

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Маркова А.В., Корсунова Е.Н., Аристарин М.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия, e-mail: Anuy1@yandex.ru

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, в котором освещена актуальная проблема коморбидности пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, осложненных развитием хронической болезни почек. Данные аспекты рассмотрены с позиции высокого сердечно-сосудистого риска. Приведены результаты исследований, подтверждающих усугубление сердечно-сосудистого риска при наличии у пациента совместно с артериальной гипертензией сахарного диабета 2 типа и развитии хронической болезни почек. Отдельное внимание уделено проблеме так называемых «нетрадиционных» факторов сердечно-сосудистого риска, а именно – провоспалительным цитокинам. Сочетание артериальной гипертензии с сахарным диабетом 2 типа также рассматривается с позиции метаболического синдрома, а поражение почек при артериальной гипертензии как кардиоренальный синдром. Данные сведения расширяют имеющиеся представления врача о протекающих патологических процессах у пациента и должны оказать помощь в своевременной диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек.

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Markova A.V., Korsunova E.N., Aristarin M.A.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: Anuy1@yandex.ru

The article presents an overview of domestic and foreign literature, which highlights the urgent problem of comorbidity in patients with a combination of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus complicated by the development of chronic kidney disease. These aspects are considered from the perspective of a high cardiovascular risk. The results of studies confirming the worsening of cardiovascular risk in the presence of the patient, together with hypertension type 2 diabetes and the development of chronic kidney disease. Special attention is paid to the problem of so-called "non-traditional" factors of cardiovascular risk, namely pro-inflammatory cytokines. The combination of hypertension with type 2 diabetes is also considered from the perspective of the metabolic syndrome and renal damage in hypertension as cardiorenal syndrome. These data extend the existing ideas about the doctor pathological processes occurring in a patient, and should assist in the early diagnosis, treatment and prevention of cardiovascular disease.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular risk, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease.

Одной из основных причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов риска (ФР). Понятие «факторы риска» подразумевает различные параметры, способствующие развитию, прогрессированию и неблагоприятному исходу заболевания [13, 17].

В настоящее время концепция ФР является основной концепцией профилактики ССЗ.

По данным European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2007) модифицируемая группа ФР включает в себя дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа (СД), 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. [7]. Также свое влияние на заболеваемость и смертность о ССЗ продемонстрировала повышенная ЧСС [10, 40].

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) до 39,3 % (1995) с последующим небольшим снижением до 37,2 % (2005) У женщин на протяжении десяти лет распространенность АГ практически не изменилась – 41,1 % в 1995 году и 40,4 % в 2005 году [14, 15].

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 [5]. При анализе результатов Российской научно-практической программы «АРГУС» установлено повышение АД у лиц старше 55 лет более чем в 70 % наблюдений [6].

У пациентов с АГ достоверно чаще по сравнению с пациентами без повышенного артериального давления присутствовали такие факторы риска как ожирение, злоупотребление алкоголем, поваренной солью, гиподинамия и отягощенная наследственность. Частота этих факторов риска возрастает с утяжелением степени [10].

В 2003 году в объединенном руководстве ESC/ESH в классификацию АГ был введен показатель общего сердечно-сосудистого риска (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 сердечно-сосудистого риска подробно представлена в Российских национальных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ [2].

В настоящее время СД рассматривается и как один из факторов СС риска и даже как СС заболевание. Сахарный диабет (СД) 2 типа является прогрессивным мультисистемным

заболеванием, сопровождающимся дисфункцией эндотелия [23, 24, 27] и повышенной сердечно-сосудистой смертностью [28, 36]. 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 [20]. По данным экспертов ВОЗ заболеваемость СД носит характер эпидемии, охватывающей все экономически развитые страны.

СС осложнения являются ведущей причиной смертности больных СД 2 типа 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 типа 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. [9] 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 [18].

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 [22]. 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) [25]. Таким образом, было доказано, что СД является независимым ФР развития ССЗ (не менее значимым, чем гиперхолестеринемия, АГ и табакокурение) [38].

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 %» [39].

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, а с другой стороны, оно предшествует возникновению таких болезней как СД-2 и атеросклероз – болезней, которые в настоящее время служат основными причинами повышенной смертности населения [4].

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/м²), микроальбуминурия [21].

Вероятность развития почечной дисфункции у больных с кардиальной патологией значительно выше, чем в популяции, а сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность развития ХБП почти в 4 раза [26]. 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 [30, 32]. Даже при неосложненном течении эссенциальной гипертензии (по данным исследования RUMA) 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.

По данным Российского регистра заместительной почечной терапии гипертонический нефросклероз, как причина терминальной хронической почечной недостаточности, находится на 2-м месте [34].

Увеличение доли гипертонического нефросклероза за последнее время произошло, в основном, за счет старших возрастных групп [1]. 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 низкая доступность генетических исследований в обычной клинической практике делает невозможным прогнозирование развития нефропатии у конкретного больного.

Сахарный диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии [33]. По данным подпрограммы «Сахарный диабет» за период 2000–2010 гг. распространенность диабетической нефропатии составила 20–50 % [19].

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 [29].

Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, ССО и госпитализаций. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых ССО составила 4,8 % у больных со 2 стадией ХБП и возростала почти вдвое при 3–4 стадиях. Более половины смертей при терминальной хронической почечной недостаточности связаны с ССЗ [3].

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 мочевого экскреции альбумина с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, которая не зависела от основных сердечно-сосудистых факторов риска и возраста [31].

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 [8, 11, 12, 35, 37].

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).

Подытоживая вышеизложенное, необходимо отметить, что коморбидные пациенты имеют гораздо более неблагоприятный прогноз в плане течения заболевания, прогрессирования и развития осложнений. Сочетанная патология также в определенной мере затрудняет внедрение и выполнение клинических рекомендаций [16]. В полной мере это относится к пациентам с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, особенно при развитии у них ХБП. Такой контингент требует более жесткого контроля показателей АД, гликемии, креатинина сыворотки крови, однако в реальной клинической практике эти пациенты зачастую остаются без должного количества визитов к специалистам, с низким комплайнсом принимаемых препаратов, а следовательно, с большей частотой

развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Поэтому первоочередной задачей является выявление пациентов с сочетанной патологией, разъяснительные беседы для правильной ориентации пациента в своих заболеваниях и своевременные диагностические и лечебные мероприятия.

Список литературы

1. 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. – № 13(3). – С. 150-264.
2. ВНОК. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. – М., 2011. – № 10 (6). – С. 7–10.
3. ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 3. – 2007. – №6(6).
4. ВНОК. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. – 2007. – № 6 (6).
5. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Русский медицинский журнал.– 1997. – № 5 (9). – С. 537-558.
6. 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.
7. Кобалава Ж.Д. Новое во взглядах на АГ /Ж.Д. Кобалава // Лечащий врач. – 2001. – № 2. – С. 4-15.
8. Мухин Н. А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечнососудистых заболеваний // Вестн. РАМН. – 2003. – № 11. – С. 50-55.
9. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? // Международный журнал медицинской практики. – 2006. – № 1. – С. 48.
10. 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.

11. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. – 2002. – № 6 (4). – С. 11-17.
12. 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.
13. Чепурина Н.А. Суммарный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: методы оценки // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 24-28.
14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль // Профил. забол. и укреп. здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3-7.
15. 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.
16. Шварц Ю.Г., Власов В.В. Проблемы составления и использования клинических рекомендаций и формуляров в России // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 11. – С. 5.
17. Шварц Ю.Г., Маршалкина Н.А., Федотов Э.А. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5. – С. 22.
18. 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.
19. 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.
20. Anderson K.M., Odel P.M., Wilson P.W., Kannel W.B. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J. 1991. No. 121. P. 293–298.
21. 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. No. 28. P. 364–376.
22. 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. No. 21. P. 1880–1890.

23. Calles-Escandon J., Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Reviews*. 2001. Vol. 22. No. 1. P. 36–52.
24. Cosson E., Pham I., et al. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. 2006. *Diabetes Care*. Vol. 29. No. 1. P. 107–112.
25. 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. No. 22. P. 233–240.
26. 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. B4-B12.
27. 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. No. 2. P. 123–131.
28. Haffner S. M., Lehto S. 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. No. 4. P. 229–234.
29. KF-KDOQI Guidelines on Diabetes and CKD. *Am. J. Kid. Dis.* 2007. № 2 (suppl 2). P. 12 - 143
30. 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. No. 19 (Suppl 2). P. 11-14.
31. 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. No. 80 (1). P. 17-28.
32. 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. No. 51(4 Suppl 2). P. 38-45.
33. Rognant N, Laville M. Early mortality in dialysis and adequacy of predialysis renal care: the picture is more complex than we thought. *Kidney international*. 2011. No. 260 (2). P.414-20.
34. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P., et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2004. No.19. Vol. 319: 1941-1951.
35. Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol*. 2010. Dec 9; 2011:957164.
36. Schramm T. K., Gislason G. H., 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. No. 15. P. 1945–1954.

37. Thomas S.M., Viberti G.C. Cardiovascular risk in diabetic kidney disease: A model of chronic renal disease. *Kidney Int.* 2005. Vol. 68 (Suppl. 94). P. 818-820.
38. 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. No. 364. P. 937–952.
39. Ziramet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine.* 2003. No. 20 (9). P. 693-702.
40. 2007 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. No. 25. P. 1105–1187.

Рецензенты:

Довгалецкий П.Я., д.м.н., профессор, директор «Научно-исследовательского института кардиологии» ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Козлова И.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.