данных о взаимосвязях между рСКФ, альбуминурией и исходами ХБП в общей популяции, среди пациентов высокого риска и с диагностированной ХБП (всего более миллиона человек) подтвердил ассоциацию низкого уровня СКФ и повышенной мочевой экскреции альбумина с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, которая не зависела от основных сердечно-сосудистых факторов риска и возраста. [58; 138] Таким образом, расчет СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

Частота сердечно-сосудистых событий на 100 человеко-лет среди пациентов без СД и ХБП составила 14,1, при наличии ХБП – 35,7, а при сочетании ХБП и СД – 49 случаев. При ХСН частота осложнений возрастала еще более драматически - с 8,6 до 30,7 при наличии ХБП и до 52,3 случаев на 100 человеко-лет в случае сочетания ХБП и СД. [119]

### **1.8 Терапевтические методы лечения АГ и СД 2 типа**

Основной целью медикаментозной терапии артериальной гипертензии, СД 2 типа и ХБП является улучшение прогноза у пациентов с данными заболеваниями. Достигается это за счет снижения ССР, уменьшения прогрессирования ХБП, минимизации повреждения органов-мишеней, профилактики осложнений.

В первую очередь, лечение должно быть ориентировано на достижение оптимального уровня АД. В исследовании UKPDS у пациентов с СД снижение САД в среднем на 10 мм рт.ст. сопровождалось снижением риска всех ССО на 12%, смертности на 15%, ИМ на 11% и микрососудистых осложнений на 13%. [184] Исследование HOT выявило более низкий риск развития инсультов в группе пациентов, достигших более низкого уровня целевого АД (82,6 мм рт.ст.). [172]

Таким образом, для уменьшения риска ССЗ и смертности у пациентов с АГ и СД-2, а также замедления прогрессирования ХБП, важен строгий контроль АД. В связи с этим, Национальный почечный фонд и Американская ассоциация диабета пересмотрели рекомендации по контролю АД. Для пациентов с высоким риском ССЗ рекомендуется более строгий контроль АД – менее 130/80 мм рт.ст., для пациентов с уровнем протеинурии более 1 г/сут – 125/75 мм рт.ст.

Чтобы достичь рекомендуемого целевого уровня АД в группе пациентов с высоким ССР, потребуется 2-3 антигипертензивных препарата, а в группе пациентов с протеинурией – 3-4. [30; 117]

Данные исследований, сравнивающих эффективность различных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и СД-2 ограничены. Результаты исследования UKPDS не показали существенных различий терапии ингибиторами АПФ по сравнению с бета-блокаторами в снижении риска ССЗ. Однако существует значительное количество исследований, демонстрирующих эффективность ИАПФ и АРА в замедлении развития и прогрессирования диабетической нефропатии. Кроме того, показано, что терапия ИАПФ снижает риск развития терминальной ХПН.

Целевыми уровнями липидов при артериальной гипертензии в сочетании с СД 2 типа [21; 39; 41] являются ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. Согласно руководствам ESC/EAS (2011) и KDIGO (2013), всем пациентам старше 50 лет или моложе с другими факторами риска необходимо назначение статинов.

Существуют противоречивые данные о влиянии препаратов на прогрессирование ХБП и ХПН. Изучена эффективность длительной терапии ловастатином, которая привела к достоверному снижению уровня холестерина и протеинурии, а также торможению роста креатинина в сыворотке крови в основной группе, по сравнению с группой сравнения. [62] В исследовании, проведенном с применением розувастатина, показано, что статины не влекут за собой опосредованные изменения внутривисочечной гемодинамики у больных с гиперхолестеринемией, а значит не связаны с и терапевтическим эффектом. [163] Однако в другом исследовании розувастатин улучшил базальную активность NO-синтазы, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте статина. [165]

Также проведены исследования, доказавшие положительное влияние симвастатина на маркеры воспаления (С-реактивный белок и интерлейкин-6) у пациентов с ХБП, не получающих диализ, что говорит о противовоспалительном эффекте. [168]

Таким образом, для эффективной профилактики почечной дисфункции, замедления прогрессирования нефропатии, необходим ступенчатая программа, направленная на выявление ранних маркеров поражения почек, адекватный контроль АД с использованием нефропротективных препаратов, уменьшение протеинурии, коррекцию нарушений липидного и углеводного обмена. [30]

## **1.9. Резюме.**

Широкое распространение во всем мире ССЗ послужило поводом рассматривать их как «эпидемию». Россия занимает одно из первых мест в мире по смертности от ССЗ. По данным ВОЗ в связи с большой распространенностью факторов риска ССЗ, Россия относится к регионам высокого ССР. [46]

Раннее выявление и коррекция факторов риска являются эффективными методами первичной и вторичной профилактики ССЗ. При определении

степени риска развития ССЗ необходимо учитывать, что большинство ФР взаимосвязаны, и при одновременном действии усиливают друг друга, тем самым резко повышая суммарный риск.

В реальной клинической практике часто приходится иметь дело с пациентами, у которых присутствуют одновременно 2-3 и более ФР. Даже если уровень каждого ФР повышен умеренно, риск сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов может быть высоким вследствие синергизма влияния этих факторов друг на друга.

Не случайно, пациенты с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа являются пациентами очень высокого ССР. В полной мере это можно отнести и к ХБП, которая в последнее время сама является фактором риска ССО.

Поэтому становится очевидной необходимость наиболее раннего выявления предикторов нарастания ССР и почечной патологии для своевременного оказания профилактического и лечебного пособия таким пациентам.

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными целями и задачами в ходе исследования была проведена комплексная оценка некоторых лабораторных данных, отражающих степень выраженности ССР (состояние липидного обмена, маркеры воспаления и показатели системы гемостаза), нарушение функции почек и состояние углеводного обмена в динамике. На основании полученных данных проведен многофакторный анализ взаимосвязи между индивидуальными клиническими характеристиками, лабораторными параметрами и изменениями факторов ССР у пациентов с АГ в сочетании с СД-2.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Этапы исследования.

Исследование проведено в два этапа.

**На предварительном этапе** проводилось анкетирование больных с АГ в сочетании с СД 2 типа. У них же проанализированы данные амбулаторных карт. Целью данного раздела была оценка реального состояния амбулаторной помощи такому контингенту больных. В частности – уточнение частоты посещения специалистов в рамках диспансерного наблюдения и отношения больных к своим заболеваниям. Полученные данные стали основой для разработки протокола основной части исследования.

Всего проанкетировано 103 пациента с АГ в сочетании с СД, средний возраст  $58,9 \pm 6,4$  лет. Критерии включения/исключения в основном совпадали с изложенными ниже. У части пациентов 1 этапа исследования, так же как и у пациентов 2 этапа, имелась фибрилляция предсердий (7 человек – 6,8%) и перенесенный ИМ (10 человек – 9,7%).

Больных просили попытаться вспомнить:

1. Как давно они страдают артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа;
2. С какой частотой они посещают кардиолога/терапевта и эндокринолога;
3. Какое заболевание – АГ или СД 2 типа волнуют их больше (своими проявлениями, осложнениями и т.п.)

**Основной этап** был посвящен изучению клинического значения факторов ССР у больных с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики.

## **2.2. Клиническая характеристика обследованных лиц**

В основную часть исследования исследование включались пациенты, в порядке их обращения за амбулаторной консультацией в отделение терапии клинической больницы имени С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета с сентября 2007 г. по сентябрь 2008 г. До включения в исследование больные наблюдались в городских поликлиниках. Всего обследовано 122 пациента (30 мужчин, 92 женщины, средний возраст  $60,6 \pm 7,56$  лет).

### **Критерии включения** для всех пациентов:

- возраст старше 40 лет;
- совместное наличие АГ и СД 2 типа;
- недостижение целевых значений артериального давления и целевых показателей углеводного обмена;
- согласие с протоколом исследования;

### **Критерии исключения:**

- любые заболевания, требующие неотложной терапии (ОКС, ОНМК, ОСН и др.);
- возможная низкая комплаентность пациента (снижение когнитивных функций, отказ от динамического наблюдения и др.);
- онкологические, инфекционные болезни;



- застойная сердечная недостаточность,  
 - другие тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты данной работы (терминальные стадии ХОБЛ, анемия различного генеза и степени тяжести, хронические воспалительные заболевания почек, поликистоз, нарушения работы печени и пр.). Также в исследование не включались пациенты, имеющие хроническую болезнь почек (ХБП) 4-5 стадии.

Параметры пациентов, участвовавших в исследовании, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

Параметры	Значение
Мужчины*	30 (24,6%)
Женщины*	92 (75,4%)
Возраст	60,6±7,56 лет
Перенесли инфаркт миокарда*	18 (14,75%)
Фибрилляция предсердий*	15 (12,3%)
Ожирение (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> )*	73 (59,8 %)
ХБП	
I стадия*	54 (44,3 %)
II стадия*	42 (34,4 %)
III стадия*	26 (21,3 %)

\* Примечание - указаны число пациентов с данным признаком и их доля среди больных этой группы.

Длительность СД в среднем составила 4,6 лет, АГ - 12 лет.

У 14,6% в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. У 15 пациентов (12,3%) отмечалась фибрилляция предсердий (ФП).

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

Все обследования проводились на основе информированного согласия больных в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993 год). Информация о больных собиралась в ходе собеседования, анкетирования и на основании имеющейся у пациентов на руках медицинской документации.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Анамнестические данные**

Анамнез изучен методом опроса, анализа медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни, выписок). Из амбулаторных карт фиксировались некоторые паспортные данные: пол, возраст. Обращалось внимание на особенности анамнеза, обычно наиболее полно отражаемые в амбулаторных картах: наличие ИБС, перенесенного ИМ, ФП, заболеваний почек. Стаж АГ и СД 2 типа считался с момента постановки пациента на диспансерный учет по поводу данного заболевания, так как информация о повышении АД у пациента до этого, как правило, отсутствует. Из записей о последнем на момент исследования диспансерном осмотре учитывались данные об уровне АД (измерение производил врач), наличии или отсутствии протеинурии (по общему анализу мочи, так же при его наличии).

Была проанализирована сопутствующая антигипертензивная, гиполипидемическая, сахароснижающая терапия. При необходимости пациентам было рекомендовано регулярно принимать антигипертензивные препараты и статины согласно современным руководствам [21; 39; 41; 42; 114].

Распределение антигипертензивных препаратов по классам и количество пациентов, принимающих те или иные антигипертензивные препараты представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Классы препаратов	Значение
И-АПФ или АРА	122 (100%)
Диуретики	30 (24,5%)
Бета-блокаторы кардиоселективные	41 (33,6%)
Блокаторы кальциевых каналов	18 (14,75%)
Другие антигипертензивные средства	35 (28,6%)

В 100% случаев назначались препараты из группы ингибиторов АПФ или АРА, к которым добавлялись по те или иные гипотензивные средства из других групп (мочегонные, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и др.) по индивидуальным показаниям.

Коррекция лечения сахароснижающими таблетированными средствами также проводилось строго в соответствии с рекомендациями EASD/European Society of Cardiologists Guidelines for Diabetes/Cardiovascular diseases. Все пациенты получали метформин, однако 65 пациентов в связи с невозможностью увеличения дозы метформина, получали дополнительно другие сахароснижающие препараты (преимущественно из группы сульфаниламочевины) в индивидуальных дозировках под контролем эндокринолога. Данные группы сахароснижающих средств были выбраны в соответствии с современными руководствами как наиболее безопасные и улучшающие прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

### **2.3.2. Клинико-лабораторное обследование**

Во время исследования пациенты навещали клинику в течение 18 месяцев с целью контроля адекватности лечения артериальной гипертензии и СД 2 типа. Углубленное клиническое и лабораторное обследование проводилось 5 раз – при первом посещении, на 3, 6, 12 и 18 месяцев наблюдения.

Клиническое обследование включало выявление жалоб, измерение роста и веса пациентов с дальнейшим расчетом ИМТ по формуле  $\text{ИМТ} = \frac{\text{рост, м}^2}{\text{вес, кг}}$ , измерение объема талии (ОТ) мягкой сантиметровой лентой, измерение систолического и диастолического АД тонометром по методу Короткова, физикальное обследование сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы согласно традиционным методикам пропедевтики внутренних болезней.

Измерение САД и ДАД у пациента проводили в положении сидя, после отдыха в течение 15 минут. Измерение АД проводили трижды с расчетом среднего показателя и выполнением условий, изложенных в «Правилах измерения артериального давления» Национальных рекомендаций диагностики и лечения артериальной гипертензии ВНОК. Уровень АГ оценивали по классификации ВОЗ-МОАГ (1999 г., с дополнениями от 2003 г.).

При каждом посещении кардиологом и эндокринологом оценивалась принимаемая пациентом терапия. Проводился опрос пациентов о принимаемых ими медикаментах для контроля артериального давления, гликемии и липидного профиля. При необходимости проводилась коррекция лечения. 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 (в соответствии с условиями реальной клинической практики, когда амбулаторно пациенты чаще всего имеют возможность выписки льготного рецепта именно у эндокринолога). Комплаинс в нашей работе не изучался. При анализе принимаемой терапии мы опирались исключительно на данные устного опроса пациента.

Общеклинические и биохимические лабораторные исследования проводили на базе клинической лаборатории «Ди-центр плюс». Все исследования выполнены согласно номенклатуре клинических лабораторных исследований, утвержденных Министерством Здравоохранения РФ (приказ

№64 от 21.02.2000 г.).

У каждого пациента проводился забор 10 мл крови, которая помещалась в пробирку с прокоагулянтом и в последующем центрифугировалась в течение 15 минут в режиме 1500 оборотов в минуту. Полученная таким образом плазма пациента распределялась в 3 стерильные закрывающиеся пробирки объемом 1 мл каждая. Хранение образцов плазмы осуществлялось в морозильной камере при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$ . Лабораторный анализ выполнялся для всех пациентов централизованно и включал:

Общеклинические лабораторные исследования:

- общий анализ крови с лейкоформулой при помощи гематологического анализатора Beckman coulter Act 5 diff (США);
- общий анализ мочи с определением относительной плотности и осадка мочи;

Наличие микроальбуминурии определяли в разовой порции мочи с помощью тест полосок «ALBU PHAN» с визуальным диапазоном измерения 0,0-10,0 г/л. При положительном качественном тесте определяли количество МАУ при помощи иммуноферментного анализа на биохимическом анализаторе HITACHI-911 (Япония);

Уровень креатининурии определяли кинетическим методом Яффе с помощью тест-системы Cobas 8000, Roche Diagnostics. Референсные значения для женщин 5,3 - 15,9 ммоль/сут, для мужчин 7,1 - 17,7 ммоль/сут.

Случайные образцы мочи, отобранные без учета ее суточных изменений, подходят для определенных скрининговых тестов, но они не отражают способности почек концентрировать мочу и того, что наличие первично обнаруженных патологических изменений не является случайным. Возможны колебания уровня протеинурии в различное время суток, а также зависимость концентрации белка в моче от диуреза и различное его содержание в отдельных порциях мочи. Поэтому рассчитывалось соотношение «альбумин/креатинин» в моче, поскольку этот показатель дает точную оценку экскреции белков и альбумина и не подвержен влиянию гидратации. Референсные значения: 0-30

мг альбумина/г креатинина

Биохимические лабораторные исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе HITACHI-911 (Япония), определялись следующие параметры:

1) Креатинин сыворотки крови (мкмоль/л) – референсный интервал 35-106 мкмоль/л;

2) мочевина сыворотки крови (ммоль/л) – референсный интервал 1,43-8,57 ммоль/л;

3) Общий холестерин (ммоль/л) определяли с помощью набора реактивов ROCHE (Германия) - референсный интервал 3,37-5,18 ммоль/л, липопротеины высокой и низкой плотностей, а также триглицериды – с помощью набора реактивов RANDOX (Англия). Референсный интервал ЛПВП (ммоль/л) – 1,04-2,07, референсный интервал ТГ (ммоль/л) – 0,51-2,83. Концентрация ЛПНП рассчитывалась по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л:  $ЛПНП = ОХС - (ЛПВП + ТГ / 2,2)$ ; при более высокой концентрации ЛПВП определялись методом препаративного ультрацентрифугирования.

При оценке липидного профиля у пациентов с ССЗ в качестве целевых уровней липидов были приняты показатели, рекомендованные ВНОК в «Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике» (Москва, 2012). Целевой уровень ХС для пациентов с ССЗ < 4,5 ммоль/л, ЛПВП > 1,0 ммоль/л у мужчин и > 1,2 ммоль/л у женщин. Верхняя рекомендуемая граница для ТГ – 1,7 ммоль/л. Целевой уровень ЛПНП определяли, исходя из уровня суммарного кардиоваскулярного риска. Целевой уровень ЛПНП у пациентов с очень высоким суммарным кардиоваскулярным риском составляет < 1,8 ммоль/л. [21]

На автоматическом анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, США) с использованием реактивов (Siemens, США) определялись следующие параметры:

- 1) СРБ, определяемый методом высокой чувствительности (мг/л) – Референсный интервал 0-3 мг/л;
- 2) Интерлейкин-6, пг/мл – референсный интервал 0-5,9 пг/мл;
- 3) Фибриноген, г/л – референсный интервал 1,84-5,14 г/л;
- 4) Ингибитор тканевого активатора плазминогена - 1 (ИАП-1) ед/л – референсный интервал 2,0-31,0 ед/л;
- 5) глюкоза венозной крови, ммоль/л – референсный интервал 3,8-6,5 ммоль/л;
- 6) Гликированный гемоглобин, % – референсный интервал 4,3-6,1%;
- 7) свободные жирные кислоты, ммоль/л – референсный интервал 0,28-0,89;
- 8) С-пептид, мкмоль/л – референсный интервал 0,3-2,35;
- 9) инсулин, пмоль/л – референсный интервал 42-188;
- 10) глюкагон, пмоль/л – референсный интервал 14-43.

Стадия ХБП определялась у пациента при помощи расчета СКФ по формуле Кокрофта-Голта, как наиболее удобной в рутинной клинической практике.

Изначально формула Кокрофта-Голта была разработана для оценки клиренса креатинина, а не для СКФ. Клиренс креатинина завышает СКФ; следовательно, формулы, оценивающие клиренс креатинина, завышают СКФ при измерении истинного значения креатинина. Формула разработана на группе мужчин; для женщин предложен корректирующий коэффициент.

Формула Кокрофта Голта (мл/мин)

$$88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}$$

$$\text{СКФ} = \frac{\quad}{\quad}$$

$$72 \times \text{Кр сыворотки, мкмоль/л}$$

$$(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}$$

$$\text{СКФ} = \frac{\quad}{\quad}$$

$$72 \times \text{Кр сыворотки, мг/дл}$$

Для женщин результат умножают на 0,85

Преимущество формулы Кокрофта –Голта перед формулой MDRD в том, что основным недостатком по формуле MDRD является недостаточная точность расчета СКФ у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. При скрининге использование формулы MDRD завышает количество пациентов с ХБП. Кроме того, не установлена точность формулы у больных ССЗ.

В нашем исследовании мы использовали формулу Кокрофта-Голта, как соответствующую нашим интересам и более простую в использовании в рутинной клинической практике.

Таким образом, наличие ХБП определялось, согласно К/DOQI, 2002 по клиренсу креатинина, определяемого лабораторно, СКФ, наличию микроальбуминурии/протеинурии в течение не менее чем 3 месяцев согласно данным амбулаторных карт и выписок из истории болезни, а затем во время динамического наблюдения за больным во время нашего исследования.

### **2.3.3. Методы статистического анализа**

Результаты обработаны статистически с использованием компьютерной программы Statistica 6.0, Microsoft Excel 97-2003. Распределение данных проверялось на нормальность, применялось математическое ожидание (M), доверительный интервал, стандартное отклонение. В случае ненормального распределения данных для оценки выборки использовались Медиана (Me), квартили вариационного ряда. 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.



## **Глава III. ЧАСТОТА ПОСЕЩЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ СПЕЦИАЛИСТОВ И ВЫБОР СПЕЦИАЛИЗАЦИИ ЛЕЧАЩЕГО ДОКТОРА**

### **3.1 Понятие о диспансеризации. Анализ прохождения диспансеризации контингентом исследуемых больных**

Для изучения частоты посещения пациентами специалистов (кардиолога, эндокринолога), а также предпочтений пациентов в выборе специализации лечащего врача, было проведено изучение медицинской документации пациентов (амбулаторных карт, выписок из историй болезни) и анкетирование пациентов.

При анализе амбулаторных карт пациентов нас интересовала средняя частота посещений кардиолога и эндокринолога, при этом учитывались основные законы и документы по диспансеризации. В частности, статья 46 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», которая дает следующее определение: «Диспансерное наблюдение представляет собой динамическое наблюдение, в том числе необходимое обследование, за состоянием здоровья лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных патологических состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц».

Амбулаторное наблюдение за больными хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), к которым относятся и ССЗ, и лицами, имеющими высокий риск их развития, является приоритетным, в связи с тем, что они обуславливают 80% смертности всего населения страны. Вся система диспансеризации и диспансерного наблюдения нацелена, прежде всего, на их профилактику, раннее выявление и квалифицированное лечение

Диспансерное наблюдение осуществляют в соответствии с Приказом Минздрава России, согласно которому периодичность осмотров у пациентов с

артериальной гипертензией, перенесенным ИМ, фибрилляцией и трепетанием предсердий, т.е. с теми заболеваниями, которые были у пациентов, принимающих участие в нашем исследовании – 2 раза в год. У пациентов с суммарным высоким и очень высоким ССР – 4 раза в год согласно современным рекомендациям.

Согласно анкетированию, все 103 пациента (100%), принимавших участие в нашем исследовании, ежегодно посещают кардиолога в поликлинике по месту жительства.

По данным амбулаторных карт, периодичность посещения пациентами кардиолога в среднем 2 раза (от 1 до 11) в год.

Что касается СД 2 типа, то до 2012 года, согласно Приказу Минздрава СССР от 30.05.1986 N 770 О ПОРЯДКЕ ПРОВЕДЕНИЯ ВСЕОБЩЕЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ Право СССР, с изменениями и дополнениями на 12 октября 2006 года, периодичность посещения врача эндокринолога составляла 1 раз в 3 месяца, для пациентов, корригирующих углеводный обмен диетой, для пациентов, получающих ТССП – 1 раз в 2 месяца.

Согласно анкетированию наших пациентов, также как и анализу их амбулаторных карт, средняя частота посещения врача-эндокринолога для коррекции дозы таблетированных сахароснижающих препаратов (ТССП) и, в основном, для получения препарата, 5 раз в год.

Сами пациенты считают, что последствия и осложнения сердечно-сосудистой патологии вызывают у них бóльшую настороженность, по сравнению с другими заболеваниями. Так, 80 (77,6%) пациентов в анкете указали, что опасаются больше сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) по сравнению с возможными осложнениями диабета.

Смной частой причиной посещения эндокринолога (95%) пациентов указали возможность выписки льготного рецепта и бесплатное получение

сахароснижающих препаратов, тогда как антигипертензивные средства и статины пациентам приходится покупать самостоятельно.

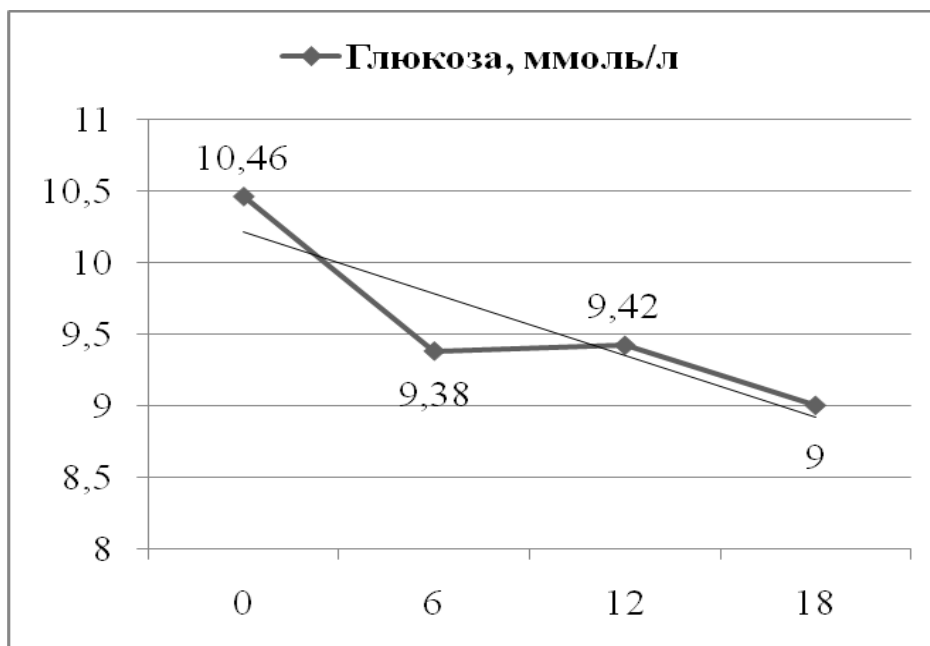
### **3.2 Резюме**

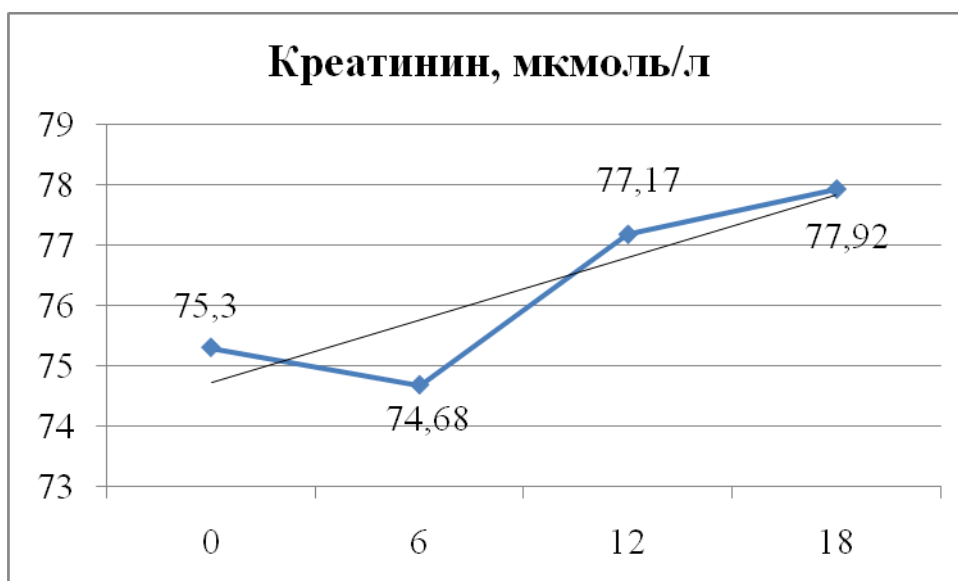
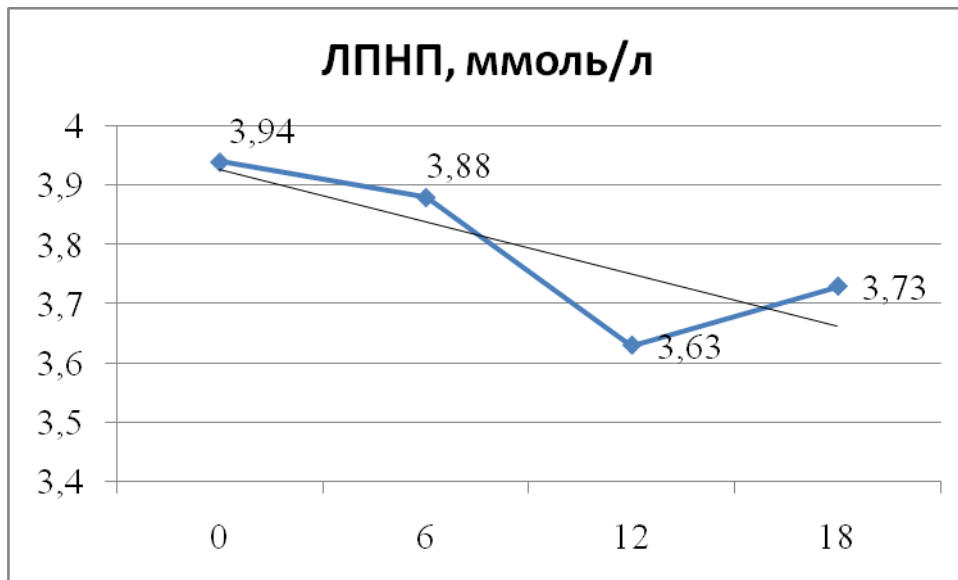
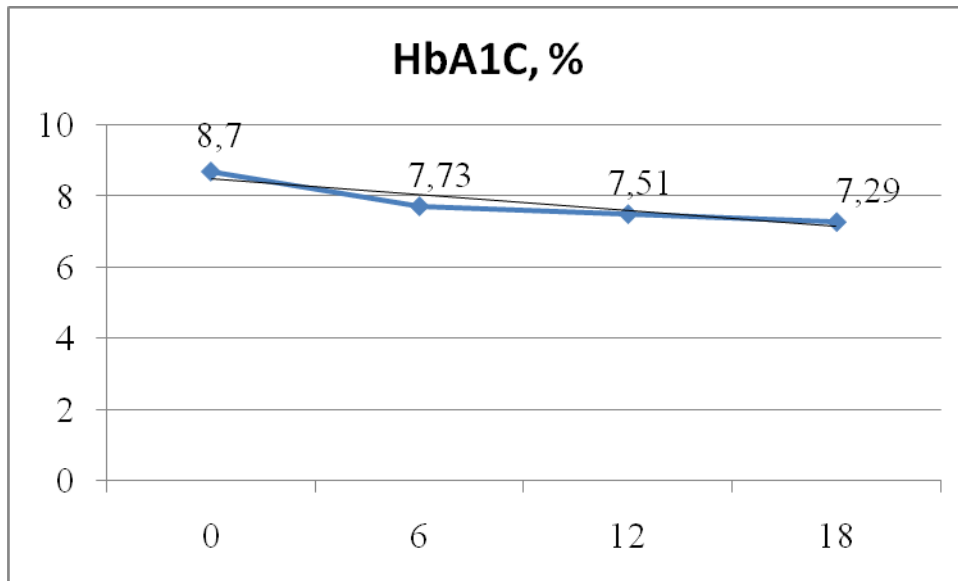
Учитывая большую частоту (в 2 раза) посещения пациентами с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа врача-эндокринолога, чем кардиолога, нами сделано заключение о том, что исследуемый контингент больных, несмотря высказанные ими опасения по поводу СС заболеваний, в реальности активнее лечится именно по поводу СД 2 типа. В этой связи можно считать, что все изменения, которые будут освещены нами в последующих главах, происходят на фоне более активного контроля гликемии, чем коррекции факторов кардиоваскулярного риска. Также можно полагать, протокол нашего исследования приближен к реальной практике, а выявленные закономерности характерны для течения болезни большинства пациентов с АГ в сочетании с СД-2.

## Глава IV. ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

### 4.1 Анализ динамики изучаемых показателей за 18 месяцев

Пациентам, принимавшим участие в нашем исследовании, лабораторное обследование проводилось несколько раз с определенной периодичностью (при обращении, через 6, 12 и 18 месяцев). Проанализировав динамику интересующих нас лабораторных показателей, мы остановились на рубеже 18 месяцев, поскольку, как видно на рис.1, к этому периоду времени изменения практически всех изучаемых параметров и направленность этих изменений стали наиболее очевидны. Некоторые наиболее демонстративные изменения представлены на рисунке.





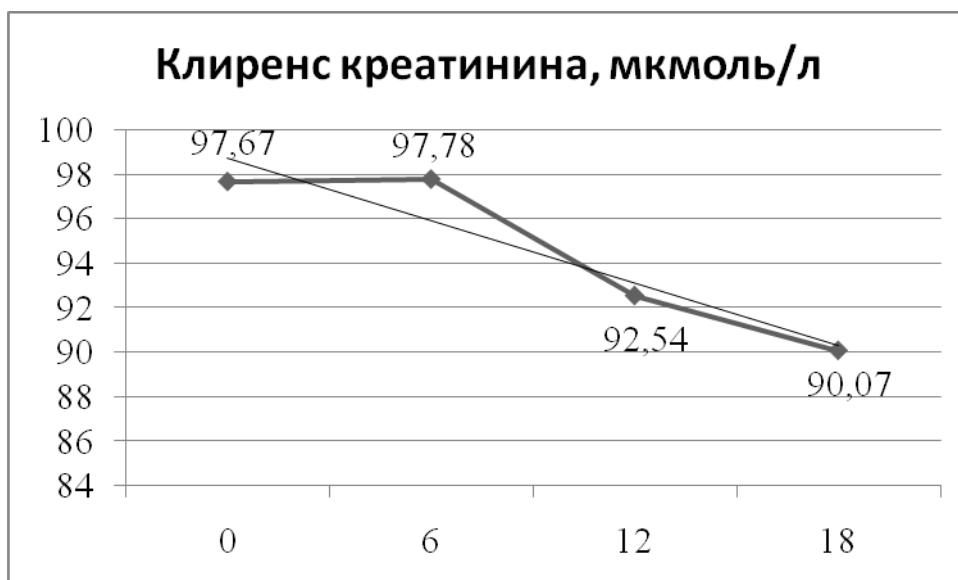


Рис. 1. Динамика некоторых лабораторных показателей за 18 месяцев.

#### **4.2 Динамика липидограммы у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в течение 18 месяцев**

Для установления возможной динамики лабораторных показателей, характеризующих состояние липидного обмена, функцию почек, системы воспаления и гемостаза, а также углеводного обмена, с момента первого посещения пациентами клиники и через 18 месяцев, был проведен сравнительный анализ их уровней в абсолютных и процентных величинах.

Наиболее очевидным фактором ССР у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа является дислипидемия. Нас интересовала динамика липидного профиля у пациентов в течение года. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

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

Показатели	Первое обследование	Последнее обследование	Изменения за 12 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%)	<b>0,000118</b>
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,02	1,25±0,03	0,03 (2,46%)	0,18

\*p - статистическая зависимость разницы лабораторных параметров

\*\* - указана отрицательная и положительная разница показателей, в т.ч. в процентах.

Как видно из таблицы 3, целевых уровней показателей липидограммы [41; 42], несмотря на проводимую терапию, не удалось достигнуть практически ни у одного из пациентов. Статистически значимой, с высокой степенью достоверности, оказалась лишь динамика триглицеридов (ТГ). В течение года их уровень снизился на 18%, однако средний уровень также превышал рекомендованный пациентам целевой порог согласно современным руководствам. [41; 42; 45]

Возникла необходимость выяснить, было ли оказано влияние на динамику показателей липидного обмена исходных лабораторных данных пациентов, и зависела ли их динамика от динамики других параметров.

Был проведен корреляционный анализ и выявлены следующие закономерности, представленные в таблице 4.

Корреляция исходных показателей липидного обмена и их динамики с исходными параметрами пациентов.

Исходные параметры	Общий холестерин	ЛПВП	ТГ	ЛПНП
Изучаемые показатели				
Динамика ОХС	<b>-0,494149</b>	-0,124630	-0,186429	<b>-0,479438</b>
Динамика ТГ	-0,242348	0,230485	<b>-0,622732</b>	-0,042816
Динамика ЛПВП	-0,078161	-0,286146	0,088986	-0,129137
Динамика ЛПНП	- 0,014659	- 0,297348	0,348871	-0,266787
Общий холестерин	1,000000	0,110365	<b>0,505867</b>	<b>0,859481</b>
ЛПВП	0,110365	1,000000	<b>-0,424274</b>	0,067384
ТГ	<b>0,505867</b>	<b>-0,424274</b>	1,000000	0,295481
ЛПНП	<b>0,859481</b>	0,067384	0,295481	1,000000

Средней тесноты взаимосвязь была выявлена только между исходным уровнем и динамикой показателей, характеризующих обмен липидов. Так, на динамику общего холестерина оказали влияние исходный индивидуальный уровень общего холестерина (обратная слабой тесноты связь [ $r=-0,49$ ]) и липопротеидов низкой плотности (обратная слабой тесноты связь [ $r=-0,48$ ]). Чем больше был исходный уровень, тем меньшей была динамика этого показателя. На изменение уровня ТГ оказал влияние исходный уровень ТГ – обратная средней тесноты связь [ $r=-0,62$ ]).

Кроме того, как и ожидалось, исходный уровень изучаемых параметров коррелировал с исходным уровнем других показателей липидного спектра. Была установлена прямая средней тесноты связь [ $r=0,505$ ] между исходными уровнями ОХС и ТГ, прямая высокой тесноты связь [ $r=0,86$ ] между исходными уровнями ЛПНП и ОХС и обратная слабой тесноты связь [ $r=-0,42$ ] между ТГ и ЛПВП. Данная корреляция ожидаема и соответствует описанной в литературе. [166]



При изучении корреляции изменений параметров липидограммы как между собой, также как и с динамикой других изучаемых лабораторных факторов, были выявлены очень слабой тесноты взаимодействия ( $<0.3$ ), которые мы сочли несущественными.

#### 4.3 Показатели системы воспаления и гемостаза и их динамика за 18 месяцев.

В настоящее время все больше внимания уделяется т.н. «нетрадиционным» факторам сердечно-сосудистого риска. И если СРБ в настоящий момент считается неоспоримым маркером повышенного ССР [103-105], то роль других показателей еще обсуждается.

Мы исследовали динамику маркеров воспаления и системы гемостаза у пациентов в течение 18 месяцев, результаты отражены в таблице.

Таблица 4.

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

Показатели	Первое обследование	Последнее обследование	Изменения за 12 месяцев**	p*
Фибриноген, мг/дл	Me 4,24 (3,85; 4,68 )	Me 4,38 (3,9; 4,81)	0,14 (1,15%)	0,4185
Интерлейкин-6, пг/мл	Me 2,60 (1,4; 4,1 )	Me 4,90 (3,05; 6,05)	2,30 (41,35%)	<b>0,00004</b>
С-реактивный белок-вч, мг/л	Me 3,26 (1,72; 5,34 )	Me 3,04 (1,035; 4,395)	-0,22 (-16,74%)	<b>0,04</b>
ИАП-1, ед/л	Me 20,9 (10,15; 31,55 )	Me 20,0 (10,25; 30,65)	-0,90 (-1,42%)	0,346

\*p - статистическая зависимость разницы лабораторных параметров

\*\* - указана отрицательная и положительная разница показателей, в т.ч. в процентах.

Как видно из таблицы 4, 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%. Более наглядно это продемонстрировано на рисунке 2.

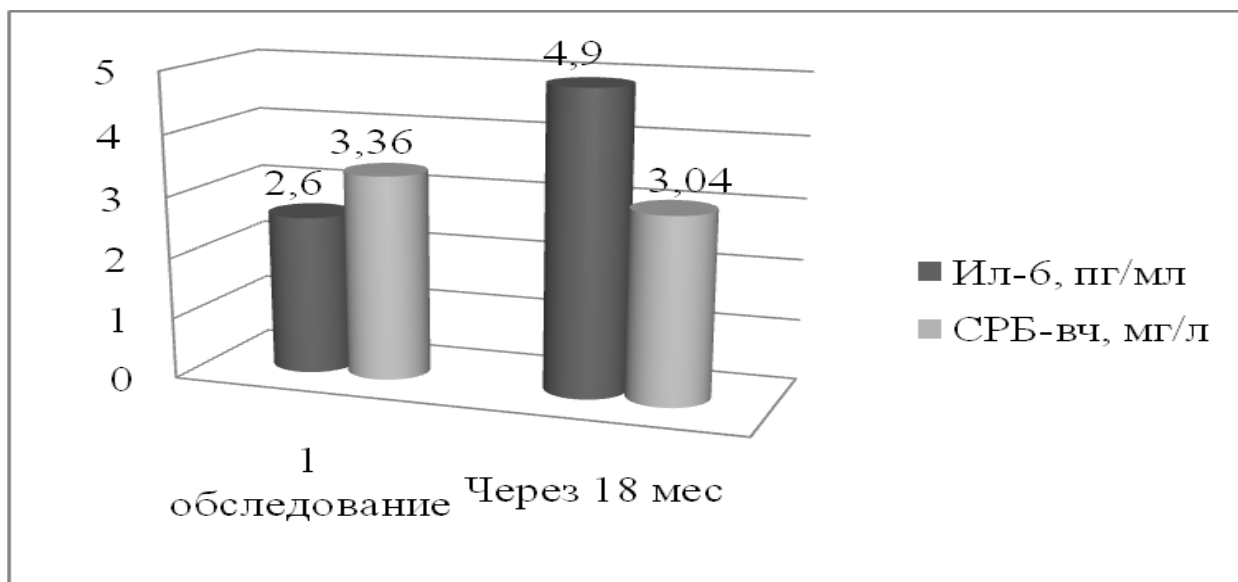


Рисунок 2. Динамика маркеров воспаления за 18 месяцев.

Следует отметить, что изучаемые показатели оставались в референсном интервале в начале исследования и через 18 месяцев.

Цитокин ИЛ-6 активно участвует в системных воспалительных реакциях, протекающих в жировой ткани, что особенно характерно для пациентов с СД 2 типа. У пациентов, которых мы наблюдали, через год активной противодиабетической терапии, несмотря на успешный контроль гликемии уровень ИЛ-6 повысился, что, вероятнее всего, объясняется тем, что мы имеем дело с хроническим заболеванием, при котором поддерживается и нарастает активность отдельных звеньев системного воспаления и/или прогрессирует инсулинорезистентность. Последнее несколько противоречит улучшению характеристик углеводного обмена. После ряда крупных исследований, СРБ, в отличие от остальных маркеров системного воспаления, был включен в критерии, по которым проводится стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при

АГ. [21] В нашем исследовании отмечено достоверное снижение уровня СРБ через год после начала наблюдения. Очевидно, это связано с действием статинов, которые принимали наши пациенты. Необходимо отметить, что СРБ считается интегральным индикатором воспаления, и менее «двусмысленным» показателем, чем ИЛ-6. В этой связи можно говорить о снижении активности системного воспаления в целом за год наблюдения у наших пациентов.

В отношении показателей системы воспаления и гемостаза также были использованы корреляционные методы обработки результатов, чтобы определить наличие взаимосвязи динамики этих параметров с исходными лабораторными данными и динамикой других показателей (табл.5)

Таблица 5.

Корреляция показателей системы воспаления и гемостаза и их динамики с исходными параметрами пациентов.

Исходные параметры	Фибриноген	СРБ-вч	ИЛ-6	ИАП-1
Исходные параметры				
Изучаемые показатели				
Фибриноген	1,000000	<b>0,437477</b>	0,133496	0,085319
СРБ-вч	<b>0,437477</b>	1,000000	<b>0,458754</b>	0,207309
ИЛ-6	0,133496	<b>0,458754</b>	1,000000	-0,063309
ИАП-1	0,085319	0,207309	-0,063309	1,000000
Динамика фибриногена	-0,490945	-0,111818	-0,083844	-0,069454
Динамика СРБ-вч	-0,135256	<b>-0,487765</b>	-0,346087	-0,000089
Динамика ИЛ-6	-0,014291	-0,309764	<b>-0,551330</b>	0,078080
Динамика ИАП-1	0,047512	-0,029661	0,107576	<b>-0,487914</b>

При анализе возможной корреляции показателей систем воспаления и гемостаза и их динамики с исходными лабораторными параметрами пациентов, 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 большей был исходный уровень изучаемого показателя, тем большей была его динамика через 12 месяцев. Кроме того, обратная слабой тесноты связь отмечалась между исходными параметрами и их собственной динамикой у СРБ-вч [ $r=-0,48$ ], ИЛ-6 [ $r=-0,55$ ], ИАП-1 [ $r=-0,48$ ]. Чем больше был исходный уровень, тем меньшей была динамика этого показателя.

Так же, как и в случае с липидным спектром, динамика ни одного из других изучаемых показателей не оказала значимого влияния на изменения параметров систем воспаления и гемостаза.

#### **4.4 Резюме.**

При анализе показателей, характеризующих высокий сердечно-сосудистый риск, а именно состояние липидного спектра, систем воспаления и гемостаза, лишь в отношении нескольких можно сказать, что имелась достоверная динамика в ту или иную сторону за 18 месяцев. Следует отметить, что целевые уровни общего холестерина и его фракций не были достигнуты и все изменения касаются повышенных значений, причем наиболее изменившимися в лучшую сторону являются триглицериды, чья роль в повышении сердечно-сосудистого риска дискутабельна, поскольку в настоящее время доказано лишь их опосредованное влияние на уровень ЛПНП и ЛПОНП. [130; 166] Следует также отметить и отсутствие взаимосвязи динамики липидного спектра и остальных лабораторных показателей, характеризующих деятельность других органов и систем, изучаемых нами в данной работе.

Что касается системы воспаления и гемостаза, чья роль в повышении сердечно-сосудистого риска обсуждается все чаще, только уровень СРБ-вч и

ИЛ-6 изменились статистически достоверно. Характерно, что динамика, казалось бы схожих параметров была разнонаправленной, если уровень СРБ статистически значимо снизился, то уровень ИЛ-6 увеличился практически вдвое. Необходимо отметить, что эти изменения касались уровней, не выходящих за рамки референсных значений, т.е. будучи в норме. И вновь не было отмечено взаимосвязи показателей системы воспаления и гемостаза с другими параметрами.

#### **4.5 Динамика показателей, характеризующих состояние почек, в течение 18 месяцев**

На протяжении 18 месяцев достоверно ( $p < 0,05$ ) изменились креатининурия, клиренс креатинина. Стадия ХБП у четырнадцати пациентов (11,5%) изменилась в лучшую сторону, у двенадцати (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.

У пациентов с 1 стадией ХБП за время наблюдения увеличилась масса тела, а пациенты со 2 и 3 стадией похудели, причем пациенты с 3 стадией ХБП похудели в среднем на 2,25 кг.

Наличие у пациента хронической болезни почек значительно утяжеляет состояние пациента и ухудшает его прогноз в отношении ССР. У наших пациентов имелся сочетанный генез нефропатии – гипертонический и диабетический, что, вероятнее всего, способствовало более быстрому прогрессированию ХБП. В наши задачи входило изучение динамики параметров, характеризующих состояние почек, за 18 месяцев на фоне противодиабетической терапии.

Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Динамика показателей, отражающих функцию почек у пациентов с АГ и СД 2 типа на фоне лечения за 18 месяцев ( $M \pm SD$ )

Показатели	Первое обследование	Последнее обследование	Изменения за 18 месяцев**	p*
Микроальбуминурия, мг/л	30,62±7,3	29,21±11,9	-1,41 (-4,60%)	0,96
Креатинурия, мкмоль/л	9,48±0,50	7,76±0,4	-1,72 (-17,9%)	<b>0,0006</b>
Микроальбумин/креатинин в моче, мг/г креатинина	30,01±8,44	35,46±11,6	5,45 (18,16%)	0,21
Мочевина, ммоль/л	5,73±0,11	5,95±0,15	0,08 (2,58%)	0,68
Креатинин, мкмоль/л	75,30±1,31	77,92±1,62	1,97 (2,62%)	0,163
Клиренс креатинина, мл/мин	97,67±2,90	90,07±2,22	-7,35 (-7,52%)	<b>0,0006</b>

p\* - статистическая зависимость разницы лабораторных параметров

\*\* - указана отрицательная и положительная разница показателей, в т.ч. в процентах

Как видно из таблицы, на фоне активного противодиабетического лечения отмечалось достоверное ухудшение состояния почек в виде снижения расчетного клиренса креатинина на 7,52% ( $p=0,0006$ ) и снижение уровня выделяемого креатинина с мочой на 17,9% ( $p=0,0006$ ). Однако следует отметить, данные показатели не отличались от нормальных значений.

Выше референсных значений были показатели отношения альбумин/креатинин в моче, более 30 мг/г креатинина, однако разница этого параметра при первом и последнем исследовании оказалась недостоверной.

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

Следует отметить, что в данной главе анализируются только среднегрупповые значения и нет детализации по подгруппам. У обследуемых нами пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа имелась хроническая болезнь почек, наличие которой оценивалось по СКФ (клиренсу креатинина), микроальбуминурии и соотношении микроальбумин/креатинин мочи.

При первом обследовании стадия ХБП у подавляющего большинства была первой с нормальным и слегка сниженным клиренсом креатинина, в среднем клиренс креатинина составил 97,67 мл/мин. За 18 месяцев на фоне активной противодиабетической терапии клиренс креатинина достоверно снизился на 7,52%. Также об усугублении ХБП можно судить и по отрицательной динамике уровня креатинина разовой порции мочи, который также достоверно снизился, что свидетельствует об ухудшении функции почек.

#### **4.6 Состояние углеводного обмена у пациентов при проведении активной сахароснижающей терапии.**

Наш контингент больных регулярно наблюдался у эндокринолога и принимал ТССП. Именно на фоне систематического лечения сахарного диабета мы исследуем изменение ССР и прогрессирование ХБП. А было ли эффективным противодиабетическое лечение? Для ответа на этот вопрос, мы изучили показатели, характеризующие состояние углеводного обмена и

функцию поджелудочной железы за 18 месяцев. Полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Динамика показателей, характеризующих функцию поджелудочной железы и состояние углеводного обмена у пациентов с АГ и СД 2 типа на фоне лечения за 18 месяцев (M±SD)

Показатели	Первое обследование	Последнее обследование	Изменения за 12 месяцев**	p*
Глюкоза, ммоль/л	10,46±0,37	9,00±0,28	-1,24 (-11,85%)	<b>0,000035</b>
HbA1C, %	8,70±0,15	7,28±0,1	-1,42 (-16,3%)	<b>0,0004</b>
С-пептид, нг/мл	1,09±0,90	1,02±0,07	-0,07 (-3,32%)	<b>0,0003</b>
Инсулин, пмоль/л	106,20±10,3	98,08±13,9	-8,12 (-11,77%)	<b>0,03</b>
Глюкагон, пг/мл	23,67±0,70	22,39±0,77	-1,28 (-5,31%)	<b>0,01</b>
СЖК, ммоль/л	0,51±0,01	0,42±0,02	-0,09 (-17,64%)	<b>0,001</b>

\*p - статистическая зависимость разницы лабораторных параметров

\*\* - указана отрицательная и положительная разница показателей, в т.ч. в процентах.

Как видно из таблицы, все параметры, характеризующие состояние углеводного обмена и функцию поджелудочной железы, изменились с высокой степенью достоверности. В первую очередь, положительная динамика отмечается в отношении уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина, которые хоть и не достигли нормальных значений, но свидетельствуют о некоторой компенсации течения сахарного диабета.

Кроме того, нами исследовались показатели, прямым и косвенным образом отражающие состояние углеводного обмена, ИР, как, например, свободные жирные кислоты (СЖК). Количественное определение СЖК в клинической практике, на наш взгляд, не играет самостоятельной роли. Однако в ряде научных исследований было показано, что увеличение содержания свободных жирных кислот в крови ассоциировано с повышением риска внезапной смерти.



Было сделано заключение, что повышение содержания свободных жирных кислот в плазме крови является независимым фактором риска внезапной смерти. [153; 154]

Считается, что изменение концентрации СЖК является фактором, влияющим на интенсивность утилизации глюкозы в мышцах. После проспективных исследований на большом контингенте лиц страдающих сахарным диабетом 2-го типа сделано заключение, что повышенные натощак уровни СЖК - фактор риска сахарного диабета 2-го типа. [9] Показано также, что высокие концентрации СЖК на протяжении продолжительного времени оказывают токсический эффект (липотоксичный эффект) на бета-клетки поджелудочной железы. Это ведет к подавлению секреции инсулина.

В нашем исследовании мы также получили достоверную положительную динамику у пациентов, принимающих ТССП, в отношении показателя СЖК. В среднем, уровень СЖК в начале исследования и через 12 месяцев, соответствовал нормальным значениям.

Уровень инсулина в среднем в начале и конце исследования несколько превышал референсные значения, что соотносится с вероятностью повышения этого показателя при СД 2 типа. Однако на фоне лечения уровень инсулина достоверно ( $p=0,03$ ) снизился почти на 12%.

Более долгосрочным и стабильным показателем является уровень С-пептида, который соответствует уровню инсулина, выработанного в организме. С-пептид - устойчивый фрагмент эндогенно продуцируемого проинсулина, «отрезаемый» от него при образовании инсулина. В нашем исследовании в среднем пациенты имели нормальный уровень С-пептида, который с высокой степенью достоверности снизился в среднем на 3,32% за 18 месяцев.

Глюкагон — гормон, выполняющий функции, диаметрально противоположные функциям инсулина. Наиболее важная из них — увеличение уровня глюкозы в крови, т.е. действие, прямо противоположное влиянию инсулина. У пациентов, принимающих участие в нашем исследовании, уровень

глюкагона в пределах референсных значений, однако и он несколько снизился (на 5,31%) по сравнению с исходным ( $p=0,01$ ). Учитывая снижение уровня инсулина, ожидаемо было бы увеличение уровня глюкагона, как контринсулярного агента. Некоторое снижение продуцируемого уровня глюкагона, впрочем, можно объяснить уменьшением количества альфа-клеток островков Лангерганса в связи с потерей массы поджелудочной железы на фоне сахарного диабета.

В отношении показателей, характеризующих углеводный обмен и функцию поджелудочной железы нами также выполнялся корреляционный анализ с целью выявления возможных взаимосвязей.

Выяснилось, что только на динамику уровня гликозилированного гемоглобина оказывает прямую слабую тесноты связь [ $r=0,42$ ] исходный уровень глюкагона, т.е. чем выше был уровень глюкагона в начале исследования, тем большей была динамика гликозилированного гемоглобина через 18 месяцев. Кроме того, имелась взаимосвязь исходного уровня С-пептида и инсулина между собой, что является естественным.

Таким образом у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, находившимся на активной противодиабетической терапии можно с уверенностью считать данное лечение эффективным в виду того, что статистически значимо и с большой степенью достоверности улучшились основные показатели, характеризующие степень компенсации СД2 типа, а именно уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Кроме того, отмечается также достоверное снижение уровня СЖК, что в некоторой степени является благоприятным фактором у данного контингента, несмотря на колебания в пределах нормальных значений.

#### **4.7 Резюме**

На фоне довольно успешного лечения диабета не были достигнуты должные цифры АД, ОХС и ЛПНП, при этом были выявлены достоверные

положительные сдвиги в отношении некоторых факторов кардиоваскулярного риска: снижение уровня ТГ, СРБ (вч), СЖК. На динамику данных показателей в основном влияли только их исходные значения.

За время наблюдения отмечались также признаки прогрессирования ХБП в виде снижения клиренса креатинина и уменьшения креатининурии, что свидетельствует об усугублении поражения почек на фоне сочетанной патологии.

## **Глава V. ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМ ВОСПАЛЕНИЯ И ГЕМОСТАЗА**

### **5.1. Влияние сопутствующей патологии на динамику липидного спектра и показателей системы гемостаза и воспаления**

Поскольку пациенты, принимавшие участие в нашем исследовании, помимо АГ в сочетании с СД-2, имели такую сопутствующую патологию, как ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий (той или иной формы) и ожирение, было необходимо выяснить, оказывают ли влияние сопутствующие клинические факторы на динамику показателей ССР.

#### **5.1.1. Взаимосвязь ожирения и показателей липидного спектра и систем воспаления и гемостаза**

Ожирение относится к факторам риска развития ССЗ, СД, а наличие ожирения у больных ИБС способствует ее прогрессированию и повышению смертности. [174; 179] В результате исследования INTERHEART (2004) было доказано, что ожирение представляет собой самостоятельный фактор риска ИБС. [187]

Представление о том, что ожирение связано с ССЗ появилось более 60 лет назад. [54] Современные эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между ожирением и ССЗ, а также между ожирением и отдельными СС ФР, такими как АГ и гиперлипидемия. [48]

В нашем исследовании от наличия ожирения зависела динамика уровня общего холестерина крови. У большинства пациентов с ожирением уровень холестерина через 18 месяцев достоверно ( $p=0,005$ ) снизился (в среднем на

5,26%), 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.

Более наглядно это представлено на рисунке 3.

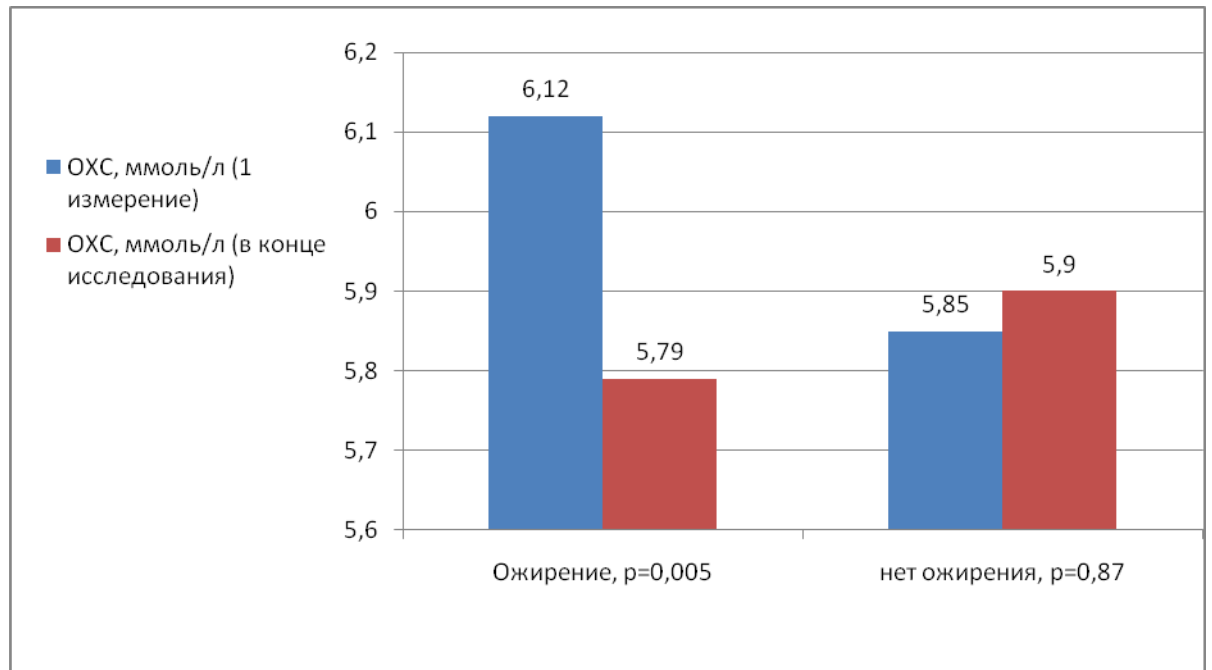


Рисунок 3. Динамика уровня ОХС в зависимости от наличия ожирения.

При первом обследовании уровень общего холестерина не имел статистически достоверных отличий у пациентов с ожирением и без него ( $p=0,34$ ).

Отрицательная динамика уровня холестерина в течение года у пациентов, не имеющих ожирения, и положительная динамика у пациентов с ожирением вполне предсказуемы. Известно, что проблема приверженности пациентов к длительной фармакотерапии возникает, прежде всего, в тех случаях, когда отсутствует ярко выраженная клиническая симптоматика заболевания и имеется необходимость в постоянном, часто на протяжении всей жизни, приеме лекарств. [43] Видимо, поэтому у пациентов, не имеющих ожирения, повышение уровня общего холестерина вполне можно соотнести с недостаточно регулярным приемом статинов. Мы можем лишь предполагать это, поскольку комплайнс в данной работе не изучался. [45]

Кроме того, наличие ожирения оказалось связано с динамикой такого параметра системы гемостаза, как ИАП-1.

Нарушения функции системы гемостаза, ведущие к повышению внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, являются одним из важнейших звеньев патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС). Существуют обзорные статьи, обобщающие данные о фибринолитической системе, в т.ч. с подробным описанием механизма одного из компонентов - ИАП-1, который подавляет работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. [91; 160] Таким образом, ИАП-1 негативно воздействует на фибринолиз и препятствует растворению тромбов, что повышает риск сосудистых осложнений, различных тромбоэмболий. Следовательно, ИАП-1 считается фактором риска, имеются исследования, описывающие наличие четкой связи между повышением содержания ИАП-1 в плазме крови и заболеваниями с протромботическим статусом, такими как артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет. [79; 121; 137; 146] Однако не все исследователи подтверждают, что изменение его уровня имеет самостоятельное прогностическое значение. [65]

В нашем исследовании у пациентов с ожирением уровень ИАП-1 достоверно ( $p=0,01$ ) снизился на 17,9%, в отличие от остальных больных, у которых ИАП-1 повысился на 27,45% через 18 месяцев от начала наблюдения. Более наглядно это представлено на рисунке 4.

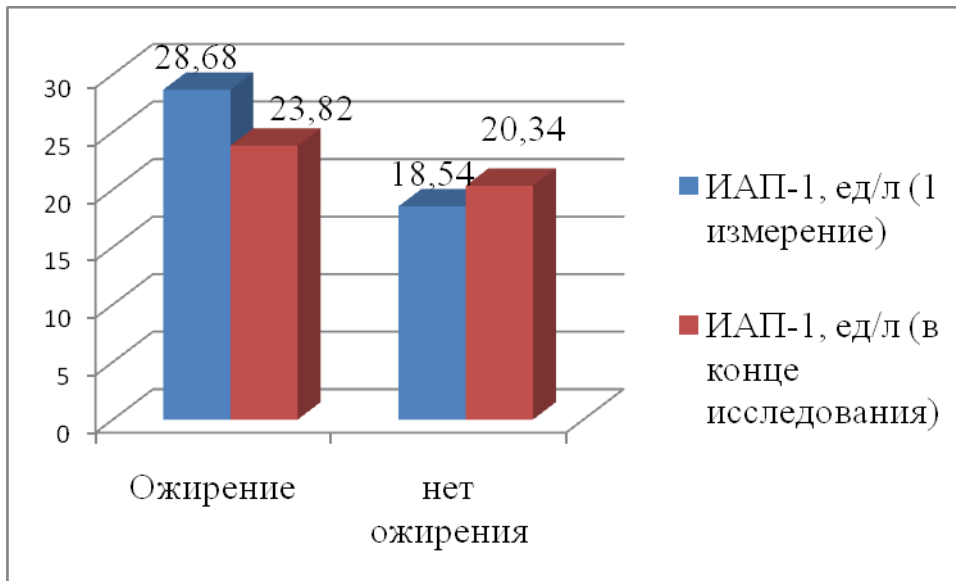


Рисунок 4. Динамика уровня ИАП-1 в зависимости от наличия у пациентов ожирения.

Следует также отметить, что на первом визите у пациентов с ожирением и без него достоверно ( $p=0,004$ ) отличались исходные уровни ИАП-1. У пациентов с ожирением уровень ИАП-1 выше, что делает различия через 18 месяцев более выраженными.

Казалось бы, в данном случае мы обнаружили еще один «парадокс» в отношении положительной роли избыточного веса [177], но это не нашло подтверждения при изучении других показателей, динамика которых не была зависима от веса и объема талии.

### 5.1.2 Взаимосвязь наличия фибрилляции предсердий с динамикой факторов сердечно-сосудистого риска

ФП (мерцательная аритмия, мерцание предсердий, абсолютная аритмия) представляет собой неправильную дезорганизованную электрическую активность предсердий, которая приводит к асинхронному возбуждению и сокращению их отдельных участков с частотой свыше 350 в 1 минуту и сопровождается неправильным ритмом желудочков. [3]

Патогенез ФП у больных с кардиоваскулярной патологией имеет некоторые особенности, связанные с основным заболеванием, протекающие в рамках сердечно-сосудистого континуума. [33] Наличие у пациентов ФП, вероятнее всего, свидетельствует о развитии осложнений артериальной гипертензии и ИБС, в связи с чем, можно считать, что течение данных нозологий у них более тяжелое. Однако динамика показателей липидограммы существенно не отличалась у пациентов с фибрилляцией предсердий и без нее. Также не обнаружилось достоверно значимой зависимости между наличием ФП и динамикой маркеров системного воспаления за 18 месяцев адекватного лечения.

### **5.1.3. Взаимосвязь наличия перенесенного инфаркта миокарда с динамикой показателей системы гемостаза.**

У части пациентов, принимавших участие в нашем исследовании, имелась ИБС, а именно перенесенный инфаркт миокарда, что, возможно, свидетельствует о более выраженном атеросклеротическом процессе, по сравнению с другими пациентами, у кого наличие артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа не привели к декомпенсации коронарного кровотока.

Существуют исследование, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, найдена ассоциация между прогрессированием коронарного атеросклероза и повышенным уровнем ИАП-1 [86] В нашем исследовании также отмечена достоверная ( $p < 0,05$ ) зависимость динамики уровня ИАП -1 в течение года от наличия перенесенного ИМ в анамнезе. У пациентов, перенесших ИМ, уровень ИАП-1 вырос на 32,67%, у пациентов, не имеющих ИМ в анамнезе – снизился на 8,95%. Эта динамика представлена на рисунке 5.



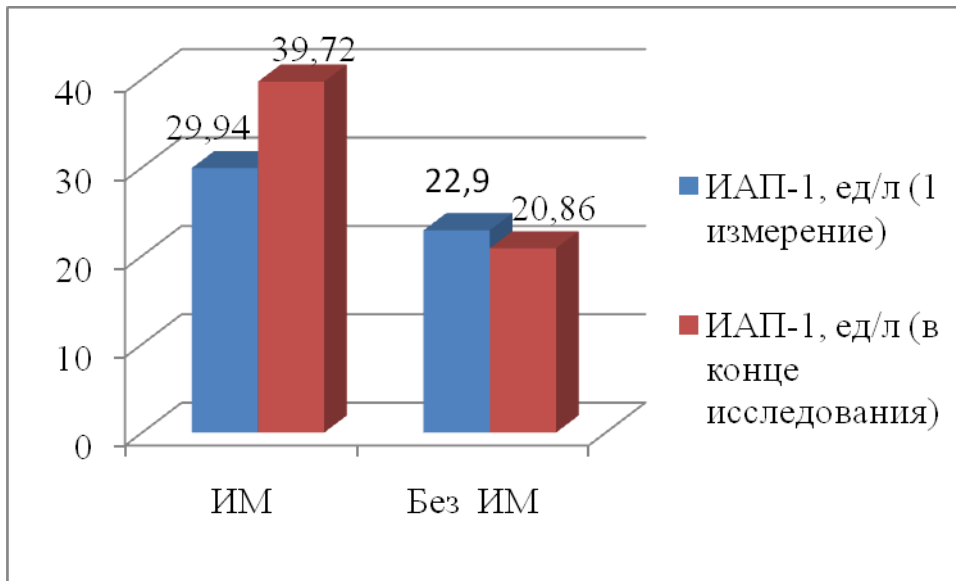


Рисунок 5. Динамика уровня ИАП-1 в зависимости от наличия у пациентов перенесенного инфаркта миокарда.

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

В целом, взаимосвязь ИМ и повышение уровня ИАП-1, закономерна и не противоречит аналогичным исследованиям. Необходимо отметить, что 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 инфаркт миокарда в анамнезе, следовательно, происходит уменьшение ССР, хотя данный параметр и находится в рамках референсных значений в начале и в конце исследования.

Необходимо признать, что поскольку многие факторы риска развития ССЗ, как известно, влияют на уровень ИАП-1 в плазме, прогностическая ценность ИАП-1 во многих эпидемиологических исследованиях сильно снижается после внесения поправок на другие факторы риска, особенно маркеры метаболического синдрома (индекс массы тела, содержание ТГ, ЛПВП, гипергликемию и гиперинсулинемию). [79; 81; 99]

Но, поскольку, имеется достоверная разница у пациентов, сопоставимых между собой по течению артериальной гипертензии, сахарного диабета, то можно считать, что вклад всех факторов риска происходит в равной степени и единственное отличие между группами именно в перенесенном инфаркте миокарда.

Важно отметить, что тромбоциты могут служить одним из основных источников циркулирующего ИАП-1 [94; 95] и, вполне вероятно, что большая часть ИАП-1 в тромбах высвобождается из активированных тромбоцитов. В связи с этим, клинические данные свидетельствуют о том, что длительная антитромбоцитарная терапия, например, с использованием аспирина и/или клопидогрела, эффективна преимущественно в отношении снижения содержания ИАП-1 в плазме крови. [165] Но в нашем исследовании не проводилось изучения принимаемой пациентами антиагрегантной терапии, следовательно, мы не можем анализировать взаимосвязь между приемом аспирина/клопидогреля и динамикой ИАП-1. Мы можем предположить, что течение атеросклеротического процесса у пациентов, не имеющих ИМ в анамнезе, более благоприятное, а сопутствующая терапия более эффективна в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии.

## **5.2. Резюме**

У больных АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ХБП индивидуальные клинические характеристики, а именно перенесенный инфаркт миокарда, ожирение, ФП достоверно влияют на динамику некоторых факторов риска.

Выяснилось, что ожирение связано с показателями липидограммы. При этом, именно у пациентов с ожирением отмечалась благоприятная динамика в виде достоверного уменьшения уровня общего холестерина, тогда как у пациентов с нормальным весом уровень ОХС недостоверно повысился.

Динамика уровня ИАП-1 зависела также от наличия ожирения, что не является неожиданным, однако у пациентов с ожирением отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня ИАП-1, тогда как у пациентов без ожирения этот параметр ухудшился. Следует отметить, что эти изменения были в рамках референсных значений. Что касается перенесенного ИМ, то взаимосвязь этого клинического состояния с динамикой уровня ИАП-1 также является закономерной и описанной ранее, при этом тот факт, что у пациентов без перенесенного ИМ и прочих равных условиях этот параметр достоверно снизился, может отражать как различие в тяжести патологического процесса, так и связанные с этим особенности реакции на стандартную терапию.

В целом данное исследование показало, что имеется взаимосвязь индивидуальных клинических характеристик с изменениями некоторых факторов сердечно-сосудистого риска.

### **5.3. Взаимосвязь исходной стадии ХБП с динамикой факторов сердечно-сосудистого риска**

В начале исследования наш контингент пациентов имел различную стадию ХБП (1-3). Мы решили выяснить, окажет ли влияние исходная стадия ХБП на динамику показателей сердечно-сосудистого риска, а именно показатели липидограммы и маркеров системного воспаления и системы гемостаза.

#### **5.3.1. Взаимосвязь динамики показателей липидограммы с исходной стадией ХБП**

Был проанализирован уровень ОХС и его фракций в зависимости от стадии ХБП в начале исследования. Число пациентов с различными стадиями ХБП и средний уровень показателей липидограммы продемонстрированы в таблице 8.

Таблица 8.

Показатели липидного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП в начале исследования (M±SD)\*.

	ХБП I (n=54)	ХБП II (n=42)	ХБП III (n=26)
ОХС, ммоль/л	5,82±1,23	5,98±1,23	5,58±1,29
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,25	1,21±0,28	1,3±0,24
ЛПНП, ммоль/л	3,62±1,02	4,23±1,23	3,73±1,53
ТГ, ммоль/л	2,27±1,19	2,57±1,5	1,66±0,5

\*-значимых межгрупповых различий не выявлено

Как видно из таблицы, у пациентов в начале следования вне зависимости от стадии ХБП, отмечались повышенные уровни ОХС и его фракций.

Средние показатели липидограммы через 18 месяцев представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Показатели липидного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП в конце исследования. (M±SD)\*.

	ХБП I (n=54)	ХБП II (n=42)	ХБП III (n=26)
ОХС, ммоль/л	5,69±1,1	5,7±1,09	5,47±1,14
ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,26	1,26±0,26	1,31±0,14
ЛПНП, ммоль/л	3,42±0,92	3,83±0,99	3,52±1,49
ТГ, ммоль/л	2,14±0,98	2,3±1,27	2,11±0,45

\*-значимых межгрупповых различий не выявлено

Как видно из таблицы, также как и в начале исследования, вне зависимости от стадии ХБП, показатели липидограммы превышали референсные значения, рекомендованные пациентам с артериальной гипертензией для уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Проанализировав динамику показателей липидограммы в зависимости от исходной стадии ХБП, выяснилось, что только динамика ЛПВП достоверно

зависит от исходной стадии ХБП с высокой степенью достоверности. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Динамика параметров, отражающих факторы СС риска у пациентов с АГ и СД 2 в зависимости от исходной стадии ХБП

Параметр	1 стадия ХБП		2 стадия ХБП		3 стадия ХБП		p*
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Показатели, характеризующие СС риск							
Общий холестерин, ммоль/л	-0,15	-3,4%	-0,28	-4,68%	-0,11	-1,97%	0,138
ЛПНП, ммоль/л	- 0,2	- 5,5%	-0,4	-9,45%	-0,21	-5,63%	0,642
ТАГ, ммоль/л	-0,13	-5,7%	-0,27	-10,50%	0,45	27,1%	0,42
ЛПВП, ммоль/л	0,17	13,9%	0,05	4,13%	0,01	0,77%	<b>0,025</b>

\*р - статистическая зависимость изменений лабораторных параметров от исходной стадии ХБП.

Несмотря на небольшую разницу в средних показателях ЛПВП, индивидуальные колебания сделали разницу параметра ЛПВП в зависимости от стадии ХБП достоверной.

Более наглядно динамика уровня ЛПВП в зависимости от стадии ХБП представлена на рисунке 6.

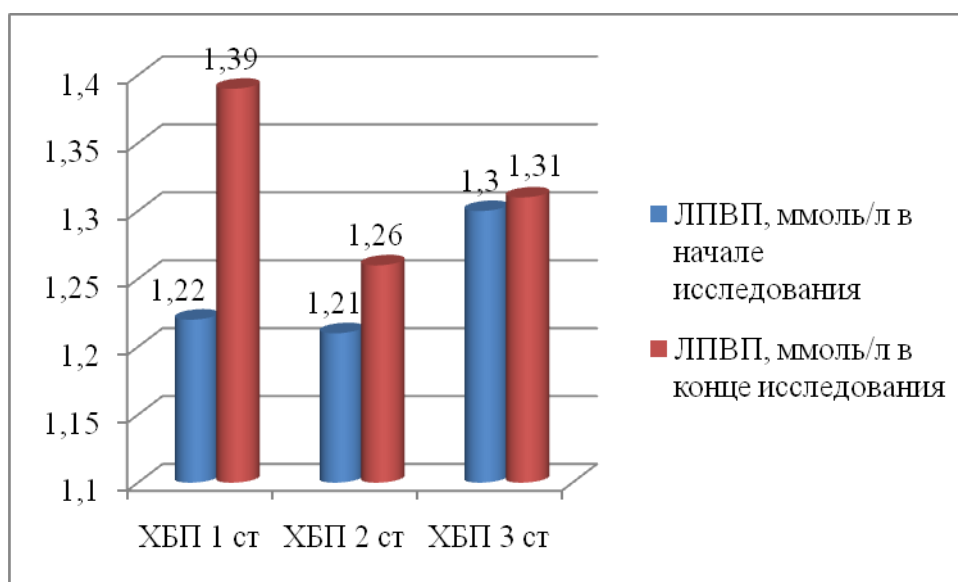


Рисунок 6. Динамика уровня ЛПВП в зависимости от исходной стадии ХБП.

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. [172] Установлено, ХБП усиливает резистентность к инсулину [75], способствует продукции ТГ в печени, а значит, не может не отражаться на синтезе ЛПВП. Следовательно, проводимого не слишком агрессивного лечения статинами у пациентов с нарушением функции почек было недостаточно для того, чтобы уровень антиатерогенных липидов повысился адекватно, особенно на фоне ХБП 2-3 стадии.

### 5.3.2. Взаимосвязь исходной стадии ХБП с показателями систем воспаления и гемостаза.

Нарушение системы гемостаза является одним из генеральных патологических явлений, сопутствующих хронической болезни почек (ХПБ). [60] Показано, что коагуляционные изменения происходят еще до формирования собственно ХБП.

Мы решили проанализировать взаимосвязь исходной стадии ХБП с показателями системы воспаления и гемостаза, для чего были рассмотрены исходные параметры и динамика их за 18 месяцев.

В связи с ненормальностью распределения для анализа использовалась медиана и квартили. Разница параметров в начале исследования и в конце в зависимости от исходной стадии ХБП представлена в таблице 11.

Таблица 11

Динамика параметров, характеризующие системную воспалительную реакцию и систему гемостаза, у пациентов с АГ и СД 2 в зависимости от исходной стадии ХБП за 12 месяцев. (Ме)

Параметр	1 стадия ХБП		2 стадия ХБП		3 стадия ХБП		p*
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Фибриноген, мг/дл	0,25	6,14%	0,14	3,3%	-1,65	<b>- 43%</b>	<b>0,049</b>
Интерлейкин- 6, пг/л	2,15	78,2%	2,9	145%	3,1	110%	0,973
С-реактивный белок, мг/л	-0,58	-15,38%	0,09	3,05%	-0,425	-16%	0,859
ИАП-1, ед/л	-4,75	-18,84%	-0,1	-0,49%	5,515	58,85%	0,240

\*р - статистическая зависимость изменений лабораторных параметров от исходной стадии ХБП.

Как видно из таблицы, исходная стадия ХБП достоверно ( $p=0,049$ ) была взаимосвязана только с динамикой уровня фибриногена. У пациентов с 1 стадией ХБП уровень фибриногена несколько повысился (на 6,14%), со 2 стадией – практически не изменился, у больных с 3 стадией ХБП уровень фибриногена значительно снизился (на - 43%).

Более наглядно и в абсолютных величинах эта взаимосвязь представлена на рисунке 7.

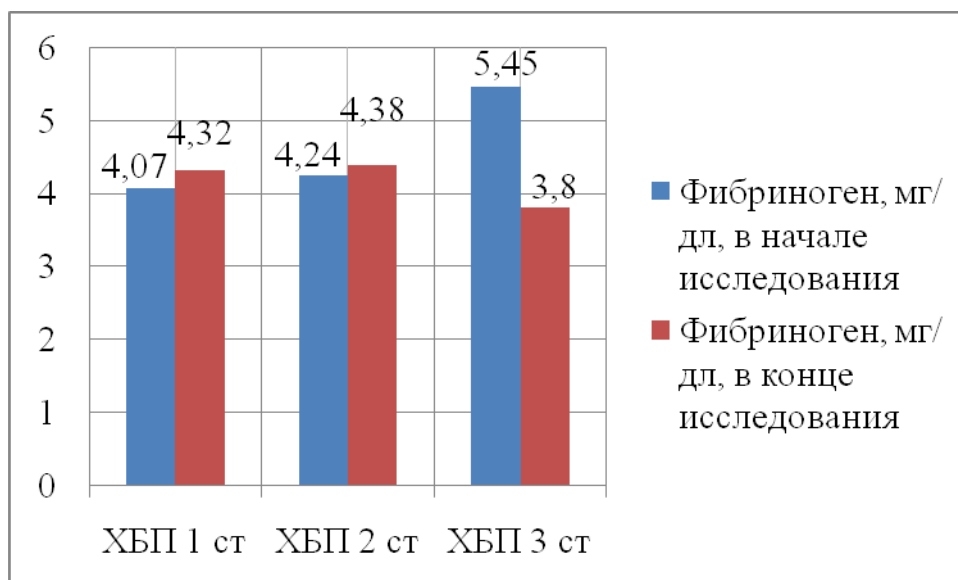


Рисунок 7. Динамика уровня фибриногена в зависимости от исходной стадии ХБП.

Следует обратить внимание, что, в зависимости от стадии ХБП, исходный уровень фибриногена достоверно отличался у пациентов с 1 и 3 стадией ХБП ( $p=0,01$ ) и с тенденцией к достоверности ( $p=0,06$ ) были отличия между исходным уровнем фибриногена у пациентов с 2 и 3 стадиями ХБП. У пациентов с исходной 1 и 2 стадией ХБП достоверных отличий в исходном уровне фибриногена не было ( $p=0,38$ ). Как следует из рисунка 5, у больных с ХБП3 уровень фибриногена пришел в «норму» после длительной адекватной терапии диабета, и неагрессивного лечения АГ.

Фибриноген – белок с молекулярной массой около 340 000 Дальтон, в связи с чем не может фильтроваться почками. По международной номенклатуре фибриноген - фактор I (первый) свёртывающей системы плазмы. Рост концентрации фибриногена в плазме даже в пределах референсных значений коррелирует с увеличением риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, фибриноген является неспецифическим маркером воспалительной реакции, как один из острофазовых показателей.



В исследовании Реброва А.П. и Зелепукиной Н.Ю. (2001) показано, что у больных при усугублении почечной недостаточности (I-III стадии ХПН) возрастает уровень фибриногена в крови при снижении фибринолитической активности сосудистой стенки. Кроме того, существуют исследования, что с увеличением содержания фибриногена в крови больных с хроническими болезнями почек возрастал риск развития венозной тромбозной эмболии [181]. В обзоре D. I. Jalal et al. 2010 приведены данные о том, что у больных с ХБП на ранних стадиях развития преобладает протромботическое состояние. На терминальной стадии почечной патологии наряду с протромботическим состоянием во многих случаях наблюдался геморрагический диатез, но при этом не понятны механизмы сосуществования этих двух противоположных видов нарушения гемостаза. [35]

Факт снижения уровня фибриногена у пациентов с исходной 3 стадией ХБП мы можем объяснить возможным улучшением функции почек у этого контингента пациентов, о чем будет описано в следующей главе.

#### **5.4. Резюме**

В начале исследования пациенты имели различные стадии ХБП. Выяснилось, что исходная стадия ХБП влияет на динамику в течение 18 месяцев таких параметров как ЛПВП и фибриноген. Благоприятные изменения в отношении снижения степени сердечно-сосудистого риска касались пациентов с исходной 1 стадией ХБП, у которых повысился уровень ЛПВП к концу исследования, и пациентов с исходной 3 стадией ХБП, у кого отмечалось снижение и нормализации уровня фибриногена.

Данные изменения являются относительно неожиданными, т.к. при анализе некоторых похожих исследований отмечались противоположные нашим результаты.

## **Глава VI. ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

### **6.1 Взаимосвязь индивидуальных клинических характеристик с прогрессированием хронической болезни почек**

Существуют исследования, в которых доказано, что усугубление нарушения функции почек при ХБП может зависеть от ряда клинических состояний, в том числе от наличия ФП и ожирения. [32; 126; 183]

Учитывая наличие сопутствующей патологии у пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа, было решено исследовать возможную взаимосвязь этих параметров с прогрессированием ХБП.

#### **6.1.1 Взаимосвязь наличия фибрилляции предсердий с прогрессированием ХБП**

Есть исследования, направленные на изучение взаимосвязи ФП и дисфункции почек. [183] В работе Niigata preventive medicine study показано, что наличие дисфункции почек в общей популяции связано с большей вероятностью развития ФП, а наличие ФП, наоборот, с большей вероятностью снижения СКФ. [126].

У 23% пациентов, принимавших участие в исследовании, имелась ФП (той или иной формы), поэтому возникла возможность исследовать у них динамику нарушений функции почек на фоне нерегулярного сердечного ритма. В задачи работы не входил более детальный анализ взаимосвязи различных форм нарушений ритма с прогрессированием ХБП, так же как и длительность ФП, антиаритмическая терапия. В большей мере интерес представляет возможное влияние аритмии на работу почек в рамках прогрессирования ХБП как одного из показателей высокого ССР.

Было выявлено, что пациенты с ФП имели более значимую отрицательную динамику тех показателей, которые касались степени выраженности поражения почек. Так, например, показатель микроальбумиурии у них существенно увеличился (на 190%), тогда как у пациентов без ФП снизился на 46,45%. В показателе отношения микроальбумин/креатинин в моче также отмечена отрицательная динамика (значимое увеличение на 238%) у пациентов с мерцательной аритмией по сравнению с пациентами без нее, у которых он значительно снизился на 30,6%. ( $p=0,03$ )

Более наглядно динамика микроальбумиурии и отношения микроальбумин/ креатинин в моче на фоне ФП представлена на рисунке 8.

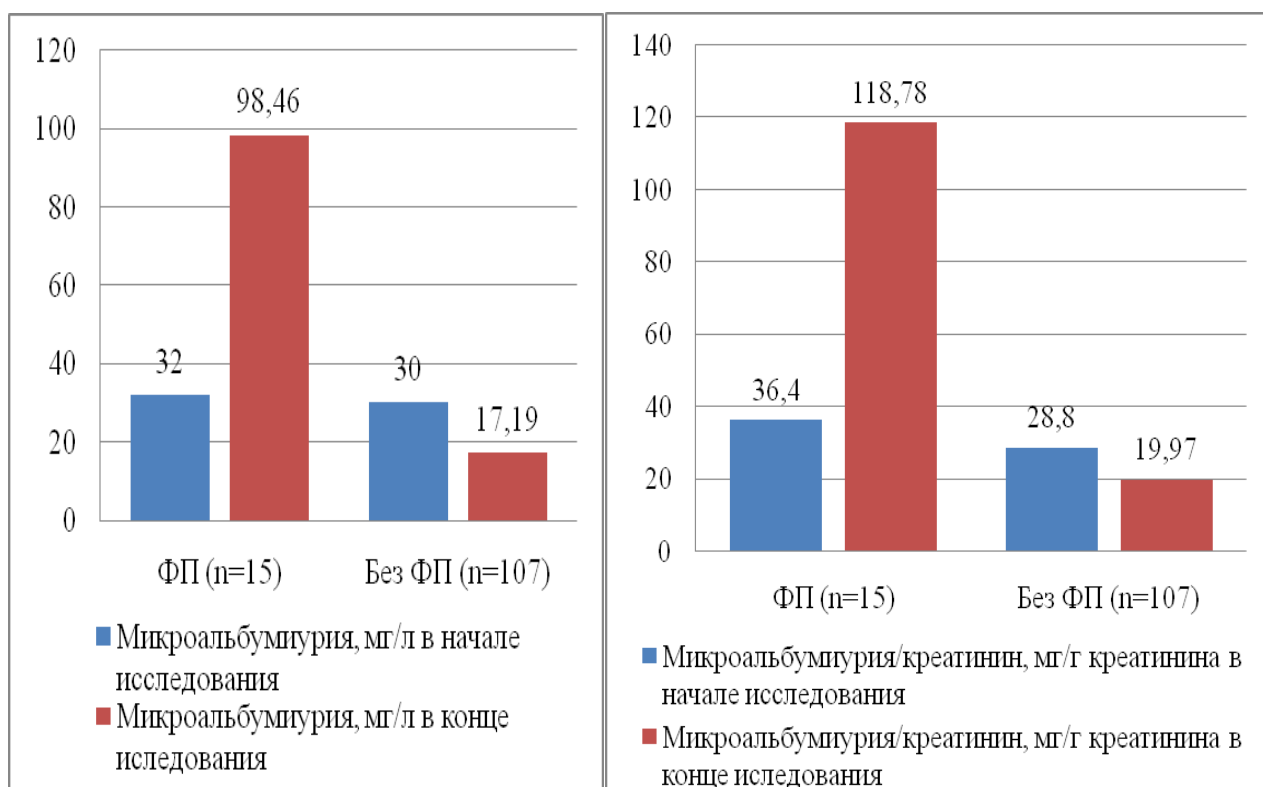


Рисунок 8. Динамика микроальбумиурии и соотношения микроальбумин/креатинин в моче в зависимости от ФП.

Следует отметить, что 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.

Отрицательная динамика маркеров поражения почек у пациентов с мерцательной аритмией, возможно, объясняется дополнительным повреждением клубочкового аппарата почек нерегулярным и сниженным кровотоком, а также более отчетливыми проявлениями системной воспалительной реакции на фоне ФП [13; 64], которая может быть одним из факторов прогрессирования нефропатии, в том числе и у наших пациентов.

### 6.1.2. Взаимосвязь наличия перенесенного инфаркта миокарда с почечной дисфункцией

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%. В абсолютных величинах и более наглядно это представлено на рисунке 9.

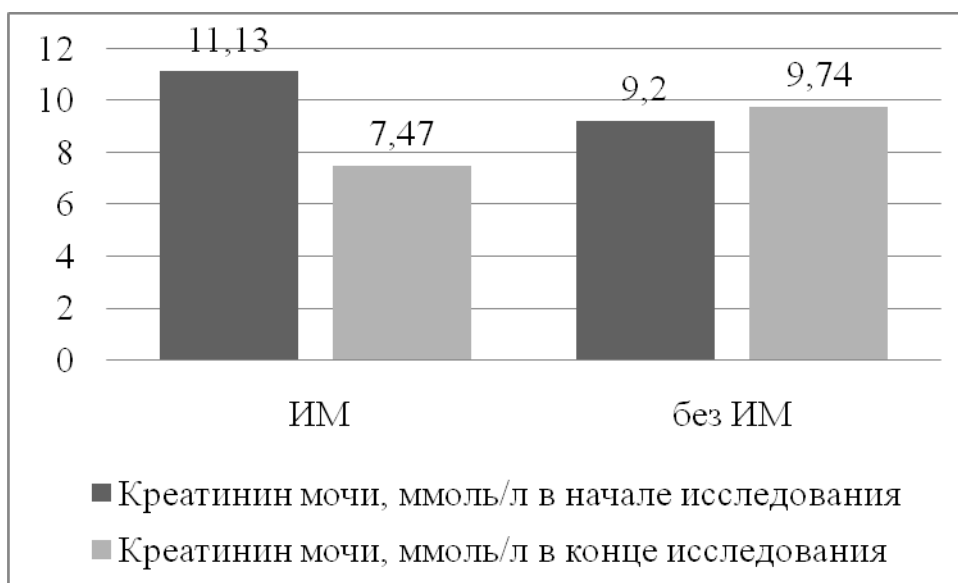


Рисунок 9. Динамика экскреции креатинина на фоне перенесенного ИМ

Достоверных различий между пациентами данных групп в начале исследования по уровню креатинина в моче не было ( $p=0,177$ ).

Креатинин - это продукт пассивного распада креатинфосфата, участвующего в работе мышц, который подвергается фильтрации в клубочках почек и затем не реабсорбируется и в норме не секретировается в почечных канальцах. Суточная экскреция креатинина с мочой говорит об эффективности почечной фильтрации. Снижение экскреции креатинина с мочой и повышение креатинина в крови свидетельствуют о снижении уровня почечной фильтрации.

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 уменьшению почечной фильтрации. Возможно участие и других механизмов кардиоренального синдрома. [89; 97; 117] Но данном случае, вряд ли можно однозначно говорить кардиоренальном синдроме, т.к. больные с выраженной ХСН в данную работу не включались, однако общность факторов риска и патогенеза дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, сосудистой стенки и миокарда позволяет предположить существование кардиоренальных взаимодействий. [37; 38; 125]

### **6.1.3. Взаимосвязь достижения оптимального уровня АД с прогрессированием ХБП**

Через 18 месяцев на фоне проводимой терапии различными группами антигипертензивных средств оптимального артериального давления [11; 114] удалось достичь у 49 пациентов (40,2%).

При анализе взаимосвязи уровня оптимального артериального давления (АД) с прогрессированием хронической болезни почек, было выявлено, что достижение оптимального АД с тенденцией к достоверности ( $p=0,09$ ) ассоциировалось с благоприятными изменениями уровня микроальбумина в моче. У тех пациентов, у кого оптимальный уровень АД был достигнут,

уровень альбумина в моче снизился в среднем на 65,5%. У тех, у которых достичь оптимального уровня АД не удалось – на 48,1%.

Также с тенденцией к достоверности ( $p=0,07$ ) от достижения оптимального уровня АД зависела динамика отношения микроальбумин/креатинин. При достижении оптимального АД отношение альбумин/креатинин мочи снизилось на 59,5%, у тех пациентов, у кого оставалось повышенным АД – снизилось на 28,3%. (Рис.10)

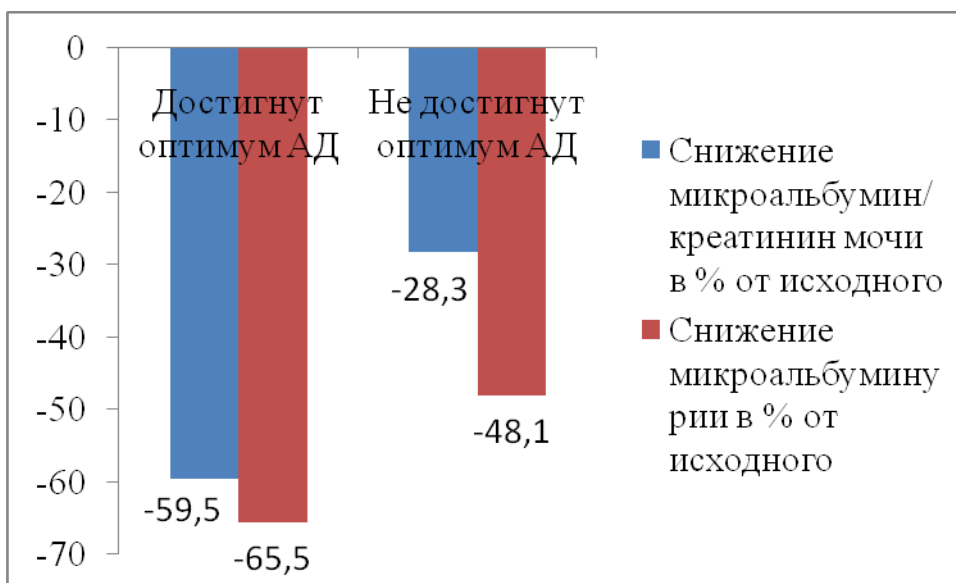


Рисунок 10. Динамика микроальбуминурии и соотношения

микроальбумин/креатинин в моче в зависимости от достижения оптимума АД

Известно, что микроальбуминурия чаще наблюдается у пациентов с артериальной гипертонией, не получающих достаточного лечения. [180] Поэтому несомненным доказательством взаимосвязи положительной динамики лабораторных показателей от проводимой терапии является и тот факт, что у тех пациентов, у которых уровень АД был стабилизирован, значительно ниже стал уровень микроальбуминурии по сравнению с теми пациентами, у кого уровень АД оставался повышенным. Последнее не является неожиданным фактом, и именно поэтому во всех предлагаемых программах терапии пациентов с АГ и микроальбуминурией подчеркивается необходимость жесткого контроля АД. [144].

#### 6.1.4. Влияние наличия ожирения на дисфункцию почек.

Строго специфичный клинико-морфологический вариант поражения почек при ожирении не идентифицирован. Однако установлено, что развитие и прогрессирование поражения почек при ожирении реализуются при участии некоторых гормонов, факторов роста и цитокинов, продуцируемых непосредственно адипоцитами. [167] В настоящее время наиболее изучена роль лептина, а также фактора некроза опухоли (ФНО  $\alpha$ ), ИАПГ -1 и ангиотензин II. [32]

В нашем исследовании наличие ожирения было достоверно ( $p=0,05$ ) связано с динамикой такого фактора риска прогрессирования ХБП как отношение альбумин/креатинин в моче. У пациентов, не имеющих ожирения, данный показатель через 12 месяцев терапии снизился на 59,8%, тогда как у пациентов с ожирением – всего на 34%, то есть, отмечалось менее значимое улучшение по этому параметру (рис. 11).

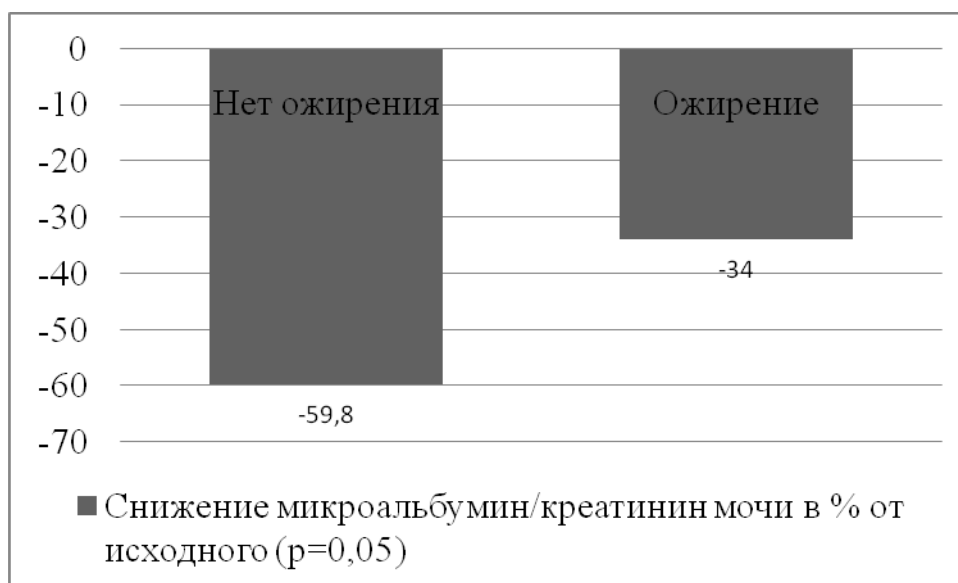


Рис. 11. Динамика отношения микроальбумин/креатинин в зависимости от наличия ожирения за 18 мес.

Негативное влияние ожирения на динамику такого фактора риска прогрессирования ХБП как отношение микроальбумин/креатинин мочи, вероятно, вызвано тем, что наличие ожирения ассоциируется с усиленной

экскрецией альбумина с мочой. [32; 41; 152; 155; 156] 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.

## **6.2. Резюме.**

Очевидно, что у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и сахарного диабета 2 типа имеется нефропатия смешанного генеза и при отсутствии абсолютного успеха в лечении АГ, поскольку оптимального артериального давления у большинства пациентов достичь не удалось, надеяться на предотвращение прогрессирования ХБП не приходится. Важным является и установление маркеров более активного развития этого процесса, каковыми являлись фибрилляция предсердий, ожирение и перенесенный инфаркт миокарда. Вероятнее всего, реализация нефропатии в этих индивидуальных клинических ситуациях идет по сходным патогенетическим механизмам, в основе которых лежат нейрогуморальные реакции с участием биологически активных агентов, вырабатываемых адипоцитами, эндотелием, собственно атерогенными фракциями холестерина.

С учетом вышеизложенного, становится очевидной необходимость учета перечисленных выше клинических факторов, способствующих неблагоприятному течению кардиоренального синдрома.

## **6.3 Взаимосвязь исходной стадии ХБП и прогрессирования почечной дисфункции.**

При изучении изменений стадии ХБП за время наблюдения, было обнаружено, что у 19,2% пациентов с изначальной 1 стадией через 18 месяцев на фоне лечения стадия ХБП увеличилась. У пациентов со 2 и 3 стадией прогрессирование стадии ХБП отмечалось у 3,5% и 0% соответственно, при



этом у части больных с III стадией показатели улучшились и они «перешли» во II ст. У большинства же пациентов стадия ХБП осталась на прежнем уровне. На изменения стадий ХБП статистически значимо не влияли никакие исходные показатели.

Распределение пациентов по стадиям ХБП в начале и в конце исследования представлено на рисунке 12.

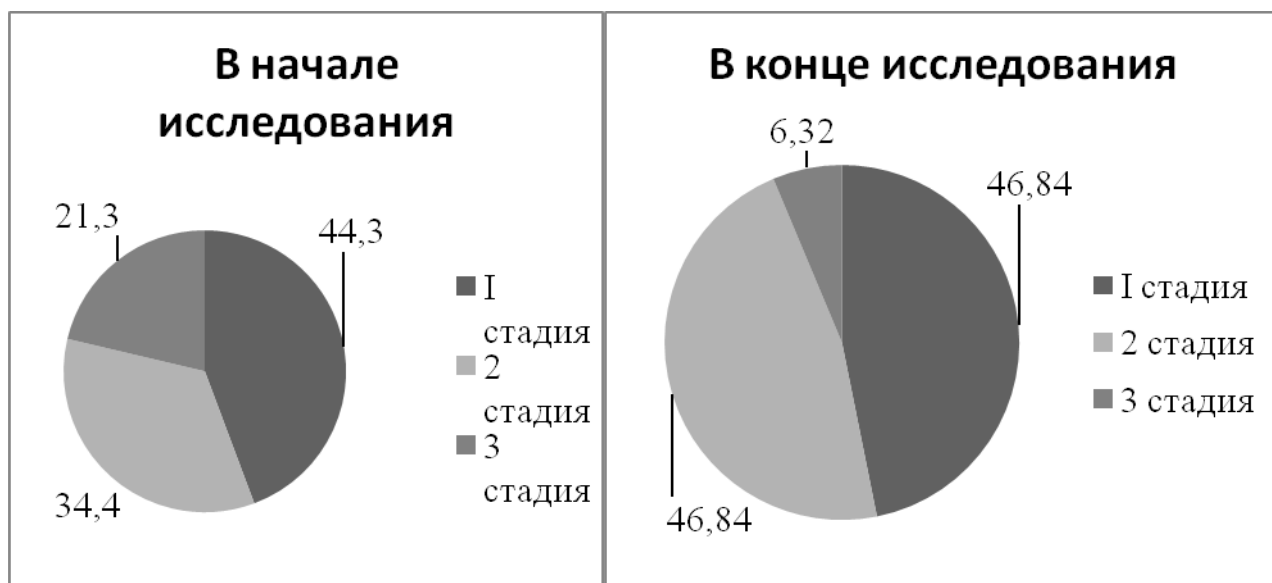


Рисунок 12. Соотношение пациентов с различными стадиями ХБП в начале и в конце исследования.

Как видно из рисунка 4, практически не изменилось кол-во пациентов с 1 стадией ХБП, увеличилось ко-во пациентов со 2 стадией ХБП и уменьшилось число пациентов с 3 стадией ХБП.

Улучшились количественные показатели скорости клубочковой фильтрации, но не изменилась стадия ХБП у одного пациента с 1 стадией, у 21,05% больных со 2, и у 16,67% с исходной 3 стадией ХБП.

Было обнаружено, что существует достоверная зависимость между исходной стадией ХБП и динамикой уровня креатинина мочи ( $p=0,037$ ), отношения альбумин/креатинин в моче ( $p=0,028$ ), креатина сыворотки крови ( $p=0,037$ ), расчетного клиренса креатинина ( $p=0,0008$ ) за 18 месяцев. Динамика лабораторных показателей в зависимости от стадии ХБП показана в табл. 12.

Динамика параметров, отражающих состояние почек у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 в зависимости от исходной стадии ХБП

Параметр	1 стадия ХБП		2 стадия ХБП		3 стадия ХБП		p*
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Микроальбуминурия, мг/л	-12,12	-51,70%	-22,10	-72,80%	-51,75	-44,30%	0,28
Альбумин/креатинин мочи, мг/г креатинина	-6,96	-31,60%	-16,73	-63,00%	-85,50	-56,40%	<b>0,028</b>
Креатин мочи, ммоль/л	-0,63	-6,41%	-0,29	-2,75%	7,90	115%	<b>0,037</b>
Креатинин сыв. крови, мкмоль/л	4,72	8,63%	-1,19	-0,98%	-5,83	-6,48%	<b>0,026</b>
Мочевина, ммоль/л	0,39	7,13%	0,07	1,37%	1,22	16,87%	0,27
Клиренс креатинина расчетный, мл/мин	-10,85	-9,61%	1,86	2,36%	5,00	9,00%	<b>0,0008</b>

\*p - статистическая зависимость изменений лабораторных параметров от исходной стадии ХБП.

Как видно из таблицы 12, изменения функции почек неоднозначно зависели от стадии ХБП. У пациентов с исходной 3 стадией ХБП повысился уровень креатинурии на 115%, в то время как у пациентов с 1 и 2 стадией экскреция креатинина с мочой снизилась незначительно снизилась, что свидетельствует об улучшении функции почек у пациентов с исходной более

тяжелой стадией ХБП. Соответственно этому изменился и уровень креатинина сыворотки крови. Так, у пациентов с 3 стадией ХБП, данный показатель несколько снизился, практически не изменился у пациентов со 2 стадией ХБП и вырос у пациентов с 1 стадией ХБП.

Также была выявлена взаимосвязь динамики показателя отношения микроальбумин/креатинин в моче и исходной степени ХБП. Если у больных со 2 и 3 стадией этот показатель существенно улучшился примерно в равной степени, то в группе пациентов с 1 степенью он снизился менее значимо.

Если проанализировать динамику расчетного клиренса креатинина, как одного из параметров, характеризующих функцию почек, то вновь, выявляется более благоприятная динамика у пациентов с изначально более высокой стадией ХБП.

Статистически значимых корреляций исходных количественных значений лабораторных показателей и динамики показателей состояния почек выявлено не было.

Все вышеизложенное, вероятно, объясняется большей «чувствительностью» к терапии пациентов с более выраженными патологическими сдвигами ввиду потенциальной амплитуды реверсии. [10] При этом необходимо отметить, что у большинства больных с 3 стадией ХБП не было достигнуто оптимальное АД и успех терапии следует отнести в основном к коррекции углеводного обмена.

#### **6.4. Резюме.**

Несмотря на явную тенденцию к прогрессированию ХБП у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа за 18 месяцев, в целом, был выявлен ряд закономерностей, зависящих от исходной стадии ХБП. Выяснилось, что динамика показателей, характеризующих функцию почек, была не однонаправленной, а подчас и «парадоксальной». Благоприятные изменения касались пациентов с исходной более высокой стадией ХБП. У этого

контингента снизился уровень креатинина сыворотки крови, вырос клиренс креатинина, что свидетельствует об улучшении функции почек.

Сложно однозначно объяснить, с чем связано более благополучное течение болезни у пациентов с исходной 3 стадией ХБП, однако, несомненно, это подчеркивает большую роль активной комбинированной терапии АГ и СД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия и сахарный диабет являются одними из самых распространенных неинфекционных заболеваний и лидируют во всем мире по частоте летальных исходов от ССО. [110; 123] Одна из наиболее актуальных проблем современной медицины - выработка адекватных мероприятий по диагностике, профилактике прогрессирования этих социально-значимых состояний. [115; 139; 188]

Эпидемиологическая картина как АГ, так и сахарного диабета СД2 типа ухудшается с каждым годом, несмотря на то, что данной проблеме уделяется большое внимание и проводится значительный объем исследований в области кардиологии и эндокринологии. [23; 24; 47; 66; 135].

АГ и СД 2 типа в эпидемиологических исследованиях рассматриваются как сосуществующие патологии: нарушения углеводного обмена выявляются у 20-30% больных АГ, а у более половины больных СД выявляется повышенное артериальное давление. [11; 25; 66; 87; 88, 175] АГ обязательный компонент метаболического синдрома, способствующего развитию сахарного диабета [22; 129; 158; 159; 176], а СД является весомым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. [11; 14; 25; 39; 42; 115] При сочетании АГ и сахарного диабета риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2-3 раза, а смертность от коронарной недостаточности и инсультов увеличивается в 20-30 раз. [59; 119]

Нередко диагноз АГ и СД впервые устанавливается через несколько лет от начала заболевания, уже при наличии осложнений. [2; 114; 151] В то же время показано, что тщательный контроль уровня АД и концентрации глюкозы в крови, поддержание их в пределах нормальных значений значимо снижают риск осложнений и смертельных исходов у больных АГ и СД. [114; 145; 171; 185] Поэтому совершенствованию методов и средств ранней диагностики АГ и СД придается повышенное значение во всем мире. [111; 136]

АГ и СД являются основными причинами развития почечной дисфункции и хронической болезни почек. В настоящее время ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по развитию осложнений. [40] Установлено, что почечная дисфункция ассоциируется с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при ОКС, ИМ, тромболитической терапии, ЧКВ и АКШ.[78]

Успешная профилактика АГ и сахарного диабета вызывает значительные трудности, особенно при сочетании этих патологий [17; 44; 84], что подтверждается ежегодным повышением распространенности этих заболеваний. Кроме того, малоизученными остаются предвестники быстрого нарастания высокого ССР у больных с АГ и СД-2. Это послужило поводом для более глубокого изучения прогностического значения клинических и лабораторных показателей в отношении динамики ССР и прогрессирования ХБП у больных с АГ и СД-2.

На учетом вышеизложенного, в настоящей работе была поставлена цель изучить диагностическое и прогностическое значение клинических и лабораторных факторов ССР у больных с АГ в сочетании с СД-2.

В соответствии с поставленными задачами работа была выполнена в два этапа. На предварительном этапе проводилось анкетирование больных с АГ в сочетании с сахарным диабетом, 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 и отношения больных к своим заболеваниям. Полученные данные стали основой для разработки протокола основной части исследования. Выяснилось, что исследуемый контингент больных, несмотря высказанные ими опасения по поводу СС заболеваний, в реальности активнее лечится именно по поводу СД 2 типа, учитывая бо́льшую частоту (в 2 раза) посещения врача-эндокринолога, чем кардиолога или терапевта. Таким образом, нами сделан вывод о наличии

более активного контроля гликемии, чем коррекции факторов кардиоваскулярного риска. В этой связи, протокол нашего исследования приближен к реальной практике, а выявленные закономерности характерны для течения болезни большинства пациентов с АГ в сочетании с СД.

В основную часть исследования включались пациенты, в порядке их обращения за амбулаторной консультацией в отделение терапии клинической больницы имени С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета с сентября 2007 г. по сентябрь 2008 г. 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 исследование включались пациенты, имеющие совместное наличие АГ и СД 2 типа, не имеющие адекватного контроля АД и гликемии в соответствии с современными руководствами.

Обязательное обследование больных включало: лабораторный анализ крови на определение углеводного обмена (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, инсулин, глюкагон, С-пептид, свободные жирные кислоты), некоторые маркеры, характеризующие сердечно-сосудистый риск (липидограмма, СРБ-вч, фибриноген, ИАП-1, ИЛ-6), а также показатели функции почек (креатинин сыворотки крови и мочи, микроальбумин в моче, отношение микроальбумина к креатину, клиренс креатинина, мочевины сыворотки крови). Лабораторные исследования проводились по стандартной методике.

Пациенты первого и второго этапа исследования были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность АГ, СД-2 среди больных обеих групп существенно не различалась. Кроме того, оценивалась сопутствующая патология, которая могла оказать влияние на степень выраженности сердечно-сосудистого риска. 18 пациентов (14,75%) перенесли инфаркт миокарда, больше половины больных страдали ожирением, у 15 (12,3%) отмечалась

фибрилляция предсердий той или иной формы.

Динамика исследуемых показателей оценивалась при первом обследовании, затем несколько раз в течение всего времени наблюдения и при последнем посещении клиники через 18 месяцев. Рубеж 18 месяцев был выбран в связи с более отчетливой разницей по сравнению с изначальными параметрами и статистически достоверной динамикой.

При анализе изменений липидного спектра, систем воспаления и гемостаза, достоверная динамика в ту или иную сторону за 18 месяцев отмечалась у таких параметров как триглицериды, которые снизились у нашего контингента почти на 20%. Следует отметить, что целевые уровни общего холестерина и его фракций не были достигнуты.

Хотя роль ТГ в повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии обсуждается, недавно полученная информация указывает на то, что богатые триглицеридами липопротеины являются важным фактором риска развития ССЗ. [150; 166] Было доказано, что уровень ТГ после приема пищи является более точным индикатором риска развития сердечно-сосудистой патологии, чем уровень ТГ натощак. Роль гипертриглицеридемии в качестве фактора риска развития ССЗ подтверждается тем фактом, что примерно у одной трети взрослых людей уровень ТГ превышает 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл). [83; 130]

Также, 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%.

При оценке функции поджелудочной железы было установлено, что за 18 месяцев снизились показатели гликемии и гликозилированного гемоглобина, что свидетельствует о довольно успешном лечении диабета, однако не были достигнуты должные цифры АД.

За время наблюдения отмечались также некоторые признаки ухудшения функции почек в виде уменьшения клиренса креатинина и креатининурии.



Было показано, что у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ХБП на динамику некоторых факторов риска достоверно влияют индивидуальные клинические характеристики, а именно перенесенный инфаркт миокарда, ожирение, наличие ФП.

У пациентов с ожирением отмечалось значимое уменьшение уровня общего холестерина, тогда как у пациентов с нормальным весом уровень ОХС недостоверно повысился. Также при ожирении произошло снижение уровня ИАП-1, тогда как у пациентов без ожирения этот параметр ухудшился. Следует отметить, что эти изменения были в рамках референсных значений. Таким образом, наличие ожирения оказалось неоднозначно связано с риском ССО. С одной стороны, ожирение само по себе является фактором ССР, однако у пациентов с ожирением в динамике произошли благоприятные изменения в виде снижения уровня ОХС и ИАП-1. Таким образом, мы столкнулись с «парадоксальным» влиянием ожирения в отношении ССР.

Кроме того, наличие перенесенного ИМ, связано с отрицательной динамикой уровня ИАП-1, у пациентов без перенесенного ИМ и прочих равных условиях этот параметр достоверно снизился, 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) имеют противовоспалительную компоненту.

В начале исследования пациенты имели различные стадии ХБП. Выяснилось, что исходная стадия ХБП влияет на динамику в течение 18 месяцев таких параметров как ЛПВП и фибриноген. Благоприятные изменения в отношении снижения степени сердечно-сосудистого риска касались пациентов с исходной 1 стадией ХБП, у которых повысился уровень ЛПВП к концу исследования. Можно предположить, что такая взаимосвязь обусловлена нарушением метаболизма липопротеидов, которое усугубляется с нарастанием ХБП. [172] Установлено, что ХБП усиливает резистентность к инсулину [75], способствует продукции ТГ в печени, а значит, не может не отражаться на

синтезе ЛПВП. Следовательно, проводимого не слишком агрессивного лечения статинами у пациентов с нарушением функции почек было недостаточно для того, чтобы уровень антиатерогенных липидов повысился адекватно, особенно на фоне ХБП 2-3 стадии. Однако чтобы подтвердить или опровергнуть данное предположение, равно как и выдвинуть другие, необходимо введение дополнительных диагностических критериев и методов, не предусмотренных рамками данного исследования. Поэтому решение этого вопроса становится областью изучения для других научных исследователей.

У пациентов с исходной 3 стадией ХБП отмечалось снижение и нормализации уровня фибриногена. Существуют исследования, показывающие повышение уровня фибриногена у пациентов с высокими стадиями ХБП, однако нарушение функции почек в этих ситуациях было связано с гломерулонефритами, таким образом, изменение уровня фибриногена можно объяснить с позиции воспаления. [127] В нашем исследовании не участвовали пациенты с заболеваниями почек, не связанными с артериальной гипертензией и СД-2, поэтому мы предполагаем снижение уровня фибриногена у пациентов с исходной стадией ХБП одним из проявлений улучшения функции почек, о чем будет изложено ниже.

Поскольку у большинства пациентов (83%) отмечалось несомненное усугубление тяжести хронической патологии почек, важным стало установление маркеров более активного развития этого процесса, каковыми явились наличие фибрилляция предсердий, ожирение и перенесенный инфаркт миокарда.

Было установлено, что у пациентов с наличием ожирения и фибрилляцией предсердий увеличилась экскреция альбумина с мочой, что отразилось на показателях микроальбуминурии и отношения альбумин к креатинину в моче. Доказано, что избыток висцеральной жировой ткани может механически сдавливать почки, повышая внутрпочечное давление и канальцевую реабсорбцию. В конечном итоге ожирение вызывает гиперфльтрацию, что

ведет к структурным изменениям почки — гипертрофии гломерул и фокальному сегментарному гломерулосклерозу. [148] Вызванные ожирением гемодинамические изменения и отложения липидов в клубочках почек играют важную роль в патогенезе связанной с ожирением патологии почек. [155; 156]. Гломеруломегалия, так же как и гистологические повреждения, сходные с таковыми при ранней диабетической нефропатии, наблюдается при биопсии почек у пациентов с морбидным ожирением, даже до появления микроальбуминурии. [120]

Взаимосвязь наличия фибрилляции предсердий и дисфункции почек, выявленная в нашем исследовании, не противоречит подобным заключениям других авторов. [13]

Перенесенный инфаркт миокарда ассоциирован со снижением креатининурии, как одного из показателей снижения функции почек. Это можно объяснить тем, что развитие атеросклероза у пациентов с перенесенным ИМ не только привело к острому сердечно-сосудистому событию, но и способствовало уменьшению почечной фильтрации. Возможно участие и других механизмов кардиоренального синдрома. [128] Но данном случае вряд ли можно однозначно говорить о типичном кардиоренальном синдроме, т.к. больные с выраженной ХСН в данную работу не включались, однако общность факторов риска и патогенеза дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, сосудистой стенки и миокарда позволяет предположить существование кардиоренальных взаимодействий. [36-38; 131; 142]

С учетом вышеизложенного, становится очевидной необходимость учета перечисленных выше клинических факторов, способствующих неблагоприятному течению кардиоренального синдрома.

Несмотря на явную тенденцию к прогрессированию ХБП у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа за 18 месяцев, в целом, был выявлен ряд закономерностей, зависящих от исходной стадии ХБП. Выяснилось, что динамика показателей, характеризующих функцию почек, была не

однонаправленной, а подчас и «парадоксальной». Благоприятные изменения касались пациентов с исходной более высокой стадией ХБП. У этого контингента снизился уровень креатинина сыворотки крови, вырос клиренс креатинина, что свидетельствует об улучшении функции почек.

Сложно однозначно объяснить, с чем связано более благополучное течение болезни у пациентов с исходной 3 стадией ХБП, однако, несомненно, это подчеркивает большую роль активной комбинированной терапии АГ и СД именно у «тяжелых» больных.

В целом проведенное исследование показало усугубление ССР у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне более активного контроля гликемии, по сравнению с артериальным давлением.

Была показана клиническая значимость в отношении прогрессирования сердечно-сосудистого риска таких клинических состояний как ожирение, наличие перенесенного инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий.

В работе также были установлены взаимосвязи динамики изучаемых параметров с исходной стадией ХБП. Использование полученных результатов может улучшить прогнозирование быстрого нарастания ССР у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями.

## ВЫВОДЫ

### *У больных с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне рутинного амбулаторного лечения*

- 1) В реальной клинической практике отмечается значительно более активная и успешная коррекция нарушений углеводного обмена, чем контроль гипертензии и дислипидемии, несмотря на достоверно большую тревожность в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.
- 2) За 18 месяцев показатели углеводного обмена существенно улучшились, однако, целевые значения артериального давления и липидограммы не были достигнуты соответственно у 59,8% и 86,7% пациентов, при этом достоверно снизился уровень триглицеридов, разнонаправленно изменились маркеры воспаления, отмечались признаки прогрессирования хронической болезни почек у большинства (83%) больных.
- 3) Изменения факторов сердечно-сосудистого риска и прогрессирование хронической болезни почек не зависело от пола, возраста, стажа артериальной гипертензии и стажа сахарного диабета, окружности талии, уровня микроальбуминурии и гликемии.
- 4) С динамикой показателей сердечно-сосудистого риска значимо связаны наличие перенесенного инфаркта миокарда, ожирения и стадия хронической болезни почек. Достоверно изменился уровень ингибитора активатора плазминогена-1 при наличии перенесенного инфаркта миокарда и ожирения, последнее также предрасполагало к снижению уровня 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 отмечалось снижение и нормализации уровня фибриногена.
- 5) Наличие фибрилляции предсердий, ожирения и перенесенного инфаркта миокарда имели негативное прогностическое в отношении прогрессирования хронической болезни почек, при этом у большинства

пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии зафиксировано достоверное улучшение ряда показателей: снижение уровня креатинина сыворотки крови и соответственное повышение клиренса креатинина.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, находящиеся на амбулаторном лечении, значительно чаще посещают эндокринолога, чем кардиолога, не смотря на высказывание больших опасений по поводу сердечно-сосудистых осложнений, что необходимо учитывать при ведении таких больных.
2. Несмотря на назначение стандартной комплексной терапии артериальной гипертонии и сахарного диабета и достаточную компенсацию углеводного обмена, у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и сахарного диабета 2 типа за 18 месяцев не достигаются целевые значения липидного спектра и артериального давления, у большинства пациентов отмечалось ухудшение функции почек. Это целесообразно использовать при определении акцентов в лечении и у данной категории больных.
3. При определении среднесрочного прогноза у больных с артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется учитывать, что наличие перенесенного инфаркта миокарда определяет более высокую вероятность усугубления сердечно-сосудистого риска, в то время как ожирение и исходные стадии хронической болезни почек оказывают неоднозначное влияние на индикаторы риска сосудистых осложнений. Динамика этих показателей не зависела от таких факторов как возраст, пол, стаж гипертонии, наличие фибрилляции предсердий.
4. При прогнозировании и профилактике прогрессирования поражения почек у больных с артериальной гипертонией 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 стадии наблюдается ухудшение функции почек.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев Ф. Т. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части РФ // Кардиология. 2004. - № 11. - С. 50 - 53.
2. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. С/Пб.: СПбГМУ, 1999. – 204 с.
3. Амосова, Е. Н. Клиническая кардиология: В 2 т. / Е. Н. Амосова. – Киев : Изд-во Здоровье, 2002. – Т.2. – 992 с.
4. Беялов Ф.И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность // Кардиология. – 2005. - №7. – С.92-96.
5. Беялов, Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф. И. Беялов // Клиническая медицина. - 2009. – № 12. – С. 69-71.
6. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрология и диализ. – 2011. – Том 13. - №3. – С. 150-264.
7. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия в Российской Федерации (по данным регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества) // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2012. – Том 11. - № 1. – С.74-85.
8. Бова А.А. Хроническая болезнь почек как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии // Военная медицина. – Минск: Красико-Принт. – 2014. – № 2. – С. 15–21.
9. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – новый маркер инсулинорезистентности и ишемии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - №4. – С.120-122.
10. Власов В.В. Эпидемиология: учеб. Пособие для вузов/ В.В. Власов.- 2-е изд. испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 464 с.



11. ВНОК. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. — М., 2011. — № 10 (6). — С. 7–10.
12. ВОЗ. Информационный бюллетень N°317 январь 2015 г. Сердечно-сосудистые заболевания Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>- Загл. с экрана.
13. Гендлин Г.Е., Резник Е.В., Сторожаков Г.И. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2010. – Т.12. - №4. – С. 254-261.
14. Глазунов Н.С. Риск сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний и его оценка при массовых обследованиях населения и в профилактических программах. - М.: Медицина, 1989. - 56 с.
15. Глезер М.Г. Артериальная гипертония и сахарный диабет // Артериальная гипертония. - 2004. - Т.6.- № 5. - С. 432-436.
16. Гундаров И.А., Глазунов И.С., Лисицын В.Ю. и др. Методологические проблемы учения о факторах риска с позиций профилактической медицины // Вестник АМН СССР. – 1988. – №12. – С 34-41.
17. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом // Клин. мед. – 2005. - № 1. – С. 4-8.
18. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. – 1998. - №1. – С.7-18.
19. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология сахарного диабета // «Сахарный диабет»: Руководство для врачей / И.И.Дедов, М.В.Шестакова; М.-Универсум Паблшинг, 2003. С. 75-93.
20. Дзяк Г.В., Каплан П.А. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению // Почки. – 2012. – №1.

21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва, 2012 г. <http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf>
22. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // Лаб. мед. – 1999. - №2. – С. 49-57.
23. Доклад Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Пер.с англ. — М.: Медицина, 1998: 3 23; 67 - 94.
24. Доклад Комитета экспертов ВОЗ: борьба с артериальной гипертонией. - Женева, 1996: 16-17.
25. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов 2003. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2004. - № 9 (3). - приложение; 63.
26. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции // Нефрология. – 2002. – Т.6, №3. – С. 8-16.
27. Жуковский Г. С., Константинов В. В., Варламова Т. А., и др. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Русский медицинский журнал. - 1997. - № 5(9). - С. 537-558.
28. К вопросу о показаниях для медикаментозной терапии больных пограничной артериальной гипертензией // Мат. научной конференции "Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения". - СПб., - 1997. - С. 329. (соавт. Шустов С.Б., Богославский В.Е., Никитин А.Э.).
29. Кобалава Ж.Д. Новое во взглядах на АГ // Лечащий врач. - 2001. - №2. - С.4-15.
30. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром [Электронный ресурс] / Кобалава Ж.Д // Сайт для медицинских работников medlinks.ru. – 2006. – Режим доступа :<http://medlinks.ru/article.php?sid=25444>. – Загл. с экрана.

31. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Слизкова Л. А. и др. Первые результаты научно-практической российской программы АРГУС // Кардиология. - 2000. - № 40(12). - С. 68-72.
32. Кутырина И., Краснова Е., Федорова Е. и др. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты // Здоровье Украины. – 2006. - №22 (1)
33. Маколкин, В. И. Сердечно-сосудистый континуум. Выбор лекарственного препарата у пациентов, находящихся на разных этапах континуума [Электронный ресурс] / В. И. Маколкин // Сайт для медицинских работников medi.ru. – 2008. – Режим доступа : <http://medi.ru/doc/271502.htm>. - Загл. с экрана.
34. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. - 2014.- N 8.- С.7-37.
35. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Гемостаз при хронической болезни почек. Миниобзор // Современные проблемы науки и образования. – 2010. - № 4. – С. 36-42.
36. Мухин Н.А, Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С.5-10.
37. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. - 2003. - № 11. - С. 50 - 55.
38. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив. – 2004. - № 6. –С.39-46.
39. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - №6 (6). – Приложение 2.

40. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – 23(3). – С.2-27.
41. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Пересмотр 2007 // кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. - №6 (6). – Приложение 3.
42. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика. Всероссийское научное общество кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 10(6). - Приложение 2. - С. 1-64.
43. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. Приверженность к терапии статинами и возможность ее улучшения в условиях реальной клинической практики // РМЖ. Кардиология. - 2009. - № 17 (18). – С. 1086-1090.
44. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.Ю. Распространенность компонентов метаболического синдрома "Х" в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. - 2001. - № 9. – С. 37-40.
45. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (Российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т.11. - №4. – С.70-78.
46. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: научно-практическое издание // Библиотека врача-специалиста. Кардиология. – 2009.
47. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Т.2 М.: Мед. Литература . – 2000. – С. 195-304.
48. Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н. и др. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования

кардиоваскулярных осложнений при ожирении // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - Том 26. - № 4. - Выпуск 2. – С. 16-21

49. Олейников В.Э., Кулюцин А.В., Лукьянова М.В. Аспекты физиологической регуляции и доступные способы регистрации частоты сердечных сокращений // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2014. - № 1 (29). - С. 70-80.

50. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Артериальная гипертензия при сахарном диабете // Русский мед. Журнал. – 1998. – №13. – С.340-344.

51. Прохорович, Е.А. Атеросклероз лечение, профилактика / Е.А. Прохорович // Мед. картотека. - 1999. - № 4. - С. 21-30.

52. Ребров А.П. Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности // Нефрология и диализ. – 2001. - № 3(4). – С. 427-431.

53. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия и сахарный диабет // Здоровье Украины. – 2006. - №14/1

54. Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Галанова А.С. и др. Ожирение и артериальная гипертензия [Электронный ресурс] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – URL: <http://www.lvrach.ru/2008/02/4826919/>.

55. Смирнов А.В., Есяян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. — 2002. — № 6 (4). — С. 11–17.

56. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есяян А.М. и др. Превентивный подход в современной нефрологии // Нефрология. – 2004. – Т.8, №3. – С. 7-14.

57. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – Т.9, №3. – С. 7-15.

58. Смирнов А. В., Седов В. М., Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни // Нефрология. 2006. - Т. 10, № 4. - С. 5 - 17.

59. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. М.: Наука, 1996; 404.

60. Суворова Т.С. и др. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите // Тер архив. 2007. - № 79 (6). – С.56-60.
61. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. – 1998. - №1. – С. 41-44.
62. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности // Терапевтический архив. – 200. - №6. – С. 9-14.
63. Уразлина С.Е., Жданова Т.В., Назаров А.В. с сравт. Нарушения липидного обмена у пациентов с хронической почечной недостаточностью // Уральский медицинский журнал. – 2011. - №2(80). – С.122-126.
64. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины М.: Медиа Сфера, 1998. - 352 с.
65. Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и защита органов-мишеней: роль лозартана // Consilium medicum. – 2009. – Т.11. - №10. – С.14-18.
66. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Особенности цитокинового профиля у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. – 2007. - №4
67. Цимбалова Т.Е., Баринов В.Г., Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А. Система гемостаза и артериальная гипертензия: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/cardio/hemhyp.html>
68. Чазова И.Е. Можно ли предотвратить развитие сахарного диабета типа 2 (результаты исследования Stop-NDDM) // Артериальная гипертензия. – 2003. - № 9(3). – С. 15-20.
69. Чепурина Н.А. Суммарный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: методы оценки // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. - №4. - С. 24-28.

70. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. - 2006. - №4. - С. 45-50.
71. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - №2. - С.3-7.
72. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. -№ 1. – С. 4—8.
73. Шальнова С.А. , Конради А.О. , Карпов Ю.А. и др Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 5 (97). – С. 6-11.
74. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // Сахарный диабет. - 2001. - № 3. - С. 2–4.
75. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и др. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении // Сахарный диабет. 2005. - № 3. - С. 22–26.
76. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011. - №1. – С.81-88.
77. Шилов Е.М., Леванковская Е.И., Новикова М.С. Новые подходы к лечению больных хронической болезнью почек и метаболическим синдромом // Клиническая нефрология. – 2012. - №2. – С.72-76.
78. Шулутко Б.Н. Нефрология. Современное состояние проблемы. Руководство для врачей / Б. Н. Шулутко / СПб: РЕНКОР. – 2002. – 780 с.

79. Шустов С. Б., Яковлев В. А., Баранов В. Л. и др. Артериальные гипертензии / СПб.: Спец. Лит. - 1997. - 320с.
80. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study // *Am J Cardiol.* — 2007. №99. - P.393-398.
81. Alessi M.C., Poggi M., Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance // *Curr Opin Lipidol.* – 2007. Vol.18. – P. 240–245.
82. Anderson K.M., Odel P.M., Wilson P.W. et al. Cardiovascular disease risk profiles // *Am Heart J.* – 1991. № 121. – p. 293—298.
83. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis // *Front Biosci.* – 2007. Vol.12. – P.2957–2966.
84. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et.al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimib in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection): A randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377 (9784). – P. 2181-2192.
85. Balkau B., Charles M.A., Drivsholm T. et al. Frequence of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome // *Diab Metab.* – 2002.№28. p. 364—376.
86. Bansal S., Buring J.E., Rifai N., et.al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women // *JAMA.* – 2007. Vol. 298. – P. 309–316.
87. Barnell A. Hypertension and insulin resistance // *Hyper ten Ann.* - 1992. – Vol.2. – P. 18.
88. Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart//*Eur Heart J.* - 2004. Vol 25.№ 21. – p. 1880—1890.
89. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, et.al. Progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients is linked to disturbances of



carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function // European Heart Journal. - 1998. №19. – P.402-410.

90. Berger M. Is hyperinsulinemia a risk factor for atherosclerosis? // Ad van Diabetes. – 1992.№ 2. – P. 43-48.

91. Bergman R.N., Finegood D.T., Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo // Endocr Rev. – 1985. №6. – P. 45-86.

92. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment // Clin J Am Soc Nephrol. – 2006.№1. – P. 8-18.

93. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited // Eur Heart J. 2005. Vol. 26. — P.11-17.

94. Booth N.A. Fibrinolysis and thrombosis // Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 1999. Vol.12. – P. 423–433.

95. Brenner B. M. Nephron adaptation to renal injury or ablation // Am J Physiol. 1985.Vol. 249. - P. F324 - F337.

96. Brewster U.C., Setaro J.F., Perazella M.A. The renin-angiotensinaldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states // Am J Med Sci. 2003. Vol. 326. —P. 15-24.

97. Brogren H., Karlsson L., Andersson M., et.al. Platelets synthesize large amounts of active plasminogen activator inhibitor 1 // Blood. – 2004.Vol.104. – P.3943–3948.

98. Brogren H., Wallmark K., Deinum J., et. al. Platelets retain high levels of active plasminogen activator inhibitor 1 // PloS One. – 2011. №6. - P.26762.

99. Calles-Escandon J., Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective // Endocrine Reviews. - 2001. Vol. 22. №. 1. - p. 36–52.

100. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study // Nephrol Dial Transplant. — 2009. №24. — P.186-193.

101. Causes of death 2008 [Электронный ресурс] / World Health Organization. - Geneva, 2008 - . - Режим доступа :

[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/cod\\_2008\\_sources\\_methods.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf). - Загл. с экрана.

102. Cesari M., Pahor M., Incalzi R.A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions // *Cardiovasc Ther.* – 2010. Vol.28. – P.72–91.

103. Conroy R.M., et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur Heart J.* – 2003. Vol. 24. №11. – p. 987-1003.

104. Cosson E., Pham I., Valensi P., et. al. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries // *Diabetes Care.* – 2006. Vol. 29. № 1. - p. 107–112.

105. Countinho M., Gerstein H.C., Wang Y. et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data on 20 studies of 95 783 individuals followed for 12,4 years // *Diabetes Care.* - 1999. № 22. – p. 233—240.

106. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2004. – Vol. 350. – P. 1387–1397.

107. C-reactive protein associated with coronary artery disease in Iranian patients with angiographically defined coronary artery disease / S. M. [et al.] // *Clin Lab.* – 2007. – Vol. 53. – P. 49-56.

108. C-Reactive Protein Modulates Risk Prediction Based on the Framingham Score: Implications for Future Risk Assessment: Results From a Large Cohort Study in Southern Germany / W. Koenig [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1349–1353.

109. De Backer G, et al. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular

disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2003. Vol. 10. №4. – p.1-10.

110. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // *Eur Heart J.* 2006. №8(suppl. B). — P. 4-12.

111. Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease / C. Frank [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1083-1087

112. Dey R., Rajappa M., Parameswaran S., et. al. Hypomagnesemia and atherogenic dyslipidemia in chronic kidney disease: surrogate markers for increased cardiovascular risk // *Clin Exp Nephrol.* - 2015. Vol.20.

113. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary- artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study // *Lancet.* – 2001. Vol. 357. – P. 905-910.

114. Donahue R.P., Orchard J. Hyperinsulinemia and insulin resistense associations with cardiovascular risk factors and disease // *Cardiovasc. Risk Factors.* - 1993. - № 1. – P. 12-18.

115. Ebstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension.* - 1992. Vol. 19.№5. – p.403-418.

116. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 4th Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur J CardioVasc Prev & Rehabil.* – 2007. – № 4.

117. European Society of hypertension 2003 european Society of cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertension.* – 2003. Vol.21. – P. 1011-1053.

118. Ferrannini E., Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance // *Am Heart J.* – 1991. Vol. 121. – P. 1274-1282.

119. Foley R, Murray A, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population 1998 to 1999 // *J Am Soc Nephrol*. 2005. - №16. – P. 489-95.
120. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J Am Coll Cardiol*. — 2004. №43. — P.61-67.
121. Forst T., Hohberg C., Pfützner A. Cardiovascular effects of disturbed insulin activity in metabolic syndrome and in type 2 diabetic patients // *Hormone and Metabolic Research*. – 2009. Vol. 41. № 2. - p. 123–131.
122. Gans R.O.B., Bilo H.J.G., Nauta J.J.P. et al. Acute hyperinsulinemia induces sodium retention and a blood pressure decline in diabetes mellitus // *Hypertension*. – 1992. – Vol. 20. – P. 199-209.
123. Goumenos D.S., Kawar B., El Nahas M. et al. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity // *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication Of The European Dialysis And Transplant Association — European Renal Association*. - 2009. — Vol. 24 (12). — P. 3732-3738. Date of Electronic Publication: 2009 Jul 13.
124. Grant P.J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition // *J Intern Med*. - 2007. Vol. 262. – P.157–172.
125. Grune E.F., Grune H.J. Does hyperlipidemia injure the kidney? // *Nature clinical practice. Nephrology*. – 2008. – Vol. 4(8). – P. 424-425.
126. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // *J Hypertens*. – 2007. № 25. – P. 1105—1187.
127. Guidelines Subcommitte. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *J Hipertensión*. – 1999. Vol.17(2). – P. 151-183.

128. Haffner S. M., Lehto S., Rönönnemaa T., et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. Vol. 339.№ 4. - p. 229–234.
129. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // *Circulation*. 2006. Vol.113. — P.671-678.
130. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate // *Am. J. Cardiol.* - 2008. Vol. 102 (8). - P. 1056–1059.
131. Jalal D. I. et al. Platelet dysfunction in renal failure// *Semin Thromb Hemost* 2010. 36(1). P. 34-40
132. Jose P., Skali H., Anavekar N. et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction // *J Am Soc Nephrol*. — 2006. №17. — P. 2886-2891.
133. Keane W.F. Lipids and the kidney// *Kidney international*. – 1994. – Vol. 46(3). – P.910-920.
134. Kohner E.M. Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications // Berlin. – 1989. – P. 75 - 91.
135. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*- 2009. – Vol.16. – P. 121–137.
136. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 2007. Vol.99. №7. – P. 939-942.
137. Lea J.P., Greene E.L., Nicholas S.B. et al. Cardiorenal metabolic syndrome in the african diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition // *Ethn Dis*. 2009. 19(Suppl 2). — P. 11-14.

138. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report // *Kidney Int.* – 2011. – Vol.80 №.1. – P. 17-28.
139. Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin // *Am J Kidney Dis.* 1999. Vol.34. — P.125-134.
140. Lind L., Lithell H. Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia, and hyperinsulinemia // *Am Heart J.* – 1993. Vol.125. – P.1494-1497.
141. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention. For Endpoint reduction in hypertension study(LIFE) // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359: 10041010.
142. Lip G.Y., Blann A.D. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited // *Circulation.* 2000. Vol.101. – P.218–220.
143. Mancia G., Backer de G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the mangement of arterial hypertension. // *Europen Heart J.* - 2007. Vol. 28. - P.1462-1536.
144. Mannucci E., Bardini G., Ognibene A. et al. Screening for diabetes in obese patients using the new diagnostic criteria // *Diabetes Care.* – 1998. Vol. 21. – P. 468.
145. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease // *j. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol.15. – P. 1912-1919.
146. Mc Cullough P.A. Cardiorenal syndrome Pathophysiology to Prevention // *International Journal of Nephrology.* - 2011
147. McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am J Kidney Dis.* 2008. Vol.51. №4. Suppl 2. — P. 38-45.

148. Mendis, S. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization [Электронный ресурс] / S. Mendis, P. Puska, B. Norrving //WHO, 2011 - . – Режим доступа : [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/#](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/#). – Загл. с экрана.
149. Metcalf P, Baker J, Scott A, et.al. Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia // Clin Chem. - 1992. Vol.38. – P. 1802–1808.
150. Murray C.J., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease study // Lancet. -1997. – Vol. 349. – P. 1269-1276.
151. Nagai N., Van Hoef B., Lijnen H.R. Plasminogen activator inhibitor-1 contributes to the deleterious effect of obesity on the outcome of thrombotic ischemic stroke in mice // J Thromb Haemost. 2007. Vol. 5. – P.1726–1731.
152. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1): S1-266.
153. Naumnik B., Myśliwiec M. / Renal consequences of obesity / Medical Science Monitor // International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research [Med Sci Monit] 2010 Aug 1. — Vol. 16 (8). —P. RA163-70.
154. NKF-KDOQI Guidelines on Diabetes and CKD // Am. J. Kid. Dis. —2007. — № 2 (suppl 2). — P. 12 — 143.
155. Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women // JAMA. – 2007. Vol.298. – P.299–308.
156. Norhammar A. Managing heart disease Acute coronary syndromes: meticulous care is life-saving // Eur Heart J (Suppl B). – 2003. –Vol. 5. – P.29-31.
157. Ott C., Ritt M., Titze S.I., et.al. Rosuvastatin does not effect intrarenal haemodynamics in patient with hypercholesterolemia // Journal of nephrology. – 2009. – Vol. 22(5). – P. 675-681.

158. Ott C., Schlaish M.P., Schmidt B.M. et. al. Rosuvastatin improves basal nitric oxide activity of the renal vasculature in patients with hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196 (2). – 704-711.
159. Panichi V., Paoletty S., Mantuano E., et. al. In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients // *Nephrol Dial Transplant*. – 2006. – Vol.21. – P.337 – 344.
160. Parving H.H, Jensen H.A.E, Mogensen C.E, et. al. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension // *Lancet*. – 1974. №1. – P. 1190-1192.
161. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B. et. al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death // *Eur Heart Journal*. – 2007. – Vol.28. – P.2763-2769.
162. Pirro M. et.al. Plasma free fatty acid level and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from Quebec Cardiovascular Study // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 160 (2). – P. 377-378.
163. Praga M., Hernandez E., Morales E. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2001. – Vol. 15. – P. 1790-1798.
164. Praga M., Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure // *Current Opinion In Nephrology And Hypertension*. - 2006. — Vol. 15 (5). — P. 481-486.
165. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function / W. S. Aronow [et al.] // *Am. J. Card*. – 2000. – Vol. 86. – P. 1142-1143
166. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension < insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome x" // *Amer J Hypertension*. – 1993.№6 (4). – P. 1235-1245.



167. Richard P. Donahue, Trevor J. Orchard. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance: Associations with Cardiovascular Risk Factors and Disease // Cardiovascular Risk Factors. – 1993. № 1. – P. 12-18.
168. Rijken D.C., Lijnen H.R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system // J Thromb Haemost. 2009. Vol.7. №4. – P.13-22.
169. Rognant N., Lemoine S., Laville M., et al., Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients // Diabetes Care. 2011. - №34. – P.1320–1322.
170. Ronco C., McCullough P., Anker S., et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Eur Heart J. - 2010. - №. 31. – 3. 703-711.
171. Ronco C., Haapio C., House A.A. et.al. Cardiorenal syndrome // J. Am. Col. Cardiol. – 2008. - №52 (19). – P.1527-1539.
172. Ruilop L.M., Salvetti A., Jamerson K. et.al. Renal function and Intensive Lowering of Blood Pressure in Hypertensive Participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study // J. m. Soc. Nephrol. -2001.- Vol. 12 (2). – P.218-225/
173. Sakata T., Kario K. Antiplatelet therapy effectively reduces plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels // Atherosclerosis. – 2011. Vol.214. – P. 490–491.
174. Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L. et.al. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies // Lancet . – 2010. – Vol.375. – P.1634–1639.
175. Saxena A.K., Chopra R. Renal risk of an emerging epidemic of obesity: the role of adipocyte-derived factors // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. Vol. 33. – P. 11-20.
176. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional

- cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J Am Coll Cardiol.* 2000.Vol. 35. — P.1737-1744.
177. Schramm T. K., Gislason G. H., Køber L. et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people // *Circulation.* - 2008. Vol. 117. №15. - p. 1945–1954.
178. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system // *Circulation.* – 2007.Vol. 116. – P. 85-97.
179. Shapiro L.M. , Howat A.P., Calter M.N. Left ventricular function in diabetes mellitus. Methodology and prevalence and spectrum of abnormalities // *Br Heart J.* - 1991;. – Vol. 45. – P. 122-128.
180. Shoji T, Abe T, Matsuo H, et al. Chronic Kidney Disease, Dyslipidemia, and Atherosclerosis // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* - 2011. Vol.18
181. Staessen J.A., Wang J.G., Bianchi G., Birkenhagen W.H. Essential hypertension // *Lancet.*2003.Vol.361. - P. 1629-1641.
182. Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F. et al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans // *J. Am. Med. Assoc.* – 1978. – Vol. 240. – P. 1607– 1611.
183. Tanaka Y., Atsumi Y., Asahina T. et al. Usefulness of revised fasting plasma glucose criterion and characteristics of the insulin response to an oral glucose load in newly diagnosed Japanese diabetic subjects // *Diabetes Care.* -1998.Vol. 21. – P. 1133-1137.
184. UK Prospektive Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Br Med J.* – 1998.Vol. 317. – P. 703-713.
185. Uretsky S., Messerli F.H. et.al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease // *American Journal of Medicine.* 2007. №120 (10). - P. 863-870.

186. Vaziri N.D., Norris K.C., Reasons for the lack of salutary effects of cholesterol-lowering interventions in end-stage renal disease populations // *Blood purification*. – 2013. – Vol. 35 (1-3). – P.31-36.
187. Van der Velde M., Matsushita K., Coresh J. et. al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts // *Kidney Int.* - 2011. – Vol. 79(12). – P. 1341-1352.
188. Van Itallie T.B. Health implications of overweight and obesity in the United States // *Ann. Intern. Med.* – 1985. Vol. 103. – P. 983–988.
189. Valensi P, Assayag M, Busby M, et.al. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1996. Vol.20. – P. 574–579.
190. Wattanakit K. et al. Kidney Function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *J Am Soc Nephrol* 2007. – Vol. 18 (2). - P.629-636.
191. Wild S., Roglic G., Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* 2004. - Vol. 27. №. 5. - p. 1047–1053.
192. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S. et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study // *Am. Heart J.* - 2009. Vol. 158 (4). - P. 629–636.
193. Wilson P.W., Cupples C.F., Kannel W.B. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. // *Amer. Heart J.* 1991. - №121. – p. 586-590.
194. Winocour P.H., Andrew H., Neil W. et al. Serum insulin, haemostatic unction and cardiovascular risk factors in normoglycaemic men and women // *NMCD.* – 1993. –Vol. 3. – P. 165-172.
195. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Электронный ресурс] / WHO. -

Geneva, 2009 - . - Режим доступа :  
<http://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=192.%09world%20%20health%20organization.%20global%20health%20risks%3A%20mortality%20and%20burden%20of%20disease.> – Загл. с экрана.

196. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case- control study // *Lancet*. – 2004. Vol. 364. – p. 937—952.

197. Zavaroni J., Bonora E., Pagliara M. et al. Risk factors for coronary disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance // *N Engl J Med*. – 1989. Vol.320. – P. 702-706.

198. Ziramet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabetic medicine*. 2003. – Vol. 20. №9. – p. 693-702.