

УДК [616.1:616.61-036.12-036.17]-02-06:616.12-008.331.1:616.379-008.64]-07(045)

ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И РЕНАЛЬНОГО РИСКА В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Маркова А.В., Шварц Ю.Г.

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздравсоцразвития, Саратов, e-mail: amuy1@yandex.ru*

Обследованы 122 пациента с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа. Для оценки факторов сердечно-сосудистого риска и степени выраженности поражения почек выполнены лабораторные анализы крови и мочи. Через 12 месяцев на фоне стабильного лечения антигипертензивными препаратами, статинами и таблетированными сахароснижающими средствами у пациентов достоверно улучшились показатели углеводного обмена, однако хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессировала. С прогрессированием ХБП были ассоциированы ожирение, фибрилляция предсердий, перенесенный инфаркт миокарда. Ожирение ассоциировалось со снижением уровня холестерина крови, тогда как у пациентов без ожирения уровень общего холестерина в конце исследования стал выше, чем исходный.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа

FLUCTUATION OF FACTORS OF CARDIOVASCULAR AND RENAL HAZARD DURING 12 MTH FOR SICK OF THE ARTERIAL HYPERTONIA AND THE DIABETES MELLITUS 2 PHYLUMS DEPENDING ON CLINICAL CHARACTERISTICS

Markova A.V., Shwartz Y.G.

*GOU VPO «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskogo of Roszdrav»,
Saratov, e-mail: amuy1@yandex.ru*

122 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus are examined. To estimate factors of cardiovascular risk and degree of kidneys damage laboratory analysis of blood and urine were done. After 12 months on the background of stable treatment with antihypertensive drugs, statins, antidiabetic tablets in patients indicators of carbohydrate metabolism improved with high level of evidence however chronic kidney disease (CKD) has progressed. With progression of CKD were associated such risk factors as obesity, atrial fibrillation and transferred myocardial infarction. Obesity associated with decrease of blood cholesterol level whereas in patients without obesity at the end of study the level of total blood cholesterol became higher than initial.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, diabetes mellitus

Одной из причин высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются остающиеся проблемы первичной и вторичной профилактики, то есть своевременного выявления и коррекции факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных нарушений. То же можно отнести и к хронической болезни почек (ХБП), которая нередко осложняет сердечно-сосудистую (СС) патологию.

Доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития ССЗ и ХБП и снижение уровней факторов риска за счёт превентивных и лечебных мероприятий, является эффективным методом [1]. Таким образом, выявление и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых и ренальных осложнений являются глобальной задачей современной практической медицины.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа часто сосуществуют. И более чем 85% пациентов с СД 2 типа имеют сопутствующую артериальную гипертензию.

Такая комбинация в настоящее время является ведущей причиной развития ХБП, которая, в свою очередь, осложняет сердечно-сосудистый континуум. Несмотря на большую изученность данной проблемы, предвестники быстрого нарастания высокого сердечнососудистого и ренального риска у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа исследованы недостаточно.

Это послужило поводом для исследования, целью которого явилось изучение прогностического значения клинических и лабораторных показателей в отношении динамики сердечно-сосудистого риска и прогрессирования ХБП у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 122 пациента (30 мужчин, 92 женщины, средний возраст 60,63 года). Все больные находились под амбулаторным наблюдением в Клинической больнице им.

С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета с сентября 2007 г. по сентябрь 2008 г. по поводу сахарного диабета 2 типа. Критерии включения: возраст не менее 40 лет, совместное наличие артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета 2 типа. Критерии исключения: любые заболевания, требующие неотложной терапии, возможная низкая комплаентность пациента, онкологические, инфекционные болезни, застойная сердечная недостаточность, другие тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты данной работы. Также в исследование не включались пациенты, имеющие хроническую болезнь почек (ХБП) 3–5 стадии. Не исключались пациенты с сопутствующей фибрилляцией предсердий и перенесенным инфарктом миокарда

Длительность сахарного диабета в среднем составила 4,6 лет, длительность артериальной гипертензии – 12 лет. 56% пациентов страдали ожирением. У 14,6% в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. У 15 (12,3%) пациентов отмечалась фибрилляция предсердий. Лечение сахароснижающими таблетированными препаратами проводилось строго в соответствии с рекомендациями EASD/European Society of Cardiologists Guidelines for Diabetes/ Cardiovascular diseases. Пациенты также получали стабильное лечение и регулярные рекомендации по приему антигипертензивных препаратов и статинов согласно современным руководствам [3,4], как до включения в исследование, так и в период наблюдения. Информация о больных собиралась на основании опроса, обследования и медицинской документации. Все обследования проводились на добровольной основе с устного согласия пациентов обследоваться и наблюдаться 12 месяцев. Кроме того, пациенты навещали лечащего доктора не реже 4 раз за этот период с целью контроля адекватности лечения сахарного диабета, в том числе путем измерения уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови.

Факторы сердечно-сосудистого риска оценивались путем исследования анамнестических данных и биохимических показателей (липидограмма, свободные жирные кислоты). Для выявления степени выраженности поражения почек исследовались показатели мочевины, креатинина крови и мочи, скорости клубочковой фильтрации, наличия микроальбуминурии. Оценка тяжести СД и функции поджелудочной железы проводилась путем определения уровня инсулина, глюкагона в сыворотке крови, показателей гликемии и гликозилированного гемоглобина. Для анализов использовалась кровь из вены, первая утренняя порция мочи. Применяли гематологический анализатор Beckman coulter Act 5 diff (США), и биохимический анализаторы HITACHI-911 (Япония), иммунохемилюминисцентную систему IMMULITE 2000 (США). Учитывались результаты обследования при первом визите больного и через 12 месяцев.

Выбор данных лабораторных показателей был обусловлен следующим. «Традиционными» маркерами высокого сердечно-сосудистого риска являются высокие уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низкий уровень липопротеидов высокой плотности. Также существуют т.н. «нетрадиционные» маркеры высокого риска – гиперинсулинемия и высокий уровень гликозилированного гемоглобина, являющиеся постоянной частью метаболических нарушений у пациентов с избыточной массой тела по абдоминальному типу и СД 2 типа. [5].

Маркеры нефропатии с точки зрения современной кардиологии также ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. Для расчета СКФ наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне креатинина.

Результаты обработаны статистически с использованием компьютерной программы Statistica-6. Среди методов обработки использовались непараметрическая корреляция, однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

По среднему уровню изучаемых лабораторных показателей наши пациенты почти не отличались от контингента исследований со схожими критериями отбора [7] (табл. 1).

Показатели, характеризующие углеводный обмен и функцию поджелудочной железы (инсулин, глюкагон, С-пептид), свободные жирные кислоты, достоверно улучшились под воздействием стандартного лечения диабета. На протяжении 12 месяцев достоверно ($p < 0,05$) изменились показатели креатининурии, клиренс креатинина. Средний уровень остальных лабораторных параметров значимо не изменился, хотя и отмечались существенные индивидуальные колебания, часть из которых зависела от некоторых клинических и исходных лабораторных характеристик.

Показатели липидограммы, несмотря на проводимую терапию, значимо не изменились. Целевых уровней этих характеристик [4] достигнуть не удалось ни у одного из пациентов.

Одним из клинических факторов, влияющих на изменение изучаемых показателей, оказалась мерцательная аритмия. Выяснилось, что пациенты с фибрилляцией предсердий в среднем имели отрицательную динамику тех показателей, которые касались степени выраженности поражения почек. Так, например, показатель экскреции альбумина с мочой существенно увеличился, тогда как у пациентов без фибрилляции предсердий снизился. В соотношении микроальбумина к креатинину в моче также отмечена отрицательная динамика (значимое увеличение) у пациентов с мерцательной аритмией по сравнению с пациентами без нее, у которых оно незначительно снизилось (табл. 2). Следует отметить, что на первом визите показатели микроальбуминурии не отличались у пациентов с фибрилляцией предсердий (уровень микроальбуминурии 32 мг/л) и без нее – 30 мг/л ($p = 0,92$), также как показатель соотношения микроальбумина к креатинину в моче ($p = 0,74$).

Таблица 1

Динамика некоторых факторов риска

Факторы риска	Первый визит	Последний визит	Изменения за 12 месяцев	<i>p</i>
Микроальбуминурия, мг/л	30,62 ± 7,32	29,21 ± 11,9	-1,41 (-4,6%)	0,96
Креатининурия мкмоль/л	9,47 ± 0,5	7,76 ± 0,43	-1,7 (-17,95%)	0,000629
Соотношение микроальбумина к креатинину в моче, мг/мкмоль	30,01 ± 8,44	35,46 ± 11,6	5,45 (18,16%)	0,21
Глюкоза, ммоль/л	10,46 ± 0,37	9,0 ± 0,28	-1,24 (-11,85%)	0,000035
Гликозилированный гемоглобин, %	8,7 ± 0,15	7,28 ± 0,1	-1,42 (-16,3%)	0,0004
Мочевина, ммоль/л	5,73 ± 0,11	5,95 ± 0,15	0,08 (2,58%)	0,68
Креатинин, мкмоль/л	75,1 ± 1,31	77,92 ± 1,62	1,97 (2,62%)	0,163
Клиренс креатинина, мл/мин	97,7 ± 2,9	90,1 ± 2,22	-7,35 (-7,52%)	0,0006
С-пептид, ммоль/л	2,05 ± 0,9	1,02 ± 0,07	-0,068 (-3,32%)	0,0003
Инсулин, пмоль/л	106,2 ± 10,3	98,08 ± 13,9	-12,5 (-11,77%)	0,03
Глюкагон, пг/мл	23,7 ± 0,7	22,4 ± 0,77	-1,263 (-5,31%)	0,01
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,51 ± 0,01	0,42 ± 0,02	-0,09 (-17,64%)	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,89 ± 0,11	5,84 ± 0,31	-0,05 (-0,84%)	0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,94 ± 0,1	3,73 ± 0,28	-0,21 (-5,3%)	0,77
ТАГ, ммоль/л	2,43 ± 0,127	1,95 ± 0,25	-0,44 (-18,4%)	0,000118
ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,02	1,25 ± 0,03	0,03 (2,46%)	0,18

Таблица 2

Динамика показателей у пациентов с фибрилляцией предсердий и без нее

Исследуемые показатели	Группа с ФП (<i>n</i> = 15)		Группа без ФП (<i>n</i> = 107)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Динамика микроальбуминурии	66,4615	321%	-12,8153	-53,54%
Динамика микроальбумин/креатинин	82,38	338%	-8,83271	-6,9%

Динамика показателей липидограммы существенно не отличалась у пациентов с фибрилляцией предсердий и без нее.

Наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда значительно отразилось ($p = 0,03$) на 12-месячной динамике уровня креатинина в моче. У пациентов, перенесших инфаркт, уровень креатинина в моче снизился на 33,6%, у пациентов, не имеющих инфаркта миокарда в анамнезе, вырос на 5,4%. Достоверных различий между пациентами данных групп в начале исследования по уровню креатинина в моче не было ($p = 0,177$).

Длительность артериальной гипертензии оказалась взаимосвязана с динамикой соотношения микроальбумина к креатину (прямая слабая теснота связь [$r = 0,22$]).

Через 12 месяцев на фоне проводимой терапии оптимального артериального давления удалось достичь у 49 пациентов (40,2%). Было выявлено, что достижение оптимального артериального давления (АД) достоверно ($p = 0,09$) 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%.

Наличие ожирения было достоверно ($p = 0,05$) связано с динамикой такого фактора риска прогрессирования ХБП, как соотношение альбумина к креатинину 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. Также от ожирения зависела динамика уровня общего холестерина крови. У большинства пациентов с ожирением уровень холестерина через 12 месяцев достоверно ($p = 0,005$) снизился, в среднем на 5,5%, у пациентов без ожирения достоверно повысился (на 1,4%), при этом в назначениях лечащими врачами статинов и их дозах различий между этими подгруппами не выявлено. При первом обследовании показатель соотношения микроальбумина к креатинину в моче и уровень общего холестерина не имели статистически достоверных отличий у пациентов с ожирением и без него ($p = 0,08$ и $p = 0,34$ соответственно).

Возраст, пол, длительность заболевания и другие клинические характеристики

ки на динамику изучаемых показателей не влияли.

Было также проанализировано влияние исходных лабораторных показателей на динамику факторов сердечно-сосудистого риска и риска прогрессирования ХБП. Выяснилось, что на динамику показателей общего холестерина оказывает влияние уровень мочевины сыворотки крови (обратная очень слабой тесноты связь [$r = -0,33$]), исходный уровень общего холестерина (обратная слабой тесноты связь [$r = -0,49$]) и липопротеидов низкой плотности (обратная слабой тесноты связь [$r = -0,48$]). Других статистически значимых корреляций выявлено не было.

Представленные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на адекватные врачебные назначения препаратов на протяжении 12 месяцев, у пациентов отмечалась как положительная, так и отрицательная динамика лабораторных и клинических показателей, являющихся маркерами факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и ХБП. С одной стороны, это может свидетельствовать о недостаточной комплаентности данной когорты больных (отсутствие положительной динамики липидного спектра крови на фоне рекомендуемых адекватных доз статинов). С другой – об эффективности терапии сахарного диабета (снижение уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина, инсулина, С-пептида, глюкагона). Нельзя игнорировать и прогредиентный характер изучаемой патологии.

Отрицательная динамика показателей, касающихся степени выраженности 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 фибрилляции предсердий, которая может быть одним из факторов прогрессирования нефропатии, в том числе и у наших пациентов.

Известно, что микроальбуминурия чаще наблюдается у пациентов с артериальной гипертонией, не получающих достаточного лечения [10]. 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 АД и микроальбуминурией подчеркивается необходимость жесткого контроля АД [7].

Отрицательная динамика уровня холестерина в течение года у пациентов, не имеющих ожирения, и положительная – у пациентов с ожирением, также 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 [2]. 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 комплаинс в данной работе не изучался. Негативное влияние ожирения на динамику такого фактора риска прогрессирования ХБП, как соотношение микроальбумина к креатинину мочи, вероятно, вызвано тем, что наличие ожирения ассоциируется с усиленной экскрецией альбумина с мочой [4, 8]. Эта взаимосвязь обусловлена повышенным почечным плазмотоком и гиперфильтрацией, характерными для больных с ожирением. Все это, очевидно, препятствует достижению терапевтического эффекта и способствует прогрессированию ХБП.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, имеющие в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Выяснилось, что данный факт оказывает отрицательное влияние на динамику такого показателя, как экскреция креатинина с мочой. Последнее можно объяснить тем, что развитие атеросклероза у таких пациентов не только привело к острому сердечно-сосудистому событию, но и способствовало уменьшению почечной фильтрации, вследствие чего снизился уровень экскреции креатинина с мочой. Возможно участие и других механизмов кардиоренального синдрома [9].

В ходе исследования выяснилось, что на динамику уровня общего холестерина влияют и исходные данные, в том числе и его собственный уровень. И хотя эта взаимосвязь не являлась сильной, можно полагать, что чем тяжелее расстройства липидного обмена и нарушения функции почек у пациента, тем больше шансов на их усугубление на фоне рутинного лечения.

Сложно однозначно ответить на вопрос, почему, несмотря на адекватную терапию сахарного диабета 2 типа и достаточно жесткий контроль гликемии, отмечалось прогрессирование ХБП в виде снижения расчетного клиренса креатинина и креа-

тинирурии. Вероятнее всего, это связано с тем, что у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии имеется нефропатия смешанного генеза и при отсутствии абсолютного успеха в лечении АГ надеяться на предотвращение прогрессирования ХБП не приходится. Помимо этого, важным является установление маркеров более активного развития этого процесса, каковыми являлись фибрилляция предсердий, ожирение и перенесенный инфаркт миокарда.

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне соответствующего стабильного лечения антигипертензивными препаратами, статинами и таблетированными сахароснижающими средствами в течение 12 месяцев достоверно улучшились показатели, характеризующие углеводный обмен и функцию поджелудочной железы, однако показатели, оценивающие функциональное состояние почек (креатининурия, клиренс креатинина), имели достоверную отрицательную динамику.

2. С лабораторными признаками прогрессирования ХБП ассоциируются такие факторы, как ожирение, перенесенный инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий.

3. Несмотря на адекватные рекомендации по применению статинов, средние показатели липидограммы за год достоверно не изменились, однако наличие ожирения ассоциировалось со снижением уровня холестерина крови, тогда как у пациентов без ожирения уровень общего холестерина в конце исследования стал выше, чем исходный.

4. Не выявлено выраженного влияния исходного уровня лабораторных маркеров риска сердечно-сосудистых осложнений и риска прогрессирования ХБП на их динамику за 12 месяцев.

Список литературы

1. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории до практики. – М.: Изд-во компании Д-р Редди'с, 2008. – С. 39.
2. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. Приверженность к терапии статинами и возможность ее улучшения в условиях реальной клинической практики.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваск. тер. и проф. – 2008. – 4 (Приложение).
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации (IV пересмотр).
5. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией и их коррекция / А.М. Шилев и др. // РМЖ Эндокринология. – 2009. – №10(349). – С. 2–7.
6. M. Jazdzinsky Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes // Obesity and Metabolism.* – 2009. – №11. – P. 611–622
7. Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia / P. Metcalf, J. Baker, A. Scott, C. Wild, R. Scragg, E. Dryson // *Clin Chem.* – 1992. – №38. – P. 1802–1808,
8. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension / H.H. Parving, H.A.E. Jensen, C.E. Mogensen, P.E. Evrin // *Lancet.* – 1974. – №1. – P. 1190–92.
9. Peter A. McCullough Cardiorenal syndrome Pathophysiology to Prevention // *International Journal of Nephrology Volume.* – 2011.
10. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension / P. Valensi, M. Assayag, M. Busby, J. Paries, B. Lormeau, J.R. Attali // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1996. – №20. – P. 574–579.

Рецензенты:

Клочков В.А., д.м.н., зав. лабораторией артериальной гипертензии ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Ребров А.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 19.09.2011.