

ЧЕРНОМОРЕЦ ВИКТОРИЯ СЕРГЕЕВНА

**ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.
ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРОМ РААС И
ДИУРЕТИКОМ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель: **Кобалава Жанна Давидовна**
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты: **Котовская Юлия Викторовна**
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Министерства здравоохранения Российской Федерации

Скибицкий Виталий Викентьевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Швецов Михаил Юрьевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится « 25 » февраля 2021 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0300.004
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Количество пациентов с артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД2) и их сочетанием растет во всем мире (Zhou, В. и др., 2017; Баланова, Ю.А., 2019; Lin, X., 2020; Mills, К.Т., 2020). Несмотря на наличие эффективной кардио- и нефропротективной лекарственной терапии, АГ и СД2 остаются ведущими факторами риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений и хронической болезни почек (ХБП) (Alexander, N., 2015; Nasri, H., 2017). Около 30% и 40% случаев терминальной стадии ХБП обусловлены АГ и СД2 соответственно (Alicic, R., 2017). Известно, что маркеры ХБП (снижение СКФ и альбуминурия) независимо ассоциируются с увеличением СС риска и общей смертности (Смирнова, А.В., 2012; Моисеев, В.С., 2014; KDIGO, 2012) однако, данные об их распространенности, персистировании и клинических ассоциациях у мультиморбидных госпитализированных пациентов с СД2 в реальной клинической практике немногочисленны и требуют дальнейшего изучения.

Учитывая, что госпитализированные пациенты характеризуются увеличением риска развития острого повреждения или прогрессирующего снижения функции почек (Ishigami, J., 2020), особую значимость приобретает оценка маркеров ХБП у пациентов с СД2 в динамике. Малочисленны исследования по проспективной оценке стойкости нарушений функции почек у пациентов, госпитализированных с СД2.

Учитывая, что СД2 и ХБП характеризуются ранним и ускоренным сосудистым старением и многократно увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений (Emdin, С.А., 2015; Brunstrom, M., 2016; Thomopoulos, C., 2017), использование комбинации нескольких методов обследования и оценка роли каждого из них в стратификации пациентов по риску неблагоприятных событий приобретает особую актуальность. Недостаточно изучены ассоциации показателей центральной и периферической гемодинамики, артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции с клиническими характеристиками пациентов и фенотипом ХБП.

Рекомендованной терапевтической стратегией лечения АГ в сочетании с СД2 и ХБП является использование блокаторов РААС в комбинации с антагонистом кальция или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (Williams, B., 2018; Кобалава, Ж.Д., 2020). Сочетание СД2 и ХБП ассоциировано с трудностями в достижении целевого АД (Rossignol, P., 2015), в связи с чем поиск новых стратегий эффективной АГТ в данной популяции особенно актуален. Есть основания полагать, что центральное (аортальное) АД имеет более сильные ассоциации с поражением органов-мишеней, общей и сердечно-сосудистой смертностью чем периферическое АД (Mitchell, G., 2008, Vlachopoulos, C., 2010, McEniery, C., 2014), в связи с чем представляют интерес возможности терапии, основанной на показателях центрального АД (Sharman, J., 2013). Эффективность АГТ, ориентированной на уровень центрального АД, у пациентов с СД 2 типа и ХБП ранее не изучалась.

Степень разработанности темы. За последние десятилетия выполнено большое количество крупных исследований по оценке распространенности ХБП в общей популяции и группах риска, в том числе, при АГ и СД2 (Gansevoort, R., 2011; Dwyer, J.P., 2012; Low, S.K., 2015; De Cosmo, S., 2016; de Boer, I.H., 2011; Anders, H.J., 2018; Alemu, H., 2020). В российской популяции распространенность маркеров ХБП при АГ и СД2 изучена в эпидемиологическом исследовании ХРОНОГРАФ (Кобалава, Ж.Д., 2017) и других когортных исследованиях (Антонова, Т.Н., 2011; Швецов, М.Ю., 2013, 2014; Агранович, Н.В., 2014; Муромцева, Г.А., 2014; Нагайцева, С.С., 2014, 2015; Ощепкова, Е.В., 2015; Кулаков, В.В., 2017). Большинство из них – это поперечные исследования,

выполненные в амбулаторной практике, преимущественно учитывающие снижение СКФ, нежели альбуминурию. Исследования по оценке частоты ХБП у госпитализированных пациентов немногочисленны (Пигарева, Ю.А., 2012; Ефремовцева, М.А., 2016; Dantie, S. 2018). Персистирование маркеров нарушения функции почек после выписки и его ассоциации ранее в отечественной практике не изучались. Результаты продольных зарубежных исследований немногочисленны (Polonia, J., 2017; Koye, D.N., 2018; Vistisen, D., 2019; Buyadaa O., 2020; Kaewput, W., 2020). Представленная работа – первое крупное госпитальное регистровое исследование, с ретро- и проспективной оценкой функции почек, выполненной согласно действующим руководствам, анализом ее клинических ассоциаций и отслеживанием исходов. Особенности параметров СМАД, центрального АД, сосудистой жесткости при ХБП изучены в различных популяциях в РФ (Старостина, Е.С., 2017; Кулаков, В.В., 2017; Скибицкий, В.В., 2018; Труханова, М.А., 2018; Швецов, М.Ю., 2019) и за рубежом (Wang, K.L., 2009; Westerbacka, J., 2005; Protogerou, A.D., 2014; Kitagawa, N., 2016; Rahman, M., 2018). Однако комплексного обследования с одновременным использованием нескольких методик и анализом в зависимости от фенотипа ХБП не выполнялось. Преимущества подбора АГТ, основанной на уровне центрального АД, над стандартным подходом, при неосложненной АГ изучались в двух зарубежных исследованиях (Sharman, J.E., 2013; Kosmala, W., 2017). У пациентов с АГ и СД2 эффективность и безопасность АГТ, ориентированной на уровень центрального АД, ранее не изучалась.

Цель исследования: у пациентов с АГ и СД2 изучить ассоциации параметров центральной гемодинамики, артериальной функции и поражения почек и сравнить тактику комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на центральном АД, со стандартным подходом.

Задачи исследования. В регистровом исследовании у пациентов с СД2:

1. Изучить частоту и клинические ассоциации маркеров ХБП.
2. Изучить динамику маркеров функции и повреждения почек через 3 и 12 месяцев, оценить их влияние на долгосрочный прогноз в данной популяции больных.

У пациентов с сочетанием СД2, АГ и ХБП С3 стадии:

3. Охарактеризовать параметры суточного профиля периферического и центрального АД, артериальной ригидности и эндотелиальной функции в зависимости от фенотипа (протеинурический /непротеинурический) и стадии ХБП, изучить их клинические ассоциации.
4. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании сравнить эффекты АГТ, основанной на уровне центрального АД, со стандартным подходом.

Научная новизна. У 964 госпитализированных пациентов с СД2 изучена встречаемость маркеров ХБП в реальной клинической практике. Установлена высокая частота снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурии (А/Кр мочи) >30 мг/г. Наличие хотя бы одного маркера ХБП выявлено у половины обследованных. Показано, что изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² встречается в 4 раза чаще изолированной альбуминурии >30 мг/г. Сочетание маркеров ХБП выявлено у 22% больных, а наиболее частым вариантом сочетания является С3аА1. Показано, что снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² независимо ассоциировано с длительностью АГ и СД2, альбуминурия >30 мг/г – с длительностью СД2.

Установлено, что у каждого пятого пациента с СД2 и без анамнеза ХБП нарушение функции почек сохраняется через 3 мес после перенесенного в стационаре ОПП. Среди 44,7% пациентов с ХБП прогрессирование ХБП через год происходит у 13% пациентов. Снижение СКФ у пациентов с С3а стадией ХБП ассоциировано с уровнем систолического

АД (САД) и приемом диуретиков. Установлено, что у пациентов с ХБП смертность от любой причины через год ассоциирована с возрастом, анамнезом инсульта и ХСН, нефатальные сердечно-сосудистые исходы – с уровнем САД и креатинином.

При анализе суточного профиля периферического и центрального АД, параметров артериальной ригидности и функции эндотелия у пациентов с СД2, АГ и ХБП С3 стадии установлена высокая частота нон-диппинга, нарушения вариабельности 24-часового САД, повышения СРПВ >10 м/с, центрального ПД ≥ 50 мм рт.ст, снижение индекса окклюзии <2 . Выявлено снижение амплификации ПД в ночное время. Установлено, что единственным фактором, независимо ассоциированным с протеинурическим фенотипом ХБП, являлась длительность СД2 $\geq 5,5$ лет. Впервые продемонстрированы независимые ассоциации между развитием нефатальных СС событий через год и снижением индекса окклюзии.

В популяции пациентов с СД2, ХБП С3 стадии и неконтролируемой АГ впервые проведено сравнение тактики АГТ, основанной на уровне центрального АД, со стандартным подходом. Показано, что при сопоставимом влиянии на периферическое и центральное АД и эндотелиальную функцию, в группе титрации по центральному АД отмечалась тенденция к более быстрому достижению целевого АД, меньшему использованию максимальных доз трехкомпонентной терапии и благоприятному влиянию на суточный индекс САД и артериальную ригидность. Достоверно более низкое САД и лучший контроль клинического АД через 12 месяцев от начала исследования, отмечалось в группе титрации по уровню центрального АД.

Практическая значимость. У пациентов с СД2 в госпитальном регистре продемонстрирована высокая встречаемость снижения СКФ и/или альбуминурии >30 мг/г и невысокая частота сочетания этих маркеров. Установлено, что наиболее частым вариантом является сочетание категорий С3аА1. Полученные результаты подтверждают важность раннего скрининга пациентов с СД2 на наличие ХБП для реализации нефропротективных стратегий.

У 19% пациентов с СД2 и ОПП de novo, отмечается трансформация в ХБП через 3 мес. Достоверное прогрессирование ХБП в группе С3аА1 через год после выписки свидетельствует о важности активных нефропротективных мероприятий, в частности, контроля САД, в данной когорте.

У пациентов с СД2, АГ и начальными стадиями ХБП, продемонстрирована высокая встречаемость нон-диппинга, повышения вариабельности САД, повышения маркеров артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции. Выявлены ассоциации маркеров артериальной ригидности с уровнем глюкозы, липидов, ИМТ, мочевой кислоты и худшей эндотелиальной функцией. Продemonстрировано отсутствие взаимосвязей маркеров ХБП с параметрами СМАД и артериальной функции и установлено, что главным фактором, ассоциированным с развитием альбуминурии >30 мг/г, является длительность СД2. Установлены ассоциации неблагоприятных СС исходов через 12 месяцев с нарушением эндотелиальной функции, что следует учитывать при обследовании и лечении таких больных.

Показано, что при подборе антигипертензивной терапии пациентам с СД2 типа, ХБП С3 стадии и неконтролируемой АГ стратегия, ориентированная на центральное АД, сопоставима со стандартным подходом по влиянию на клиническое АД, но новый подход сопровождается тенденцией к более быстрому достижению целевого АД и лучшим контролем клинического АД через 12 месяцев от начала исследования при одинаковой частоте СС исходов.

Положения, выносимые на защиту

1. У госпитализированных пациентов с СД2 ХБП имеется в 44,7% случаев. Частота маркеров ХБП составляет 53,1%, изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² встречается у 25,3%, альбуминурия >30 мг/г – у 5,7%, сочетание этих маркеров – у 22,1%; наиболее частым вариантом сочетания маркеров ХБП является С3аА1. Альбуминурия >30 мг/г независимо ассоциирована с большей длительностью СД2; СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – с большей длительностью АГ и СД2.

2. Среди госпитализированных пациентов с СД2 развитие ОПП отмечено у 8,4% больных, в том числе *de novo* – у 2,2%, из них трансформация в ХБП через 3 мес произошла у 19%. Через 12 месяцев у пациентов с С3а стадией ХБП отмечено достоверное снижение СКФ, ассоциированное с исходным уровнем САД и приемом петлевых диуретиков. Частота неблагоприятных исходов через год составила 50%: смертности от всех причин 15%, нефатальных сердечно-сосудистых исходов – 30%, гемодиализа – 5%. Основными факторами, ассоциированными с общей смертностью, являются возраст, анамнез инсульта и ХСН, факторами СС исходов – САД и креатинин.

3. У пациентов с СД2, неконтролируемой АГ и ХБП С3 стадии частота нон-диппинга составляет 40% для периферического и 48% для центрального АД, частота повышения вариабельности дневного САД – 64,4%, СРПВ >10 м/с – 83,3%, центрального ПД ≥ 50 мм рт.ст. – 68,9%, частота снижения индекса окклюзии <2 – 80%. Наличие протеинурического фенотипа ХБП ассоциировано с длительностью СД2 $\geq 5,5$ лет. Частота нефатальных СС исходов через год для пациентов с протеинурическим и непротеинурическим фенотипами ХБП составила 38% и 35% соответственно. Развитие неблагоприятных исходов независимо ассоциировалось с нарушением индекса окклюзии и снижением СКФ.

4. У пациентов с СД2, неконтролируемой АГ и ХБП С3 стадии коррекция антигипертензивной терапии по уровню центрального АД приводит к достижению целевого АД через 6 мес в 97%, стандартный подход – в 93% случаях. Коррекция терапии по уровню центрального АД ассоциирована с более низким клиническим систолическим АД и лучшим контролем АД через год от начала исследования.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую, научную работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им академика В.С. Моисеева, кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу терапевтического и кардиологического отделений ГБУЗ «ГКБ им В.В. Виноградова ДЗМ» г. Москвы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, в том числе 1 работа в изданиях, рекомендованных РУДН, и 3 работы в изданиях, входящих в базу SCOPUS.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ им В.В. Виноградова ДЗМ г. Москвы 26 июня 2020 г.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена 190 на страницах состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов, выводов и практических рекомендаций. Использовано 327 литературных источников, из них 49 отечественных. Работа содержит 75 таблиц и 22 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа состоит из 3-х частей. Первая часть – неинтервенционное регистровое исследование, включавшее госпитализированных пациентов с СД2 ≥ 18 лет. Вторая часть – поперечное исследование, включавшее 90 пациентов из госпитального регистра с сочетанием АГ, СД2 и подтвержденной ХБП С3а-С3б/А1-А2 стадий. Третья часть – рандомизированное клинико-фармакологическое сравнительное наблюдательное открытое исследование по сравнению двух тактик АГТ: стандартной и, основанной на уровне центрального АД, в которое включено 60 пациентов поперечного исследования с эссенциальной АГ, нелеченной или неконтролируемой на фоне стабильной в течение 3-х месяцев до включения одно- или двухкомпонентной терапии свободными или фиксированными комбинациями препаратов.

В регистровое исследование включено 964 пациента, госпитализированных в терапевтическое и кардиологическое отделения ГKB им. В.В. Виноградова в период с января 2018 г. по январь 2019 г. У всех пациентов оценивались жалобы, данные анамнеза и физического обследования. Лабораторно-инструментальные исследования выполняли в соответствии с российскими стандартами оказания медицинской помощи.

Функция почек оценивалась по СКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI. Альбуминурию (АУ) определяли количественным методом по отношению альбумин/креатинин (А/Кр) в мг/г в утренней разовой порции мочи. ОПП и ХБП диагностировали согласно действующим рекомендациям (KDIGO, 2012). При отсутствии анамнеза ХБП выявленные изменения трактовались как нарушение функции почек. Сравнивая предшествующие показатели с текущими, отмечали восстановление, ухудшение функции почек или отсутствие динамики. У пациентов с ОПП без исходного анамнеза ХБП получали данные о функции почек через 3 мес после выписки, у пациентов с ХБП оценивали динамику функции почек через 12 мес после выписки посредством телефонного контакта.

Через 12 мес после выписки у всех пациентов с ХБП посредством телефонного контакта оценивались контроль клинического АД и гликемии, изменения в терапии, регистрировались неблагоприятные исходы (общая смертность, нефатальные ИМ, инсульт, госпитализация с ХСН и заместительная почечная терапия).

Все участники **поперечного исследования** подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Не включали пациентов со стенокардией напряжения III-IV ФК, ХСН III-IV ФК, фибрилляцией предсердий, инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе, САД ≥ 180 и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.

Всем проводили измерение клинического и центрального АД и параллельное суточное мониторирование периферического и центрального АД (СМАД) и параметров артериальной ригидности с использованием валидированного осциллометрического прибора BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Измерялись периферическое и центральное САД, ДАД и ПД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, 24-часовая вариабельность АД. Референсными значениями клинического центрального САД являлись показатели, установленные в исследовании Herbert A. и соавт. [2014]. Фенотипы АГ и суточного индекса определяли по стандартным критериям на основании значений клинического АД и параметров СМАД (Williams, B., 2018; Кобалава, Ж.Д., 2020).

Критериями повышения артериальной ригидности считали каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) >10 м/с,

центральное ПД ≥ 50 мм рт.ст. Анализировали значения индекса прироста, времени возврата отраженной волны (ВВОВ), амплификации ПД.

Оценка параметров эндотелиальной функции проводилась на приборе АнгиоСкан (ООО «АнгиоСкан Электроникс»). Нарушение эндотелиальной функции расценивали как снижение индекса окклюзии по амплитуде ≤ 2 или сдвиг фаз ≤ 10 мс.

Оценку контроля АД, гликемии и развития неблагоприятных исходов проводили через 12 мес аналогично регистровой части.

Для участия в **клинико-фармакологическом исследовании** требовалось дополнительное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №10/2017). Дополнительными к поперечному исследованию критериями исключения были альбуминурия >300 мг/г, потенциальная способность к деторождению у женщин, индивидуальная непереносимость иАПФ, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, блокаторов кальциевых каналов (БКК). Продолжительность исследования составила 6 месяцев; через 6 мес после завершения проводилась оценка контроля АД и исходов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

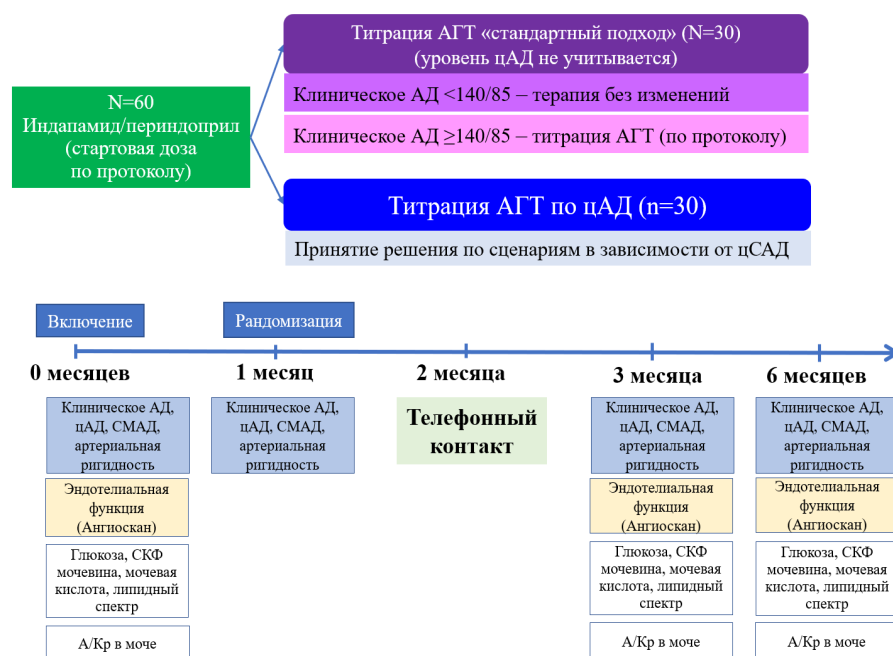


Рисунок 1 – Дизайн клинико-фармакологического исследования (n=60)

Всем пациентам на старте назначалась фиксированная комбинация периндоприл/индапамид, доза которой определялась исходным уровнем периферического АД и количеством антигипертензивных препаратов, принимаемых до включения в исследование (табл. 1).

Таблица 1 – Алгоритм выбора стартовой дозы комбинации индапамид/периндоприл

Показатели до включения в исследование	Доза
- САД 140-159 и/или ДАД 85-99 мм рт.ст. и/или - Отсутствие АГТ ранее или монотерапия	0,625 мг/2,5 мг
- САД 160-179 и/или ДАД 100-109 мм рт.ст. и/или - Отсутствие АГТ или двухкомпонентная АГТ (свободная или фиксированная комбинация) в средних дозах	1,25 мг/5 мг
Двухкомпонентная АГТ в максимальных дозах	2,5 мг/10 мг

Далее методом конвертов пациенты были рандомизированы на группу титрации дозы препаратов на основании значений центрального САД (далее группа центрального АД (цАД)) и группу титрации дозы на основании значений периферического АД (далее группа периферического АД (пАД)) в соотношении 1:1. Целевым уровнем периферического АД считали значения $<140/85$ мм рт.ст. Целевое центральное САД определяли в зависимости от возраста и пола [Herbert A., 2014]. Коррекция дозы осуществлялась через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии. Алгоритм изменения дозы препаратов в группе пАД отображен на рисунке 2.

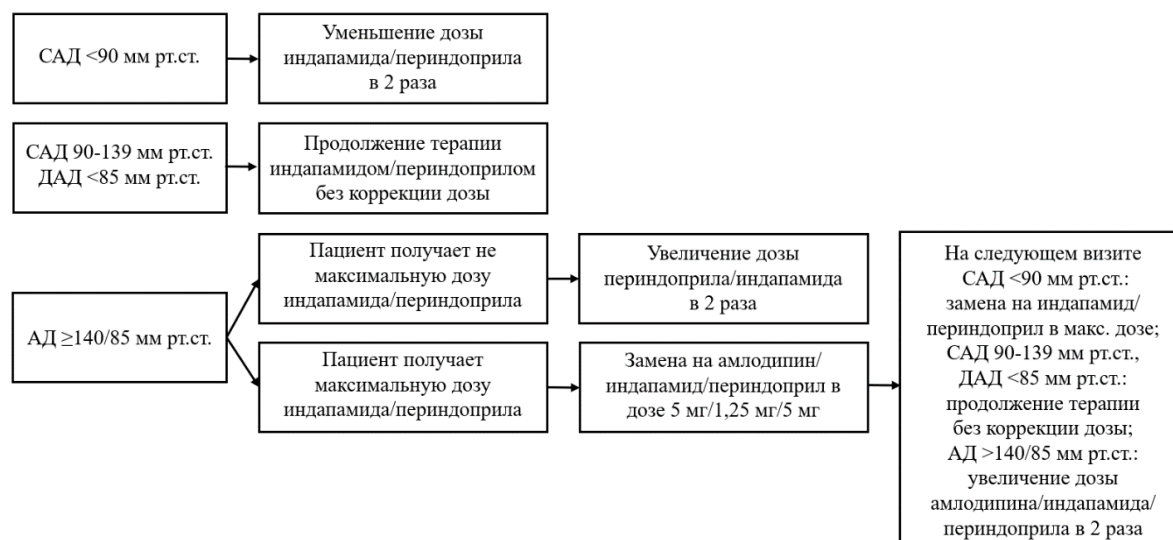


Рисунок 2 – Алгоритм коррекции дозы антигипертензивной терапии в группе периферического АД

В группе цАД изменение терапии осуществлялось в зависимости от значений центрального САД и среднего периферического АД за сутки, аналогично сценариям, использовавшимся в исследовании BP GUIDE (Sharman J. 2013) (табл. 2). Целевым уровнем периферического суточного АД считали значения $<130/80$ мм рт.ст.

Таблица 2 – Изменение антигипертензивной терапии в зависимости от центрального систолического АД

Сценарии	Изменение АГТ
- Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше - Суточное АД в пределах целевых значений или выше - Центральное САД выше целевых значений	Увеличение дозы
- Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше - Суточное АД в пределах целевых значений или выше - Центральное САД в пределах целевых значений или ниже	Без изменений
- Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше - Суточное АД в пределах целевых значений - Центральное САД ниже целевых значений	Снижение дозы

Статистический анализ результатов исследования. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica (версия 8.0). Вид распределения определялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные в случае нормального распределения представлены как $M \pm SD$, где M –

среднее, SD – стандартное отклонение; при ассиметричном распределении – как Me (IQR), где Me – медиана, а IQR – интерквартильный размах, т.е. интервал между 25-м и 75-м процентилями. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Для сравнения двух независимых групп в случае количественных переменных использовали U-критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении) и t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). При сравнении трех независимых групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. Динамику количественных характеристик в одной группе оценивали при помощи критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона и двусторонний точный критерий Фишера при частоте в любой из ячеек таблицы сопряженности менее 5. Для анализа взаимосвязей между показателями рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для определения признаков, независимо ассоциированных с той или иной количественной характеристикой, использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. При определении признаков, независимо связанных с исходами (бинарная характеристика), использовался логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$, при множественных сравнениях статистически значимое значение p имело меньший уровень. Так, в случае попарных сравнений при интерпретации полученных данных учитывалась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты наличия и клинических ассоциаций маркеров ХБП

Пациенты, включенные в **регистр**, равномерно распределились по полу; наиболее распространенными факторами СС риска были возраст, дислипидемия, ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (табл. 3).

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов регистра (n=964)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	486 (51)
Возраст, годы, Me (IQR)	61 (44;78)
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	29 (26;35)
Ожирение, n (%)	421 (43,7)
Дислипидемия, n (%)	684 (71,2)
Курение, n (%)	218 (22,6)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	342 (35)
САД, мм рт.ст., M $\pm$ SD	143 $\pm$ 16
ДАД, мм рт.ст., M $\pm$ SD	82 $\pm$ 10
ЧСС, уд/мин, M $\pm$ SD	78,3 $\pm$ 9,6

Выявлена высокая частота сопутствующих заболеваний: ИБС, представленной преимущественно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) (n=308, 77,8%), ХСН (n=569, 59%), фибрилляции предсердий (n=316, 32,8%), анемии (n=293, 30%), заболеваний почек (n=435, 45,1%), представленных хроническим пиелонефритом (16,6%), мочекаменной болезнью (9,2%), гломерулонефритом (7,7%), онкологическими заболеваниями (5,7%), стенозом почечных артерий (3,4%), поликистозом (2,4%).

АГ имела у большинства пациентов – 588 (62,5%), медиана длительности заболевания составила 13,2 (7;21) года. Антигипертензивную терапию получали 532 (90,5%) пациентов с АГ, из них на одно-, двух-, трех-, четырех- и пятикомпонентной терапии находились 126 (23,7%), 121 (22,7%), 209 (39,3%), 58 (10,9%) и 18 (3,4%) пациентов, соответственно. Целевое клиническое АД достигнуто у 363 (68,2%) пациентов, получающих АГТ.

У пациентов с подтвержденным ранее СД2 (n=803) медиана длительности заболевания составила 10 (6;13) лет; у 161 пациента СД2 был впервые диагностирован во время госпитализации. Сахароснижающую терапию получали 85,9%: 35,6% – пероральную, 22,4% – инсулинотерапию, 27,9% – комбинированную терапию. Целевые значения гликемии достигнуты у 36,4%.

Характеристика показателей функции почек представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели функции почек

Показатель	Значение
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	108±14,2
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	60,7±4,6
А/Кр, мг/г, M±SD	21,2±0,4

Исходно ХБП имела у 431 пациента (44,7%), кроме того, маркеры поражения почек выявлены у 90 (9,3%) пациентов без анамнеза ХБП. В целом снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 457 (47,4%) пациентов, альбуминурия >30 мг/г – у 268 (27,8%). Наиболее частым вариантом сочетания категорий являлась С3аА1 (табл. 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов регистра в зависимости от категорий СКФ и альбуминурии, n (%)

Категория СКФ	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Категория альбуминурии			Всего
		А1 <30 мг/г	А2 30-300 мг/г	А3 >300 мг/г	
С1	>90	190 (19,7)	9 (0,9)	1 (0,1)	200 (20,7)
С2	60-89	262 (27,1)	35 (3,6)	10 (1,0)	307 (31,8)
С3а	45-59	197 (20,4)	70 (7,3)	26 (2,7)	293 (30,4)
С3б	30-44	22 (2,3)	37 (3,8)	22 (2,3)	81 (8,4)
С4	15-29	18 (1,9)	24 (2,5)	20 (2,0)	62 (6,4)
С5	<15	7 (0,7)	10 (1,0)	4 (0,4)	21 (2,2)
Всего		696 (72,2)	185 (19,2)	83 (8,6)	964 (100)

Показано, что изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² встречается в 4 раза чаще изолированной альбуминурии >30 мг/г (рис. 3). У 512 (53,1%) пациентов имелся хотя бы один маркер ХБП.

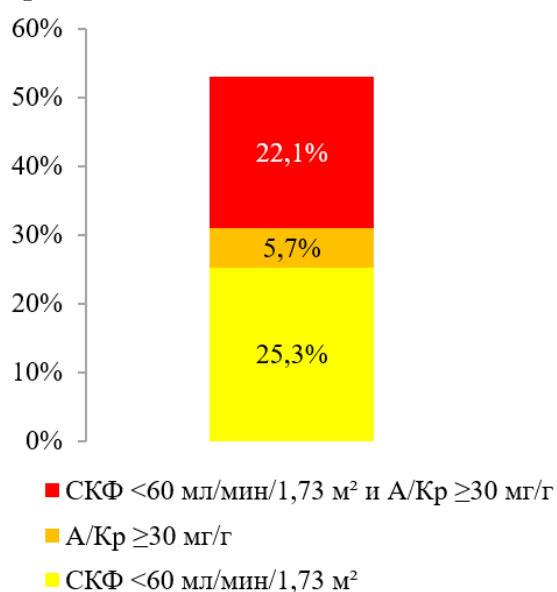


Рисунок 3 – Распределение пациентов в зависимости от наличия маркеров ХБП

При проведении однофакторного корреляционного анализа были выявлены прямые корреляции между выраженностью альбуминурии и повышением креатинина сыворотки крови ($r=0,35$, $p=0,009$), длительностью АГ ($r=0,32$, $p=0,01$) и СД2 ($r=0,46$, $p=0,007$), значениями периферического САД ($r=0,62$, $p=0,001$); обратные корреляции между СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и длительностью АГ ($r=-0,44$, $p=0,001$), СД2 ($r=-0,26$, $p=0,003$), уровнем периферического клинического АД ($r=-0,38$, $p=0,001$). В многофакторном регрессионном анализе подтверждены значимые ассоциации между альбуминурией высоких категорий и длительностью СД2 ($\beta=0,78$; $p=0,032$) и между снижением СКФ и длительностью АГ ($\beta=0,84$, $p=0,028$) и СД2 ($\beta=0,62$, $p=0,044$).

Изучение динамики маркеров функции и повреждения почек через 3 и 12 месяцев и их влияния на долгосрочный прогноз

ОПП за время госпитализации развилось у 81 (8,4%): на фоне анамнеза ХБП – у 60 (6,2%), de novo – у 21 (2,2%). У пациентов с ОПП de novo восстановление функции почек через 3 мес отмечено у 17 (80,9%), трансформация в ХБП – у 4 (19,1%).

У пациентов с диагностированной ХБП ($n=521$) проводилась оценка динамики креатинина и СКФ через год после исходной госпитализации. Дальнейшее достоверное снижение СКФ отмечено для категории С3а (медиана снижения 6 мл/мин/1,73 м²). У 67 (12,8%) пациентов (в том числе у 26 (5%) пациентов исходной категории С3а) произошел переход в худшую категорию ХБП. Снижение СКФ через год после выписки ассоциировалось с исходным уровнем САД, приемом петлевых диуретиков и уровнем креатинина (табл. 6).

Таблица 6 – Многофакторный анализ для дельты СКФ и исходных характеристик пациентов

Показатель	β	p
Женский пол	0,62	0,79
Возраст	0,02	0,86
Ожирение	-0,004	0,91
Курение	-1,59	0,68
Длительность СД	0,03	0,86
Длительность АГ	0,11	0,37
иАПФ	-0,29	0,92
Петлевые диуретики	2,65	0,03
САД	2,49	0,02
А/Кр	0,27	0,076
Креатинин	2,44	0,03
Глюкоза плазмы	-0,6	0,67
HbA1c	0,21	0,87
Анамнез ИБС	-2,7	0,29
Анамнез ХСН	3,5	0,26

У 50% пациентов с СД2, АГ и ХБП через год после госпитализации зарегистрированы неблагоприятные исходы: смертность от всех причин у 15%, нефатальные сердечно-сосудистые исходы – у 30%, переход на программный гемодиализ – у 5%. Смертность от всех причин чаще наблюдалась в категориях СКФ С3б (28%) и С4 (35%), чем в категории С3а (5%). Нефатальные сердечно-сосудистые исходы встречались у каждого третьего пациента независимо от уровня СКФ. Гемодиализ инициирован у пациентов с исходной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Независимыми факторами, ассоциированными с смертностью от любой причины, были возраст (Wald stat 2,92,

p=0,04), анамнез инсульта (Wald stat 1,98, p=0,05) и ХСН (Wald stat 2,66, p=0,04); факторами нефатальных сердечно-сосудистых исходов – креатинин (Wald stat = 4,5, p=0,03) и САД (Wald stat = 2,7, p=0,04).

Изучение параметров суточного профиля периферического и центрального АД, артериальной ригидности, эндотелиальной функции и их клинических ассоциаций в зависимости от фенотипа (протеинурический /непротеинурический) и стадии ХБП

Среди 90 пациентов, включенных в поперечное исследование (табл. 7), большинство составляли женщины, у 78% выявлено 3 и более факторов риска ССЗ. АГТ получали все пациенты: 78% – комбинацию двух (34,4%) или трех (43,3%) препаратов. контроль клинического АД на момент включения отмечен лишь у одного пациента. Сахароснижающую терапию на момент включения в исследование получали 47% пациентов, у 58% она была представлена инсулинотерапией.

Таблица 7 – Общая характеристика пациентов, включенных в поперечное исследование (n=90)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	59 (65,6)
Возраст, годы, Me (IQR)	60 (49;68)
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	29,8 (27,4;33,6)
Ожирение, n (%)	48 (53,3)
Дислипидемия, n (%)	69 (76,7)
Курение, n (%)	28 (31,1)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	45 (50)
Продолжительность АГ, годы, Me (IQR)	18 (10;25)
Продолжительность СД, годы, Me (IQR)	7,5 (4;10)
Глюкоза плазмы, ммоль/л, M±SD	9,4±2,0
HbA1c, %, M±SD	8,7±0,7
ОХС, ммоль/л, Me (IQR)	5,1 (4,2;6,0)
ХС-ЛНП, ммоль/л, Me (IQR)	2,8 (2,1;3,1)
ХС-ЛВП, ммоль/л, Me (IQR)	1,3 (1,1;1,9)
Триглицериды, ммоль/л, Me (IQR)	2,3 (1,6;3,1)
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (IQR)	292,5 (220;330)
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR)	116,5 (103;132)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (IQR)	53 (47;57)
А/Кр, мг/г, Me (IQR)	11 (1;28)

У 74 (82,2%) пациентов выявлена С3а стадия ХБП, у 69 (76,7%) уровень альбуминурии соответствовал категории А1 (рис. 4).

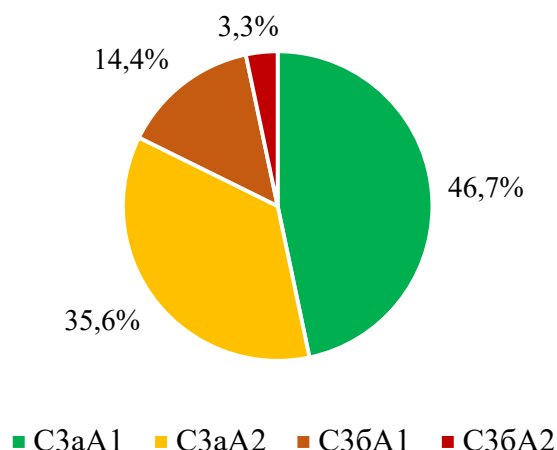


Рисунок 4 – Распределение пациентов поперечного исследования по стадиям ХБП

Повышение центрального клинического АД выше индивидуальных нормативов выявлено у 93,3%. У всех пациентов истинная неконтролируемая АГ подтверждена при СМАД (табл. 8). Частота ночной АГ составила 98%.

Таблица 8 – Характеристика клинического и амбулаторного АД в поперечном исследовании.

Показатель	Значения
Клиническое АД	
пСАД, мм рт.ст., M±SD	157±10
пДАД, мм рт.ст., M±SD	85±11
ЧСС, уд/мин, M±SD	78,5±12,2
цСАД, мм рт.ст., M±SD	141±12
цДАД, мм рт.ст., M±SD	91±12
Амбулаторное периферическое АД	
САД день, мм рт.ст., M±SD	160±10
ДАД день, мм рт.ст., M±SD	91±11
САД ночь, мм рт.ст., M±SD	146±17
ДАД ночь, мм рт.ст., M±SD	76±15
САД 24 ч, мм рт.ст., M±SD	158±11
ДАД 24 ч, мм рт.ст., M±SD	89±12
Амбулаторное центральное АД	
САД день, мм рт.ст., M±SD	141±12
ДАД день, мм рт.ст., M±SD	95±12
САД ночь, мм рт.ст., M±SD	137±17
ДАД ночь, мм рт.ст., M±SD	79±15
САД 24 ч, мм рт.ст., M±SD	139±14
ДАД 24 ч, мм рт.ст., M±SD	87±13

Вариабельность дневного САД составила 17,1±4,5 мм рт.ст., ночного – 13,8±3,8 мм рт.ст. Частота повышения вариабельности САД более 15 мм рт.ст. составила 64,4%.

Медиана СИ периферического АД составила 10% (4;16%), центрального АД – 9% (4;12%). Фенотипы СИ периферического и центрального АД были сопоставимы, но для первого отмечено несколько большее количество овер-дипперов и найт-пикеров и

меньшее количество нон-дипперов. Более чем у половины пациентов отмечено достаточное или избыточное снижение АД в ночное время (рис. 5).

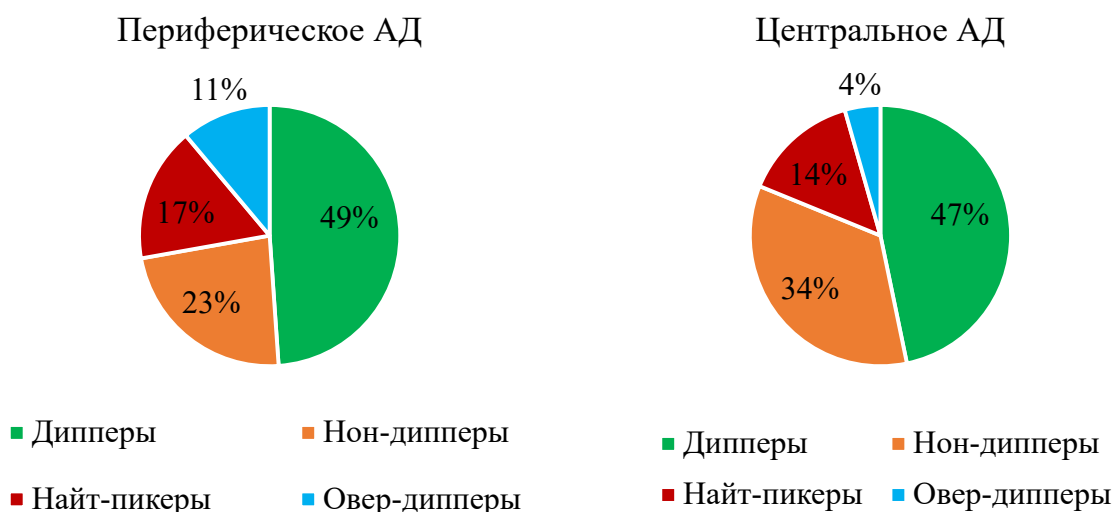


Рисунок 5 – Фенотипы суточного индекса периферического и центрального АД

Частота повышения СРПВ в аорте >10 м/с составила 83,3%, центрального ПД ≥ 50 мм рт.ст. – 68,9%. Нарушение эндотелиальной функции по индексу окклюзии выявлено у 89%, по сдвигу фаз – у всех пациентов. Повышение центрального ПД ≥ 50 мм рт.ст. положительно коррелировало с возрастом ($r=0,23$), ИМТ ($r=0,32$); СРПВ коррелировала с уровнем мочевой кислоты ($r=0,21$), анамнезом ИБС ($r=0,21$), сосудистым возрастом ($r=0,49$); индекс окклюзии – с уровнем ТГ ($r=-0,32$) и мочевой кислоты ($r=-0,25$); сдвиг фаз – с уровнем ТГ ($r=-0,32$), мочевой кислоты ($r=-0,24$), клиническим ДАД ($r=-0,27$), ночным САД в аорте ($r=-0,22$) и амплификацией ПД ($r=0,21$).

Пациенты с ХБП С3а стадии по сравнению с С3б стадией характеризовались меньшими значениями клинического центрального ДАД (89 (84;98) мм рт.ст. против 94 (89;100) мм рт.ст., $p=0,03$) и большей вариабельностью САД (16,5 (14; 22) мм рт.ст. против 13 (11,5; 15,5) мм рт.ст., $p=0,008$). Не выявлено достоверных различий по другим параметрам СМАД, артериальной ригидности и эндотелиальной функции. Обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем СКФ и клиническим центральным ДАД.

Показано, что группа с протеинурическим по сравнению с непротеинурическим фенотипом ХБП характеризовалась большей длительностью СД2 (10 (8;12) против 6 (3;10) лет), $p=0,005$). Достоверных различий по другим клинико-демографическим параметрам, уровню клинического и амбулаторного АД, артериальной ригидности и эндотелиальной функции не установлено (табл. 9).

Таблица 9 – Показатели СМАД, артериальной ригидности и функции эндотелия в зависимости от фенотипа ХБП

Показатель	A1, n=20	A2 и A3, n=70	p
Периферическое АД, мм рт.ст.			
Дневное САД	158 (141;183)	157 (146;183)	0,830
Дневное ДАД	91 (62;123)	91 (78;123)	0,796
Ночное САД	146 (115;178)	151 (114;178)	0,749
Ночное ДАД	76 (52;118)	76 (63;118)	0,912
Центральное АД, мм рт.ст.			
Дневное САД	138 (132;148)	140 (127;170)	0,692
Дневное ДАД	94 (87;100)	94 (79;126)	0,916

Ночное САД	130 (120;148)	141 (108;168)	0,908
Ночное ДАД	79 (74;92)	78 (65;120)	0,692
Артериальная ригидность			
СРПВ, м/с	11 (4,6;18,9)	10,7 (9;18,9)	0,901
СРПВ >10 м/с, n (%)	3 (15)	16 (22,8)	0,731
Индекс прироста, %	8 (-78;383)	11 (-51;365)	0,886
ВВОВ	140 (91;211)	138 (91;198)	0,724
Центральное ПД	48 (33;54)	56 (38;71)	0,632
Центральное ПД ≥ 50 мм рт.ст., n (%)	9 (45)	38 (54)	0,732
Эндотелиальная функция			
Индекс окклюзии	1,6 (0,9;2,8)	1,4 (0,9;3,2)	0,706
Индекс окклюзии ≤ 2 , n (%)	6 (30)	26 (37)	0,842
Сдвиг фаз, мс	-3,2 (-26;9,8)	-1,3 (10,7;5,8)	0,244
Сдвиг фаз ≤ 10 мс, n (%)	6 (30)	29 (41)	0,621

Регрессионный анализ подтвердил независимую ассоциацию между длительностью СД2 и уровнем альбуминурии ($\beta=0,31$, $p=0,006$), которая сохранилась после поправки на возраст, продолжительность АГ, уровень САД и креатинина. ROC анализ показал, что длительность СД2 $\geq 5,5$ лет ассоциирована с протеинурическим фенотипом ХБП (AUC 0,701 (95% ДИ 0,587-0,815), $p=0,05$, чувствительность 91%, специфичность 48%).

Протеинурический и непротеинурический фенотипы ХБП не различались по частоте развития нефатальных неблагоприятных СС событий (ИМ, инсульт, декомпенсация ХСН) через 12 мес: 38% против 35%, $p = 0,80$, соответственно. Независимыми факторами развития неблагоприятных СС исходов были индекс окклюзии (Wald stat = 5,15, $p = 0,023$) и снижение СКФ (Wald stat = 3,9, $p = 0,048$). Смерти не зарегистрированы.

Сравнение эффективности титрации АГТ, основанной на уровне центрального АД, со стандартным подходом

Пациенты группы цАД и группы пАД были сопоставимы по большинству клинικο-демографических параметров. В группе цАД достоверно чаще отмечена С3а категория ХБП и несколько реже – С3б категория. В обеих группах преобладали женщины, отмечена высокая частота наличия факторов СС риска – дислипидемии и ожирения (табл. 10).

Таблица 10 – Клинико-демографическая характеристика пациентов клинικο-фармакологического исследования (n=60)

Показатель	Группа пАД (n=30)	Группа цАД (n=30)	p
Возраст, годы, Me (IQR)	58 (54;63)	57 (48;63)	0,57
Женщины, n (%)	24 (80)	18 (60)	0,08
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	29,8 (27,1;33)	31 (28;36)	0,19
Ожирение, n (%)	13 (43)	18 (60)	0,2
Длительность АГ, годы, Me (IQR)	13 (10;17)	12 (9;15)	0,26
Длительность СД, годы, Me (IQR)	9 (6;10)	10 (8;15)	0,17
Курение, n (%)	8 (27)	7 (23)	0,99
Дислипидемия, n (%)	24 (80)	21 (70)	0,55
ОХС, ммоль/л, Me (IQR)	5,7 (4,2;6)	4,4 (3,8;5,8)	0,03
ХС-ЛНП, ммоль/л, Me (IQR)	3,01 (2,4;3,8)	2,5 (2,1;3,04)	0,008
Триглицериды, ммоль/л, Me (IQR)	2,04 (1,6;2,8)	1,95 (1,5;2,7)	0,83

НbА1с, %, Ме (IQR)	7,3 (7,0;8,5)	8,0 (7,2;9,2)	0,07
Креатинин, мкмоль/л, Ме (IQR)	110 (99;117)	120 (110;132)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (IQR)	53 (49;56)	52 (48;56)	0,51
А/Кр, мг/г, Ме (IQR)	36 (23;85)	39 (12;88)	0,8
Категория СКФ, n (%): С3а/С3б	28 (93)/2 (7)	26 (87)/4 (13)	0,02/0,09
Категория АУ, n (%): А1/А2	15 (50)/15 (50)	11 (37)/19 (63)	0,43/0,43

Комбинированную АГТ к началу исследования получали 87% пациентов, фиксированные комбинации – только 7%. На моно-, двух- и трехкомпонентной АГТ находились 4 (13%), 13 (43%) и 13 (43%) пациентов группы пАД и 4 (13%), 18 (60%), 8 (27%) пациентов группы цАД, соответственно. По исходной терапии группы разных тактик лечения не различались. Распределение пациентов по дозам препаратов, получаемых ими на каждом этапе исследования, отражено на рисунке 6. К моменту завершения исследования пациенты группы цАД достоверно чаще получали тройную комбинацию в средних дозах ($p<0,001$), но различий в общем количестве пациентов на трехкомпонентной терапии не выявлено ($p=0,61$).

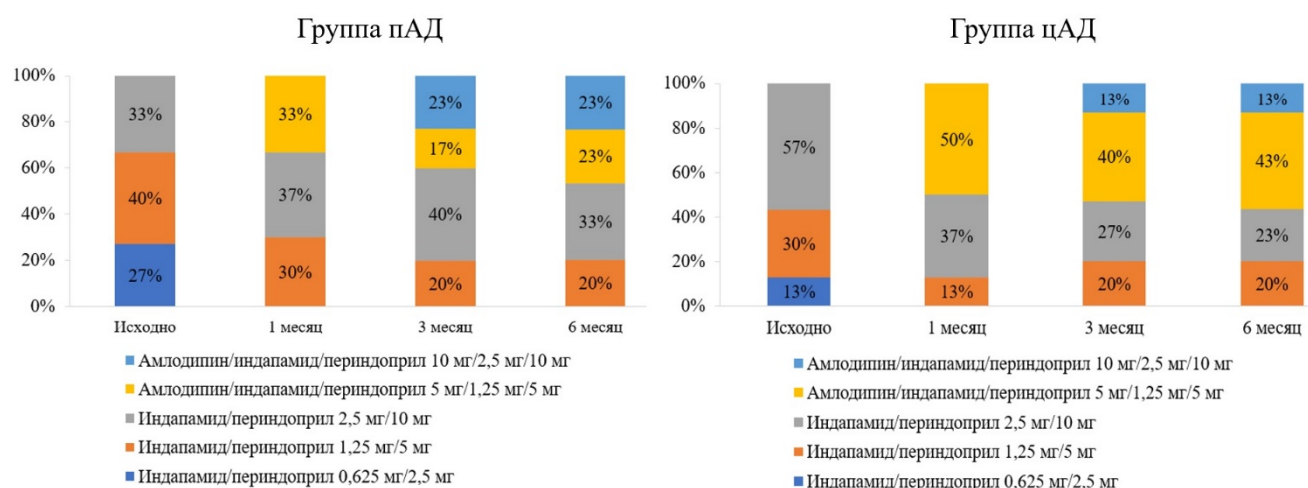


Рисунок 6 – Распределение пациентов по дозам получаемых препаратов на каждом этапе исследования

Ожидаемо наблюдалась достоверная положительная динамика снижения клинического периферического и разового центрального АД в обеих группах от визита к визиту и на завершающем визите по сравнению с исходным ($p<0,001$ для САД и ДАД). В группе цАД периферическое САД было достоверно ниже через 1 и 3 мес лечения, центральное САД и ДАД – через 3 мес. К моменту завершения исследования достоверных различий по периферическому и центральному АД между группами не выявлено (рис. 7).

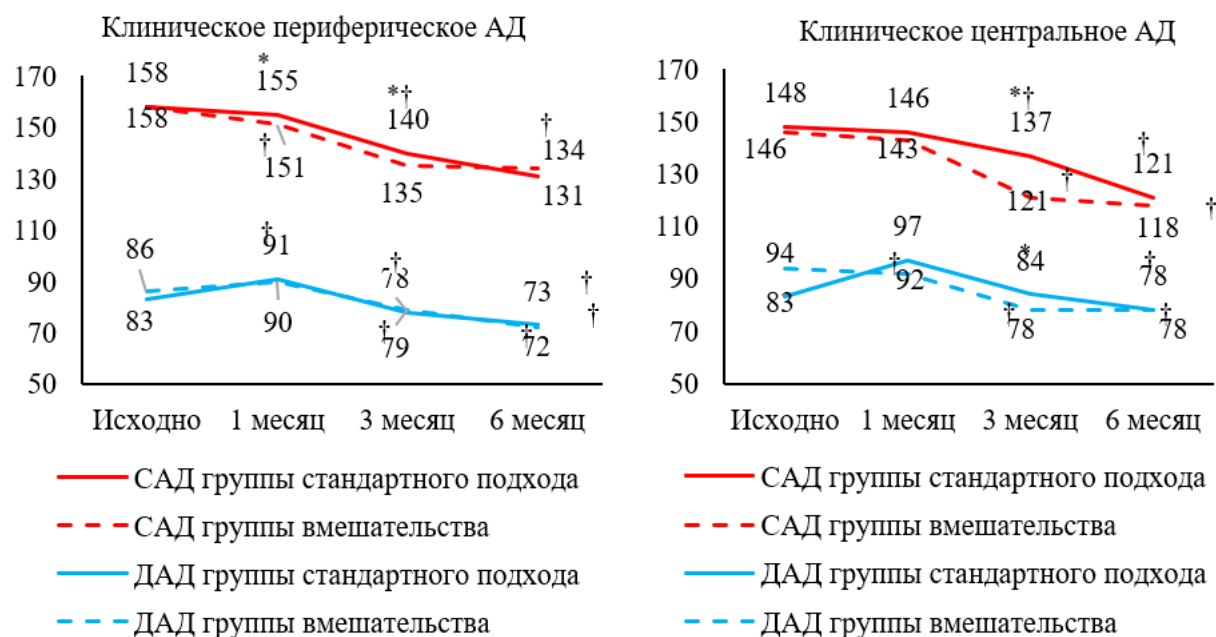


Рисунок 7 – Динамика клинического периферического и центрального АД

Примечание: представлены значения медиан САД и ДАД в мм рт.ст.

* $p < 0,05$ при сравнении показателей двух групп на текущем визите между собой по критерию Манна-Уитни; † $p < 0,05$ – при сравнении показателей одной группы на текущем визите и на предыдущем визите по критерию Вилкоксона.

Большинство пациентов достигли целевых значений клинического периферического АД к моменту завершения исследования: две стратегии АГТ были одинаково эффективны в этом отношении (табл. 11).

Таблица 11 – Частота достижения целевого АД в зависимости от подхода к титрации терапии

Показатель	Группа пАД (n=30)	Группа цАД (n=30)
Исходно	0 (0)	0 (0)
1 мес.	1 (3)	2 (7)
3 мес.	18 (60)	21 (70)
6 мес.	28 (93)	29 (97)

Примечание: данные представлены как n (%), $p > 0,05$ всех групп сравнения, где сравнение возможно.

Выявлено достоверное снижение периферического и центрального суточного АД в динамике от момента включения в исследование до его завершения в обеих подгруппах; по выраженности снижения амбулаторного АД группы не различались. Скрытая неэффективность терапии на момент завершения исследования выявлена у 11 (37%) пациентов группы пАД и у 10 (33%) пациентов группы цАД. Ночная АГ исходно имелась у всех пациентов, за исключением одного в группе цАД; на завершающем визите данный фенотип отмечен у 17 (57%) пациентов группы пАД и у 18 (60%) пациентов группы цАД ($p < 0,001$ в обеих группах по сравнению с исходным процентом ночной АГ; достоверных различий между подгруппами не выявлено). Исходно в обеих группах наиболее часто встречающимися фенотипами СИ оказались «диппер» и «нон-диппер». При исходно сопоставимой частоте фенотипов, на фоне лечения в группе цАД отмечалась тенденция к большей частоте фенотипа «диппер» и меньшей частоте фенотипов «нон-диппер» и «найт-пикер» (рис. 8).

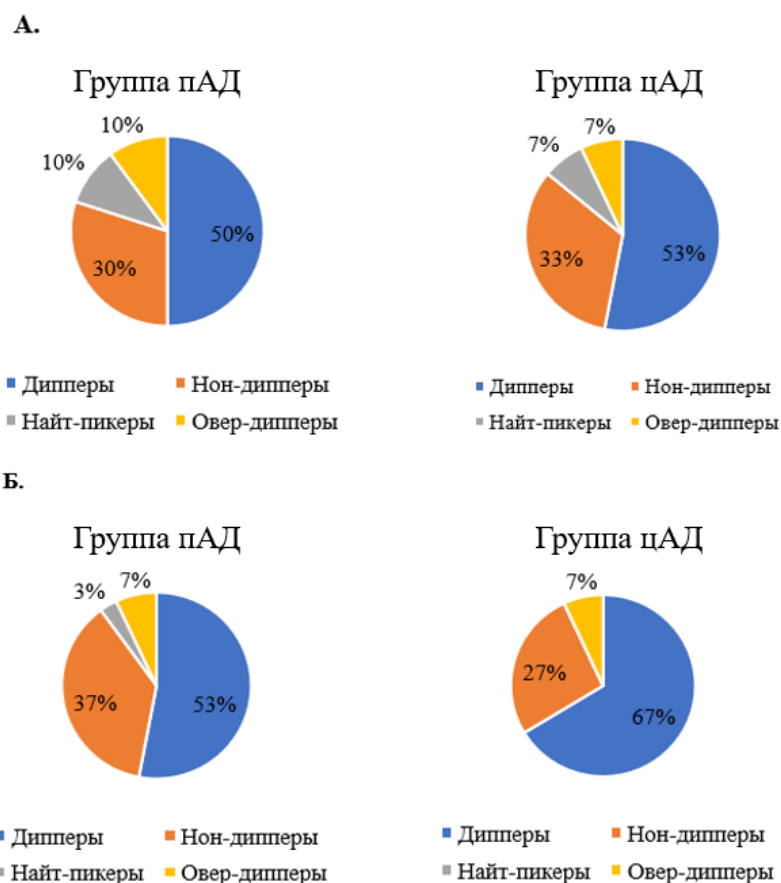


Рисунок 9 – Распределение пациентов по фенотипам СИ САД исходно (А) и через 6 мес (Б)

При сравнении показателей артериальной ригидности и эндотелиальной функции различий между группами не выявлено. Параметры окклюзионной пробы нарастали на фоне лечения, что говорит о положительном влиянии АГТ на эндотелиальную функцию. Терапия сопровождалась снижением уровня креатинина и повышением СКФ в обеих подгруппах. Нежелательные явления или непереносимость препаратов не зарегистрированы.

Через 6 мес после завершения исследования частота развития нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе пАД и группе цАД была сопоставима (40% и 30% соответственно, $p=0,59$). Пациенты группы цАД имели меньшие значения клинического периферического САД (136 (130;142) против 145 (138;152) мм рт.ст., $p=0,008$, соответственно), и чаще сохраняли целевые значения АД $<140/85$ мм рт.ст. (63% против 30%, $p=0,02$, соответственно).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СД2 снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлено в 47,4%. Частота маркеров ХБП составляет 53,1%, изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² встречается у 25,3%, альбуминурия >30 мг/г – у 5,7%, сочетание маркеров ХБП встречается у каждого пятого пациента, при этом наиболее частым вариантом является сочетание, соответствующее ХБП С3а стадии. Наличие маркеров ХБП независимо ассоциируется с большей длительностью СД2.

2. Развитие ОПП отмечено у 8,4% пациентов: у 6,2% с исходным анамнезом ХБП и у 2,2% de novo. У 19% пациентов без анамнеза ХБП с развившимся во время госпитализации ОПП через 3 месяца ХБП диагностирована у каждого пятого. Через год

после госпитализации ухудшение функции почек у пациентов с ХБП С3а стадии ассоциировано с недостаточным контролем систолического АД и приемом диуретиков, смертность от любой причины – с возрастом, анамнезом инсульта и ХСН, нефатальные сердечно-сосудистые исходы – с уровнем систолического АД и креатинина.

3. У пациентов с СД2, АГ и ХБП С3 стадии отмечается высокая частота нон-диппинга, повышения вариабельности АД, маркеров артериальной ригидности и нарушения эндотелиальной функции. Снижение индекса окклюзии <2 ассоциировано с развитием нефатальных сердечно-сосудистых событий через год наблюдения, независимо от уровня протеинурии.

4. У пациентов с СД2, ХБП С3 стадии и неконтролируемой АГ титрация антигипертензивной терапии по уровню центрального АД по сравнению со стандартным подходом при сопоставимой эффективности и безопасности, ассоциирована с тенденцией к более быстрому достижению цели и более благоприятным влиянием на суточный индекс систолического АД. Через год наблюдения при сопоставимых частоте неблагоприятных исходов, составе антигипертензивной терапии, уровне гликемии и функции почек, в группе с титрацией доз АГТ по уровню центрального АД контроль клинического АД был достоверно лучше (63% против 30%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с СД2 без анамнеза ХБП в случае развития ОПП необходим тщательный мониторинг функции и маркеров повреждения почек через 3 мес в связи с риском развития ХБП.

2. У пациентов с СД2, АГ и ХБП С3 стадии целесообразно проводить неинвазивную оценку эндотелиальной функции. Снижение индекса окклюзии <2

ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами в течение 12 месяцев, что можно учитывать для оптимизации тактики ведения таких пациентов.

3. С учетом сопоставимой частоты достижения целевого АД и безопасности через 3 месяца и лучшего контроля клинического АД через 12 месяцев при одинаковом влиянии на исходы, стратегию титрации антигипертензивной терапии по уровню центрального АД у пациентов с СД2 и ХБП С3 стадии можно рассматривать как метод, имеющий преимущества в сравнении со стандартным подходом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Черноморец В.С. Оценка эффектов фиксированной комбинации периндоприла аргинин/индапамид в отношении артериальной функции у пациентов с артериальной гипертонией и хронической болезнью почек / В. С. Черноморец, Е. А. Троицкая, Ж. Д. Кобалава // Российский кардиологический журнал – 2019. Т. 12. – С. 87 – 95.
2. Черноморец В.С. Ориентация на уровень центрального АД – перспективный подход к ведению пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / В. С. Черноморец, Е. А. Троицкая, Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия – 2020. – Т. 29 - № 2 – С. 40 - 46.
3. Chernomorets V. Proteinuric phenotype of chronic kidney disease is associated with worse profile of 24-h central BP and higher arterial stiffness in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / V. Chernomorets, E. Troitskaya, Z. Kobalava // Nephrology Dialysis Transplantation. Care – 2020. – Т. 35 – №3_ suppl – С. 142.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А/Кр – отношение альбумин/креатинин

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АГП – антигипертензивные препараты

АД – артериальное давление

АУ – альбуминурия

ББ – бета - блокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов к

ангиотензину II

ВВОВ – время возврата отраженной волны

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

НПВП – нестероидные

противовоспалительные препараты

ОПП – острое почечное повреждение

ОХС – общий холестерин

ПАД – периферическое артериальное давление

ПД – пульсовое давление

цПД – центральное пульсовое давление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СИ – сосудистый индекс

СС – сердечно сосудистые

ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ТГ – триглицериды

ТД – тиазидные диуретики

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

цАД – центральное артериальное давлен

Черноморец Виктория Сергеевна (Российская Федерация)
Параметры центральной гемодинамики и эндотелиальной функции у
пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и хронической
болезнью почек. Эффекты комбинированной терапии блокатором РААС и
диуретиком

У 964 пациентов с СД2 установлена высокая частота снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурии (А/Кр мочи) >30 мг/г. Частота диагностированной ХБП составляет 44,7%, недиагностированной – 8,4%. Сочетание маркеров ХБП выявлено у 22% больных, наиболее часто – сочетание, соответствующее начальным стадиям ХБП. Наличие маркеров ХБП независимо ассоциируется с большей длительностью СД2. У пациентов без анамнеза ХБП с развившимся во время госпитализации ОПП через 3 месяца ХБП диагностировано 19%. Прогрессирование ХБП через год происходит у 13% пациентов. Основными факторами, ассоциированными с общей смертностью в течение года, являются возраст, анамнез инсульта и ХСН, факторами нефатальных сердечно-сосудистых (СС) исходов – САД и креатинин. У пациентов с СД2, неконтролируемой АГ и ХБП С3 стадии частота нон-диппинга составляет 40% для периферического и 48% для центрального АД, повышение СРПВ >10 м/с – 83,3%, центрального ПД ≥ 50 мм рт.ст. – 68,9%, частота снижения индекса окклюзии <2 – 80%. Альбуминурия >30 мг/г коррелирует с длительностью течения СД2 $\geq 5,5$ лет. Снижение индекса окклюзии <2 ассоциировано с развитием нефатальных СС событий через год наблюдения, независимо от уровня протеинурии. У пациентов с СД2, неконтролируемой АГ и ХБП С3 стадии коррекция антигипертензивной терапии (АГТ) по уровню центрального АД приводит к достижению целевого АД через 6 мес в 97%, стандартный подход – в 93% случаях. Через 6 мес после окончания исследования в группе титрации АГТ по центральному АД контроль клинического АД был достоверно лучше (63% против 30%).

Chernomorets Victoria Sergeevna (Russian Federation)
Parameters of central haemodynamics and endothelial function in patients with
arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. Effects of therapy
based on the combination of RAAS inhibitor and diuretic

In 964 patients with T2DM, there was a high incidence of GFR decrease <60 ml/min/1.73 m² and UACR >30 mg/g. The incidence of diagnosed CKD was 44.7%, undiagnosed – 8.4%. A combination of CKD markers was found in 22% of patients, with the most common combination corresponding to the initial stages of CKD. The presence of CKD markers was associated with a longer duration of diabetes. In patients with in-hospital AKI de novo, CKD was diagnosed in 19% after 3 months. CKD progression after 12 months was observed in 13% of patients. Overall mortality after 1 year was associated with age, history of stroke and CHF, non-fatal CV outcomes with baseline SBP and creatinine level. In patients with T2DM, uncontrolled hypertension and CKD G3, the frequency of non-dipping was 40% for peripheral and 48% for central BP, the frequency of PWV >10 m/s – 83.3%, central PP ≥ 50 mm Hg – 68.9%, occlusion index <2 –80%. Albuminuria >30 mg/g correlated with a duration of diabetes ≥ 5.5 years. A decrease in the occlusion index <2 was associated with non-fatal CV events after a year of observation, regardless of the level of proteinuria. In patients with T2DM, uncontrolled hypertension and CKD G3, titration of antihypertensive therapy according to the level of central BP was associated with target BP achievement in 97%, the standard approach in 93% of cases. After 6 months the rate of BP control maintenance was significantly better in the group with titration of therapy by central BP compared to standard approach (63% versus 30%).