

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Майлян Давид Эдуардович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО», г. Донецк

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Коломиец Виктория Владимировна

доктор медицинских наук, доцент
Резниченко Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Академия гражданской защиты», кафедра организации и технического обеспечения аварийно-спасательных работ, профессор кафедры;

Елисеева Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака**, г. Донецк, МЗ ДНР

Защита состоится «26» ноября 2021 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.010.02, к.м.н., доцент

И.В. Ракитская

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в странах Европы и США, 1-2 % населения страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (Christ M., 2016; Benjamin E.J. et al., 2018; Conrad N., 2018; Smeets M., 2019; Groenewegen A. et al., 2020), причём доля таких пациентов неуклонно растёт по мере старения, достигая, по данным исследования ЭПОХА-ХСН (Поляков Д.С. и соавт., 2021), показателя более 10 % у лиц пожилого возраста в Российской Федерации. При проведении эпидемиологических исследований было установлено, что у каждого шестого пациента, предъявляющего жалобы на одышку при физической нагрузке, впервые диагностируется ХСН, преимущественно с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) (Groenewegen A. et al., 2020), а риск возникновения данной патологии достигает более 30 % среди женщин старше 55 лет. По данным исследования Euro Heart Survey (Shoaib A. et al., 2019), охватывающего 14 стран Европы, в том числе РФ, у более 50% пациентов с ХСН выявляется СНсФВ. Подобные данные были получены в исследовании ЭПОХА-ХСН (Поляков Д.С. и соавт., 2021) и эпидемиологических исследованиях, проведенных в США (Benjamin E.J. et al., 2018), что позволило идентифицировать проблему СНсФВ, как одну из неинфекционных эпидемий XXI века.

Обращает на себя внимание значительный рост числа пациентов с ХСН в Российской Федерации практически в 2 раза в период с 1998 по 2014 гг. Наиболее часто встречаемым остается II функциональный класс (ФК) по классификации New York Heart Association, составляющий до 47-55% от всех случаев (Фомин И.В., 2016; Поляков Д.С. и соавт., 2021). К тому же, более 65 % пациентов с ХСН в мире приходится на возрастную группу старше 60-65 лет (Фомин И.В., 2016; Поляков Д.С., 2021; Conrad N., 2018; Groenewegen A. et al., 2020). Причем, соотношение женщин и мужчин составляет 3 к 1 и увеличивается с возрастом.

Основным этиологическим фактором развития СНсФВ, идентифицируемой как ХСН с фракцией выброса (ФВ) более 50%, является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭГ) (Фомин И.В., 2016; Groenewegen A., 2020). По данным исследования ЭПОХА-ХСН (Фомин И.В. и соавт., 2013), ЭГ являлась причиной или одной из причин развития данной патологии в 88 % случаев. При анализе было обнаружено, что причинами развития и прогрессирования ХСН являлась как неадекватная антигипертензивная терапия, так и низкая приверженность пациентов к лечению (Мареев В.Ю. и соавт., 2017).

В инициации ЭГ и ХСН у женщин важное значение имеют периоды гормональной перестройки организма (Ebong I.A. et al., 2014; Upadhyaya B., 2015; Tadic M. et al., 2019; Florijn B.W. et al., 2020). Во многих исследованиях была показана взаимосвязь между развитием ЭГ, ХСН и наступлением менопаузы (Pollow D.P. et al., 2015; Hildreth K.L., 2018; Pollow D.P. et al., 2019). В перименопаузальном периоде дефицит эстрогенов способствует симпатикотонии и активации ренин-ангиотензиновой системы, уменьшению

продукции оксида азота, нарушению эндотелиальной функции, повышению артериального давления (АД) (Дорофеева Г.Б., 2014). В результате, более чем у 50 % женщин, находящихся в периоде половой инволюции, возникновение ЭГ совпадает с наступлением менопаузы, либо отмечается прогрессирование патологии (Pollycove R., 2011). Для женщин в постменопаузе характерна не только большая частота возникновения ЭГ, но и более быстрое прогрессирование ХСН, связанное с изменением морфофункциональных свойств ЛЖ (Ebong I.A., 2014; Appiah D., 2016; Packer M., 2020).

Нарушения электролитного обмена, обусловленные как гормональными перестройками (Stachenfeld N.S., 2014; Gunn C.A., 2015; Veiras L.C., 2017), дефицитом витамина D (Cauley J.A., 2015) в пери- и постменопаузальный период, так и являющиеся следствием кардиоренальных взаимодействий в условиях ХСН, играют важную роль в прогрессировании СНсФВ. Стоит отметить, что кальций (Ca), нарушение обмена которого ассоциировано с гормональной перестройкой, также играет важную роль в инициации ЭГ и ХСН за счет регуляции процессов сокращения-расслабления гладкой и поперечнополосатой мускулатуры и передачи нервного импульса (Blaine J., 2015). В то же время, депо данного элемента является достаточно объёмным, что позволяет поддерживать его внутриклеточную концентрацию. Напротив, один из регуляторов внутриклеточного обмена Ca – магний (Mg), имеет малый объём депо и, учитывая эпидемиологические данные (Gröber U., 2015), у большинства жителей планеты отмечается его дефицит. К тому же, полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе дефицита Mg как в костный обмен, так и в риск инициации и развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ЭГ и ХСН.

В настоящее время не разработано подходов, позволяющих повлиять на показатели смертности пациентов с СНсФВ (Терещенко С.Н., 2020; Ponikowski P. et al., 2016), а для улучшения качества жизни и уменьшения количества госпитализаций активно используются такие группы препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. В качестве симптоматической терапии, с целью коррекции ретенции натрия (Na) и купирования отёчного синдрома, широко используются диуретики (Гаврюшина С.В. и соавт., 2018), в основном петлевые, тиазидные или тиазидоподобные. Известно, что данные препараты приводят к изменению реабсорбции не только Na, но и других электролитов. Стоит отметить, что при выборе данных медикаментов не учитывается их влияние на изменение соотношения экскреции Ca и Mg, являющегося решающим фактором в модуляции их гомеостаза.

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество исследований, ставящих целью определить влияние Ca и Mg на развитие и прогрессирование ЭГ и ХСН, они в основном нацелены на группу пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК (Adamopoulos C. et al., 2009; Stepura O.V. et al., 2009; Kisters K. et al., 2015) и оценку исключительно потерь данных макронутриентов почками, и степень их потребления с пищей (Bolland M.J. et

al., 2010; Waldman T. et al., 2015; Fang X. et al, 2016; Donneylong M.M., 2015). В то же время, определение дефицита Mg по результатам теста с его ретенцией (MgRT), не использовалось для оценки особенностей системной и внутрисердечной гемодинамики, обмена Ca и почечной регуляции обмена Ca и Mg на фоне применения диуретиков. Таким образом, открытыми остаются вопросы о состоянии обмена макроэлементов у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ, об ассоциации дефицита Mg с особенностями системной и внутрисердечной гемодинамики, качеством жизни и клиническим статусом в данной когорте, а также о способе коррекции почечных потерь элементов путем оптимизации применения диуретиков.

Цель исследования: оптимизировать методы вторичной профилактики при СНсФВ у женщин постменопаузального возраста с ЭГ путем коррекции обмена Ca и Mg посредством дифференцированного подхода к назначению диуретиков.

Задачи исследования:

1. Выявить независимые предикторы развития дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ и разработать модель прогнозирования дефицита Mg в данной когорте пациентов, используя данные анамнеза и клинического осмотра.

2. Оценить чувствительность и специфичность динамики элиминации нагрузочной магнемии в диагностике скрытого дефицита Mg.

3. Определить особенности обмена Ca по данным динамики постнагрузочной кальциемии, а также состояния костного обмена у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg.

4. Охарактеризовать толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни, оценить динамику АД по данным его суточного мониторирования (СМАД), эластичность артериальной стенки, а также морфофункциональные особенности сердца и состояние желудочково-артериального сопряжения у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg.

5. Оценить влияние торацемида и индапамида в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) на баланс экскреции и сывороточную концентрацию Na, калия (K), Ca и Mg в зависимости от исходного состояния обмена Mg.

6. Определить влияние торацемида и индапамида на толерантность к физическим нагрузкам, клиническое состояние и качество жизни, а также на параметры суточной динамики АД, жесткости артериальной стенки, морфофункциональных показателей сердца и эффективность желудочково-артериального сопряжения у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, осложненной СНсФВ в зависимости от наличия дефицита или отсутствия Mg.

Объект исследования: СНсФВ, как осложнение ЭГ, у женщин постменопаузального возраста в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg.

Предмет исследования: состояние обмена Ca и Mg, костный обмен, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам, морфофункциональные показатели сердца, суточная динамика АД и эластичность артериальной стенки у женщин постменопаузального возраста с СНсФВ, обусловленной ЭГ.

Научная новизна исследования. Впервые определены независимые предикторы наличия дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ. Впервые проведена оценка чувствительности и специфичности определения параметров элиминации нагрузочной магниемии в диагностике дефицита макронутриента в данной когорте пациентов. Впервые проведена оценка особенностей морфофункциональных параметров сердца, суточной динамики АД, эластичности артериальной стенки и качества жизни женщин постменопаузального возраста с ЭГ, осложненной СНсФВ, при наличии дефицита Mg по данным теста с его ретенцией. Подтверждено влияние торасемида и индапамида на соотношение почечной экскреции Ca, Mg и впервые оценены его особенности в зависимости от изначального наличия дефицита Mg. В работе подтверждено влияние комбинированной терапии, включающей иАПФ и диуретик (торасемид или индапамид), на суточную динамику АД, жесткость артериальной стенки, морфофункциональные показатели сердца и качество жизни у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ, но впервые охарактеризованы особенности данного влияния в зависимости от изначального состояния обмена Mg.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнялась в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО) и являлась фрагментом научно-исследовательской работы «Оптимизация методов органопротекции при эссенциальной гипертензии и сопутствующих заболеваниях» (шифр работы: УН 16.02.04), в которой автор являлся ответственным исполнителем.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные существенно расширяют наши знания об обмене Ca и Mg и их роли в функционировании сердечно-сосудистой системы при наличии у пациента СНсФВ, обусловленной ЭГ. Результаты проведенного исследования позволяют более эффективно оценивать обмен Mg, диагностировать и предполагать наличие дефицита данного макронутриента путем детального сбора жалоб и анамнеза, а также оценки показателей инструментальных методов исследования в данной когорте пациентов. Суммация полученных данных дает возможность в клинической практике как на первичном, так и на вторичном уровне оказания медицинской помощи, прибегать к дифференцированному применению диуретиков, что, в свою очередь, позволяет улучшить контроль АД, качество жизни пациентов и скорректировать на другие факторы риска прогрессирования СНсФВ.

Личный вклад соискателя. Под руководством научных руководителей соискателем установлена цель и поставлены необходимые для ее достижения задачи исследования. Соискателем самостоятельно были отобраны пациенты, которые принимали участие в исследовании, проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания, проведен первичный осмотр, оценка качества жизни, а также самостоятельно или при личном участии проведены лабораторные и инструментальные методы исследования. Соискателем самостоятельно был проведен анализ полученных данных при помощи прикладных статистических программ.

Методы исследования: клинические (анализ жалоб, анамнеза заболевания, жизни, объективный осмотр, определение толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с 6-минутной ходьбой (ШМХ), качества жизни по данным Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН (MLHFQ), клинического статуса пациентов и приверженности к терапии по данным опросника Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8)); лабораторные (общеклинический анализ крови и мочи, определение уровня К, Na, Mg, Ca в сыворотке крови и моче, креатинина сыворотки крови, а также оценка уровня остеопротегерина (OPG), растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (sRANKL) и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)); инструментальные (СМАД, эхокардиография (ЭхоКГ), остеоденситометрия); статистические.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дефицит Mg у женщин постменопаузального возраста с СНсФВ и ЭГ можно с высокой долей вероятности (чувствительность 64,2% и специфичность 91,2%) предсказывать на основании клинико-анамнестических данных. Факторами риска развития дефицита Mg являются применение диуретиков более 2 раз в неделю, 2 и более беременности в анамнезе, потребление более 6 ч.л. сахарного песка в сутки, наличие судорог икроножных мышц, тогда как протективным действием обладает отсутствие избыточного потребления соли и потребление более 400 г зеленолистных растений и/или бобовых 2-3 раза в неделю.

2. Оценка динамики постнагрузочной магниемии обладает чувствительностью 79,2% при специфичности 83,8% относительно выявления дефицита Mg.

3. Наличие дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ ассоциировано с большей активностью резорбции костной ткани, значимо более низкой ее плотностью и большей распространенностью недостаточности 25(ОН)D.

4. На фоне дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ регистрируются более низкое качество жизни, более высокие значения пульсового АД (ПАД) и показатели вариабельности систолического АД (САД). Также при недостатке макронутриента чаще выявляются менее благоприятные профили АД: Non-Dipper и Night-Peaker. Дефицит Mg у

женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ ассоциирован с более выраженным нарушением артериальной эластичности, что проявляется более высокими значениями скорости пульсовой волны (PWV), индекса аугментации, приведенного к частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин (AIX75) и центрального ПАД. В то же время, дефицит Mg ассоциирован с более выраженными изменениями диастолической функции, что отражается в более частом выявлении расширения полости левого предсердия, более низких показателях E_{sept} и более высоких – соотношения E/E_m . Наличие дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ ассоциировано с более частым выявлением 2 типа диастолической дисфункции и более низким показателем желудочково-артериального сопряжения.

5. Торасемид в условиях дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с СНсФВ и ЭГ обладает Mg- и K-сберегающими эффектами, в то время как индапамид демонстрирует Ca-сберегающие свойства.

6. Применение торасемида, в сравнении с индапамидом, у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg сопровождается более выраженным снижением САД и ПАД, а также показателей вариабельности САД, что проявляется большей частотой достижения целевых цифр АД. Также, в отличие от индапамида, торасемид, при условии наличия дефицита Mg, приводит к значимой редукции постнагрузочной ЧСС, более выраженному улучшению качества жизни и снижению показателей жесткости артериальной стенки: PWV и центральных САД и ПАД. На фоне дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ применение торасемида, в отличие от индапамида, сопровождается снижением NT-proBNP, редукцией частоты выявления расширенного левого предсердия и уменьшением соотношения E/E_m в след за повышением E_m . Использование торасемида при сравнении с индапамидом у женщин с дефицитом Mg ассоциировано с большей редукцией желудочкового компонента желудочково-артериального сопряжения.

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы диссертационной работы внедрены в практику амбулатории №2 Центра первичной медико-санитарной помощи №3 г. Донецка, кардиологического и терапевтического отделений Центральной городской клинической больницы №3 г. Донецк, кардиологического диспансера №1 кардиодиспансера Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», а также в педагогический процесс кафедр внутренних болезней №1 и внутренних болезней №3 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на достаточном объеме клинического материала, использовании метрологически поверенных средств измерительной техники и методов исследования, адекватных поставленным задачам, а также применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены

на достаточно изученных, проверяемых фактах и согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Основные результаты диссертационной работы представлены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт-Петербург, 2013; Екатеринбург 2016; Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018; Екатеринбург, 2019; Казань, 2020), научно-практической конференции «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реальної клінічної практики» (Харьков, 2015), Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-м Международном форуме молодых кардиологов РКО (Рязань, 2016), конгрессе «Сердечная недостаточность 2016» (Москва, 2016), всероссийских научно-практических конференциях «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург 2017, 2020 и 2021), IV и V международных образовательных форумах «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2016; Москва, 2017), V юбилейном евразийском конгрессе кардиологов (Бишкек, 2017), XI межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Научная весна 2021» (Самара, 2021), V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (Москва, 2021).

Публикации. Результаты исследования отражены в 30 научных публикациях, из них 9 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК Российской Федерации и Украины, в том числе 3 публикации – в изданиях, включенных в базу SCOPUS.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, а также списка использованных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицами на 48 страницах и 18 рисунками на 18 страницах. Список использованных источников содержит 238 научных публикации, из них 61 изложены кириллицей, 177 – латиницей и занимает 27 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Было обследовано 140 женщин. Условиями включения были: наличие ЭГ, СНсФВ II ФК с умеренным отёчным синдромом, физиологическая постменопауза, а также добровольное письменное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были: ФВ ЛЖ < 50%, наличие стенокардии, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, врожденные и приобретенные пороки сердечных клапанов, анемии, хроническая болезнь почек 3а стадии и выше, хроническая обструктивная болезнь лёгких и бронхиальная астма, патология органов пищеварения, сопровождающаяся синдромами мальабсорбции и/или мальдигестии, гипотиреоз или тиреотоксикоз, патология паращитовидных желез, сахарный диабет, остеопороз и тяжелые дефекты костно-мышечных структур. Также в

исследование не включали пациентов, имеющих противопоказания к назначению лекарственных средств, которые планировалось использовать и тех, кто отказался от участия в исследовании.

На I этапе исследования, которое имело дизайн случай-контроль, из 140 женщин, соответствующих критериям включения, 72 имели дефицит Mg по результатам MgRT, остальные же имели нормальный гомеостаз макроэлемента. На данном этапе определяли анамнестические предикторы дефицита Mg, чувствительность и специфичность метода определения постнагрузочной магниемии по данным магний-толерантного теста (MgTT) в определении недостатка макронутриента, а также выявляли его влияние на клиническое состояние женщин постменопаузального возраста, характеристики состояния обмена Ca по данным Ca-толерантного теста (CaTT), параметрам плотности костной ткани (МПК) и уровням OPG, sRANKL. По результатам этой части исследования была построена модель прогнозирования скрытого дефицита Mg, доступная для использования в практике как амбулаторного, так и стационарного звена. Оценивали особенности морфофункциональных показателей сердца, уровни NT-proBNP, показатели СМАД, толерантность к физическим нагрузкам по результатам теста ШМХ, качество жизни по данным MLHFQ (Kularatna S., 2020) и клинический статус по данным шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) пациентов с ХСН в модификации Мареева (Терещенко С.Н. и соавт., 2020).

II этап имел дизайн проспективного рандомизированного открытого исследования. При помощи рандомизации внутри групп женщин, имеющих и не имеющих дефицит Mg, было выделено 4 подгруппы. При этом представители групп 1a и 1b имели дефицит Mg, а у – 2a и 2b дефицит макронутриента отсутствовал.

Результаты общеклинических и биохимических показателей, таких как количество эритроцитов, уровень гемоглобина, креатинина сыворотки крови, билирубина и общего белка, активность АСТ и АЛТ, а также значения протеинурии и результаты микроскопии осадка мочи находились в референтных пределах, статистически значимых различий между показателями групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Всем женщинам с ЭГ и СНсФВ в соответствии с клиническими протоколами (Терещенко С.Н. и соавт., 2020; Ponikowski P. et al., 2016; Williams V. et al., 2018) было рекомендовано изменение образа жизни и диеты, что включало в себя динамические физические нагрузки не менее 150 мин. в неделю и использование средиземноморской диеты с потреблением соли не более 5 г в сутки. Все пациенты групп 1a и 2a (70 человек) принимали торасемид пролонгированного высвобождения в дозе 5 мг в сутки утром, остальные получали в качестве диуретика индапамид в дозе 2,5 в сутки. 100 % женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ (140 человек) получали комбинированную антигипертензивную терапию, в качестве второго компонента свободной комбинации был выбран иАПФ периндоприла эрбумин в вариативной дозе (4 или 8 мг). Коррекцию дозы проводили через 1,

2 и 3 мес. Различий ($p > 0,05$) между частотой встречаемости доз 4 мг и 8 мг периндоприла в подгруппах не выявлено.

Через 1 месяц от начала терапии исследовали концентрации Ca, Mg, K и Na как в сыворотке, так и в суточной моче. Также ежемесячно в течение 3 месяцев проводили сбор жалоб и клинический осмотр пациентов с определением офисного АД с целью уточнения эффективности антигипертензивной терапии и безопасности свободных комбинаций периндоприла эрбумина с торасемидом или индапамидом.

Через 3 месяца для уточнения приверженности к лечению применяли опросник MMAS-8, а с целью уточнения эффективности терапии – повторяли СМАД. В промежутке с 4-го до 6-го месяца из исследования по разным причинам выбыли 10 пациентов: 3 (20%) – в связи с острыми сердечно-сосудистыми событиями, 5 (50%) – из-за отказа от дальнейшего участия в исследовании, у 2 – впервые возникла фибрилляция предсердий. Межгрупповых различий по причинам выхода из исследования не было выявлено ($p > 0,05$), а окончательное количество пациентов составило 34, 32, 32 и 32 пациента соответственно для подгрупп 1a, 1b, 2a и 2b.

Через 6 месяцев от начала терапии повторно выполняли ЭхоКГ, оценивали эластичность сосудистой стенки, уровень NT-proBNP, толерантность к физическим нагрузкам по данным ШМХ, клинический статус по результатам ШОКС и качество жизни пациентов с использованием MLHFQ.

Посредством совместного проведения ЭхоКГ и оценки жесткости артериальной стенки рассчитывали параметры желудочково-артериального сопряжения (Дикур О.Н. и соавт., 2014).

Для оценки дефицита Mg использовали MgRT с пероральной нагрузкой (Кондаков А.В. и соавт., 2012). Все пациенты получали нагрузочную дозу – 4,1144 ммоль (100 мг) Mg в виде его цитратной соли. Степень задержки Mg определяли по формуле:

$$\text{Задержка Mg} = (\text{Mg2} - \text{Mg1}) / 4,1144, \text{ где}$$

Mg1 и Mg2 – суточная экскреция Mg (ммоль/сут.) до и после нагрузки соответственно; 4,1144 – нагрузочная доза Mg.

Скрытый дефицит Mg устанавливали при показателе задержки Mg менее 0,5.

Для оценки обмена Ca использовали CaТТ (Коломиец В.В. и соавт., 1998). В виде нагрузочной дозы применялся лактат Ca в дозе 0,25 ммоль/кг. После этого проводили забор крови через 120 и 240 мин. Определяли скорость снижения кальциемии (ССК) по формуле:

$$\text{ССК} = (\text{Ca3} - \text{Ca2}) / 0,12, \text{ мкмоль} / \text{л} / \text{мин}$$

и полноту восстановления исходной кальциемии (ПВИК):

$$\text{ПВИК} = (\text{Ca2} - \text{Ca3}) / (\text{Ca2} - \text{Ca1}) \times 100 \%, \text{ где}$$

Ca1 – сывороточная концентрация общего или ионизированного Ca до нагрузки; Ca2, Ca3 – концентрация электролитов на 120 и 240 мин после проведения пероральной нагрузки соответственно.

Для оценки обмена Mg использовали MgТТ (Бобров В.А. и соавт., 2004) по аналогичной с CaТТ методике.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc. Данные представляли в виде среднеарифметического и среднеквадратичного отклонения или 95% доверительный интервал (95% CI) при нормальном распределении, в обратном случае – указывали медиану и межквартильный размах.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением критериев Колмогорова-Смирнова и квантильных диаграмм с анализом величины асимметрии и эксцесса, t-критерия Стьюдента, одновыборочного дисперсионного анализа, критериев Шеффе, Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Ходжеса-Лемана, Коновера, Уилкоксона, Фишера, Хи-квадрата Пирсона, Мак-Немара. Также использовали метод множественной логистической регрессии с бинарным исходом и коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена.

Для оценки достоверности результатов использовали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg чаще (15 % против 4 %; $p=0,047$) отмечалось в анамнезе наличие двух и более беременностей. Также пациенты группы дефицита Mg чаще (39 % против 29 %; $p=0,042$) употребляли более 6 ч.л. сахарного песка в день. Такой же вектор отличия был выявлен для фактора избыточного употребления поваренной соли (60 % против 41 %; $p=0,015$). В свою очередь, включение в диету продуктов, богатых Mg, таких как зеленолистные растения и бобовые в объеме 400 г/сут не реже 2 раз в неделю, значительно чаще (25 % против 7 %; $p=0,002$) регистрировалось в группе сравнения. Напротив, женщины, не имеющие дефицита Mg, реже (7 % против 22 %; $p=0,017$) самостоятельно использовали тиазидные, тиазидоподобные или петлевые диуретики при сравнении с основной группой.

Женщины постменопаузального возраста с дефицитом Mg чаще предъявляли жалобы на судороги в икроножных мышцах (38 % против 21 %; $p=0,040$) и имели анамнез хронической констипации (22 % против 9 %; $p=0,037$).

При построении модели логистической регрессии по данным сбора жалоб и анамнеза пациентов было установлено, что такие факторы, как приём диуретиков более 2 раз в неделю, наличие в анамнезе 2 и более беременностей, избыточное потребление сахара и наличие судорог у женщин с ЭГ и СНсФВ, являются независимыми предикторами наличия дефицита Mg. В частности, приём диуретиков увеличивает ($p < 0,05$) данный риск в 7,41 раза (OR 7,41 (95% CI: 1,97 – 27,82)), а женщины, в анамнезе которых было 2 и более беременностей имеют более высокую (OR 8,21 (95% CI: 1,26-32,41))

вероятность наличия дефицита элемента. Избыточное потребление сахара и наличие судорог в икроножных мышцах ассоциировано с увеличением ($p < 0,05$) шанса выявления дефицита Mg в 3,5 (OR 3,50 (95% CI: 1,22-9,98)) и 5,05 (OR 5,05 (95% CI: 1,86-13,70)) раз. В то же время, ограничение в пищевом рационе соли и употребление достаточного количества продуктов, содержащих Mg, уменьшают риск ($p < 0,05$) на 81 % (OR 0,19 (95% CI: 0,07-0,51)) и 90 % (OR 0,10 (95% CI: 0,03-0,45)) соответственно. Данные, полученные при регрессионном моделировании, описывают 40 % выборки ($R^2=0,401$). Результаты теста Хосмера-Лемешева ($\chi^2=3,4$; $p=0,757$) и построения ROC-кривой (AUC=0,813; 95% CI: 0,739 – 0,874; $p < 0,001$) указывают на хорошее качество построенной модели, где

$$Z=2,002 \times A - 2,286 \times B + 2,538 \times C + 1,252 \times D - 1,536 \times E + 1,620 \times F - 0,061205,$$

где А – применение диуретиков более 2 р./неделю; В – употребление зеленолистных растений и бобовых 400 г/сут. 2-3 р./неделю и более; С – наличие 2-х и более родов в анамнезе; D – употребление более 6 ч.л. сахара в сутки; E – отсутствие избыточного употребления соли; F – наличие судорог в икроножных мышцах.

У женщин с ЭГ, СНсФВ при наличии дефицита Mg степень выведения нагрузочной дозы элемента (0,16 [0,04; 0,31]) была на 0,50 (95% CI: 0,45 – 0,55) ниже ($p < 0,001$) соответствующего показателя в контрольной группе (0,66 [0,59; 0,74]), что связано с большим значением ($6,56 \pm 0,67$ против $4,27 \pm 1,12$ ммоль/л) его суточной экскреции после нагрузки в контрольной группе.

Снижение сывороточной концентрации макронутриента ниже референтных пределов не отмечалось. Применение 100 мг цитрата Mg привело к увеличению ($p < 0,0001$) концентрации Mg в сыворотке крови в течение 120 минут на 0,41 (95% CI: 0,38 – 0,43) ммоль/л и 0,42 (95% CI: 0,40 – 0,44) ммоль/л до $1,24 \pm 0,14$ ммоль/л и $1,27 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно для группы дефицита Mg и контрольной, а различия темпов прироста, как и достигнутых показателей, были статистически недостоверными ($p > 0,05$). На фоне элиминации элемента в промежуток с 120 по 240 мин. теста, его сывороточные концентрации снизились ($p < 0,001$) на 0,30 (95% CI: 0,28 – 0,32) ммоль/л и 0,39 (95% CI: 0,38 – 0,41) ммоль/л соответственно для основной и контрольной группы. При этом, на фоне отсутствия дефицита Mg величина снижения его сывороточной концентрации у женщин постменопаузального возраста была более выраженной ($p < 0,001$), а на 240-ой минуте теста в группе дефицита макронутриента отмечалась более высокая ($0,94 \pm 0,14$ ммоль/л против $0,87 \pm 0,13$ ммоль/л; $p = 0,003$) его концентрация по сравнению с группой контроля.

Скорость снижения нагрузочной магнемии (ССМ) в группе пациентов с дефицитом Mg составила 2,49 [2,20; 2,92] мкмоль/л/мин и была значительно ниже (на 0,80 (95% CI: 0,63 – 0,96) мкмоль/л/мин; $p < 0,001$) при сравнении с контролем. Полнота восстановления исходной магнемии (ПВИМ) на фоне дефицита Mg была на 21,6% (95% CI: 13,1 – 29,9) ниже ($p < 0,001$) значения,

полученного у женщин постменопаузального возраста без дефицита макронутриента (98,9% [77,0; 113,2]). К тому же, частота достижения исходных показателей сывороточной концентрации Mg при ПВИМ $\geq 100\%$ была значительно выше ($p < 0,0001$) в группе пациентов без дефицита макронутриента (32 пациента; 47%) по сравнению с основной группой (10 пациентов; 14%).

При построении кривых ROC для уточнения качества моделей ССМ и ПВИМ в диагностике скрытого дефицита Mg, было выявлено хорошее и очень хорошее их качество. Для ССМ AUC составила 0,878 (95% CI: 0,812 – 0,927), а для ПВИМ – 0,743 (95% CI: 0,663 – 0,813). В случае построения модели для ССМ, при связанном критерии менее 2,96 мкмоль/л/мин, чувствительность и специфичность составили соответственно 79,17% и 83,82%. Модель, построенная для ПВИМ, показала более низкие ($p < 0,001$) показатели чувствительности и специфичности, которые составили 69,44% и 69,14%. Сравнение ROC кривых, построенных для ССМ и ПВИМ, продемонстрировало большие ($p = 0,0002$) показатели AUC в случае ССМ, а их разница составила 0,134 (95% CI: 0,064 – 0,205).

Толерантность к физическим нагрузкам по данным расстояния, пройденного при проведении ШМХ, была равноценной ($p > 0,05$) вне зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg. На фоне проведения пробы было выявлено ($p < 0,001$) повышение ЧСС с 78 [71; 88] уд/мин и 83 [71; 92] уд/мин до 95 [87; 107] уд/мин и 100 [87; 112] уд/мин соответственно для групп с и без дефицита Mg, хотя различия до и после нагрузки не различались между группами ($p > 0,05$).

Снижение качества жизни, рассчитанное по данным теста MLHFQ, проведенного на фоне отсутствия терапии, показали умеренные значения по шкале от 0 до максимальных 105 баллов. Женщины постменопаузального возраста с СНсФВ в группе дефицита Mg набрали 35,9 (95% CI: 34,0 – 37,9) баллов, а в группе сравнения – 32,1 (95% CI: 30,1 – 34,1) балла. Несмотря на отсутствие разницы между толерантностью к физическим нагрузкам между группами, качество жизни, оцененное по результатам опросника, было ниже (на 3,9 (95% CI: 1,1 – 6,7) баллов, $p = 0,007$) в группе дефицита макронутриента. Причем, женщины с дефицитом Mg чаще ($p < 0,05$) выбирали более высокие баллы при ответе на вопросы 13, 19 и 20.

Значимых межгрупповых различий базальной концентрации общего Ca выявлено не было ($p = 0,330$). В то же время, по данным CaTT в группе дефицита Mg была установлена более высокая (на 0,11 (95% CI: 0,04 – 0,18) ммоль/л; $p = 0,002$) концентрация Ca на 240 минуте теста, что свидетельствует о нарушении его элиминации. Величина снижения концентрации Ca в первой группе составила 0,25 (95% CI: 0,22 - 0,29) ммоль/л, что было значимо (на 0,17 (95% CI: 0,15 – 0,18) ммоль/л; $p < 0,0001$) ниже показателя 2 группы (0,42 (95% CI: 0,40 – 0,43) ммоль/л).

У пациентов с СНсФВ и ЭГ на фоне дефицита Mg ССК составила 2,12 [1,81; 2,43] и была на 1,38 (95% CI: 1,28 – 1,49) мкмоль/л/мин ниже ($p < 0,01$), чем в контрольной группе. Исходя из этого, ПВИК была выше ($p < 0,001$) на

22,7% (95% CI: 18,2 – 27,5) в группе без дефицита Mg, что составило $83,0 \pm 13,3\%$. Кроме этого, проведенными исследованиями установлено, что женщины с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg имели более низкие, чем в группе сравнения, показатели МПК ($0,990 \pm 0,159$ г/см² против $1,046 \pm 0,193$ г/см²; $p=0,041$) поясничных позвонков L1-L4. Среди женщин с дефицитом Mg нормальное состояние костной ткани регистрировалось реже (45,8% против 54,2%; $p=0,018$). К тому же, нормальный уровень 25(OH)D при дефиците Mg также регистрировался реже (2,8% против 13,2%; $p=0,028$), чем в группе контроля.

В то же время, было установлено, что уровень OPG в группе дефицита Mg составил $85,2$ [69,1; 103,1] пг/мл и был выше ($p=0,035$), чем в контрольной ($79,9$ [63,4; 92,7] пг/мл). Такой же вектор отличия ($p<0,0001$) показали значения сывороточной концентрации sRANKL и составили $3,98$ [2,70; 5,45] пг/мл и $2,85$ [1,95; 3,82] пг/мл соответственно для групп с и без дефицита Mg. Не смотря на более высокие ($p<0,05$) уровни обоих цитокинов в сыворотке крови, пациенты с дефицитом Mg демонстрировали соотношение OPG/sRANKL на уровне $22,59$ [15,34; 33,71] против более высокого ($p=0,028$) показателя – $26,01$ [19,42; 41,19] в группе женщин, которые не имели дефицита элемента.

При анализе показателей СМАД выявлено, что для пациентов с дефицитом Mg на фоне СНсФВ, обусловленной ЭГ, был характерен более высокий ($p<0,001$) уровень среднего ПАД, составивший $63,5 \pm 6,9$ мм рт.ст., что на $3,7$ (95% CI: 1,5–6,0) выше показателя группы сравнения. Причем значения ПАД выше 60 мм рт.ст. встречались чаще (85% против 44%; $p<0,001$) в группе дефицита Mg.

Большинство пациентов имели ЭГ 2 степени, что проявилось тенденцией к стремлению индекса времени к 100%. В то же время, для пациентов с дефицитом Mg были характерны более высокие ($p<0,05$) уровни индекса площади ($21,2$ [19,5; 25,1] против $19,5$ [16,5; 23,9] мм рт.ст. в контроле; $p=0,007$) и скорости утреннего подъема САД ($12,5$ [9,4; 13,7] против $9,5$ [8,1; 10,9] мм рт.ст./ч в контроле; $p<0,0001$). Также в группе дефицита Mg отмечена большая ($p=0,001$) величина вариабельности САД, которая составила $16,9$ [13,3; 20,69] мм рт.ст. по сравнению с $12,9$ [11,7; 17,42] мм рт.ст. в группе сравнения. У женщин с недостатком макронутриента чаще выявлялись фенотипы Non-Dipper (43,1% против 25,0%; $p=0,032$) и Night-Reaker (13,2% против 2,9%; $p=0,032$). В то же время, пациенты 2 группы сравнительно чаще (70,6% против 43,1%; $p=0,001$) имели профиль Dipper.

В группе с дефицитом Mg PWV составила $11,92$ [10,06; 14,47] м/с и была на $1,44$ (95% CI: 0,47–2,61) м/с выше ($p=0,005$) по сравнению с группой контроля. Также дефицит Mg был ассоциирован с более высокими показателями Aix75 ($31,6 \pm 10,1\%$ против $27,8 \pm 10,4\%$; $p=0,030$). Оценка центрального АД в аорте показала достоверно более высокие значения центрального ПАД ($70,2 \pm 13,3$ мм рт.ст. против $63,5 \pm 12,5$ мм рт.ст.; $p=0,003$).

Была выявлена положительная связь ($p=0,544$, $p<0,0001$) между возрастом пациентов и PWV. С последним показателем положительно

коррелировала длительность ЭГ ($\rho=0,398$, $p=0,0013$). У пациентов с ЭГ, осложненной СНсФВ, и имеющих дефицит Mg, между ССК и артериальной жесткостью выявлена отрицательная связь ($p < 0,0001$) с коэффициентом $\rho=-0,610$. Также отрицательная корреляционная связь ($r=-0,239$, $p=0,021$) у пациентов с дефицитом Mg была отмечена между показателями ПВИК и PWV. Стоит отметить, что при множественных внутригрупповых сравнениях, выявлена значимая ($p=0,037$) слабой силы отрицательная связь ($\rho=-0,234$) между ССК и длительностью ЭГ.

Показатели NT-proBNP, одного из основных диагностических критериев ХСН, составили 378,9 [306,6; 494,2] пг/мл и 421,0 [342,5; 483,2] пг/мл соответственно для основной и контрольной групп, различия между уровнями были недостоверными ($p=0,201$). Значимым для диагностики СНсФВ является значение индекса объёма левого предсердия (ИОЛП). Хотя величина данного показателя не различалась ($p=0,132$) между группами, частота регистрации значений ИОЛП более 34 мл/м² была выше (59,8% против 39,7%; $p=0,018$) в группе пациентов, продемонстрировавших дефицит Mg по данным теста с задержкой элемента, по сравнению с контрольной.

$E_{септ}$ у женщин с дефицитом Mg составила 4,4 [3,6; 5,1] см/с и была на 0,36 (95% CI: 0,01 – 0,72) см/с ниже ($p=0,040$) при сравнении с группой контроля. Стоит отметить, что рассчитанное соотношение E/E_m было значительно (на 1,74 (95% CI: 0,71 – 2,81); $p=0,001$) выше при наличии у обследуемых дефицита Mg. Тоже направление различий было отмечено (0,91 [0,63; 1,52] против 0,77 [0,67; 1,15]; $p=0,038$) относительно отношения E/A .

В обеих группах наиболее часто (58,3 % и 78,0 % соответственно для групп с и без дефицита Mg; $p=0,019$) регистрировалось снижение $E/A < 1,0$, что соответствует нарушению релаксации или 1 типу диастолической дисфункции. Псевдонормальный тип дисфункции регистрировался в 38,8% в группе дефицита макронутриента, что было значительно чаще ($p=0,005$), чем в группе контроля (20,6%).

Показатель E_a , отражающий артериальную часть взаимодействия, в условиях дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ХСН и ЭГ составил 2,62 [2,39; 3,02] мм рт.ст.×м²/мл и был на 0,20 (95% CI: 0,04 – 0,36) мм рт.ст.×м²/мл ниже ($p=0,018$) величины, рассчитанной для контрольной группы. Соотношение E_a/E_{es} у женщин без дефицита Mg было выше ($p=0,004$) на 0,09 (95% CI: 0,03 – 0,15) и составило 0,62 [0,56; 0,78] по сравнению с 0,57 [0,46; 0,69], рассчитанным для группы дефицита макронутриента.

Прирост суточного объёма мочи без деления на подгруппы составил 561 (95% CI: 556 - 571) мл ($p < 0,0001$), при этом межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$). На фоне применения торасемида, в отличие от индапамида, не было выявлено ($p > 0,05$) прироста суточной экскреции K. Также на фоне применения петлевого диуретика отсутствовал ($p > 0,05$) прирост экскреции Mg на фоне его дефицита, а индапамид не приводил ($p > 0,05$) к увеличению потерь Ca.

Приём торасемида привел к уменьшению ($p < 0,0001$) соотношения Mg / Na как в группе дефицита Mg , так и при его отсутствии, на 0,53 % (95% CI: 0,38 – 0,69) и 0,60 % (95% CI: 0,38 – 0,81). Напротив, применение индапамида увеличило Mg/Na на 0,32% (95% CI: 0,12 – 0,50) при $p = 0,002$ и 0,46% (0,39 – 0,54) при $p < 0,0001$ соответственно для групп с дефицитом и без дефицита макронутриента. Женщины постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg на фоне применения индапамида демонстрировали наименьшее соотношение потерь Ca и Na при сравнении с пациентами, которые принимали торасемид и имели дефицит Mg ($p < 0,001$) и теми, кто не имел дефицита и получал петлевой диуретик ($p < 0,05$). На фоне применения торасемида соотношение суточных потерь Mg к Ca снизилось ($p < 0,0001$) на 0,10 (95% CI: 0,07 – 0,15) в условиях дефицита Mg по данным теста с ретенцией макронутриента.

Чаще всего в группах встречалась умеренная приверженность к терапии и составляла от 47% до 68% всех случаев. Частота выявления хорошей и низкой приверженности к лечению были сравнимы ($p > 0,05$) во всех группах и составили от 14,7 % до 26,5 % и от 17,7 % до 26,5 %. В то же время частота вариантов приверженности к лечению не зависела ($p = 0,833$) ни от терапевтической опции, ни от состояния обмена Mg в начале лечения.

Комбинированная антигипертензивная терапия приводила к снижению ($p < 0,0001$) как САД, так и диастолического АД (ДАД) во всех группах. На фоне дефицита Mg отмечалось более выраженное ($p < 0,01$) снижение САД и ПАД на фоне применения торасемида при сравнении с подгруппой индапамида. Так, использование петлевого диуретика сопровождалось уменьшением показателей САД в течение первого месяца на 23,5 (95% CI: 22,5 – 25) мм рт.ст. против 17,5 (95% CI: 16,5 – 18) мм рт.ст. ($p < 0,05$) в группе женщин, получавших тиазидоподобный диуретик. Снижение ПАД у женщин с дефицитом Mg составило 9 (95% CI: 7,5 - 10) мм рт.ст. при применении индапамида и было ниже ($p < 0,001$) по сравнению с динамикой (15 (95% CI: 13 – 17) мм рт.ст.) на фоне приёма торасемида. При условии наличия недостатка макронутриента достижение параметров САД менее 140 мм рт.ст. и ДАД менее 90 мм рт.ст. чаще отмечалось (80,5% против 61,1%; $p < 0,01$) в подгруппе женщин, получавших торасемид.

По данным СМАД было выявлено, что снижение среднесуточного САД и ПАД было большим (на 7,3 (95% CI: 5,7 – 8,84) мм рт.ст.; $p < 0,01$ и на 9,8 (95% CI: 7,4 – 10,3) мм рт.ст. соответственно) на фоне применения торасемида по сравнению с подгруппой индапамида у женщин с дефицитом Mg . В отсутствие недостатка макронутриента различия в зависимости от применяемой опции выявлены не были ($p > 0,05$). Также применение петлевого диуретика у женщин с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита Mg приводило к более выраженному ($p < 0,05$) снижению индексов времени, площади и скорости утреннего подъема САД.

По данным теста с ШМХ, во всех подгруппах отмечалось равнозначное увеличение ($p < 0,001$) проходимой дистанции. В то же время, в условиях дефицита Mg приём торасемида, но не индапамида, приводил к редукции

($p < 0,001$) постнагрузочной ЧСС на 5,0 (95% CI: 1,9 – 9,0) уд/мин. Анализ качества жизни в динамике показал, что величина снижения количества баллов MLHFQ была более значимой ($p < 0,005$) в группе женщин, получающих торасемид (7,7 (95% CI: 7,1 – 8,3) баллов) по сравнению с индапамидом (3,1 (95% CI: 2,6 – 3,6) балла) на фоне недостатка макронутриента.

Оценка показателей жесткости артерий через 6 мес. от инициации терапии показала, что на фоне применения петлевого диуретика торасемида у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита Mg отмечалось более значимое снижение PWV (-2,1 [-1,6...-2,8] м/с против -1,7 [-1,2...-2,2] м/с; $p < 0,05$), центральных САД (-39 [-37...-43] мм рт.ст. против -29 [-25...-33] мм рт.ст.; $p < 0,001$) и ПАД (-22 [-19...-26] мм рт.ст. против -13 [-11...-14] мм рт.ст.; $p < 0,001$) по сравнению с эффектом индапамида.

Снижение концентрации NT-proBNP при приеме торасемида отмечалось как у женщин с дефицитом Mg (на 57,7 (95% CI: 11,2 – 102,8) пг/мл; $p = 0,020$), так и без недостатка макронутриента (на 102,4 (95% CI: 38,1 – 162,3) пг/мл; $p = 0,004$). В то же время, редукция данного показателя на фоне применения индапамида была отмечена только при условии отсутствия недостатка макронутриента (на 89,8 (95% CI: 18,1 – 131,7) пг/мл; $p = 0,01$). По данным ЭхоКГ, проведенного в динамике лечения, была отмечена равнозначная ($p > 0,05$) редукция ($p < 0,01$) значений индекса массы миокарда ЛЖ. В то же время, при дефиците Mg использование торасемида, но не индапамида, привело к снижению ИОЛП (на 1,12 (95% CI: 0,47 – 1,61) мл/м²; $p = 0,004$), E/Em (на 1,15 (95% CI: 0,37 – 1,90); $p = 0,003$) и увеличению Em (на 0,27 (95% CI: 0,11 – 0,42) см/с; $p = 0,004$). Также было отмечено более выраженное ($p < 0,05$) снижение желудочкового компонента желудочково-артериального сопряжения, которое составило 1,21 [1,04; 1,44] мм рт.ст.×м²/мл.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – в когорте женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита Mg выявлены особенности морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы и оптимизированы методы профилактики прогрессирования СНсФВ на фоне ЭГ путем дифференцированного выбора диуретика.

1. Независимыми предикторами выявления дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с СНсФВ и ЭГ являются: применение диуретиков более 2 раз в неделю, наличие двух и более беременностей в анамнезе, потребление более 6 ч.л. сахарного песка в сутки и наличие судорог икроножных мышц. В то же время, отсутствие избыточного потребления соли и потребление более 400 г зеленолистных растений и бобовых 2-3 раза в неделю обладает независимым протективным действием. На основании полученных данных построена модель прогнозирования вероятности наличия дефицита Mg с чувствительностью 64,2% и специфичностью 91,2%.

2. На фоне дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ наблюдается более медленная элиминация нагрузочной магниемии, что сопровождается более низкими ССМ и ПВИМ. При этом, значения ССМ $\leq 2,95$ мкмоль/л/мин обладает чувствительностью 79,2% при специфичности 83,8% относительно выявления дефицита Mg.

3. Наличие дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ сопряжено со снижением скорости элиминации нагрузочного Ca, что проявляется более низкими ССК и ПВИК. Также пациенты в группе дефицита элемента характеризуются более низкой МПК позвонков L1-L4, менее частой встречаемостью нормального уровня 25(OH)D и более высокими показателями OPG и sRANKL. В то же время, при дефиците Mg установлено более низкое значение отношения OPG/sRANKL, что свидетельствует о повышении активности остеокластогенеза к остеобластогенезу по сравнению с пациентами, которые не имеют недостатка элемента.

4. Женщины постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg имеют более низкое качество жизни при сравнимой толерантности к физическим нагрузкам. Суточная динамика АД у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита Mg при сравнимых среднесуточных показателях САД и ДАД характеризуется более высоким уровнем среднего ПАД, более высокой вариабельностью САД. К тому же, при наличии дефицита элемента чаще выявляются профили АД Non-Dipper, Night-Peaker и реже – Dipper. В данной когорте выявляются более высокие показатели PWV, AIX75 и центрального ПАД. Более выраженные изменения диастолической функции ЛЖ, проявляющиеся более высокой частотой выявления значений ИОЛП более 34 мл/м² и более низкими показателями E_{sept} при более высоких значениях соотношения E/E_m и E/A, характерны для группы женщин с дефицитом Mg. При наличии дефицита элемента у женщин с ЭГ и СНсФВ чаще регистрируется псевдонормальный тип, и реже – нарушение релаксации ЛЖ. Женщины с недостатком макронутриента демонстрируют более низкие показатели артериального компонента желудочково-артериального сопряжения и, как следствие, более низкие значения E_a/E_{es}.

5. Применение торасемида, в отличие от индапамида, на фоне дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ сопровождается K- и Mg-сберегающими эффектами, не приводя к дополнительному увеличению их экскреции, а также ассоциировано со значительным снижением соотношения экскреции Mg/Ca. Использование тиазидоподобного диуретика приводит к значимому увеличению экскреции Mg, K и увеличению соотношения Mg/Ca вследствие его Ca-сберегающего эффекта. Применение индапамида в течение 1 месяца сопровождается значимым снижением сывороточной концентрации Mg при изначальном его дефиците.

6. Использование свободных комбинаций торасемида или индапамида с периндоприла эрбумином сопровождается в большинстве случаев хорошей или средней приверженностью к лечению. При наличии дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ комбинация

торасемида с периндоприлом вызывает более выраженное снижение САД и ПАД по сравнению с группой пациентов, получающих индапамид в составе комбинации. Пациенты с недостатком элемента на фоне приема индапамида реже достигают целевое АД. К тому же, выявляется более выраженное снижение среднесуточного САД, ПАД, индекса времени и площади САД, а также скорости его утреннего подъема на фоне терапии торасемидом у пациентов с дефицитом Mg при сравнении с группой, получающей индапамид. Использование торасемида, но не индапамида, приводит к редукции постнагрузочной ЧСС у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg. К тому же, пациенты с недостатком макронутриента, получающие индапамид в комбинации с периндоприлом, демонстрируют менее выраженное улучшение качества жизни при сравнении с группой, принимающей петлевой диуретик. На фоне применения торасемида при изначальном наличии дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ отмечается более выраженное снижение PWV, а также центрального САД и ПАД. В отличие от женщин, получающих индапамид на фоне дефицита Mg, пациенты, использующие торасемид, демонстрируют значимое снижение NT-proBNP, частоты выявления значений ИОЛП > 34 мл/м², а также снижение соотношения E/E_m за счет увеличения E_m. Использование торасемида при сравнении с индапамидом у женщин с дефицитом Mg ассоциировано с большей редукцией желудочкового компонента желудочково-артериального сопряжения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ рекомендовано применять разработанную на основании клинко-анамнестических данных модель прогнозирования вероятности дефицита Mg. При этом, предикторами, увеличивающими вероятность наличия дефицита Mg, можно считать: факт применения диуретиков более 2 раз в неделю, наличие двух и более беременностей в анамнезе, потребление более 6 ч.л. сахарного песка в сутки, наличие судорог в икроножных мышцах, избыточное потребления соли, а также отсутствие в рационе питания более 400 г зеленолистных растений и бобовых 2-3 раза в неделю.

2. При невозможности использования MgRT, альтернативой может быть MgTT, при этом критерием дефицита Mg следует считать значения ССМ $\leq 2,95$ мкмоль/л/мин.

3. Наличие дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ следует расценивать как значимый фактор ухудшения контроля АД, диастолической функции ЛЖ, эластичности артериальной стенки и качества жизни.

4. Для улучшения контроля АД, качества жизни, диастолической функции и эластичности артериальной стенки, а также для замедления потерь Mg, женщинам постменопаузального возраста с дефицитом Mg, ЭГ и СНсФВ, сопровождающейся умеренным отеком, рекомендовано

использовать торасемид пролонгированного высвобождения в комплексной терапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Коломиец, В.В. Антигипертензивный эффект торасемида у больных эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / В.В. Коломиец, Д.Э. Майлян // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2014. – Вып. 18, Т.1. – С. 96-104 *(Диссертант самостійно проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, обобщил результати статистического дослідження)*.
2. Влияние торасемида на экскрецию натрия и калия у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / В.В. Коломиец, Л.А. Третьяк, Д.Э. Майлян, Н.В. Ванханен, В.В. Красеха-Денисова // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2014. – Вып. 18, Т.4. – С. 18-25. *(Диссертант самостійно проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, підготував текст)*.
3. Влияние оптимизации почечной экскреции кальция и магния на антигипертензивные и кардиопротективные свойства диуретиков / В.В. Коломиец, Д.Э. Майлян, Л.А. Третьяк, А.С. Панчишко, В.В. Красеха-Денисова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – Вып.30, №10 (207). – С.63-68. *(Диссертант самостійно проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, обобщил результати статистического дослідження)*.
4. Майлян, Д.Э. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №6 (146). – С.167-172. *(Диссертант самостійно проаналізував літературу, написав текст)*.
5. Майлян, Д.Э. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №24 (9). – С.78-85. *(Диссертант самостійно проаналізував літературу, написав текст)*.
6. Майлян, Д.Э. Состояние обмена кальция, показатели суточного мониторирования артериального давления и артериальной жесткости на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25 (12). – С.64-70. *(Диссертант самостійно проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, обобщил результати статистического дослідження, написав текст статті, сформулював висновки)*.
7. Плотность костной ткани и ее регуляция в зависимости от состояния обмена магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной

гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец, Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Н.И. Костецкая // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т.23, №4. – С.46-52. *(Диссертант самостоятельно проанализировал литературу, собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, сформулировал выводы).*

8. Влияние торасемида и индапамида на экскрецию магния, калия, кальция и натрия у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия дефицита магния / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец, Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т.24, №1. – С.33-40. *(Диссертант самостоятельно проанализировал литературу, собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, сформулировал выводы).*

9. Факторы риска и клинические проявления дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец, Н.А. Резниченко, В.В. Мишин // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т.44, №2. – С.162-173. *(Диссертант самостоятельно проанализировал литературу, собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, написал текст, сформулировал выводы).*

Публикации в других изданиях

10. Майлян, Д.Э. Изменение маркеров костного обмена у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец, Д.О. Гагарина // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. – №3 (33). – С.41-44. *(Диссертант самостоятельно проанализировал литературу, собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования).*

Публикации апробационного характера

11. Коломиец, В.В. Изменение соотношения почечной экскреции кальция и магния под влиянием торасемида и индапамида у больных эссенциальной гипертензией / В.В. Коломиец, Е.В. Боброва, Д.Э. Майлян // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки к практике». – Санкт-Петербург, 2013. – С.277-278. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

12. Майлян, Д.Е. Гіпотензивний ефект торасеміду у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та есенціальною артеріальною гіпертензією / Д.Е. Майлян, Д.О. Гагаріна, Ю.С. Тарєєва // Матеріали науково-практичної конференції с міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реальної клінічної практики». – Харків, 2015. – С.187. *(Диссертант самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку даних).*

13. Эффекты петлевых диуретиков у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, В.В.

Коломиец, Д.О. Гагарина, С.О. Черкащенко // Электронный сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и кардиологии». – Донецк, 2016. – С.23-29. *(Диссертант самостоятельно проанализировал литературу, собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

14. Влияние нарушения обмена кальция и магния на гипертрофию миокарда и функцию левого желудочка / В.В. Коломиец, Д.Э. Майлян, Т.В. Донскова, О.В. Губина // Сборник научно-практических работ «Вестник здравоохранения». – 2016. – Вып.1, ч.2. – С.252-256. *(Диссертант самостоятельно проанализировал литературу, собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования).*

15. Майлян, Д.Э. Канальцевая реабсорбция кальция: методы оценки / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец, Т.В. Донскова // Электронный сборник материалов 2ой международной научно-практической конференции «Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса». – Донецк, 2016. – С.66-70. *(Диссертант самостоятельно проанализировал литературу, собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

16. Майлян, Д.Э. Влияние долгосрочной терапии петлевыми диуретиками на электролитный обмен у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной эссенциальной гипертензией / Д.Э. Майлян // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т8, №6. – Тезисы VII Съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь, 2016г, г. Минск. – С.872. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования).*

17. Коломиец, В.В. Характеристика обмена магния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.В. Коломиец, Д.Э. Майлян // Сборник тезисов «Конгресс сердечная недостаточность 2016». – Москва, 2016. – С. 211. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

18. Майлян, Д.Э. Эффекты регулярных аэробных нагрузок у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец, А.И. Майлян // Материалы 4го международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2016. – С.53. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

19. Майлян, Д.Э. Изменение маркеров костного обмена у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, Д.О. Гагарина // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 2016. – С. 481-482. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, сформулировал выводы).*

20. Майлян, Д.Э. Роль дисгомеостаза магния в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец, В.В.

Кузьменко // Электронный сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 24.03.2017. – С.152-156. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

21. Майлян, Д.Э. Роль дефицита магния в патогенезе атерогенеза, атеротромбоза и прогрессирования хронической сердечной недостаточности: современное состояние проблемы / Д.Э. Майлян, С.О. Черкащенко // Электронный сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии: на стыке специальностей». – Донецк, 24.11.2017. – С.79-88. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

22. Майлян, Д.Э. Влияние дисгемеостаза кальция и магния на морфофункциональные показатели левого желудочка / Д.Э. Майлян // Сборник тезисов всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург, 2017. – С.166.

23. Майлян, Д.Э. Витамин D в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у женщин постменопаузального возраста с эссенциальной гипертензией / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. - №3. – Сборник тезисов V юбилейного евразийского конгресса кардиологов. – С.53-54. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования).*

24. Майлян, Д.Э. Влияние орота магния в комбинированной терапии метаболического синдрома / Д.Э. Майлян, Д.О. Гагарина // Материалы V международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Москва, 2017. – С.50. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, написал текст).*

25. Майлян, Д.Э. Эффекты препаратов магния в комбинированной терапии пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Материалы российского национального конгресса кардиологов с международным участием «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 2017. – С.844. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, написал текст).*

26. Майлян, Д.Э. Эффекты торасемида и индапамида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, эссенциальной гипертензией и дефицитом кальция / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Материалы российского национального конгресса кардиологов с международным участием «Новые технологии – в практику здравоохранения». – Москва, 2018. – С.953. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

27. Майлян, Д.Э. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с эссенциальной

гипертензией и дисметаболизмом кальция и магния // Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Материалы российского национального конгресса кардиологов с международным участием «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». – Екатеринбург, 2019. – С.232. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

28. Майлян, Д.Э. Эффекты тораसेмида и индапамида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, эссенциальной гипертензией и дефицитом магния / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Сборник тезисов всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург, 2020. – С.170. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, написал текст).*

29. Майлян, Д.Э. Влияние дефицита магния на жесткость артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией / Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Кардиологический вестник. – специальный выпуск, 2020. – Тезисы ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше». – Москва, 2020. – С. 65. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, провел статистическую обработку данных).*

30. Майлян, Д.Э. Влияние дефицита магния на суточный профиль артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией // Д.Э. Майлян, В.В. Коломиец // Материалы российского национального конгресса кардиологов с международным участием «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». – Казань, 2020. – С.175. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования, написал текст).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИОЛП	индекс объема левого предсердия
ЛЖ	левый желудочек
МПК	минеральная плотность костной ткани
ПАД	пульсовое АД
ПВИК	полнота восстановления исходной кальциемии
ПВИМ	полнота восстановления исходной магниемии
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СНсФВ	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ССК	скорость снижения нагрузочной кальциемии
ССМ	скорость снижения нагрузочной магниемии
ФВ	фракция выброса

ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШМХ	6-минутная ходьба
ШОКС	шкала оценки клинического состояния
ЭГ	эссенциальная артериальная гипертензия
ЭхоКГ	Эхокардиография
Aix75	индекс аугментации, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд./мин
Ca	Кальций
CaTT	кальций-толерантный тест
K	Калий
Mg	Магний
MgRT	тест с ретенцией магния
MgTT	магний-толерантный тест
MLHFQ	Миннесотский опросник качества жизни пациентов с ХСН
MMAS-8	Morisky Medication Adherence Scale 8
Na	Натрий
NT-proBNP	N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида
OPG	Остеопротегерин
PWV	скорость пульсовой волны
sRANKL	растворимый лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-B