

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

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Коломиец Виктория Владимировна

доктор медицинских наук, доцент

Резниченко Наталья Анатольевна

Донецк – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у женщин постменопаузального возраста: эпидемиология, особенности патогенеза и лечения (обзор литературы).....	15
1.1 Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология, медико-социальная и экономическая значимость.....	15
1.2 Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).....	18
1.3 Патофизиология СНсФВ.....	19
1.4 Влияние дисгомеостаза обмена кальция на развитие и прогрессирование эссенциальной гипертензией (ЭГ) и СНсФВ.....	24
1.5 Влияние дисгомеостаза обмена магния на развитие и прогрессирование ЭГ и хронической сердечной недостаточности.....	34
1.6 Немедикаментозные и медикаментозные методы, применяемые при СНсФВ.....	40
ГЛАВА 2. Материалы и методы.....	48
2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования.....	48
2.2 Клинико-anamnestическое и инструментальное обследование.....	55
2.3 Лабораторные методы исследования.....	61
2.3 Статистические методы исследования	63
ГЛАВА 3. Основные клинико-anamnestические, лабораторные и инструментальные данные у пациентов с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита магния	66

3.1 Основные клинико-anamнестические данные женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом магния.....	66
3.2 Состояние обмена калия, магния, натрия у пациентов с ЭГ, СНсФВ и дефицитом магния.....	72
3.3 Толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ.....	76
3.4 Характеристика обмена кальция, костного обмена и минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом магния.....	82
3.5 Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления и жесткости артериальной стенки у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита магния.....	86
3.6 Особенности диастолической функции и желудочково-артериального сопряжения, и концентрации NT-proBNP у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита магния.....	91
ГЛАВА 4. Влияние индапамида и торасемида на экскрецию и сывороточную концентрацию кальция, магния, калия и натрия на фоне терапии периндоприлом у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ.....	96
ГЛАВА 5. Влияние торасемида и индапамида на клинические, лабораторные и инструментальные показатели у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита магния.....	105
5.1 Приверженность к приему торасемида и индапамида в свободной комбинации с периндоприлом у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ.....	105

5.2 Влияние комбинированной терапии периндоприлом с торасемидом или индапамидом на офисные цифры артериального давления у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита магния.....	107
5.3 Влияние комбинированной терапии периндоприла с торасемидом или индапамидом на показатели суточного мониторирования артериального давления у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита магния.....	114
5.4 Влияние индапамида и торасемида на толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита магния.....	123
5.5 Влияние индапамида и торасемида на показатели жесткости артериальной стенки у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита магния.....	129
5.6 Влияние индапамида и торасемида на уровень NT-proBNP, показатели диастолической функции и желудочково-артериальное сопряжение у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от дефицита магния.....	132
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	142
ВЫВОДЫ.....	163
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	166
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	167
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в странах Европы, 1-2 % населения развитых стран страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3; 84; 121; 133; 216], что совпадает с ее распространенностью в Соединенных Штатах Америки [68], причём доля пациентов неуклонно растет по мере старения, достигая показателя более 10% у лиц пожилого возраста. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у каждого шестого пациента, предъявляющего жалобы на одышку при физической нагрузке, диагностируется ХСН, в основном характеризуемая сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ). При этом риск возникновения данной патологии среди лиц старше 55 лет превышает 30% [121].

По данным исследования ЭПОХА-ХСН [59] частота встречаемости ХСН в Российской Федерации также высока и встречается у 7-10% всего взрослого населения. Обращает на себя внимания значительное увеличение (с 1998 по 2014 гг.) числа пациентов с ХСН практически в 2 раза (с 7,18 млн. до 14,92 млн.). Несмотря на значительный рост числа пациентов с тяжелой (III-IV функциональный класс (ФК)) ХСН, наиболее часто встречаемым остается II ФК по классификации New York Heart Association (NYHA), занимающий до 47-55% среди всех случаев заболевания [3; 58; 59]. К тому же, более 65% пациентов с ХСН в мире находятся в группе лиц старше 60-65 лет [58; 59; 121; 216]. Причем, соотношение женщин, страдающих данной патологией, к числу мужчин составляет 3 к 1 и увеличивается с возрастом.

По данным исследования Euro Heart Survey [166], включающего выборку из пациентов 14 стран Европы, в том числе России, у более 50 % отмечается СНсФВ. Подобные данные были получены в условиях исследования ЭПОХА-ХСН [59] и эпидемиологических исследований в США [68], что позволило идентифицировать данную проблему как одну из неинфекционных эпидемий XXI века.

Основным этиологическим фактором развития СНсФВ, идентифицируемой как ХСН с фракцией выброса (ФВ) более 50%, является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭГ) [2; 58; 121]. По данным ЭПОХА-ХСН [41], ЭГ являлась единственной или одной из причин развития данной патологии в 88 % случаев. При анализе данных было обнаружено, что предпосылками к развитию и прогрессированию ХСН являлась как неадекватная антигипертензивная терапия, так и низкая приверженность пациентов к лечению.

В инициации ЭГ и ХСН у женщин важное значение имеют периоды гормональной перестройки организма [66; 136; 196; 200]. Многими исследователями [69; 165; 232] показана взаимосвязь между развитием ЭГ и наступлением менопаузы. В перименопаузальном периоде дефицит эстрогенов способствует симпатикотонии и активации ренин-ангиотензиновой системы, уменьшению продукции оксида азота, нарушению эндотелиальной функции, повышению артериального давления (АД) [13]. В результате, более чем у 50 % женщин, находящихся в периоде половой инволюции, возникновение ЭГ совпадает с наступлением менопаузы либо состояние значительно ухудшается в этот период [180]. Для женщин в постменопаузе характерна не только большая частота возникновения ЭГ, но и более быстрое прогрессирование ХСН, связанное как с изменением морфофункциональных свойств ЛЖ, так и с его диастолической дисфункцией [66; 72; 95].

Изменения обмена электролитов, обусловленные как гормональными перестройками [142; 201; 208], гиповитаминозом витамина D [228] в пери- и постменопаузальный период, так кардио-ренальными взаимодействиями в условиях ХСН, играют важную роль в прогрессировании данной патологии. Нарушение обмена кальция (Ca), вызванного гормональной перестройкой, также играет важную роль в инициации ЭГ и ХСН за счет регуляции процессов сокращения-расслабления гладкой и поперечнополосатой мускулатуры и его участия в процессах коагуляционного гемостаза и передаче нервного импульса [79]. В то же время, депо данного элемента является достаточно объемным, что

позволяет компенсировать его внутриклеточную концентрацию. Напротив, один из регуляторов его внутриклеточного обмена – магний (Mg), имеет малый объем депо и, учитывая эпидемиологические данные, имеется в дефиците у большинства жителей планеты [131]. К тому же, полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе дефицита Mg как в костный обмен [1], 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 [60; 122], а для улучшения качества жизни и уменьшения количества госпитализаций активно используются такие группы препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы и блокаторы минералокортикоидных рецепторов. В качестве симптоматической терапии, с целью коррекции ретенции натрия (Na) и, как следствие – купирование отечного синдрома, широко используются диуретики [6], в основном петлевые, тиазидные или тиазидоподобные. Известно, что данные препараты приводят к изменению реабсорбции не только Na, но и других электролитов. Нередко при выборе данных препаратов не учитывается их влияние на изменение соотношения экскреции Ca и Mg, являющееся решающим фактором в модуляции их гомеостаза.

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество исследований, ставящих целью исследовать влияние Ca и Mg на развитие и прогрессирование ЭГ и ХСН, они в основном направлены на группу пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК [148; 149; 155; 212] и оценку исключительно потерь данных макронутриентов почками и степени их потребления с пищей [80; 92; 93; 108; 110; 159; 189]. В то же время, оценка обмена данных макронутриентов, в том числе определение дефицита Mg по результатам теста ретенции Mg [120; 236], не использовалась для оценки особенностей системной и внутрисердечной гемодинамики, обмена Ca и почечной регуляции обмена Ca и Mg на фоне применения диуретиков. Таким образом, открытым остается

вопрос о состоянии обмена макронутриентов у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ, а также ассоциации дефицита Mg с особенностями системной и внутрисердечной гемодинамикой, качества жизни и клинического статуса в данной когорте [98], а также способам коррекции почечных потерь элементов путем оптимизации применения диуретиков [126; 130].

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 магниемии 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, а также 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 торасемида и индапамида в комбинации с иАПФ на баланс экскреции и сывороточную концентрацию Na, калия (K), Ca и Mg в зависимости от исходного состояния обмена Mg.

6. Определить влияние торасемида 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 магнемии 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 (торасемидом или индапамидом), 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 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет 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 позволяют более глубоко понимать значимость обмена Ca и Mg в функционировании сердечно-сосудистой системы при наличии у пациента СНсФВ, обусловленной ЭГ. Результаты проведенного исследования позволили более эффективно оценивать обмен Mg, диагностировать и предполагать наличие дефицита данного макроэлемента путем детального сбора жалоб и анамнеза, а также оценки данных инструментальных методов исследования в данной когорте пациентов. Суммация полученных данных позволяет 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 повлиять на другие факторы риска прогрессирования СНсФВ.

Внедрение полученных данных в образовательный процесс медицинских образовательных организаций позволяет расширить и углубить понятия о вкладе баланса обменов Ca и Mg на особенности течения СНсФВ при ЭГ, а также способах коррекции потерь данных макроэлементов.

Личный вклад соискателя. Под кураторством 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, анамнеза 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 выявления 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 защитным 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 магнемии 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(OH)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 частота сердечных сокращений 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 . К тому же, 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 частоты сердечных сокращений (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/Em вслед за повышением Em. Кроме этого, 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 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» (ГОО 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 ученых «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.

ГЛАВА 1

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

1.1 Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология, медико-социальная и экономическая значимость

ХСН представляет собой синдром, который развивается в результате нарушения способности к наполнению или опорожнению камер сердца, протекает в условиях дисбаланса нейрогуморальной регуляции и сопровождается неадекватной перфузией органов, приводя к появлению таких симптомов как одышка, повышенная утомляемость, сердцебиение, а также отечного синдрома вследствие ретенции жидкости [60; 122]. Данный патологический процесс представляет собой конечную точку сердечно-сосудистого континуума и остается одной из основных социально-значимых патологий [58]. Особого внимания заслуживает исследование ЭПОХА-ХСН, посвящённое эпидемиологии ХСН среди населения Российской Федерации. По его результатам были выявлены высокие уровни заболеваемости, степени влияния на трудоспособность и на показатели смертности [18]. В отличии от стран Европейского союза, где ХСН встречается у 1-2% взрослого населения [121], было выявлено, что данный показатель достигает уровня 7-10% в Российской Федерации. Стоит отметить, что в возрастной структуре отмечается четкая закономерность роста заболеваемости с возрастом от показателя в 0,3 % у населения 20-29 лет до максимальный 70 % у пожилых пациентов старше 90 лет. Основной группой пациентов, подверженных развитию ХСН являются таковые в возрасте от 50 до 70 лет, их доля от общего количества составляет около 60 %. Важно отметить, что значительная часть данных пациентов, в связи с выраженностью симптомов не только теряет

качество жизни, но и становится частично или полностью нетрудоспособной, что имеет колоссальное социально-экономическое значение [60; 122]. Затраты на лечение ХСН в России по данным исследования ЭПОХА-ХСН в 2006 г. достигали 120 млрд. рублей в год, основная часть (63%) из которых приходилась на лечение декомпенсаций ХСН [18; 58]. В США сумма затрат на лечение данной патологии ежегодно превышают 38 млрд. долларов [238]. Смертность от ХСН в течение года, по данным исследований, проведенных в Российской Федерации [59], варьирует от 46% для пациентов с гипотензией, возникшей вследствие нарушения сократительной способности миокарда, до 22% для пациентов с нормальными или повышенными цифрами АД.

Отдельно стоит обратить внимание на распределение этиологических причин. У пациентов с ХСН в 88 % случаев диагностируется ЭГ и в 59 % случаев – ишемическая болезнь сердца [6; 123]. При этом инфаркт миокарда значится только в 13 % случаев. Важной патологией, регистрируемой у пациентов с ХСН, является фибрилляция предсердий, причем ее доля наиболее велика (47 %) у пациентов с III и IV ФК [18]. Среди сопутствующей патологии, влияющей на развитие ХСН, хроническая обструктивная болезнь легких отмечается в 13 % случаев, а сахарный диабет и острое нарушение мозгового кровообращения у 12% и 10% пациентов соответственно. За последнее десятилетие значительно снизился вклад других причин, таких как кардиомиопатии, миокардиты, врожденные и приобретенные пороки сердца в структуру заболеваемости. У пациентов мужского пола из наиболее частых причин инициации и декомпенсации ХСН можно выделить инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, в отличие от женщин, одним из основных факторов декомпенсации у которых числится ЭГ [123].

В связи с гетерогенностью патологии, важным является взгляд на эпидемиологию сквозь призму современной классификации ХСН. Классификация систолической функции ЛЖ, в рамках последних рекомендаций Европейского и Российского общества кардиологов [60; 122], позволяет выделить пациентов с низкой (ФВ <40 %), промежуточной (ФВ

>40 %) и сохраненной, т.е. условно нормальной (ФВ >50%) систолической функцией. Также важным является разделение пациентов с ХСН относительно их толерантности к физическим нагрузкам, что заложено в классификацию NYHA.

Основную долю пациентов с ХСН составляют пациенты с умеренно выраженной симптоматикой с I и II ФК, занимающие более 60%. Причем II ФК имеют около половины всех пациентов [6; 121]. При анализе эпидемиологических показателей по выраженности нарушений сократительной способности ЛЖ, отмечается рост числа пациентов с СНсФВ, доля которых составляет около 56%. Ежегодно меняется состав популяции пациентов с ХСН относительно ее классификации по величине ФВ. С 2005 по 2017 г, по данным регистра российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, число пациентов с СНсФВ увеличилось на 21,5% и составило 53% всех случаев, став преобладающей среди всей популяции пациентов с ХСН [6]. По прогнозам Европейского общества кардиологов, учитывая дальнейшее усовершенствование кардиохирургической помощи, увеличение продолжительности жизни и отсутствие таргетной медикаментозной терапии, преобладание СНсФВ будет только расти [17; 122]. В связи с этим, некоторые авторы выделяют СНсФВ как неинфекционную эпидемию XXI века. Стоит отметить, что основную когорту с СНсФВ составляют женщины пожилого и старческого возраста с сопутствующей ЭГ, а также сахарным диабетом и хронической обструктивной болезнью лёгких. Обращаясь к разделению заболеваемости по гендерному признаку и возрасту, заметно, что у женщин увеличение частоты встречаемости ХСН значительно увеличивается при достижении ими возраста постменопаузы, а распространенность патологии в 2,6 раза выше, чем у мужчин [18; 134]. Доля женщин с данной патологией достигает 70% и более, что, по всей видимости, связано с меньшей продолжительностью жизни у мужчин.

Учитывая широкую растущую по численности когорту женщин постменопаузального возраста с СНсФВ и ее основным спутником – ЭГ, а

также отсутствие доказательной базы относительно методов лечения данного состояния, остается актуальным поиск новых подходов к коррекции данной комбинированной патологии.

1.2 Диагностика СНсФВ

С целью коррекции показателей заболеваемости и смертности постоянно разрабатываются и модифицируются подходы к диагностике ХСН [122; 123]. Основопологающим в диагностическом поиске является интерпретация симптомов и признаков, выявленных при объективном осмотре пациента. Наиболее типичными для пациентов с ХСН являются жалобы на одышку, ортопноэ, пароксизмальную ночную одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, усталость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузок и отеки лодыжек. Наличие вышеописанных симптомов должно нацелить на большее внимание к объективным признакам ХСН, таким как повышенное давление в яремных венах, гепато-югулярный рефлюкс, наличие третьего тона (ритм галопа), латеральное смещение верхушечного толчка и другие.

В связи с недостаточной специфичностью и чувствительностью субъективных ощущений пациентов и клинических признаков, выявляемых при осмотре, разработан комплекс исследований, которые позволяют как подтвердить, так и исключить ХСН [6]. Они включают в себя такие лабораторные показатели, как натрийуретический пептид В-типа (BNP) или N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP), среднерегионарного предсердного натрийуретического пропептида [5; 122]. При ХСН натрийуретические пептиды выделяются кардиомиоцитами предсердий и желудочков в ответ на нагрузку объемом и давлением, приводящую к перерастяжению миокарда. Несмотря на высокую специфичность и чувствительность, повышение уровня натрийуретических пептидов сопровождает и другие патологии.

Одним из наиболее важных диагностических подходов остается оценка морфофункциональных особенностей сердца при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ) [12; 34; 35]. Для достоверного установления СНсФВ необходимо сочетание нескольких критериев:

- наличие симптомов или объективных признаков ХСН;
- ФВ >50%;
- повышение уровня BNP>35 пг/мл и/или NT-proBNP>125 пг/мл;
- наличие структурных изменений (гипертрофия миокарда ЛЖ или дилатация левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ.

Одним из основных параметров, на которые предполагается влиянии при оказании помощи пациентам с СНсФВ является качество жизни. Наиболее чувствительным и специфичным опросником, который используется с данной целью, является Миннесотский опросник качества жизни больных с сердечной недостаточностью (MHFLQ) [222].

1.3 Патофизиология СНсФВ

Понимание патофизиологии ХСН значительно изменилось за последние 25 лет. Описание диастолической дисфункции привело к пониманию патофизиологии СНсФВ, что обусловило необходимость поиска специфических популяционных факторов риска, биомаркеров при данной патологии, а также чувствительных и специфичных методов диагностики, путей профилактики и коррекции [35; 135].

В процесс прогрессирования от бессимптомной дисфункции до манифестации СНсФВ включены множество звеньев патогенеза, такие как системное воспаление, гипертрофия ЛЖ, медленная релаксация и диастолическая жесткость ЛЖ, ремоделирование левого предсердия, резистентность легочных вен, нейрогуморальная активация и желудочково-артериальное взаимодействие [12; 27]. Одним из возможных механизмом, предложенным Borlaug [82], является нарушение соотношения систолической эластичности ЛЖ и сосудов. На фоне нарушения тонуса сосудистой стенки,

выраженное увеличение постнагрузки в сочетании с желудочково-артериальной жесткостью приводит к повышению АД [83]. Данный механизм в последствии приводит к нарушению расслабления ЛЖ, дальнейшему повышению АД и выраженному увеличению давления наполнения ЛЖ.

Кроме того, другой группой авторов была предложена концептуальная модель [177], в которой основой для инициации СНсФВ была предположена реакция системного воспаления, связанного с такими коморбидностями, как ожирение, сахарный диабет, гипертензия, хроническая болезнь почек и хроническая обструктивная болезнь легких. Концепция авторов предполагает, что перегрузка левых отделов сердца возможно связана с микроваскулярной дисфункции, возникшей в связи с воспалением эндотелия.

Несмотря на множество концепций инициации СНсФВ, нет единой доказанной патофизиологической модели. Известно, что оптимальное функционирование ЛЖ включает в себя его возможность к расслаблению для наполнения из левого предсердия и формирование сердечного выброса после его сокращения. К тому же, сердечный выброс должен обеспечивать все метаболические потребности тканей организма, а давление в левом предсердии при нагрузках не должно быть излишне увеличено [213]. Двумя механизмами, составляющими основу для формирования диастолической дисфункции ЛЖ при СНсФВ, являются нарушение релаксации ЛЖ и пассивная жесткость миокарда, которые приводят к удлинению изоволюмического расслабления, медленному наполнению ЛЖ и увеличению диастолической жесткости [96]. Чаще всего СНсФВ сопровождается концентрическим ремоделированием или гипертрофией ЛЖ, которые являются результатом увеличения постнагрузки, которая наблюдается при ЭГ [83]. Расслабление миокарда напрямую связано с процессом повторного входа Са, а эластичность миокарда зависит от Са-активируемой АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA) [135].

СНсФВ представляет собой дезадаптивный процесс возраст- и ЭГ-зависимого ремоделирования, который проявляется диастолической дисфункцией. Причем, у пациентов с СНсФВ могут встречаться из ее типов.

Важным для понимания СНсФВ является комбинированный подход, который бы включал множество факторов, таких как жесткость кардиомиоцитов и фиброз, систолическая функция в покое и при нагрузке, нарушение артериально-желудочкового взаимодействия, хронотропная несостоятельности, эндотелиальная дисфункция, микроваскулярная недостаточность и легочная артериальная гипертензия [27; 34; 213]. Таким образом, диастолическая дисфункция играет важную роль в формировании симптомокомплекса, но, несмотря на это, не является обязательной для формирования СНсФВ [135].

Снижение толерантности к физическим нагрузкам является первым признаком ХСН. При СНсСФ нарушены как диастолический, так и систолический резервы, что может быть выявлено при проведении нагрузочного тестирования [123]. Одним из дезадаптационных механизмов является артериально-желудочковое взаимодействие. По мере увеличения жесткости происходят большие перепады давления, которые препятствуют току и вторично влияют на давление [83]. Увеличение давления также приводит к увеличению нагрузки и большему потреблению кислорода, что приводит к снижению резерва, лабильному АД, уменьшению коронарного кровотока и увеличению давления наполнения ЛЖ. Причем, многие пациенты имеют снижение толерантности к физическим нагрузкам без признаков перегрузки объемом [83; 106].

Артериально-желудочковое взаимодействие, в условиях СНсФВ, а особенно при ее комбинации с ЭГ, является более чувствительным показателем в оценке систолической функции, чем ФВ, так как последняя не отражает все аспекты сократимости ЛЖ. Влияние желудочково-артериального взаимодействия на эффективную эластичность артерий, вероятно, играет ключевую роль в понимании патогенеза СНсФВ [168]. Быстрое повышение постнагрузки, при условии желудочково-артериальной жесткости и сосудистой дисфункции, приводит к повышению АД [97]. При наличии СНсФВ отмечается нарушение системной вазорелаксации во время нагрузок, что приводит к

нарушению притока крови к скелетной мускулатуре [215]. Показатели желудочковой и артериальной жесткости при СНсФВ являются более высокими, чем те, которые отмечаются при физиологическом старении организма или ЭГ [50]. Повышение артериально-желудочковой жесткости, вероятно, усугубляет стрессовую реакцию при ЭГ, задерживая релаксацию, ограничивая наполнение и, соответственно, повышая диастолическое давление в ЛЖ, хотя ФВ остается в референтных пределах [50; 97]. Также, было установлено, что контроль АД снижает показатели желудочково-артериального взаимодействия, что может быть важным в профилактике и лечении СНсФВ, хотя антигипертензивные препараты не оказывают влияние на твердые конечные точки в данной когорте пациентов [168].

Важный вклад в инициацию и прогрессирование ХСН имеет нейрогормональная активация, иммуномодуляция, а также наличие интрамиокардиальных сдвигов, которые приводят к нарушению процесса возбуждения-сокращения и релаксации. Данные аспекты являются не до конца изученными на модели СНсФВ. Ограниченное количество исследований указывают на то, что активация адренергической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) приводят к прогрессированию ремоделирования ЛЖ и нарушению его сократимости [153]. Предполагается, что активация РААС, как основная часть ЭГ, которая встречается у подавляющего большинства пациентов с СНсФВ, является инициализирующей относительно данной патологии [8; 135]. Ассоциированное же с множеством коморбидностей системное воспаление, которое может приводить к микроваскулярной эндотелиальной дисфункции, способно усугублять диастолическую дисфункцию ЛЖ [6; 27].

Учитывая превалирование среди пациентов с СНсФВ женщин постменопаузального возраста, стоит отметить роль физиологического дефицита эстрогенов в формировании и прогрессировании данной патологии [37; 223; 224]. В миокарде и гладкой мускулатуре идентифицированы два классических рецепторов к эстрогенам: $ER\alpha$ и $ER\beta$. Длительные эффекты

эстрогена могут быть объяснены нарушением экспрессии генов и синтеза белков [30; 36; 38], а непосредственные быстрые негеномные эффекты могут включать влияние эстрогена на Ca-зависимую активацию эндотелиальной синтетазы оксида азота, цГМФ и внутриклеточный обмен [52]. Эстроген, а также прогестерон могут оказывать влияние на миокард путем связывания с G-протеинсопряженным эстрогеновым рецептором GPR30. Было выявлено, что связывание эстрогена с данным рецептором (GPR30) индуцирует активация MAP-киназы, протеинкиназы A- и PI3-киназы [199]. В миокарде активация GPR30 приводит к уменьшению ишемического и реперфузионного повреждения, а также предотвращает дисфункцию миокарда путем активации PI3K-зависимого АКТ сигнального пути [199], что обуславливает кардиопротективную роль эстрогенов. Также эстроген повышает экспрессию супероксиддисмутазы и ингибирует НАДФН-оксидазы, уменьшая оксидативный стресс [169]. Эстроген-зависимая активация ER β приводит к индукции S-нитрозилирования и посттрансляционной модификации основных белков, что имеет кардиопротективный эффект [37; 199]. К тому же, эстроген приводит к снижению системного воспаления, как одного из основных компонентов СНсФВ [169]. Также эстроген предотвращает гипертрофию, обусловленную увеличением постнагрузки, путем ингибирования кальцинейрина, транскрипции фактора NF-AT и MAPK сигнального пути [192]. Антиапоптотическое действие эстрогена обусловлено активацией Akt и ингибированием каспазы-3, GSK-3 β , p38 α -ассоциированного фосфорилирования p53, а также JNK1/2-ассоциированной активацией NF- κ B [223; 224]. Помимо этого, эстроген вызывает мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников и увеличивает высвобождение фактора роста эндотелия сосудов [30], что приводит к улучшению функции эндотелия и миокарда.

Таким образом, учитывая ведущую роль внутриклеточного метаболизма Ca в регуляции сокращения-расслабления кардиомиоцитов, особую важность данного процесса у женщин постменопаузального возраста, что связано с

гормональным дисбалансом, а также отсутствием актуальных исследований, посвященных данному разделу, важным остается поиск методов коррекции интрамиокардиального обмена Са при СНсФВ на фоне ЭГ у женщин постменопаузального возраста.

1.4 Влияние дисгомеостаза обмена Са на развитие и прогрессирование ЭГ и ХСН

В норме содержание Са в организме человека варьирует от 1000 до 1200г, около 99 % данного макронутриента депонировано в костной ткани, а оставшийся 1 % – во вне- и внутриклеточном пространствах. Кроме этого, 1% костного Са находится в постоянном свободном обмене с Са внекостного пространства, поддерживая его концентрацию в узком диапазоне за счет процессов резорбции костной ткани и остеогенеза [9; 92]. Этот элемент влияет на функционирование большинства клеток, принимая участие в проведении нервного импульса, сокращении мышечных клеток, процессах коагуляции и секреции гормонов [79].

Основной причиной дефицита Са является недостаток данного макронутриента в рационе питания. Согласно рекомендациям Dietary Reference Intakes института медицины национальной академии наук США, рекомендованная норма суточного потребления Са составляет от 1000 до 1300 мг в зависимости от пола и возраста [126]. Множество исследований, посвященных количественной оценке потребления этого макронутриента, показали значительные отклонения полученных величин от нормы суточного потребления. Эпидемиологические исследования, проведенные в Польше, Германии, Австрии и Франции, показали, что уровни суточного потребления Са, соответствовали значениям менее 50 % от нормы суточного потребления. Причём пациенты пожилого и старческого возраста имели более низкие показатели: 362-402 мг/сут при RDA 1300 мг [126]. Особое внимание к полученным данным обусловлено ассоциацией низкого потребления Са с

некоторыми патологическими состояниями, включая остеопороз, рак толстого кишечника и сердечно-сосудистые заболевания.

Дополнительными факторами, влияющими на метаболизм макронутриента, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, являются ЭГ и ХСН, которые могут приводить к снижению реабсорбции Са как путем нейрогуморальной активации и ретенции натрия и воды, так и в связи с применением петлевых диуретиков [79].

Из остальных причин дисметаболизма Са можно выделить гипер- и гипопаратиреоз, нарушение обмена кальцитриола, патологию костной ткани, дефицит эстрогенов, особенно у женщин постменопаузального возраста, а также редкие генетически-детерминированные нарушения, приводящие к снижению реабсорбции Са, такие как нефронофтиз [126; 138].

Регуляция абсорбции и экскреции Са в условиях дефицита его потребления. Главным регулятором метаболизма Са является паратгормон, который секретируется паращитовидными железами в ответ на уменьшение плазменной концентрации ионизированного Са. Паратгормон позволяет увеличить плазменную концентрацию Са тремя способами: стимуляцией костной резорбции, увеличением активной почечной канальцевой реабсорбции Са из ультрафильтрата и увеличением всасывания Са и фосфата в кишечнике как непосредственно, так и путем стимуляции продукции кальцитриола [79]. Транскрипция генов паратгормона увеличивается в ответ на гипокальциемию, повышение выработки глюкокортикоидов и эстрогенов, введение агонистов адренергических рецепторов, допамина и простагландина E₂, а гиперкальциемия ведет к внутриклеточному разрушению гормона [225].

Поддержание гомеостаза Са также обеспечивает активная форма витамина D – кальцитриол, который взаимодействует с целевыми рецепторами, увеличивая поглощение Са в тонком кишечнике. Система кальцитриол – рецептор витамина D₃ является основополагающей для поддержания базального и паратгормон-стимулированного остеокластогенеза [225]. Зрелые

остеокласты высвобождают Ca и фосфор из костной ткани для сохранения их адекватной концентрации в плазме крови [62].

В условиях нутритивного дефицита Ca и отсутствия дефицита витамина D происходит увеличение эффективности активного пути абсорбции в ответ на стимуляцию продукции кальцитриола. Подобная реакция представляет собой важный компенсаторный механизм, который может быть нивелирован при дефиците витамина D, его ко-фактора – Mg и первичной или вторичной дисфункции паращитовидных желез [79; 146]. Подобные патологические состояния часто сочетаются с дефицитом Ca у пациентов пожилого и старческого возраста с ЭГ и ХСН.

Важным элементом поддержания гомеостаза Ca является модуляция его выведения почками. Количество Ca, экскретируемого с мочой, обычно колеблется от 100 до 200 мг в сутки, 99 % профильтрованного Ca подвергается реабсорбции. Причем около 60-70 % реабсорбируется в проксимальном канальце, 20 % – в петле Генле, 10 % – в дистальном извитом канальце и 5 % – в собирательной трубчатке [9; 79].

Нейрогуморальная гиперактивация, а также ретенция натрия и воды, как основные патогенетические механизмы ЭГ и ХСН, приводят к увеличению потерь Ca за счет снижения компенсаторных механизмов, влияя как на процессы фильтрации микроэлемента, так и на его реабсорбцию на всех этапах. Важную роль играет снижение пассивной реабсорбции, которая зависит от котранспортера Na-K-Cl и Na-Ca обменника. Применение диуретиков, исключая тиазидные и тиазидоподобные, приводит к еще более значительному снижению реабсорбции Ca [79].

Гомеостаз внеклеточного Ca жестко контролируется процессами резорбции костной ткани и остеогенеза. Основным регуляторным механизмом этих процессов является система RANKL-RANK-остеопротегерин, в которой остеопротегерин блокирует остеокластогенез путем блокады взаимодействия RANKL-RANK [184]. В условиях дефицита Ca происходит нарушение соотношения остеопротегерин/RANKL в сторону увеличения экспрессии

последнего, что приводит к инициации резорбции костной ткани и высвобождения ионизированного Са. При дефиците витамина D, Mg и эстрогенов, которые часто встречаются у пациентов пожилого и старческого возраста с ЭГ и ХСН, возможна дисрегуляция данного механизма, приводящая к уменьшению его компенсаторных возможностей.

Дисметаболизм Са ассоциирован с такими факторами риска инициации и прогрессирования ЭГ и ХСН, как инсулинорезистентность [63; 89; 91; 221], ожирение [70; 143; 181], системное воспаление [82; 219] и дислипидемия [87; 141].

Дисметаболизм Са и артериальная гипертензия. В различных эпидемиологических исследованиях сообщалось об обратной зависимости между потреблением Са и АД, что выражалось в повышении АД и увеличении риска развития ЭГ при дефиците потребления Са [46; 167; 209].

Имеющиеся в настоящее время данные дают основание для утверждения, что диета, содержащая рекомендуемое количество молочных продуктов, может снизить риск развития ЭГ [234]. Защитное влияние нутритивного Са на АД может быть частично объяснено торможением продукции кальцитриола, в результате чего уменьшается вход и накопление Са в гладкомышечных клетках сосудов, учитывая тот факт, что увеличение внутриклеточной концентрации Са в гладкомышечных клетках сосудов может приводить к вазоконстрикции и, как следствие, к повышению АД. Также Са снижает активность ренин-ангиотензиновой системы и оптимизирует натрий-калиевый баланс, что, в свою очередь, может быть потенциальным механизмом снижения АД, важным в условиях ЭГ и ХСН.

Дисметаболизм Са и дисфункция миокарда. Ионы Са играют основную роль в регулировании сопряжения возбуждения-сокращения и в модуляции систолической и диастолической функции сердца. Количество Са, доставляемого в цитоплазму, и скорость его элиминации из цитоплазмы – основные факторы, определяющие скорость, интенсивность и продолжительность сокращения кардиомиоцитов [161]. Са-зависимая передача

сигнала в процессе возбуждения-сокращения состоит из четырех этапов. Во-первых, ток Ca генерируется Ca -каналами L-типа, экспрессируемыми в Т-трубочках, и инициируется деполяризацией мембраны. Во-вторых, Ca диффундирует через узкую соединительную зону, активируя рианодин-чувствительные каналы (RyR) и генерируя импульсы тока Ca , что значительно усиливает исходный триггерный сигнал Ca . Этот процесс известен как Ca -индуцированное высвобождение Ca из саркоплазматического ретикула. В-третьих, Ca , высвобождаясь из саркоплазматического ретикула диффундирует в цитоплазму для активирования сокращения кардиомиоцита путем связывания Ca с тропонином-С. Наконец, Ca транспортируется обратно в саркоплазматический ретикулум с помощью SERCA из клетки через Na- Ca обменник. Дефицит Ca и сбой на уровне хотя бы одного из вышеперечисленных этапов может вызвать дисфункцию миокарда.

Внутриклеточный гомеостаз Ca в кардиомиоцитах регулируется процессами фосфорилирования и дефосфорилирования нескольких ключевых Ca -связанных протеинов, которые опосредованно контролируются состоянием общего гомеостаза Ca . Одной из важных регуляторных киназ является цАМФ-зависимая протеинкиназа (РКА), которая регулирует Ca -каналы L-типа, RyR и фосфоламбан. Несмотря на то, что активность РКА при дисфункции миокарда не изменяется, все же может отмечаться локальное увеличение активности в макромолекулярном сигнальном комплексе в условиях ХСН [206].

Другой важной регуляторной киназой является Ca /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) [86]. CaMKII представляет собой протеинкиназу, которая модулирует несколько внутриклеточных Ca -связанных протеинов, таких как RyR, фосфоламбан, Ca -каналы L-типа, а также каналы ионизированного натрия. CaMKII напрямую связана с RyR и модулирует их активность. Фосфорилирование фосфоламбана через CaMKII или РКА усиливает поглощение Ca саркоплазматическим ретикулумом за счет повышенной активности SERCA. Установлено, что активность CaMKII значительно возрастает в кардиомиоцитах при дисфункции миокарда и обратно

пропорционально коррелирует с величиной ФВ ЛЖ [204]. Как РКА, так и СаМКП могут активироваться β -адренергической стимуляцией, увеличение которой отмечается у пациентов с ЭГ и ХСН, как следствие нейрогуморальной дисрегуляции.

Наконец, множественные изоформы протеинкиназы С (PKC) также могут играть роль в регуляции тока Са. PKC- α является доминантной изоформой PKC в миокарде, и ее активность запускается активацией G α q-связанных рецепторов (рецептора ангиотензина II, эндотелина-1 и α -адренергического рецептора) [154]. PKC- α может фосфорилировать ингибитор протеинфосфатазы 1, в результате чего повышается ее активность, что приводит к дефосфорилированию фосфоламбана и, таким образом, к снижению активности SERCA. Уровень PKC- α повышается при дисфункции миокарда [185]. Активность PKC- α изменяется на фоне увеличения активности РААС, приводя к нарушению внутриклеточного метаболизма Са и, соответственно, к дерегуляции сопряжения возбуждения-сокращения, приводя к дисфункции миокарда. Роль других изоформ PKC в регуляции тока Са остается неизвестной.

Низкое поступление Са с пищевыми продуктами может приводить к снижению активности основного регулятора внутриклеточного обмена Са – Са-чувствительного рецептора, приводя к нарушению основных этапов внутриклеточного метаболизма элемента [126]. Влияние дефицита Са на внутримиокардиальный обмен остается не до конца изученным. В условиях снижения потребления Са, увеличение концентрации паратиреоидного гормона приводит к возрастанию внутриклеточной концентрации Са путем активации РКА и соответственно активации RyR и дефосфорилированию фосфоламбана, определяя изменение Са-транзиента [206]. Данный механизм может приводить к нарушению расслабления кардиомиоцитов, приводя к диастолической дисфункции.

Использование флуоресцентных индикаторов внутриклеточного Са, которые отражают изменения свободного Са, необходимые для активации сократительных белков, дало возможность определить значение изменений

внутриклеточной концентрации Са и их роль в формировании ХСН [154]. При дисфункции миокарда снижение амплитуды Са-транзиента подразумевает снижение высвобождения Са из саркоплазматического ретикулума и снижение сократительной способности миокарда [185]. Снижение амплитуды Са-транзиента связано с уменьшением сопряжения возбуждения-сокращения и снижением содержания Са в саркоплазматическом ретикулуме [161]. Кроме того, Са-транзиент при дисфункции миокарда имеет пониженную скорость удаления Са из цитоплазмы [185]. Снижение скорости восстановления Са-транзиента связано с выраженной задержкой расслабления поврежденных кардиомиоцитов. Следовательно, сохраняется высокий уровень внутриклеточного Са в покое, что приводит к диастолической дисфункции [86; 204].

Изменение концентрации внутриклеточного Са зависит от частоты сердечных сокращений и наиболее вероятно при высокой частоте сердечных сокращений [80]. В норме амплитуда Са-транзиента выше при более высокой частоте стимуляции. Однако при ХСН амплитуда Са-транзиента снижается при более высоких скоростях стимуляции, приводя к уменьшению сократительной способности на более высоких частотах [86; 161]. Также может происходить увеличение внутриклеточной концентрации Са в покое со снижением Са-транзиента на высоких частотах, что приводит к увеличению конечно-диастолического напряжения и снижению активного формирования напряжения, связанного с нарушением релаксации миокарда [161; 162]. Отрицательное значение отношения сила-частота, выявляемое при ХСН как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro*, контрастирует с его положительным значением, определяемым при отсутствии дисфункции миокарда и связано с измененным внутриклеточным гомеостазом Са, а также с неспособностью увеличивать содержание Са в саркоплазматическом ретикулуме при повышении частоты стимуляции [93].

Таким образом, нарушение интрамиокардиального обмена Са, ассоциированное как с дефицитом макронутриента, так и с дисбалансом

регулирующих его систем, может быть основополагающим элементом в формировании ХСН, особенно при наличии диастолической дисфункции миокарда, обусловленной ЭГ. Напротив, наличие дисфункции миокарда может приводит к изменению динамики амплитуды Са-транзientа, что может приводить к усугублению дисметаболизма Са и ХСН.

Коррекция дисметаболизма Са. Интерес к возможностям заместительной терапии препаратами Са значительно возрос со времен проведения Auckland Calcium Study, в котором впервые было введено понятие о том, что пищевые добавки Са могут повышать риск сердечно-сосудистых катастроф [90; 218].

Результаты испытаний пищевых добавок Са были неоднозначными. Мета-анализ 15 рандомизированных исследований показал, что прием Са был ассоциирован с увеличением риска инфаркта миокарда на 27 % по сравнению с плацебо [94]. Однако Lewis J.R., et al. (2014) не обнаружили влияния приёма Са на толщину интимы-медии или атеросклероз сонных артерий у пожилых женщин [218]. В то время, как в этих исследованиях оценивалось влияние только добавок Са, в клинической практике данный макронутриент часто назначается в комбинации с витамином D. Если витамин D оказывает защитное действие относительно сердечно-сосудистых заболеваний, он может ослабить возможные негативные воздействия Са на сердечно-сосудистой систему. Однако, при проведении мета-анализа, который включал вторичный анализ данных Women's Health Initiative с исключением участников, которые самостоятельно принимали пищевые добавки Са, и результатами семи других исследований, Bolland M.J., et al. (2011) обнаружили, что применение Са / D увеличивали риск развития инфаркта миокарда на 24 % по сравнению с плацебо [93]. Также не были подтверждены предположения об эффективности Са/D в первичной профилактике ХСН [110].

Таким образом, на данный момент нет возможности рассматривать заместительную терапию препаратами Са как средство коррекции метаболизма

Ca, призванное профилактировать развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.

Коррекция внутримиекардиального обмена Ca представляет собой перспективное направление. На данный момент имеются сведения о влиянии на данный процесс селективных блокаторов β_1 -адренорецепторов, иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. β -адреноблокаторы оказывают влияние на интрамиекардиальный обмен Ca путём блокады таргетных рецепторов, приводя к PKA- и/или CaMKII-зависимому снижению фосфорилирования RyR, что может улучшать сократительную способность кардиомиоцитов [202]. При этом иАПФ и сартаны, как было показано в исследованиях на животных, снижают экспрессию CaMKII, что коррелирует с уменьшением гипертрофии миокарда. Изменение экспрессии CaMKII, кроме влияния на RyR, коррелирует и с другими дисгомеостатическими интрамиекардиальными процессами, в том числе обеспечивая влияние на экспрессию генов, выраженность воспаления и активность фибробластов [103]. Подобный эффект данных препаратов может улучшать диастолическую функцию миокарда у пациентов с СНсФВ.

Влияние на систему Т-трубочек кардиомиоцитов возможно путем снижения механического напряжения и, соответственно, активности стресс-или деформация-зависимого сигналинга, который приводит к их разрушению. Возможными способами коррекции этого механизма является как ресинхронизирующая терапия, так и снижения пост- и преднагрузки на камеры сердца медикаментозными методами, что является доказанным для силденафила и β_1 -адренореноблокаторов [78]. Ранолазин путем ингибирования позднего тока ионов натрия в клетки миокарда может снижать активность Na-Ca обменника, хотя данный эффект не показал значимого влияния на процессы расслабления миокарда у пациентов с СНсФВ [162].

Одним из препаратов, имеющих прямое влияние на интрамиекардиальный обмен Ca, является левосимендан. Его эффект заключается в сенситизации тропонина-С к Ca и опосредованном

ингибированием фосфодиэстеразы-3 увеличении активности SERCA, что приводит к увеличению систолической функции миокарда у пациентов с ХСН и низкой ФВ [176]. Несмотря на это, положительный инотропный эффект данного препарата не приводит к увеличению выживаемости, а в некоторых исследованиях показано даже повышение смертности у пациентов после острой сердечной недостаточности [215].

Важным, особенно в условиях ЭГ и ХСН, является коррекция потерь Са, как вызванных самими сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и их потерь, усугубляющихся вследствие применения диуретиков. Наиболее используемыми диуретическими препаратами являются петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Применение петлевых диуретиков приводит к снижению реабсорбции Са в толстой восходящей части петли Генле, что приводит к увеличению его потерь, причем кальциуретический эффект является дозозависимым. Обратным действием обладают как тиазидные, так и тиазидоподобные диуретики, демонстрирующие Са-сберегающий эффект, объясняемый повышением его дистальной реабсорбции, что может быть полезным в условиях увеличенных потерь элемента. Также в последнее время в качестве препаратов, обладающих диуретическими свойствами, рассматриваются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, которые не приводят к изменениям экскреции Са, что может быть объяснено сохраненной активностью натрий-глюкозного ко-транспортера 1 типа, а также реабсорбцией Са в дистальной части нефрона [67]. Учитывая Са-нейтральный диуретический эффект ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, они могут рассматриваться как препараты, способные поддерживать гомеостаз элемента.

Важная роль Са в развитии как систолической, так и диастолической дисфункции, обуславливает необходимость поиска новых препаратов и коррекции известной консервативной терапии ЭГ и ХСН, особенно в когорте женщин постменопаузального возраста, которые позволят оптимизировать гомеостаз и внутриклеточный обмен Са. Учитывая положительные результаты,

полученные при исследовании ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа, перспективной выглядит оптимизация диуретической терапии с целью коррекции потерь Ca и его антагониста – Mg, что может иметь определяющее значение у женщин постменопаузального возраста.

1.5 Влияние дисгомеостаза обмена магния на развитие и прогрессирование ЭГ и ХСН

В условиях высокой коморбидности в последнее время большое внимание отдается изучению состояния обмена электролитов, таких как Mg и Ca, обеспечивающих функционирование многих систем организма. Традиционно обмен Mg рассматривается как в отношении патологии костной ткани, почек, так и сердечно-сосудистой системы в качестве одного из звеньев патогенетической цепи. Установлено, что дисгомеостаз Mg может оказывать влияние на сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов, систему коагуляции, эндотелиальную функцию, липидный обмен и проводящую систему сердца [49; 129], что обуславливает актуальность данной проблемы относительно инициации и прогрессирования ЭГ и ХСН.

Mg-дефицитные состояния могут возникать по нескольким причинам. Первой является дефицит экзогенного поступления Mg, чаще всего обусловленный потреблением малого количества фруктов и овощей, а также наличие патологий желудочно-кишечного тракта, вызывающих синдром мальабсорбции [131]. При сравнении уровня реального потребления Mg гражданами США в 21 веке и соответственными показателями в конце двадцатого было выявлено значимое снижение данного показателя от 430 до 150-170 мг в сутки, что составляет всего 35-40 % рекомендованной нормы потребления этого макронутриента [131; 171]. Это дает предпосылки для оптимизации диагностики дисгомеостаза данного элемента и определения показаний к заместительной терапии с целью коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений, а также указывает на необходимость проведения

соответствующих исследований в пределах стран Содружества Независимых Государств, в том числе Российской Федерации.

Второй причиной является повышенное потребление Mg тканями, возникающее при беременности и физиологическом росте организма в подростковом возрасте. Не менее важным является увеличение потерь данного элемента, возникающее при кровотечениях, усиленном потоотделении и применении петлевых / тиазидных диуретиков, аминогликозидов, дигоксина и стероидов [130]. Увеличение магнийуреза может быть вызвано повышением сывороточного уровня адреналина вследствие нервно-психического перенапряжения. Сахарный диабет также связан с дефицитом Mg, главным образом из-за его повышенной экскреции [131]. Другими патологиями, которые вызывают дефицит данного элемента, являются цирроз печени, заболевания щитовидной железы, паращитовидных желёз и патология почек. У пожилых пациентов, особенно с ишемической болезни сердца и/или ХСН, причины снижения уровня Mg являются многофакторными.

Поскольку только 0,3 % всего Mg организма человека находится в сыворотке, то измерение его концентрации не может достоверно оценивать состояние гомеостаза данного элемента. В то время как гипомагниемия отражает низкое общее содержание элемента в организме, нормомагниемия не обязательно является маркером его нормального или высокого содержания [129; 144].

Более точными методами измерения Mg, отражающими его содержание в кардиомиоцитах, являются оценки его интралимфоцитарных (более точный) и интраэритроцитарных (менее точный и зависит от возраста клетки) уровней. Наиболее точным тестом, результаты которого высоко коррелируют с интрамиокардиоцитарным содержанием Mg, является определение концентрации данного элемента в клетках буккального эпителия. Этот метод на данный момент является недоступным, поскольку возможность его выполнения существует только в лаборатории Intra Cellular Diagnostics Inc., Калифорния. Кроме того, электроды для измерения свободного содержания Mg

доступны, однако, до сих пор не было достигнуто консенсуса относительно референтных значений и не проведена стандартизация [32; 33; 131].

Еще одним методом оценки гомеостаза Mg является тест с ретенцией магния (MgRT) после пероральной или внутривенной нагрузки. Он достаточно точно определяет состояние обмена данного элемента, но включает в себя необходимость сбора мочи до нагрузки и в течение нагрузочного теста и как минимум двукратный забор крови перед введением нагрузки и к моменту ее полного выведения у здоровых людей [131; 236]. Результаты могут указать на нарушение состояния обмена Mg, такие как снижение его депо и нарушение экскреции.

Mg является физиологическим блокатором кальциевых каналов. Он уменьшает высвобождение Ca из саркоплазматического ретикула и защищает клетки от перегрузки Mg в условиях ишемии [10]. Вследствие этого Mg уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим уменьшением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса, а также препятствует кальцификации сосудов [233].

Повышение уровня внеклеточного Mg снижает тонус артериол, большинства артерий [233] и потенцирует дилатирующее действие некоторых эндогенных (аденозина, калия и некоторых простагландинов) и экзогенных (изопротеренола и нитропрусида) вазодилататоров. Таким образом, Mg оказывает умеренный гипотензивный эффект [131], может уменьшать постнагрузку и, таким образом, разгружать ишемизированный миокард левого желудочка. Применение данного элемента также может быть эффективным в купировании стресс-индуцированной стенокардии у пациентов с вариантной стенокардией, по всей вероятности, в результате улучшения регионального миокардиального кровотока, которое связано с дилатацией коронарных артерий.

Отдельного внимания заслуживает влияние Mg на процессы кальцификации гладкомышечных клеток, которые ведут к снижению эластичности сосудов. В экспериментальном исследовании A. Montes de Oca et

al. (2014) [158] было выявлено, что Mg в концентрации 1,4-3,0 ммоль/л ингибировал кальцификацию и остеотрансформацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro*, причем добавление ингибитора клеточного транспорта Mg 2-аминоэтоксидифенил бората приводило к повторной индукции внутриклеточного отложения Ca. Помимо этого, было выявлено, что высокие концентрации Mg приводили к снижению транскрипции остеогенных факторов Cbfa-1 и Osterix, и, наоборот, увеличивали экспрессию ингибиторов кальцификации остеопротегерина и матриксного Gla протеина. Также дефицит Mg через потенцирование увеличения активности клеточного Mg, может быть ответственным за артериальную гипертензию, которая сопровождает токсикоз беременных. Доказанная эффективность парентеральной терапии препаратами Mg при токсикозе беременных [219] вероятно обусловлена его антагонизмом Ca.

Эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который играет решающую роль в сосудистом гомеостазе, секретируя медиаторы, регулирующие тонус и диаметр сосудов, факторы коагуляции, сосудистого воспаления, пролиферацию клеток и миграцию, взаимодействие и активность тромбоцитов и лейкоцитов, а также в формировании тромба [88]. Поэтому эндотелиальная дисфункция признана основным фактор в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и по праву может считаться дополнением к классическим сердечно-сосудистым факторам риска [127].

Было выявлено, что эндотелиальная функция коррелирует с внутриклеточным уровнем Mg, измеренным в клетках подъязычного эпителия, при этом терапия препаратами Mg приводит к значимому ее улучшению, а также увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Также было установлено, что гипомагниемия выборочно ингибирует высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия коронарных артерий. Paravicini T.M. et al. (2009) [112] продемонстрировали значимое повышение АД при снижении внутриклеточного содержания Mg по сравнению с его нормальным

гомеостазом. Низкие внутриклеточные уровни данного элемента ассоциированы со сниженной эндотелиальной функцией на фоне снижения сывороточной концентрации NO и эндотелиальной NO синтазы по сравнению с нормальными и/или высокими внутриклеточными концентрациями Mg. Поскольку NO является мощным эндогенным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов, гипомagneзиемия может способствовать вазоконстрикции и тромбозу коронарных артерий.

Дефицит Mg активно способствует воспалительной реакции эндотелия сосудов. Потребление данного макроэлемента обратно пропорционально связано с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у здоровых [157; 159] и женщин постменопаузального возраста [189].

У пациентов с ХСН также отмечается дефицит Mg. Причем было выявлено, что возникновение ХСН при Mg-дефицитных состояниях у пациентов с ССЗ встречается в 2,5 раза чаще и на 66 % чаще при наличии факторов риска развития ССЗ. Кроме вышеперечисленных патогенетических механизмов, которые могут оказывать комплексное влияние на риск инициации ХСН, дисгомеостаз Mg у данной группы пациентов усугубляет активация РААС и применение диуретиков, которые совместно или по отдельности приводят к повышенным потерям K и Mg [120]. Дефицит данного элемента стимулирует синтез и секрецию альдостерона, в то время как избыточное поступление Mg ингибирует поступление Ca в клетку и, тем самым, уменьшает синтез альдостерона [120]. Кроме того, нарушение обмена Mg играет решающую роль в нарушении синтеза и метаболизма витамина D, дефицит которого в последнее время рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ХСН [235]. Активность 25-гидроксилазы, 1 α -гидроксилазы и 24-гидроксилазы, которые регулируют концентрацию 25-гидроксивитамина D, а также связывающий белок витамина D, являются Mg-зависимыми. Поэтому дефицит Mg может приводить к снижению концентрации 1,25-дигидроксивитамина D и потенцировать общепринятые факторы риска

развития ХСН [194]. При этом, 1,25-гидроксивитамин D непосредственно регулирует как всасывание, так и экскрецию Mg.

Кроме того, в исследовании на животных было выявлено, что краткосрочный дефицит Mg индуцирует оксидативное повреждение кардиомиоцитов, увеличивает образование 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, а также повышает экспрессию нейтральной сфингомиелиназы и p53 на мышечных клетках аорты и сердца [203], что может приводить к дисфункции левого желудочка. Имеющиеся данные позволяют предположить, что комбинация механизмов может действовать совокупно или даже синергически, обеспечивая протекцию кардиомиоцитов, что может объяснить необходимость использования Mg в комбинированной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе для первичной и вторичной профилактики ХСН [108; 131]. Назначение экзогенного Mg призвано предотвратить истощение внутриклеточного Mg, K и высокоэнергетических фосфатов, улучшить миокардиальный метаболизм, предотвратить внутримитохондриальное накопление Ca и, соответственно, уменьшить уязвимость от кислород-зависимых свободных радикалов. Также в одном из исследований было выявлено, что коррекция гомеостаза Mg может потенцировать улучшение эндотелиальной функции и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ЭГ и ХСН, получающих в составе комплексной терапии диуретик торасемид [220].

Также было выявлено [155], что у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA низкий сывороточный уровень Mg (≤ 2 мЭкв/л) был связан с увеличенной сердечно-сосудистой смертностью, хотя не имел связи с количеством госпитализаций по поводу ХСН, по сравнению с пациентами контрольной группой, у которых Mg сыворотки крови находился в референтных пределах. Причем, было замечено, что большинство летальных исходов имели аритмическую природу. Кроме того, Stepura O.V. et al. (2009) [212] продемонстрировали, что применение препаратов Mg в комбинированной терапии у пациентов с ХСН IV ФК по NYHA увеличивало показатель годичной

выживаемости, а также улучшало клинические симптомы и качество жизни по сравнению с группой плацебо. В недавнем исследовании, в котором принимали участие пациенты с ЭГ и ХСН III-IV ФК по NYHA, удалось выявить не только улучшение качества жизни, клинических симптомов и толерантности к физическим нагрузкам, но и значимое снижение маркера прогрессирования ХСН NT-proBNP на фоне терапии оротатом магния. Данный показатель снизился с 4761 ± 2284 до 3516 ± 2114 пг/мл ($p < 0,01$) в течение 1 недели [148; 149]. Исходя из вышеперечисленных данных можно предположить, что коррекция метаболизма Mg у пациентов с тяжелой ХСН может увеличивать выживаемость пациентов, улучшать клинические симптомы и качество жизни. Открытым остается вопрос о необходимости и эффективности коррекции дисгомеостаза данного элемента у пациентов с ХСН I-II ФК по NYHA, в том числе у женщин постменопаузального возраста.

Представленные данные указывают на необходимость усовершенствования и внедрения новых методов оценки гомеостаза данного элемента в условиях практического здравоохранения, в том числе разработку и валидизацию клиничко-анамнестических шкал прогнозирования наличия дефицита Mg, особенно у пациентов с ЭГ и ХСН. Особенно остро стоит вопрос о рациональной медикаментозной терапии ЭГ и СНсФВ у женщин в постменопаузе, которая не будет усугублять расстройство метаболизма Mg, обеспечивая его равновесное состояние с внутриклеточным Ca.

1.6 Немедикаментозные и медикаментозные методы, применяемые при СНсФВ

Немедикаментозные и медикаментозные методы, применяемые при СНсФВ, представляют собой комплекс мер вторичной профилактики, направленный на улучшение качества жизни и уменьшение количества декомпенсаций данной патологии путём коррекции факторов риска, влияющих на данные параметры, таких как артериальной гипертензии, ретенцию Na и воды.

Возвращаясь к гетерогенности ХСН, стоит отметить, что в отличие от ХСН с низкой ФВ, алгоритм медикаментозной терапии которой является строго установленным, стандартизированные протоколы лечения СНсФВ, основанные на доказательной базе, по-прежнему не разработаны [5; 6; 17; 21; 35; 60; 122].

По современным представлениям терапия ХСН имеет несколько целей: предотвращение развития симптомов у пациентов с I ФК, устранение симптомов, улучшение качества жизни у пациентов с II-III ФК и уменьшения количества госпитализаций [45; 60]. Хотя камнем преткновения становятся задачи по улучшению прогноза и замедлению прогрессирования патологии путем протективного влияния на органы мишени, такие как сердце, сосуды, почки и головной мозг. Для достижения поставленных целей предлагается 6 основных путей, начиная с коррекции диеты, режима и интенсивности физических нагрузок, психологической реабилитации, медикаментозной терапией и заканчивая интервенционными методами – электрофизиологическими и хирургическими методами лечения [6; 60; 122].

Известно, что несоблюдение рекомендованной немедикаментозной коррекции, включающие диету, физический нагрузки и контроль веса, приводит к повышению риска смертности или госпитализации по причине ХСН от 40 до 57% ($p < 0,01$). Основными критериями диеты является снижение потребления поваренной соли до 5-6 г/сутки [21], ограничение потребление жидкости до менее 2 л/сут, а также строгое ограничение потребления алкоголя [5; 17; 21]. Не менее важным является применение динамических физических нагрузок. Данный подход совместно с нормализацией сексуальной активности и психокоррекцией призван улучшить толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни пациентов с ХСН [5; 21; 6; 60; 122].

Пути фармакологической коррекции у пациентов, основанные на алгоритмах лечения и подтвержденные множеством рандомизированных клинических исследований, доступны только для пациентов с ХСН с ФВ <40%. Для снижения прогрессирования патологии, улучшения качества и

продолжительности жизни у таких пациентов используется комбинированная терапия, включающая иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также диуретики, как препараты первой линии [5; 21; 60; 122]. Опционально возможно применение ивабрадина, сердечных гликозидов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, что в свою очередь позволяет улучшить показатели качества жизни и снизить риск регоспитализаций [5; 17; 21; 35; 60].

Подходы к коррекции СНсФВ несколько отличаются, за исключением применяемых немедикаментозных методов лечения. Патофизиологические основы формирования отличаются от таковых в случае с ХСН с низкой ФВ и включают в себя комплекс коморбидностей, таких как ЭГ, ожирение, хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий, анемию и/или дефицит железа, хроническую болезнь легких и другие [19; 48]. Учитывая накопленные на данный момент данные, стоит отметить, что эффективность профилактики и лечения СНсФВ напрямую зависит от коррекции всех факторов, которые усугубляют диастолическую функцию ЛЖ.

На данный момент завершенными являются рандомизированные исследования по применению у пациентов с СНсФВ препаратов первой линии, которые используются для лечения ХСН с низкой ФВ. Ни одно из них не показал влияние препаратов на твердые конечные точки, соответственно не уменьшая смертность пациентов [136].

Эффект иАПФ и сартанов у пациентов с ХСН не является до конца изученным и, по всей видимости, имеет более значимые компоненты, чем влияние на пред- и постнагрузку на миокард [14; 19; 115; 136]. Исследование периндоприла у пожилых пациентов с ФВ $>40\%$ RER-SHF показало значимое влияние на выраженность симптомов, толерантность к физическим нагрузкам и частоту госпитализаций в течение 1 года, но при этом не имело влияния на первичные точки, такие как заболеваемость и смертность [147]. Сопоставимые

результаты были получены в исследовании CHARM для кандесартана [147]. К тому же, исследование I-PRESERVE с ирбесартаном, в котором участвовали пациенты старше 60 лет с ФВ >45%, показало отсутствие влияния препараты на исходы пациентов [197]. Несмотря на большие надежды, возлагаемые на надмолекулярный комплекс валсартан/сакубитрил, по результатам III фазы исследования PARAGON-HF, несмотря на безопасность применения препарата, статистически значимых эффектов в отношении первичной точки выявлено не было [77]. Отсутствие эффекта блокаторов РААС можно объяснить тем фактом, что в условиях СНсФВ эластичность как ЛЖ, так и артерий максимально увеличена. Таким образом, возможно предположить механизм, согласно которому артериальные вазодилататоры, такие как иАПФ и сартаны, имеют значимый эффект при ХСН с низкой ФВ, но данный эффект отсутствует у пациентов с СНсФВ.

Отдельно стоит выделить антагонист минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон. При проведении исследования TOPCAT в общем регистре было выявлено отсутствие влияние препарата на смертность, хотя отмечено снижение риска госпитализации [198]. Стоит отметить, что при проведении *post hoc* анализа была выявлена региональная вариативность, и применение препарата в выборке из США показало, в том числе, значимое снижение смертности на 26%, что было связано различными диагностическими критериями для определения СНсФВ в США, России и Грузии.

Традиционно β -адреноблокаторы могут быть рекомендованы для лечения пациентов с СНсФВ благодаря их негативному хронотропному эффекту, который позволяет увеличить период диастолического наполнения ЛЖ [25]. Несмотря на это, исследования показали, что большинство пациентов с СНсФВ имеют хронотропную недостаточность и применение β -адреноблокаторов в данном случае может привести к снижению толерантности к физическим нагрузкам [14; 25]. В исследовании OPTIMIZE-HF, в котором исследовали пациентов с ФВ <30% и более 50%, было выявлено, что β -адреноблокаторы у пациентов с СНсФВ, в отличие от таковых с низкой ФВ, не

вливают на смертность [113; 132]. Стоит отметить, что рандомизированные клинические исследования по влиянию данной группы препаратов на первичные точки у пациентов с СНсФВ не проводились.

Исследования блокатора ионного тока f-каналов синусового узла – ивабрадина показали только его влияние на вторичные точки, такие как толерантность к физическим нагрузкам, хотя они были краткосрочными [114]. По всей видимости, эффект препарат также может быть объяснен улучшением диастолического наполнения и улучшения релаксации миокарда.

Кроме этого, статины также могут иметь определённый эффект в лечении пациентов с СНсФВ. Данная группа препаратов может участвовать в предотвращении ремоделирования ЛЖ, регуляции активности симпатической нервной системы, системного воспаления и эндотелиальной функции [81; 210]. В исследовании, проведенном Fukuta H. et al. (2016) [217], было выявлено достоверное снижение смертности у пациентов с СНсФВ, которые принимали аторвастатин, симвастатин, флувастатин и правастатин. Причина снижения смертности у данных пациентов может быть связана с влиянием препаратов на микроваскулярную ишемию, β -адренергический сигнальный путь или интрамиокардиальный обмен Са [211; 217].

Неотъемлемой частью лечения пациентов с СНсФВ являются диуретики, применение которых является обязательным (I класс, уровень доказательности В) у пациентов с СНсФВ с признаками застойных явлений [21; 60; 122]. С одной стороны, данная группа препаратов способна купировать и профилактировать ретенцию натрия и воды, что является основным направлением в лечении пациентов с ХСН IIА-III стадии и призвано контролировать отечный синдром и симптомы у данных пациентов [19; 31; 45]. С другой стороны, диуретики, в том числе тиазидные, тиазидоподобные являются совместно с иАПФ и сартанами первой линией медикаментозной терапии при ЭГ [8; 123]. Дегидратационную терапию при ХСН можно разделить на две фазы: активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую для сохранения эволюционного состояния после достижения компенсации. На данный

момент возможно выделить несколько подгрупп диуретических препаратов, а также лекарственных препаратов из других групп, которые обладают диуретическим эффектом.

В условиях ХСН используется ингибитор карбоангидразы ацетазоломид, хотя его применение лимитирована комбинированной лёгочно-сердечной недостаточностью, обструктивным апноэ сна и резистентностью к петлевым диуретикам, обусловленной канальцевым алкалозом [19; 21]. Также узкие показания для применения имеют триамтерен и амилорид. Наиболее распространенными диуретическими препаратами являются петлевые диуретики фуросемид, буметанид, торасемид и этакриновая кислота, а также тиазидные и тиазидоподобные диуретики, такие как гидрохлортиазид, индапамид с модифицированным высвобождением и хлорталидон [5; 21; 60; 122]. Ограничения использования последнего связаны с наличием зарегистрированных форм только с атенололом и азилсартана медоксомилом, которые не зарегистрированы в качестве препаратов, применяемых для лечения ХСН.

Золотым стандартом для купирования отёчного синдрома на протяжении более 50 лет является фуросемид [21; 31]. Недостатком препарата, в случае длительного применения, является короткий период диуретического эффекта, что приводит к снижению качества жизни пациентов, а также такие отрицательные эффекты, как ухудшение функции почек, гипокалиемия, гипوماгнемия, повышение активности РААС, гипергликемия и увеличение уровня холестерина [21; 53]. Аналогичными характеристиками обладают этакриновая кислота и буметанид.

Отдельно необходимо отметить петлевой диуретик торасемид, длительность фармакологического эффекта которого достигает 18 часов. В сравнение с фуросемидом, препарат имеет большую биодоступность, которая не связана с приемом пищи [10; 100; 220]. Основным отличием торасемида от остальных петлевых диуретиков являются его дополнительные эффекты на РААС и симпатoadреналовую систему. Установлен дозозависимый

блокирующий эффект препарата на ангиотензин II – стимулированный вход Ca в клетки [220], что может быть защитным фактором от перегрузки электролитом и, в свою очередь, может уменьшить жёсткость миокарда ЛЖ. Многочисленные исследования установили антиальдостероновый эффект препарата, который приводит к снижению выраженности фиброза и улучшению диастолической функции ЛЖ [21]. Недавние исследования показали способность торасемида предотвращать и уменьшать ремоделирование ЛЖ, нормализовать соотношение синтеза/распада коллагена [220]. Также при сравнении с фуросемидом препарат показал более высокую эффективность, переносимость, более высокую приверженность к лечению, меньшее количество побочных эффектов, включая электролитные расстройства, а также снижение числа повторных госпитализаций [20; 50; 220]. Хотя оценка влияния торасемида на смертность пациентов с СНсФВ не исследовалась.

Учитывая наличие у 80% пациентов с СНсФВ ЭГ, тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут быть препаратами выбора в комплексе антигипертензивной и дегидратационной терапии. Хотя, учитывая их менее выраженный диуретический эффект, препараты могут быть использованы у пациентов с умеренным отеком синдромом. Из рекомендованных Европейским обществом кардиологов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков зарегистрированными на территории РФ и ДНР являются гидрохлортиазид, индапамид и хлорталидон [21; 60].

Гидрохлортиазид является наиболее назначаемым диуретиком, хотя тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, имеют более выраженный антигипертензивный эффект и лучший профиль метаболической безопасности. Метаболические эффекты гидрохлортиазида включают нарушение обмена глюкозы, повышение уровня холестерина и значительное увеличение экскреции K и Mg [102]. Оба диуретика способны снижать риск сердечно-сосудистой смертности и инициации ХСН [85], но нет рандомизированных исследований, которые указывали бы на уменьшение прогрессирования

СНсФВ или же снижение смертности, обусловленной ХСН. Стоит отметить, класс-специфические эффекты для тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, которые включают уменьшение массы миокарда ЛЖ, что может быть важным для лечения пациентов с СНсФВ, причем индапамид имеет статистически более значимые эффект на гипертрофию ЛЖ [139].

В выборе диуретика, в условиях применения у женщин постменопаузального возраста с СНсФВ, важным являются изменения в экскреции Са и Mg на фоне приема препаратов. Петлевые диуретики увеличивают экскрецию обоих элементов, в то же время отсутствуют достаточные данные о влиянии малых доз торасемида на выделение Са и Mg. Учитывая доказанный антиальдостероновый эффект и исследования, показавшие уменьшение экскрецию Mg и К при добавлении препарата к гидрохлортиазиду [227], возможно предположить, что препарат может обладать Mg-сохраняющим эффектом.

Учитывая отсутствие достаточных данных влияния диуретиков, таких как индапамид и торасемид, на обмен как Са, так и Mg, актуальным остается поиск путей дифференцированного выбора данных препаратов, особенно у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Работа выполнена на базе ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Обследование больных проводилось в амбулаторных условиях в Центральной городской клинической больнице №3 г. Донецк, которая является клинической базой кафедры внутренних болезней № 1 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Для решения поставленных задач и достижения цели работа была выполнена в 2 этапа. Всего в исследование был отобран 171 пациент.

Первичное клинико-лабораторное обследование пациентов выполняли с целью определения их соответствия критериям включения и исключения.

Условиями включения были наличие ЭГ, СНсФВ II ФК по классификации NYHA с умеренным отечным синдромом (билатеральные отеки лодыжек), физиологическая постменопауза, а также добровольное письменное согласие пациента на участие в исследовании. Все пациенты при подписании «Информационного согласия» были ознакомлены со своими правами, с целью и схемами медикаментозной терапии. Каждому пациенту предоставляли полную информацию о его патологии, объективном состоянии, возможных осложнениях заболевания и назначенной терапии. Все полученные при опросе и объективном осмотре данные были занесены в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Критериями невключения в исследование было снижение ФВ < 50%, наличие стенокардии, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, врожденных и приобретенных пороков сердечных клапанов, анемии, хронической болезни почек 3а стадии и выше, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, патологии органов пищеварения, сопровождающейся синдромами мальабсорбции и/или

мальдигестии, гипотиреоза или тиреотоксикоза, патологии паращитовидных желез, сахарного диабета, остеопороза и тяжелых дефектов костно-мышечных структур, не позволяющих адекватно оценить толерантность к физическим нагрузкам. Также в исследование не включали пациентов, имеющих противопоказания к назначению лекарственных средств, которые планировались использовать, и тех, кто отказался от участия в исследовании.

Для соблюдения критериев включения проводили обследование пациентов на наличие и степень ЭГ и ХСН. При этом руководствовались действующим рекомендациям Российского и Европейского обществ кардиологов [60; 122; 123].

С целью верификации диагнозов ЭГ и ХСН, а также поиска исключающих критериев пациентам выполняли лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, уровни креатинина сыворотки с подсчетом скорости клубочковой фильтрации, мочевины, гликемия натощак, общий билирубин, аланин- и аспартатаминотрансферазы, общий холестерин и его фракции) и инструментальные (электрокардиография, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, при наличии показаний – спирометрия и стресс-тесты).

СНсФВ устанавливали на основании наличия таких критериев [60; 122]: наличие симптомов и/или объективных данных в пользу ХСН, ФВ ЛЖ $>50\%$, уровень NT-proBNP >125 пг/мл и наличие признаков диастолической дисфункции по данным ЭхоКГ. Диастолическую дисфункцию определяли по наличию более двух критериев, включающих:

- раннюю диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки ($E_{септ}$) <7 см/с, боковой стенки ($E_{лат}$) <10 см/с и средний показатель (E_m) - <9 см/с;

- соотношение раннего диастолического трансмитрального потока (E) к $E_m >14$;

- ИОЛП >34 мл/м²;

- максимальную скорость трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с.

После клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных исследований по разным причинам 31 пациент, что составило 17,5 % от общего количества, был исключен из исследования. Причины исключения представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Причины исключения пациентов из исследования

Причины исключения	Частота	
	Абс.	Р (%)
Снижение ФВ <50%	4	12,9
Хроническая обструктивная болезнь легких	3	9,6
Хроническая болезнь почек 3а степени и выше	5	16,1
Инфаркт миокарда (перенесенный)	5	16,1
Анемия	4	12,9
Ишемическая болезнь сердца	4	12,9
Тиреотоксикоз	1	3,2
Гипотиреоз	2	6,4
Отказ от продолжения участия в исследовании	3	9,6
Всего	31	100,0

На I этапе исследования, которое имело дизайн случай-контроль, в анализ были отобраны результаты 140 женщин, соответствующих критериям включения и исключения. Причем 72 из них имели дефицит Mg по результатам MgRT, остальные же имели нормальный гомеостаз макроэлемента. В рамках данного этапа определяли анамнестические предикторы дефицита Mg, чувствительность и специфичность магний-толерантный тест (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 строили модель прогнозирования

скрытого дефицита Mg, доступную для использования как в амбулаторной, так и в стационарной сети лечебных учреждений. Также оценивали особенности морфофункциональных показателей сердца, уровни NT-proBNP, показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), толерантность к физическим нагрузкам по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ШМХ), качество жизни по данным MLHFQ [163] и клинический статус по данным шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) пациентов с ХСН в модификации Мареева [21].

На следующем этапе исследования проводили сравнительный анализ эффективности различных типов диуретической терапии. II этап имел дизайн проспективного рандомизированного открытого исследования и был выполнен у 140 пациентов. При помощи рандомизации «методом конвертов» внутри группы женщин постменопаузального возраста, имеющих и не имеющих дефицит Mg, было выделено 4 подгруппы женщин, равнозначных по основным характеристикам. При этом представители групп 1a и 1b имели дефицит Mg, у остальных (2a и 2b) дефицит макронутриента отсутствовал. Все пациенты 1a и 2a группы (70 человек) принимали торасемид пролонгированного высвобождения в дозе 5 мг в сутки в один прием утром, соответственно остальные получали в качестве диуретика индапамид в дозе 2,5 мг один раз в сутки. Сравнительный анализ основных характеристик женщин всех 4-х групп приведен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Основные характеристики женщин, распределенных в группы в зависимости от состояния обмена Mg терапевтической опции

Параметр	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P между группами
	1a группа n=36	1b группа n=36	2a группа n=34	2b группа n=34	
Возраст, лет	61 [56,5; 66]	65,5 [60; 70]	64,5 [59; 71]	66 [59; 73]	0,066
Длительность менопаузы, лет	7 [5;12,5]	7,5 [4;11,5]	9 [5; 12]	10 [4; 15]	0,419

Продолжение табл. 2.2

ИМТ, кг/м ²	27,6±4,9	27,2±4,1	29,2±4,7	27,4±4,1	0,210
Нормальная масса (ИМТ 18,5–24,9), n (%)	2 (5,6)	1 (2,8)	3 (8,8)	1 (2,9)	0,626
Избыточная масса (ИМТ 25,0–29,9), n (%)	22 (61,1)	27 (75,0)	17 (50,0)	23 (67,6)	0,167
Ожирение 1 степени (ИМТ 30,0–34,9), n (%)	10 (27,7)	6 (16,7)	13 (38,2)	10 (29,4)	0,169
Ожирение 2 степени (ИМТ 34,9–39,9), n (%)	2 (5,6)	2 (5,6)	1 (2,9)	0	0,548
Длительность ЭГ, лет	15[9;18]	12,5[10;17,5]	14[11;17]	14[11;16]	0,931
Офисное САД, мм рт.ст.	168 [158,5;173]	167 [158; 174]	165 [157; 172]	162 [157; 166]	0,078
Офисное ДАД, мм рт.ст.	98 [93;100]	101 [94; 104]	99,5 [95; 103]	99,5 [96; 103]	0,088
Степень АГ					
1 степень, n (%)	1 (2,8)	2 (5,6)	3 (8,9)	1 (2,9)	0,626
2 степень, n (%)	33 (91,6)	34 (94,4)	29 (85,3)	32 (94,2)	0,499
3 степень, n (%)	2 (5,6)	0	2 (5,8)	1 (2,9)	0,510
Длительность симптомов ХСН, мес.	17 [12;20]	16 [12,5;21,5]	15,5 [13;18]	17 [13;21]	0,712
ШМХ, м	353,7±20,5	351,8±26,8	357,0±21,9	358,5±31,8	0,679

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Результаты общеклинических и биохимических показателей, таких как количество эритроцитов, гемоглобин креатинин сыворотки крови, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ [164], сывороточные уровни билирубина и общего белка, активность АСТ и АЛТ, а также уровни протеинурии и результаты микроскопии осадка мочи находились в референтных пределах. При этом, статистически значимых различий между показателями групп (таблица 2.3) выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 2.3 – Отдельные общеклинические и биохимические показатели женщин в зависимости от состояния обмена магния

Показатель	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
	1a группа n=36	1b группа n=36	2a группа n=34	2a группа n=34	
Гемоглобин, г/л	132,9±7,4	130,7±6,5	133,6±6,2	131,6±6,1	0,247
Эритроциты, едх10 ¹²	4,38±0,24	4,31±0,20	4,30±0,22	4,25±0,19	0,195
Белок мочи, г/л	0,09±0,02	0,07±0,03	0,08±0,02	0,08±0,02	0,117
Количество лейкоцитов в моче, в поле зрения	4 [2; 6]	5 [3; 6]	4,5 [2; 7]	3 [2; 6]	0,443
Количество эритроцитов в моче, в поле зрения	1 [0; 2]	1,5 [0,5; 3]	1 [0; 2]	2 [1; 2]	0,268
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	76,9±9,5	77,1±10,6	79,6±10,4	80,7±11,4	0,337
СКФ, мл/мин/1.73м ²	76,1 [69,5; 84,4]	78,8 [67,5; 84,0]	74,2 [67,2; 80,6]	77,3 [71,3; 88,3]	0,379
АСТ, Ед/л	33,4 [23,7; 39,6]	32,1 [20,3; 40,4]	33,7 [19,8; 41,0]	34,1 [21,8; 43,5]	0,744
АЛТ, Ед/л	30,9 [19,5; 40,6]	29,4 [22,6; 37,7]	26,6 [17,4; 36,3]	31,8 [22,3; 45,0]	0,399
Общий билирубин, мкмоль/л	13,1 [11,5; 16,3]	15,9 [12,2; 18,7]	13,4 [11,5; 15,3]	13,7 [11,6; 16,4]	0,062
Общий белок сыворотки, г/л	73,2 [70,7; 77,3]	71,9 [68,8; 77,6]	70,6 [68,1; 75,0]	74,1 [70,5; 80,3]	0,079

Всем женщинам с ЭГ и СНсФВ согласно клиническим протоколам [60; 122; 123] 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. Длительность терапии составляла 6 мес. 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. Распределение частоты приема каждой дозы препарата представлено

в таблице 2.4. Различий ($p > 0,05$) между частотой встречаемости доз 4 мг и 8 мг периндоприла в подгруппах не выявлено

Таблица 2.4 – Частота применение различных доз гиполипидемических препаратов и периндоприла в группах после рандомизации

Препарат	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
	1a группа (n=36)	1b группа (n=36)	2a группа (n=34)	2b группа (n=34)	
Аторвастатин					
20 мг, n (%)	4 (11,1)	7 (19,4)	8 (23,5)	12 (35,3)	0,145
40 мг, n (%)	11 (30,6)	7 (19,4)	13 (38,2)	5 (14,7)	0,106
Розувастатин					
20 мг, n (%)	16 (50,0)	19 (52,8)	12 (35,3)	16 (47,1)	0,525
1 месяц					
Периндоприл 4мг, n (%)	36 (100)	36 (100)	34 (100)	34 (100)	1,000
2 месяц					
Периндоприл 4мг / 8мг, n/n	19 / 17	20 / 16	16 / 18	11 / 23	0,215
3 месяц					
Периндоприл 4мг / 8мг, n/n	20 / 16	12 / 24	17 / 17	16 / 18	0,276

Большинство женщин (92,9%; 130 человек) помимо антигипертензивной терапии получали гиполипидемическую терапию. В 22 % случаев использовалась терапия средней интенсивности (аторвастатин 20 мг), в остальных случаях (78%) использовали умеренно-высокоинтенсивную терапию (аторвастатин 40 мг и розувастатин 20 мг). Различия между частотой назначения препаратов в различных дозах между группами не обнаружены ($p > 0,05$). Кроме того, пациенты, имеющие стойкое повышение ЧСС выше 80 в минуту, получали в составе комбинированной терапии β -адреноблокатор бисопролол в дозе 2,5-5,0 мг в сутки. Частота использования составляла 19,4 % (7 пациентов), 25 % (9 пациентов), 14,7 % (5 пациентов) и 25 % (8 пациентов)

соответственно для подгрупп 1a, 1b, 2a и 2b и не различалась ($p=0,743$) между группами.

Через 1 месяц от инициации терапии исследовали концентрации Ca, Mg, K и Na как в сыворотке, так и в суточной моче. Также ежемесячно в течение 3 месяцев собирали жалобы и проводили клинический осмотр пациентов с определением офисного АД с целью уточнения антигипертензивной эффективности 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 уточнению эффективности терапии – повторяли СМАД.

В промежутке с 4го до 6го месяцев из исследования по разным причинам выбыли 10 пациентов: 3 (20%) – в связи с острыми сердечно-сосудистыми событиями, 5 (50%) – отказ от дальнейшего участия в исследовании, 2 – впервые возникшая 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 после начала терапии проводили контроль параметров ЭхоКГ, эластичности сосудистой стенки, а также определение NT-proBNP и оценивали толерантность к физическим нагрузкам по данным ШМХ, клинический статус по результатам ШОКС и качество жизни пациентов с использованием MLHFQ.

2.2 Клинико-anamнестическое и инструментальное обследование

На этапе клинического обследования каждого пациента производили опрос (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, заполнение опросников ШОКС и MLHFQ) и объективное обследование (осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация), а также измеряли АД и ЧСС. Кроме того, всем женщинам выполнялись инструментальные методы исследования: СМАД, ЭхоКГ,

остеоденситометрия. В качестве параметров, анализируемых в качестве возможных предикторов и проявлений дефицита Mg, были выбраны ранее накопленные и систематизированные данные [32].

При расспросе пациентов для оценки качества жизни использовали опросник MHFLQ [163]. Анкета содержала 21 вопрос, на каждый из которых предполагается ответ по шкале от 0 до 5. При оценке «0» влияние признака отсутствует, при оценке «5» – является максимальным. Набранная общая сумма в 105 баллов свидетельствовала о максимально плохом качестве жизни.

ФК ХСН оценивали по классификации NYHA [122], основанной на выраженности симптомов и ограничении физической активности.

Приверженность к лечению оценивали при помощи валидированного опросника MMAS-8 [182]. По 1 баллу начислялось за каждое отрицательное утверждение на вопросы 1-4, 5-7. В то же время, 1 балл присваивался при положительном ответе на 5 вопрос. Ответ на 8 вопрос представлял собой 5-вариантную шкалу Ликерта с вариантами никогда/практически никогда/иногда/часто/всегда, в данном случае балл начислялся только при варианте ответа «никогда». При анализе результатов высокой приверженности соответствовало 8 набранных баллов, средней приверженности – 6-7 баллов, а низкой – менее 6 баллов.

Толерантность к физическим нагрузкам оценивали путем проведения теста ШМХ [75] дважды: до начала терапии и на ее фоне. Тест проводили в утренние часы через 3-4 часа после приема пищи на фоне отсутствия приема препаратов в утренние часы и курения в течение как минимум 2-х часов. Площадкой для ходьбы служил коридор отделения длиной 30 метров с разметкой через каждые 3 м. В течение 10 минут до начала теста пациент спокойно сидел, ему проводили инструктаж. Затем пациент в максимальном темпе проходил по коридору туда и обратно. После окончания 6-минутного промежутка замеряли пройденное расстояние. До и после проведения теста оценивали пульс, АД с помощью механического сфигмоманометра и сатурацию крови кислородом при помощи пульсоксиметра. Используя данные

о весе, росте и возрасте, определяли должные показатели дистанции ходьбы (6MWD(i)) по формуле:

$$6MWD(i) = 1017 - 6,24 \times \frac{\text{вес(кг)}}{\text{рост(м)}^2} - 5,83 \times \text{возраст} \quad (2.1)$$

Клинически значимым считали прирост дистанции ходьбы более 45 м [229].

Офисное АД измеряли осциллометрическим методом при помощи автоматического измерителя АД ВАТ 41-2 (Икс-Техно, Украина). Измерение проводили трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД. Определение показателей осуществляли утром до приема очередной дозы препаратов.

Для оценки суточной вариабельности АД использовали СМАД, которое проводили пациентам дважды: перед началом медикаментозной терапии и через 3 месяца от ее начала. С целью проведения СМАД использовали автоматический портативный измерительный прибор ВАТ 41-2 (Икс-Техно, Украина), измеряющий АД при помощи осциллометрического метода. Перед началом СМАД проводили измерение АД механическим сфигмоманометром по методу Короткова. При асимметрии систолического АД (САД) менее 10 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) менее 5 мм рт.ст. использовалась недоминантная рука. Использовали манжету с внутренней пневматической камерой шириной 18 см и длиной 35 см. Окружность плеча всех пациентов колебалась в пределах от 26 до 31 см. СМАД начинали в 10-00, продолжительность исследования составляла в среднем $25,8 \pm 0,4$ ч. Всем пациентам был проведен инструктаж, выдан формуляр для заполнения. Интервалы между измерениями АД в период предполагаемого бодрствования составляли 15 мин., в период ночного сна – 30 мин. Оценка показателей СМАД проводилась при помощи программного обеспечения «АРИАДА». Успешность СМАД оценивали согласно актуальным рекомендациям [125] по следующим параметрам: количество измерений не менее 90 и часть успешных – не менее 80%.

Для оценки величины повышения АД использовали показатели среднесуточного систолического (САД_{ср}), диастолического (ДАД_{ср}) и пульсового АД (ПАД_{ср}). Показатели интерпретировали в соответствии с актуальными рекомендациями Европейского общества кардиологов [125].

Для количественной оценки «нагрузки давлением» использовали такие параметры, как индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП) артериальной гипертензии. Верхним референтным значением для ИВ, как показателя, определяющего процент времени, в течение которого АД превышает нормальные значения, считали 30%.

Вариабельность АД с использованием показателя среднего отклонения (Std) для САД (StdСАД) и ДАД (StdДАД) оценивали отдельно для дневного и ночного периода. Верхним референтным пределом для StdСАД были уровни 15 мм рт.ст., для StdДАД в дневные часы – 14 мм рт.ст., а в ночные – 12 мм рт.ст.

Суточный индекс (СИ) рассчитывали по формуле:

$$\text{СИ АД} = ((\text{АДд} - \text{АДн})/\text{АДд}) \times 100\%, \text{ где} \quad (2.2)$$

АДд – дневное АД;

АДн – ночное АД.

На основании данных о степени ночного снижения АД выделяли следующие типы суточных кривых АД: «Dipper» – нормальное снижением АД в ночные часы с СИ – 10-20%; «Non-dipper» – недостаточное ночное снижение АД с СИ менее 10%; «Night-peaker» – ночное значение АД превышает дневное и СИ имеет отрицательное значение; «Over-dipper» – чрезмерное ночное снижение АД с СИ более 20%.

Большинство острых сердечно-сосудистых событий происходят в утренние часы, что связано с физиологической активацией симпатoadреналовой системой, РААС и повышением тонуса сосудов. Поэтому, важным является оценка утреннего подъема АД, для чего использовались такие показатели, как величина и скорость (СУП) утреннего повышения АД. Для анализа выбирали интервал с 4.00 до 10.00. СУП рассчитывали по формуле:

$$\text{СУП АД (мм рт. ст./ч)} = (\text{АДмакс} - \text{АДмин})/\text{T}, \text{ где} \quad (2.3)$$

T – время повышения АД от минимального до максимального;

$АД_{\text{макс}}$ – максимальное АД в период с 4.00 до 10.00;

$АД_{\text{мин}}$ – минимальное АД в период с 4.00 до 10.00.

Верхним референтным пределом для величины утреннего подъема САД считали 56 мм рт.ст., для ДАД – 36 мм рт.ст., а для СУП САД – 10 мм рт.ст./ч., а для СУП ДАД – 6 мм рт.ст./ч.

Эластичность артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики оценивали неинвазивно путем анализа параметров пульсовой волны при помощи измерителя АД ВАТ41-2 (ИКС-Техно, Украина). Для оценки ригидности сосудистой стенки использовали показатели аппроксимированной каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (PWV), индекса аугментации, приведенного к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин ($Aix75$), а также показатели центрального АД, которые были рассчитаны валидированным математическим методом [56] – по второму систолическому пику пульсовой волны, зарегистрированной на плечевой артерии.

ЭхоКГ проводили в В режиме с применением импульсного и тканевого импульсного доплера [187; 188] на аппарате UltimaРА (Радмир, Украина). Для оценки систолической функции рассчитывали ФВ ЛЖ путем определения его объемных характеристик биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) в В режиме при удовлетворительной визуализации более 80% эндокарда. В остальных случаях применяли метод «площадь-длина». Конечно-систолический (КСО/ППТ) и конечно-диастолический объемы (КДО/ППТ) ЛЖ, индексированные к площади поверхности тела (формула Гехана и Джорджа), а также соответствующие его размеры (КСР и КДР соответственно). В том числе для оценки сократительной способности миокарда ЛЖ оценивали индекс желудочково-артериального сопряжения (Ea/Ees) [15], при этом артериальную жесткость оценивали по формуле:

$$Ea = (КСД \times 0,9) / УО, \text{ где} \quad (2.4)$$

E_a – артериальная эластанс; КСД – конечно-систолическое давление в ЛЖ; УО – ударный объем.

Конечно-систолическую эластичность ЛЖ оценивали по формуле:

$$E_{es} = (КСД \times 0,9) / КСО, \text{ где} \quad (2.5)$$

E_{es} – конечно-систолический желудочковый эластанс; КСД – конечно-систолическое давление в ЛЖ; КСО – конечно-систолический объем ЛЖ.

Диастолическую функцию оценивали по комплексу показателей. При исследовании трансмитрального кровотока оценивали показатели его максимальной ранней диастолической (Е), ранней систолической (А) скорости, их отношение (Е/А), также время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). При использовании тканевой импульсной доплерографии определяли E_{sept} , $E_{лат}$, рассчитывали E_m и отношение E/E_m . При интерпретации полученных данных диастолическую дисфункцию классифицировали на 4 типа [122; 188].

Важным показателем для выявления и оценки диастолической дисфункции является объем левого предсердия. В В-режиме производили расчет объема ЛП, стандартизированного на площадь поверхности тела (ИОЛП), по формуле:

$$ИОЛП = (0,85 \times A1 \times A2) / (L \times ППТ) \text{ мл/м} \times \text{м, где} \quad (2.6)$$

$A1$ и $A2$ – площадь ЛП из апикального доступа в двухкамерной и четырехкамерной проекциях соответственно; L – длина левого предсердия.

Оценку массы миокарда ЛЖ проводили по алгоритму площадь-длина по формуле:

$$ИММЛЖ = \frac{1,05 \times (\frac{5}{6} \times A1 \times (a+d+t) - \frac{5}{6} \times A2 \times (a+d))}{ППТ} \text{ г/м}^2, \text{ где} \quad (2.7)$$

$A1$ и $A2$ – площади, которые занимают эндокардиальный и эпикардиальный контуры ЛЖ на уровне папиллярных мышц; a – длинная полуось ЛЖ; d – короткая полуось ЛЖ; t – толщина миокарда ЛЖ.

Для оценки геометрии ЛЖ использовали соотношение ИММЛЖ и индекса относительной толщины (ИОТ), рассчитанного по формуле:

$$\text{ИОТ} = (2 \times \text{Тзс})/\text{КДР}, \text{ где} \quad (2.8)$$

Тзс – толщина задней стенки ЛЖ (мм); КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ

Для определения состояния костного обмена использовали методы двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США). Остеоденситометрию проводили в области L1-L4 позвонков, а также шеек левой бедренной кости. Оценивали показатели плотности костной ткани (МПК) и значения Т-критерия. Тяжесть нарушений плотности костной ткани определяли по величине Т-критерия: нормальным считали его значение более, чем -1, при снижении до уровня -1 – -2,5 диагностировали остеопению, при уровне ниже -2,5 – остеопороз.

2.3 Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора «Swelab Alfa» и стандартного набора реагентов «Boule Medical AB» (Швеция). Концентрации Ca и Mg в сыворотке, а также их содержание в моче определяли при помощи автоматического биохимического анализатора ChemWell 2910 (Awareness Technology Inc., США). Уровень общего Ca определяли колориметрическим методом с О-крезолфталеином (Вектор-Бест, Российская Федерация), Mg — с ксилидилом синим (Global Scientific, США). Для определения уровня в сыворотке крови креатинина, АСТ, АЛТ, общего билирубина, общего белка, концентрации Na и K на биохимическом автоматическом анализаторе использовали стандартные наборы реагентов производства Randox (Великобритания), Вектор-Бест (Российская Федерация), Global Scientific (США).

Концентрации OPG, sRANKL, 25(OH)D, а также уровень NT-proBNP оценивали иммуноферментным методом на анализаторе LabLine-022 (LABLINE Diagnostics, Австрия) с использованием соответствующих наборов реагентов производства Biomedica Medizinprodukte (Австрия), Hoffman-La-Roche LTD (Швейцария) и Вектор-Бест (Российская Федерация).

Для оценки дефицита Mg использовали тест с ретенцией Mg (MgRT) с пероральной нагрузкой [24]. Нагрузка Mg представляла собой треть суточной нормы потребления Mg, которая по данным института медицины национальной академии наук США составляет 320 мг/сут. Все пациенты получали 4,1144 ммоль (100 мг) Mg в виде его цитратной соли. Степень задержки Mg определяли по формуле:

$$3Mg = (Mg2 - Mg1)/4,1144 \quad , \text{ где} \quad (2.9)$$

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

Скрытый дефицит Mg устанавливали при показателе 3Mg менее 0,5.

Для оценки обмена Ca использовали Ca-толерантный тест (CaTT) [23]. После сбора суточной мочи и крови натощак пациентам перорально однократно назначался лактат Ca в дозе 0,25 ммоль/кг. После этого забирали кровь через 120 и 240 мин. Определяли скорость снижения кальциемии (ССК) по формуле:

$$ССК = (Ca3 - Ca2)/0,12, \text{ мкмоль/л/мин} \quad (2.10)$$

и полноту восстановления исходной кальциемии (ПВИК):

$$ПВИК = (Ca2 - Ca3)/(Ca2 - Ca1) \times 100\% \quad , \text{ где} \quad (2.11)$$

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 MgTT [4] по аналогичной с CaTT методике, используя в качестве нагрузки 100 мг цитрата Mg.

2.4 Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc версий 19.1.2-20.0.1 (MedCalc Software Ltd, Belgium). Предусматривалось получение данных в виде комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей [29].

Проверка соответствия показателей нормальному закону проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и квантильных диаграмм с анализом величины асимметрии и эксцесса. Для предоставления результатов приводилось среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение или 95% доверительный интервал (CI) при соответствии нормальному распределению, а при распределении, отличном от нормального – медиана (Me) и межквартильный размах (25-й; 75-й процентиля).

Для сравнения количественных величин при соответствии закону нормального распределения для 2 групп использовали варианты t-критерия Стьюдента для связанных или несвязанных выборок. При сравнении показателей в более чем 2 несвязанных группах и соответствии нормальному закону распределения применяли одновыборочный дисперсионный анализ с апостериорными множественными сравнениями методом Шеффе. Для установления различий между выборками с распределением, не соответствующим закону нормального распределения, для сравнения несвязанных выборок использовали критерий Манна-Уитни для 2 выборок и критерий Крускала-Уоллиса для сравнения более 2 выборок с применением критерия Conover для апостериорных сравнений с определением межмедианной разности для критерия Ходжеса-Лемана с указанием 95%CI. В случае связанных выборок использовали критерий Уилкоксона.

При сравнении групп после процедуры рандомизации использовали попарное сравнение групп 1a и 1b, 2a и 2b с применением адекватных статистических критериев. При отсутствии различий был использован

одновыборочный дисперсионный анализ или критерий Крускала-Уоллиса с указанием значения p в таблице.

Для анализа повторных измерений при условии нормального распределения использовали дисперсионный анализ повторных измерений. При значениях сферичности (Epsilon) $<0,75$ применяли коррекцию по Greenhouse-Geisser, в обратном случае – по Huynh-Feldt. При отклонении значений выборки от нормального распределения в случае повторных измерений использовали критерий Фридмана.

Для определения наличия связи между номинальными переменными использовали метод построения таблиц сопряженности с применением критерия Хи-квадрата Пирсона. Если ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, то применяли поправку Йейтса. При ожидаемом явлении менее 5 использовали точный критерий Фишера. Также использовали расчет отношения шансов (OR) и рисков (RR) с указанием 95% CI. В случае связанных совокупностей с номинальными переменными для определения наличия связи применяли тест Мак-Немара.

С целью оценки вероятности наличия скрытого дефицита Mg, опираясь на клинические, анамнестические, лабораторные и инструментальные данные использовали метод множественной бинарной логистической регрессии. Использовали пошаговое введение переменных при $p < 0,05$, исключали переменные при условии значения $p > 0,1$. Модель логистической регрессии представлена формулой:

$$\text{Вероятность исхода} = 1/(1+e^{-Z}), \quad (2.12)$$

где e – математическая константа (приблизительно равная 2,72), а Z представлен формулой:

$$Z = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 \text{ и т.д.}, \quad (2.13)$$

где b_0 – константа модели; X_1, X_2 и т.д. – значение переменной; b_1, b_2 и т.д. – коэффициент переменной в модели.

Значения вероятности исхода более 0,5 предсказывали высокую вероятность (наличие) дефицита Mg, а показатель менее 0,5 – низкую вероятность или его отсутствие

Качество модели определяли на основании критерия R^2 Нэйджелкерка, теста Хосмера-Лемешева и построения ROC-кривой с указанием площади под кривой (AUC) и 95% CI.

Для оценки линейной связи между переменными использовали корреляционный анализ. В случае нормально распределенных непрерывных переменных использовали коэффициент корреляции Пирсона (r), в противном случае – коэффициент Спирмена (ρ , ρ).

Для оценки достоверности результатов использовали 95% CI и значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЭГ И СНсФВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДЕФИЦИТА Mg

3.1 Основные клинико-anamнестические данные женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg

Разделение пациентов по наличию дефицита Mg или без него происходило на основании золотого стандарта – теста с ретенцией макронутриента. Женщины постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg по данным MgRT имели сравнимые ($p > 0,05$) с группой контроля данные анамнеза (табл. 3.1), такие как возраст, длительность постменопаузы, ЭГ и симптомов ХСН, факт табакокурения, а также наличие кариеса и/или парадонтоза.

Таблица 3.1 – Основные анамнестические данные женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Признаки	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
Возраст, лет	63 [58; 68]	65 [59; 72]	0,102
Две и более беременностей, n (%)	11 (15)	3 (4)	0,047
Длительность постменопаузы, лет	7 [5; 12]	10 [5; 13]	0,119
Курильщики, n (%)	6 (8,3)	3 (4,4)	0,548
Кариес зубов или парадонтоз, n (%)	15 (21)	11 (16)	0,670
Длительность ЭГ, лет	13,5 [10; 18]	14 [11; 17]	0,685
Длительность симптомов ХСН, мес.	16 [12; 21]	17 [10; 20]	0,385

Стоит отметить, что фактор табакокурения присутствовал менее, чем в 10% от всех случаев. В то же время, обращает на себя внимание более частое

($p=0,047$) наличие в анамнезе у женщин, имеющих дефицит Mg, двух и более беременностей. При наличии данного критерия, можно рассматривать увеличение риска скрытого дефицита Mg на 62% (RR 1,62; 95% CI: 1,17 – 2,25; $p=0,004$). Важные различия были выявлены при анализе пищевых предпочтений (табл. 3.2). Обращает на себя внимание отсутствие различий между группами ($p=0,114$) в частоте применения биологически-активных добавок, представленных витаминно-минеральными комплексами.

Таблица 3.2 – Основные характеристики пищевых предпочтений, приема медикаментозных препаратов у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Признаки	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
Потребление сахара более 6 ч.л. в сутки, n (%)	28 (39)	13 (19)	0,015
Избыточное употребление соли, n (%)	43 (60)	28 (41)	0,015
Употребление в пищу зеленолистных растений и бобовых 400 г/сут 2-3 раза в неделю, n (%)	5 (7)	17 (25)	0,002
Употребление витаминно-минеральных добавок, n (%)	13 (18)	21 (31)	0,114
Прием петлевых, тиазидных или тиазидоподобных диуретиков более 2 раз в неделю, n (%)	16 (22)	5 (7)	0,017

Пациенты группы дефицита Mg чаще ($p=0,042$) использовали более 6 чайных ложек сахарного песка. Такой же вектор отличия был выявлен для фактора избыточного употребления поваренной соли ($p=0,015$). 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 ($p=0,002$) регистрировалось в группе сравнения. Периодический самостоятельный прием диуретиков, включая петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, в группе дефицита Mg встречался чаще ($p=0,017$), чем в группе сравнения. В то же время, в обеих группах не было выявлено (0 %) факта

длительного использования пациентами антацидных препаратов, ингибиторов протонной помпы, циклоспорина и избыточного потребления алкоголя.

Анализ полученных данных позволяет предположить, что у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ избыточное потребление сахара может увеличить риск наличия дефицита Mg на 53,6 % (RR 1,54; 95% CI: 1,14 – 2,08; p=0,006), поваренной соли – на 44,1 % (RR 1,44; 95% CI: 1,03 – 2,01; p=0,032), а произвольное применение диуретиков – на 61,9 % (RR 1,62; 95% CI: 1,19 – 2,20; p=0,002). В то же время использование в комплексной диете зеленолистных растений и бобовых может позволить уменьшить риск развития скрытого дефицита Mg на 60,0 % (RR 0,40; 95% CI: 0,18 – 0,88; p=0,023).

Жалобы женщин на одышку при физической нагрузке и повышенную утомляемость встречались в 100 % случаев. Частота периодического ощущение «перебоев в работе сердца» и учащенного сердцебиения не отличалась между группами и составила 36,1 % и 27,9 % при p=0,366. Не было замечено (p>0,05) различий между частотой наличия храпа и/или апноэ во сне, а также жалоб на повышенную ломкость ногтей пластинок и волос (табл. 3.3).

Таблица 3.3 – Основные жалобы и данные клинического осмотра у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Признаки	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4±4,5	28,3±4,4	0,225
Нормальная масса, n (%)	3 (4)	4 (6)	0,713
Избыточная масса, n (%)	49 (68)	40 (59)	0,293
Ожирение 1 степени, n (%)	16 (22)	23 (34)	0,136
Ожирение 2 степени, n (%)	4 (6)	1 (1)	0,366
Судороги в икроножных мышцах, n (%)	27 (38)	14 (21)	0,040
Храп, синдром обструктивного апноэ сна, n (%)	35 (49)	30 (44)	0,615

Продолжение табл. 3.3

Истончение и ломкость ногтевой пластинки или волос, n (%)	19 (26)	25 (37)	0,206
Хроническая констипация, n (%)	16 (22)	6 (9)	0,037
ЭГ 1 степени, n (%)	3 (4,2)	4 (5,9)	0,713
ЭГ 2 степени, n (%)	67 (93,1)	61 (89,7)	0,555
ЭГ 3 степени, n (%)	2 (2,8)	3 (4,4)	0,674
Офисное САД, мм рт.ст.	168 [161; 172]	165 [163; 173]	0,137
Офисное ДАД, мм рт.ст.	98 [93; 102]	101 [95; 103]	0,086
Офисное ПАД, мм рт.ст.	66 [62; 68]	64 [60; 67]	0,091
ЧСС, уд/мин	77 [69; 78]	75 [67; 78]	0,325

В группах регистрировались равнозначные ($p > 0,05$) показатели ИМТ, частоты выявления ожирения различной степени, показатели офисного измерения АД и степени ЭГ. В то же время женщины постменопаузального возраста с дефицитом Mg чаще предъявляли жалобы на судороги в икроножных мышцах и имели анамнез хронической констипации ($p < 0,05$). При этом наличие симптомов констипации более 6 мес. в условиях отсутствия дефицита Mg было только у 6 пациентов (9 %) против 16 случаев (22 %) в основной группе ($p = 0,04$). Таким образом, можно предположить, что вероятность наличия дефицита Mg при выявлении среди жалоб у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ судорог в икроножных мышцах увеличивается в 2,31 раза (OR 2,31; 95% CI: 1,09 – 4,93; $p = 0,030$), а наличие симптомов хронической констипации – на 195 % (OR 2,95; 95% CI: 1,08 – 8,07; $p = 0,035$).

При построении логистической регрессии, кроме полученных статистически достоверных данных, использовали обоснованные патогенетические механизмы, которые могли бы объяснить влияние факторов

на риск возникновения дефицита Mg. По данным проведенного построения логистической регрессии получены следующие результаты (табл. 3.4).

Таблица 3.4 – Результаты логистической регрессии для оценки риска дефицита Mg

Переменная	Коэфф.	SD	χ^2 Вальде	P	OR	95% CI
Константа	-0,06121	0,31563	0,04	0,846	-	-
Применение диуретиков более 2 раз в неделю	2,00233	0,67489	8,80	0,003	7,41	1,97–27,82
2 и более беременностей в анамнезе	2,53783	1,17402	4,67	0,031	8,12	1,26-32,41
Сахар > 6 ч.л. в сутки	1,25243	0,53513	5,48	0,019	3,50	1,22 – 9,98
Отсутствие избыточного потребления соли	-1,63625	0,49299	11,01	0,001	0,19	0,07 – 0,51
Судороги в икроножных мышцах	1,62010	0,50886	10,14	0,002	5,05	1,86 – 13,70
Зелень и бобовые 400 г 2-3 раза в неделю	-2,28596	0,76044	9,04	0,003	0,10	0,03 – 0,45

Таким образом, такие факторы, как прием 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, прием диуретиков увеличивает ($p < 0,05$) данный риск в 7,41 раз, а женщины, в анамнезе которых было 2 и более беременностей имеют более высокий (на 712 %) риск 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 и 5,05 раз. В то же время, ограничение в пищевом рационе соли и употребление достаточного количества продуктов, содержащих Mg,

уменьшают риск на 81% и 90% соответственно ($p < 0,05$). Данные, полученные при регрессионном моделировании, описывают 40% выборки ($R^2 = 0,401$). Результаты теста Хосмера-Лемешева ($\chi^2 = 3,4$; $p = 0,757$) указывают на хорошее качество построенной модели, где

$$Z = 2,002 \times A - 2,286 \times B + 2,538 \times C + 1,252 \times D - 1,536 \times E + 1,620 \times F - 0,061205, \quad (3.1)$$

где А – применение диуретиков более 2 р/неделю; В – употребление зеленолистных растений и бобовых 400 г/сут 2-3 раза в неделю и более; С – наличие 2х 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.

Анализ регрессионной модели, которая демонстрирует показатели специфичности и чувствительности на уровне 91,2% и 64,2%, проведенный при интерпретации ROC-кривой (рис. 3.1), также показал ее хорошее качество ($AUC = 0,813$; 95% CI: 0,739 – 0,874; $p < 0,001$).

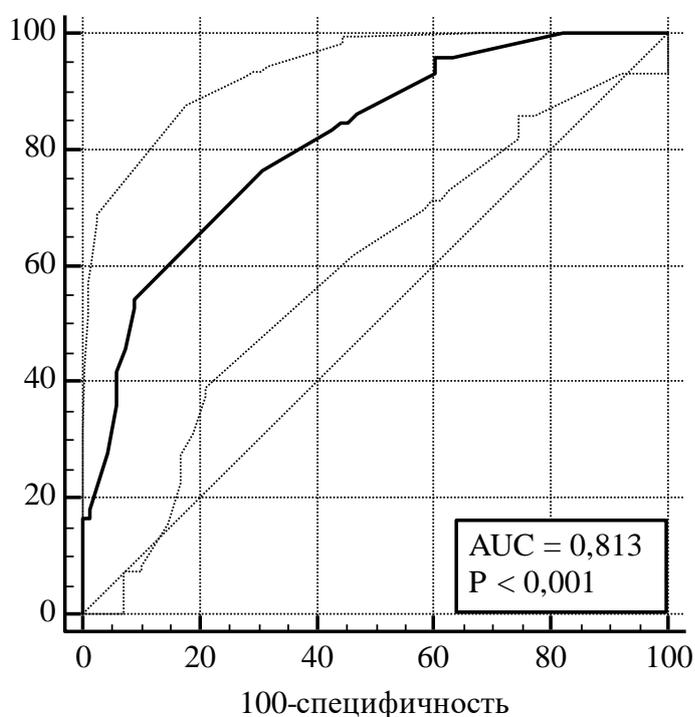


Рисунок. 3.1 – ROC-кривая оценки качества модели логистической регрессии

3.2 Состояние обмена К, Mg, Na у пациентов с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg

Различий как между показателями сывороточной концентрации К и Na, так и уровнями их суточной экскреции (табл. 3.5), полученными в группах с дефицитом Mg и без дефицита макронутриента, выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 3.5 – Показатели обмена Na и К у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели	Дефицита Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	p
К сыворотки, ммоль/л	4,45±0,32	4,41±0,31	0,803
Суточная экскреция К, ммоль/24ч	68,5±6,1	66,6±5,7	0,074
Na сыворотки, ммоль/л	140,5±2,8	141,3±2,3	0,052
Суточная экскреция Na, ммоль/24ч	160,5±16,5	162,1±17,9	0,712

У женщин с ЭГ и СНсФВ с наличием дефицита Mg степень выведения нагрузочной дозы элемента была на 0,50 (95% CI: 0,45 – 0,55) ниже ($p<0,001$) соответствующего показателя в контрольной группе, что связано с большим увеличением его суточной экскреции в контрольной группе. Показатели суточной потери Mg с мочой были значительно ($p<0,001$) выше в группе женщин, не имевших дефицита макронутриента. До пероральной нагрузки потери Mg при этом были равноценны ($p=0,350$). Основные показатели обмена Mg указаны в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Показатели обмена Mg в зависимости от наличия или отсутствия его дефицита у женщин с ЭГ и СНсФВ

Показатели	Дефицита Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
Суточная экскреция Mg до нагрузки, ммоль/л	3,90±0,63	3,81±0,56	0,350

Продолжение табл. 3.6

Суточная экскреция Mg после нагрузки, ммоль/л	4,27±1,12	6,56±0,67	<0,001
Степень выведения нагрузочного Mg, усл. ед.	0,16 [0,04; 0,31]	0,66 [0,59; 0,74]	<0,001
Mg сыворотки до нагрузки, ммоль/л	0,83±0,09	0,85±0,10	0,304
Mg сыворотки через 120 мин, ммоль/л	1,24±0,14	1,27±0,12	0,243
Mg сыворотки через 240 мин, ммоль/л	0,94±0,14	0,87±0,13	0,003
ССМ, мкмоль/л/мин	2,49 [2,20; 2,92]	3,38 [2,99; 3,56]	<0,001
ПВИМ, %	72,4 [60,1; 90,9]	98,9 [77,0; 113,2]	<0,001

При этом, стоит отметить, что не было отмечено межгрупповых различий ($p > 0,05$) между начальными показателями сывороточной концентрации Mg. Кроме этого, снижение его сывороточной концентрации ниже референтных пределов не отмечалось. В то же время, анализ измерений в динамике MgTT ($\varepsilon = 0,762$) с использованием критерия Гин-Фельда показал значимые на уровне $p < 0,001$ различия между измерениями. 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 соответственно для группы дефицита Mg и контрольной, 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 ($p=0,003$) его концентрация по сравнению с группой контроля (рис. 3.2).

Интегральная оценка состояния обмена Mg по данным MgTT показала значимые ($p<0,001$) различия между показателями ССМ и ПВИМ в группах дефицита и контрольной. ССМ была значительно ниже (на 0,80 (95% CI: 0,63 – 0,96) мкмоль/л/мин; $p<0,001$) в группе пациентов с дефицитом Mg.

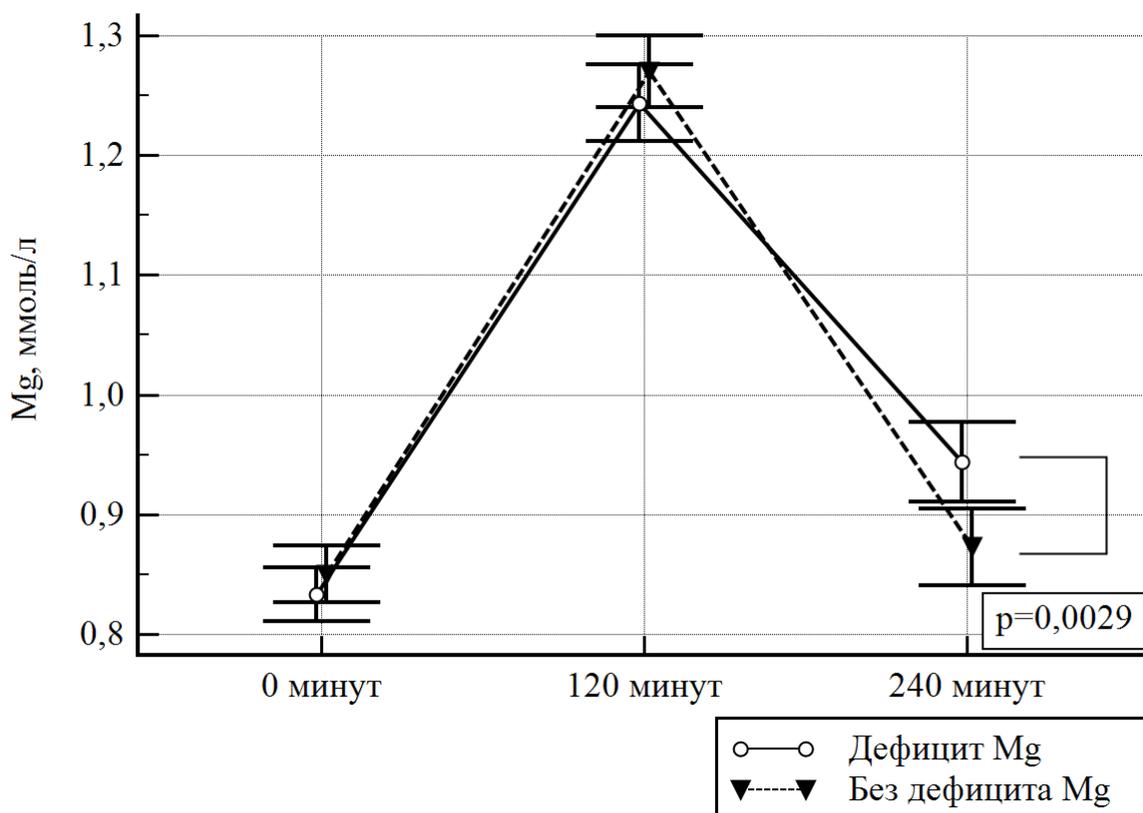


Рисунок 3.2 – Динамика магнемии на фоне внутривенного MgTT в группе с и без дефицита макронутриента

Подобные различия были выявлены также для ПВИМ. Данный показатель был на 21,6% (95% CI: 13,1 – 29,9) ниже у женщин постменопаузального возраста на фоне дефицита макронутриента. 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 (рис. 3.3) 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, индекс Юдена составил 0,63 при связанном критерии менее 2,96 мкмоль/л/мин, а чувствительность и специфичность составили соответственно 79,17% и 83,82%. По результатам данного моделирования, чувствительность более 98% достигается при снижении специфичности до 42,6% и значении критерия менее 3,46 мкмоль/л/мин. В свою очередь, достижение значений специфичности более 98% сопровождается снижением чувствительности до 31,9% при критерии менее 2,32 мкмоль/л/мин.

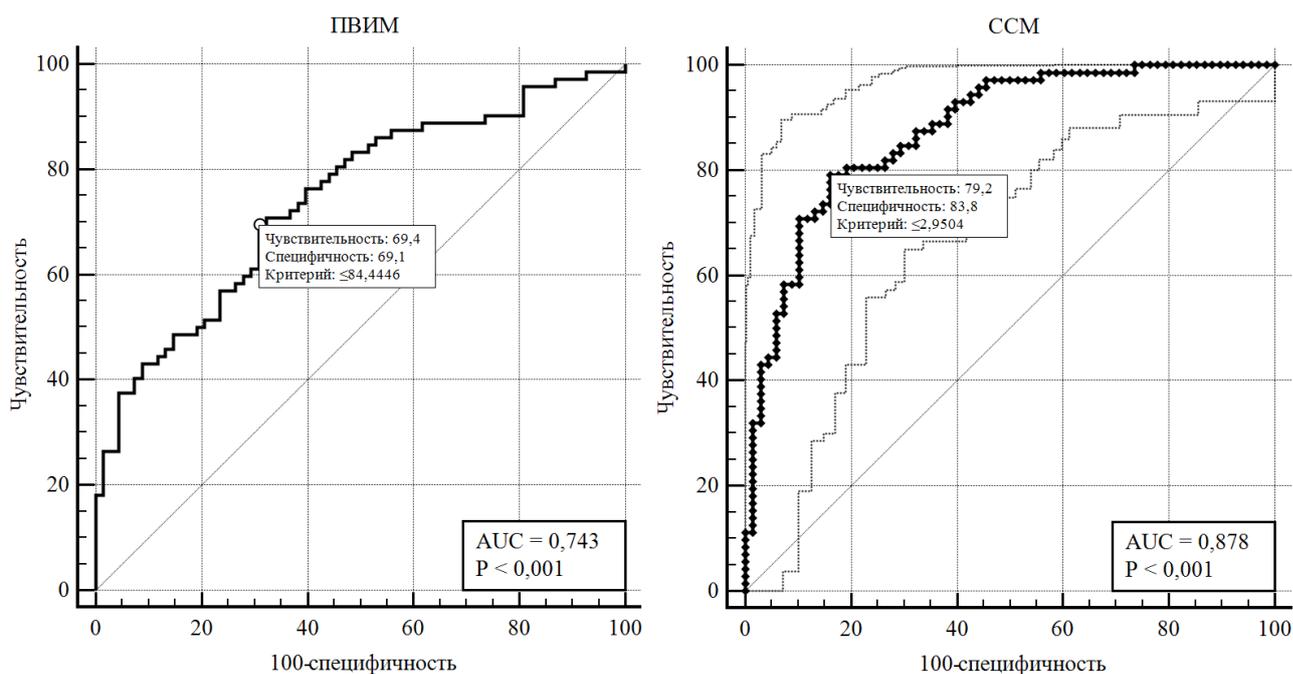


Рисунок 3.3 – ROC-модели для ПВИМ ССМ относительно стандартного теста с задержкой Mg

Модель, построенная для ПВИМ, показала более низкие ($p < 0,001$) показания чувствительности и специфичности, которые составили 69,44% и 69,14% при индексе Юдена 0,386 и значении критерия менее 84,4%. При этом высокие показатели чувствительности (более 98%) достигались при снижении

чувствительности до 7,4% при значении критерия менее 129,9%, а высокая специфичность была продемонстрирована при ПВИМ менее 59,9% на фоне чувствительности 25,0%.

Сравнение ROC кривых (рис. 3.4), построенных для ССМ и ПВИМ, показало большие ($p=0,0002$) показатели AUC в случае ССМ, а их разница составила 0,134 (95% CI: 0,064 – 0,205).

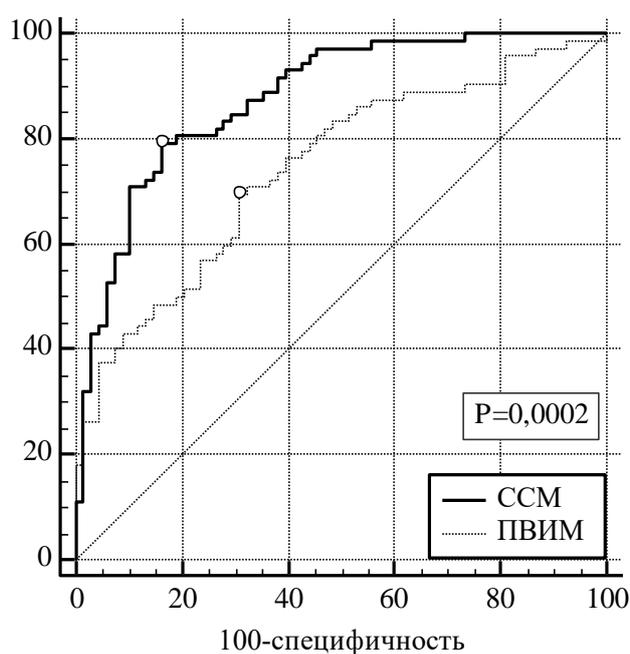


Рисунок 3.4 – Сравнение кривых ROC для ССМ и ПВИМ относительно результата теста с задержкой Mg

3.3 Толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни на фоне дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ

Толерантность к физическим нагрузкам была равноценной ($p>0,05$) вне зависимости от наличия дефицита Mg (табл. 3.7).

Таблица 3.7 – Показатели толерантности к физическим нагрузкам по данным теста ШМХ у пациентов с и без дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	p
Пройденная дистанция, м	352,7±23,7	357,8±27,1	0,246
Должная дистанция, м	470,3±44,1	463,6±52,3	0,409

Продолжение табл. 3.7

Пройденная/должная, %	75,6±8,4	78,2±11,3	0,125
Скорость, м/с	0,98±0,07	0,99±0,08	0,246
Работа, кг×м	28327±3345	28024±4367	0,646
Мощность, кг×м/с	78,7±9,3	74,9±12,1	0,646
ЧСС до пробы, уд/мин	78 [71; 88]	83 [71; 92]	0,184
ЧСС после пробы, уд/мин	95[87; 107]	100 [87; 112]	0,228
Масса тела, кг	78,3±8,9	80,4±10,3	0,189

Пройденная дистанция по результатам теста с ШМХ для группы дефицита Mg составила 352,7 (95% CI: 347,2 – 358,3) м, а в группе контроля 357,8 (95% CI: 351,2 – 364,3) м, различия между группами были недостоверны ($p=0,246$). Соответственно не были выявлены различия ($p=0,246$) в скорости, которая составила 0,98 (95% CI: 0,96 – 0,99) м/с и 0,99 (95% CI: 0,97 – 1,01) м/с соответственно для 1 и 2 группы. Кроме этого, мощность и работа, выполненная при нагрузке, также были равноценными ($p=0,646$) при межгрупповом сравнении. Рассчитанные должные показатели дистанции, пройденной за 6 минут, составили соответственно 470,3 (95% CI: 459,9 – 480,1) м и 463,6 (95% CI: 450,9 – 476,2) м соответственного для группы дефицита Mg и контрольной, различия между группами были недостоверными ($p=0,409$). В 1 группе женщины постменопаузального возраста с дефицитом Mg прошли 75,6% (95% CI: 73,6 – 77,6) от должных величин, что не отличалось ($p=0,125$) от показателей, полученных в группе контроля (78,2% (95% CI: 75,5 – 80,9)).

Важным параметром реакции организма на физическую нагрузку является ЧСС. До пробы ЧСС была равна 78 [71; 88] уд/мин и 83 [71; 92] уд/мин при $p=0,184$. Значения ЧСС после выполненной нагрузки статистически значимо ($p<0,001$) увеличились на 17,0 (95% CI: 16,0 – 18,0) и составили 95 [87; 107] уд/мин и 100 [87; 112] уд/мин соответственно для групп с и без дефицита Mg, а различия между показателями после нагрузки ($p=0,228$) были недостоверными.

Оценка по шкале ШОКС не показала межгрупповых различий ($p=0,714$) клинического статуса пациентов, количество набранных баллов составило 5,0 [4,0; 6,0] и 5,0 [4,0; 6,0] соответственно для групп с и без дефицита Mg.

Снижение качества жизни, рассчитанное по данным теста MLHFQ, проведенного на фоне отсутствия терапии, показало умеренные показатели 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, оцененной по результатам опросника, было ниже (на 3,9 (95% CI: 1,1 – 6,7) баллов, $p=0,007$) в группе дефицита макронутриента.

Для уточнения различий в общих баллах, полученных по данным MLHFQ-опросника, был проведен сравнительный межгрупповой анализ частоты встречаемости выбора определенной цифры в качестве ответа на каждый из 21 вопроса (табл. 3.8). Достоверные ($p<0,05$) различия отмечались в случае вопросов 13, 19 и 20. При ответе на 13 вопрос, заключающийся в интерпретации пациентами выраженности слабости, усталости, утомления в связи с ХСН, пациенты без дефицита Mg реже ($p=0,037$) выбирали цифру 4 в градационной линейке и чаще ($p<0,001$) выделяли оценку симптомов в размере 1 балла. Частота высокой (от 3 до 5 баллов) оценки симптомов составила 72,2% (52 пациента) в основной группе и была достоверно ($p<0,001$) выше соответствующей частоты в группе пациентов, у которых, по данным теста с задержкой Mg, дефицит элемента отсутствовал. На вопрос 19 пациенты с дефицитом Mg чаще выбирали значимости влияния ХСН на субъективную выраженность тревоги и беспокойства равную 4 ($p<0,001$) и 5 ($p=0,028$) баллам с частотой 16,7% и 8,3%, хотя в контрольной группе ни один пациент (0%) не выбрал данные варианты ответа. Соответственно частота выявления выбора низких баллов (от 0 до 2 баллов) была выше ($p<0,001$) в контрольной группе (72,1% против 41,7% в группе дефицита Mg). Похожая динамика отмечалась при анализе ответов пациентов на 20 вопрос. При ответе на него, пациенты

должны были оценить выраженность влияния ХСН на их возможность к концентрации и на субъективное качество памяти. В условиях отсутствия дефицита Mg, по сравнению с основной группой, женщины с ЭГ и СНсФВ чаще выбирали 0 ($p=0,025$) и 1 ($p<0,001$) балл по шкале MLHFQ: 7,4% (5 пациентов) и 52,9% (36 пациентов) по сравнению с 0% и 20,8% (15 пациентов) в группе дефицита Mg.

Таблица 3.8 – Частота выбора определенного балла на вопросы MLHFQ отдельно для женщин с и без дефицита Mg

Номер вопроса	Количество пациентов (n), давших ответ на соответствующий по шкале 0 баллов (отсутствие влияния на качество жизни) до 5 баллов (максимальное влияние), в группах:											
	с дефицитом Mg (n=72)						без дефицита Mg (n=68)					
	0 баллов	1 Балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	0 Баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
1	0	8	11	48	5	0	0	6	16	39	7	0
2	0	8	34	27	3	0	0	4	29	29	6	0
3	0	3	25	33	10	1	0	5	20	29	14	0
4	3	30	21	16	2	0	8	23	13	17	5	0
5	13	44	10	3	0	2	18	36	9	5	0	0
6	39	24	7	2	0	0	40	21	4	3	0	0
7	47	7	12	4	0	1	46	9	8	0	5	0
8	38	17	6	4	5	1	40	19	9	0	0	1
9	19	46	5	0	1	1	12	43	8	0	0	5
10	48	19	1	2	1	1	51	11	5	1	0	0
11	15	37	16	0	2	2	17	30	19	3	0	0

Номер вопроса	Количество пациентов (n), давших ответ на соответствующий по шкале 0 баллов (отсутствие влияния на качество жизни) до 5 баллов (максимальное влияние), в группах:											
	с дефицитом Mg (n=72)						без дефицита Mg (n=68)					
	0 баллов	1 Балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	0 Баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
12	0	8	36	7	8	5	4	10	32	10	12	0
13	2	2**	16	31	13*	8	8	17	21	16	4	2
14	19	34	17	0	0	2	13	38	14	2	1	0
15	3	4	14	29	12	9	0	0	16	33	15	4
16	51	18	0	3	0	0	54	14	0	0	0	0
17	63	7	0	1	1	0	51	15	2	0	0	0
18	14	5	21	35	6	1	7	8	25	27	1	0
19	5	7	18	24	12**	6*	8	15	26	19	0	0
20	0*	15**	33**	16	7	1	5	36	12	12	1	2
21	45	11	6	9	0	1	33	16	8	11	0	0

Примечания: * - $p < 0,05$ и ** - $p < 0,001$ по сравнению с группой пациентов без дефицита Mg.

3.4. Характеристика обмена кальция, костного обмена и минеральной плотности кости у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом магния

Достоверных различий между сывороточными концентрациями Са натощак, а также суточными потерями элемента выявлено не было ($p>0,05$). Результаты представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Показатели обмена Са на фоне СаГТ у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатель	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
Суточная экскреция Са, ммоль/сут	4,11 [3,32; 5,14]	4,45[3,40; 5,21]	0,210
Са сыворотки до нагрузки, ммоль/л	2,33±0,20	2,30±0,19	0,330
Са сыворотки через 120 мин, ммоль/л	2,76±0,21	2,81±0,22	0,133
Са сыворотки через 240 мин, ммоль/л	2,51±0,22	2,40±0,21	0,002
ССК, ммоль/л/мин	2,12 [2,43; 1,81]	3,51 [3,73; 3,33]	<0,001
ПВИК, %	60,2±11,8	83,0±13,3	<0,001

Значимой межгрупповой разницы базальной концентрации общего Са выявлено не было ($p=0,33$). В то же время, были получены достоверные различия между динамическими кривыми концентрации Са при проведении СаГТ. Сывороточные показатели макронутриента, как и значения прироста в обеих группах между 0 и 120 минутами проведения теста были равнозначны ($p>0,05$). Хотя в фазу элиминации Са из плазмы путем клубочковой секреции и костной абсорбции, были выявлены достоверные ($p<0,05$) различия. Концентрация элемента на 240 минуте была значимо выше в группе дефицита

Mg, а разница составила 0,11 (95% CI: 0,04 – 0,18) ммоль/л с достоверностью на уровне $p=0,002$. Величина снижения концентрации Ca в первой группе составила 0,25 (95% CI: 0,22 - 0,29) ммоль/л, что было значимо ($p<0,0001$) ниже показателя 2 группы (0,42 (95% CI: 0,40 – 0,43) ммоль/л). Разница составила 0,17 (95% CI: 0,15 – 0,18). На рисунке 3.5 продемонстрирована динамика кальциемии на фоне проведения CaТТ.

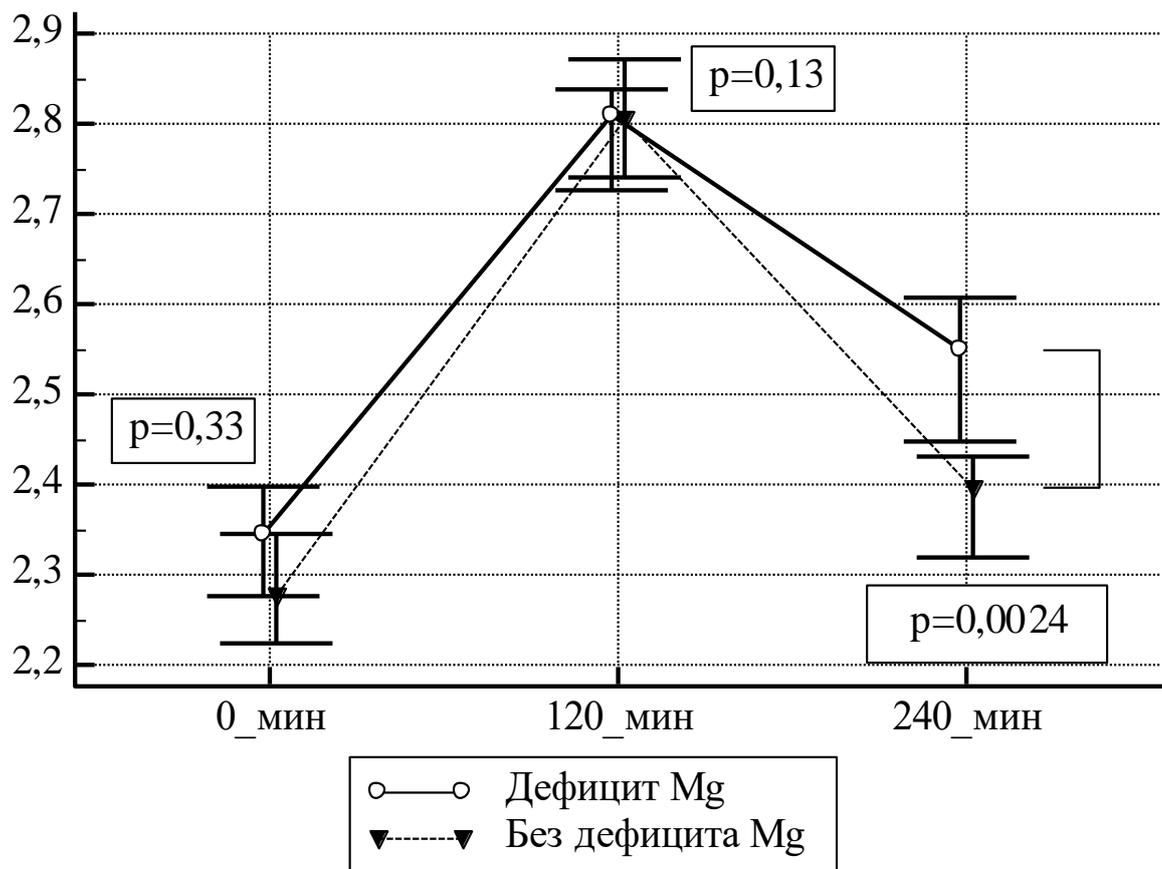


Рисунок 3.5 – Динамика кальциемии на фоне CaТТ у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Использование интегрального подхода в оценке динамики нагрузочной кальциемии, включающее расчет ССК и ПВИК, позволило выявить значимые изменения в элиминации кальциемии. У пациентов с СНсФВ и ЭГ на фоне дефицита Mg ССК была на 1,38 (95% CI: 1,28 – 1,49) мкмоль/л/мин ниже, чем в контрольной группе. Исходя из этого, ПВИК была выше в группе без

дефицита Mg на 22,7% (95% CI: 18,2 – 27,5). Начальный уровень кальциемии был достигнут у 8 (12%) пациентов второй группы, при этом ни у одного (0%) пациента второй группы не был достигнут начальный показатель, разница между группами достоверна на уровне $p=0,002$.

Установлено, что женщины с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg имели более низкие, чем в группе сравнения, показатели МПК (на $0,056 \text{ г/см}^2$; 95% CI: $0,024\text{--}0,109 \text{ г/см}^2$; $p=0,041$) поясничных позвонков L1-L4 (табл. 3.10). В то же время, различий между МПК, рассчитанными для шейки и проксимальной части левого бедра, выявлено не было ($p=0,422$ и $p=0,088$ соответственно).

Таблица 3.10 – Показатели МПК у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатель	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
МПК позвонков L1-L4, г/см^2	$0,990\pm 0,159$	$1,046\pm 0,193$	0,041
МПК шейки левого бедра, г/см^2	$0,781\pm 0,108$	$0,795\pm 0,101$	0,422
МПК проксимальной части левого бедра, г/см^2	$0,895\pm 0,120$	$0,909\pm 0,184$	0,088

Оценка результатов остеоденситометрии показала, что среди женщин с дефицитом Mg нормальное состояние костной ткани было зарегистрировано у 33 (45,8%) пациентов, а остеопения – в 39 (54,2%) случаях. В группе же сравнения (без дефицита Mg) состояние остеопении и нормальные показатели денситометрии были установлены у 23 (33,8%) и 45 (66,2%) женщин соответственно. Проведение сравнительного анализа позволило выявить более частую ($p=0,018$) регистрацию остеопении у женщин постменопаузального возраста, имеющих дефицит Mg, а RR составил 1,60 (95% CI: 1,08–2,38) при $p=0,019$.

Межгрупповых различий ($p>0,05$) по уровню 25(OH)D выявлено не было (табл. 3.11). Хотя детальный анализ статуса 25(OH)D показал, что его

нормальный уровень (>30 нг/мл) при дефиците Mg регистрировался реже, чем в группе контроля ($p=0,028$). Соответственно, риск выявления нарушенного статуса 25(OH)D (уровень менее 30 нг/мл) был на 12% выше в группе дефицита Mg (RR=1,12; 95% CI: 1,01–1,24; $p=0,027$).

Таблица 3.11 – Уровень OPG, sRANKL и 25(OH)D у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНСФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
OPG, пг/мл	85,2 [69,1; 103,1]	79,9 [63,4; 92,7]	0,035
sRANKL, пг/мл	3,98 [2,70; 5,45]	2,85 [1,95; 3,82]	<0,001
25(OH)D, нг/мл	18,7±5,49	20,7±6,94	0,057
Дефицит 25(OH)D, n (%)	51 (70,8%)	38 (55,9%)	0,079
Недостаточность 25(OH)D, n (%)	19 (26,4%)	21 (30,9%)	0,579
Нормальный уровень 25(OH)D, n (%)	2 (2,8%)	9 (13,2%)	0,028

В то же время, было установлено, что уровень OPG в группе дефицита Mg был выше ($p=0,035$), чем в контрольной, с межмедианной разницей 8,34 пг/мл (95% CI: 0,55–15,61). Такой же вектор отличия ($p<0,0001$) показали значения сывороточной концентрации sRANKL, а различия между группами составили 1,26 пг/мл (95% CI: 0,71–1,75).

Необходимо отметить, что важным для оценки баланса цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG является определение соотношения OPG/sRANKL.

Несмотря 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 (рис. 3.6). При этом межмедианная разница составила 4,67 (95% CI: 0,51–8,96).

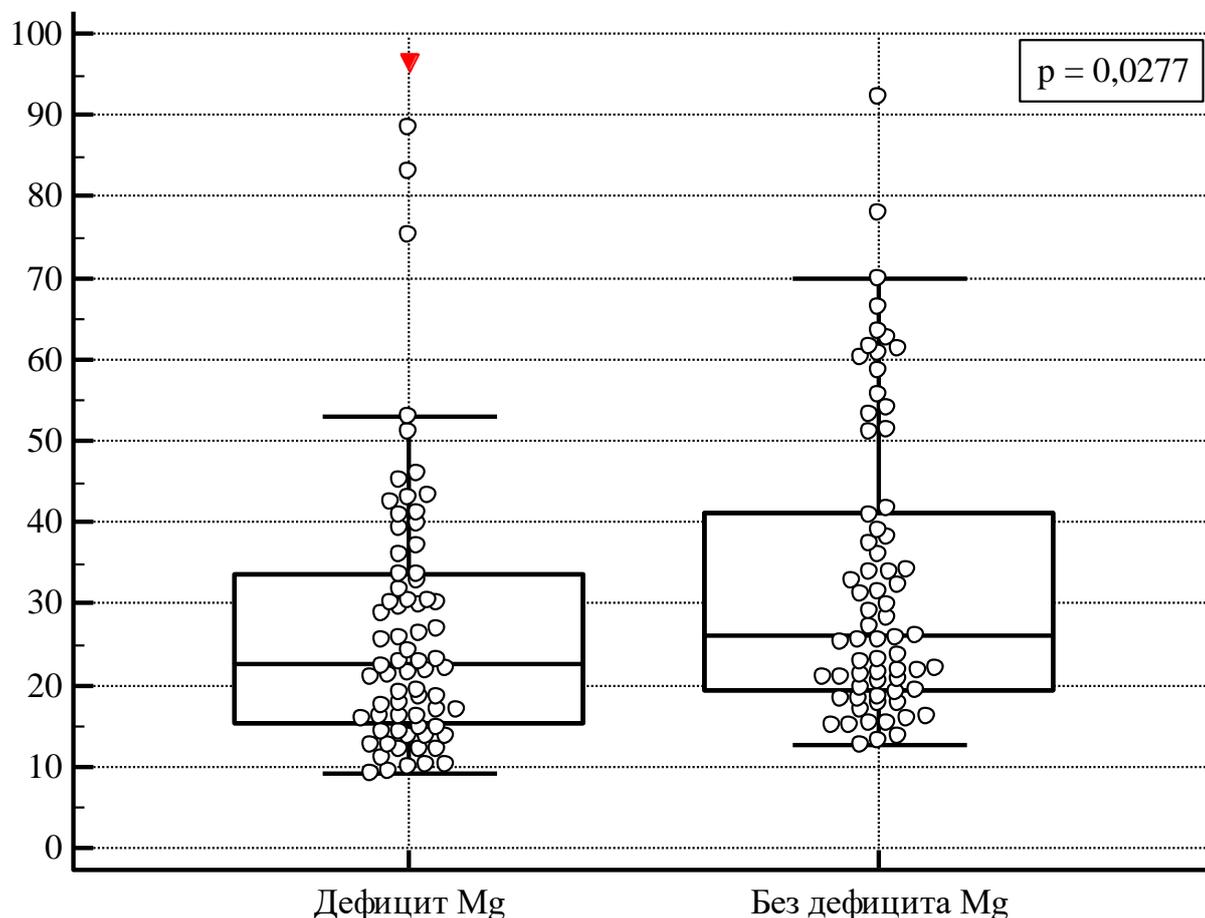


Рисунок 3.6 – Диаграмма сравнения значений OPG/sRANKL (Me [Q1; Q3]) у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

3.5 Особенности показателей СМАД и жесткости артериальной стенки у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита Mg

По данным исследования у всех (100%) пациентов отмечалась ЭГ согласно интегральной оценке цифр средних систолического АД (САДср) и диастолического АД (ДАДср). При этом 9 (12,5 %) пациентов по сравнению с 5 (7,4%) имели ДАДср менее 80 мм рт.ст. в ночные часы, хотя различие не было

достоверным ($p=0,085$). 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 пульсового АД, составивший $63,5\pm 6,9$ мм рт.ст., что на 3,7 (1,5–6,0) выше показателя группы сравнения (табл. 3.12). Причем значения ПАД выше 60 мм рт.ст. встречались чаще ($p<0,001$) в группе дефицита Mg. Для первой группы частота встречаемости составила 85%, а в группе сравнения – 44%.

Таблица 3.12 – Показатели СМАД и жесткости артериальной стенки у пациентов с СНсФВ, ЭГ с дефицитом или без дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
САД _{ср} , мм рт.ст.	154,5 [146,5; 159,1]	152,3 [148,2; 156,3]	0,434
ДАД _{ср} , мм рт.ст.	89,9 [85,4; 93,7]	92,5 [87,3; 95,4]	0,121
ПАД _{ср} , мм рт.ст.	$63,5\pm 6,9$	$59,7\pm 6,1$	$<0,001$
ПАД _{ср} >60 мм рт.ст., n (%)	61 (85)	30 (44)	$<0,001$
ЧСС _{ср} , ударов/мин	$77,3\pm 5,1$	$75,8\pm 4,9$	0,057
Суточный индекс САД, %	8,9 [2,0; 14,9]	12,7 [8,4; 16,8]	$<0,001$
Суточный индекс ДАД, %	11,4 [5,4; 14,7]	13,6 [8,3; 15,5]	0,019
ИВ САД, %	$94,3\pm 3,7$	$92,3\pm 4,1$	0,227
ИВ ДАД, %	83,6 [76,5; 85,4]	85,1 [77,3; 88,3]	0,105
ИП САД, мм рт.ст.	21,2 [19,5; 25,1]	19,5 [16,5; 23,9]	0,007
ИП ДАД, мм рт.ст.	$12,1\pm 3,5$	$13,2\pm 3,7$	0,073
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	16,9 [13,3; 20,69]	12,9 [11,7; 17,42]	0,001
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	11,2 [7,8; 12,1]	11,7 [8,4; 12,8]	0,240
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	9,6 [6,4; 11,1]	10,5 [6,2; 11,4]	0,167
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	8,7 [5,8; 9,3]	8,9 [5,8; 9,1]	0,387

СУП САД, мм рт.ст./ч	12,5 [9,7; 13,6]	9,5[8,1; 10,9]	<0,001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	5,3 [3,6; 5,9]	5,8 [4,2; 6,5]	0,203
PWV, м/с	11,92 [10,06; 14,47]	10,87 [8,41; 13,20]	0,005
Aix75, %	31,6±10,1	27,8±10,4	0,030
Центральное САД, мм рт.ст.	161,2[156,5; 165,4]	158,3[155,8; 164,5]	0,083
ПАДц, мм рт.ст.	70,2±13,3	63,5±12,5	0,003
ПАДц-ПАД, мм рт.ст.	10,3±3,8	6,5±2,5	<0,001

Примечание. ПАДц – центральное ПАД.

Достоверных различий между показателями ИВ для обеих групп выявлено не было, что, по всей видимости, связано с проведением СМАД на фоне выраженной гипертензии. Большинство пациентов имели ЭГ 2 степени, что проявилось тенденцией к стремлению данного индекса к 100%. В то же время, для пациентов с дефицитом Mg были характерны более высокие ($p<0,05$) уровни ИП (21,2 [19,5; 25,1] против 19,5 [16,5; 23,9] мм рт.ст. в контроле; $p=0,007$) и СУП САД (12,5 [9,4; 13,7] против 9,5 [8,1; 10,9] мм рт.ст./ч в контроле; $p<0,0001$). При этом показатели ИП ДАД для обеих групп не различались, что, по всей видимости, было обусловлено более высокими показателями ПАД, характерными для женщин с дефицитом Mg. 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.

Дефицит Mg у пациентов с СНсФВ и ЭГ был ассоциирован с преобладанием неблагоприятных профилей АД (рис. 3.7).

Фенотипы Non-Dipper и Night-Peaker в данной группе встречались чаще ($p<0,05$). В то же время, пациенты 2 группы сравнительно чаще ($p=0,001$) имели профиль Dipper.

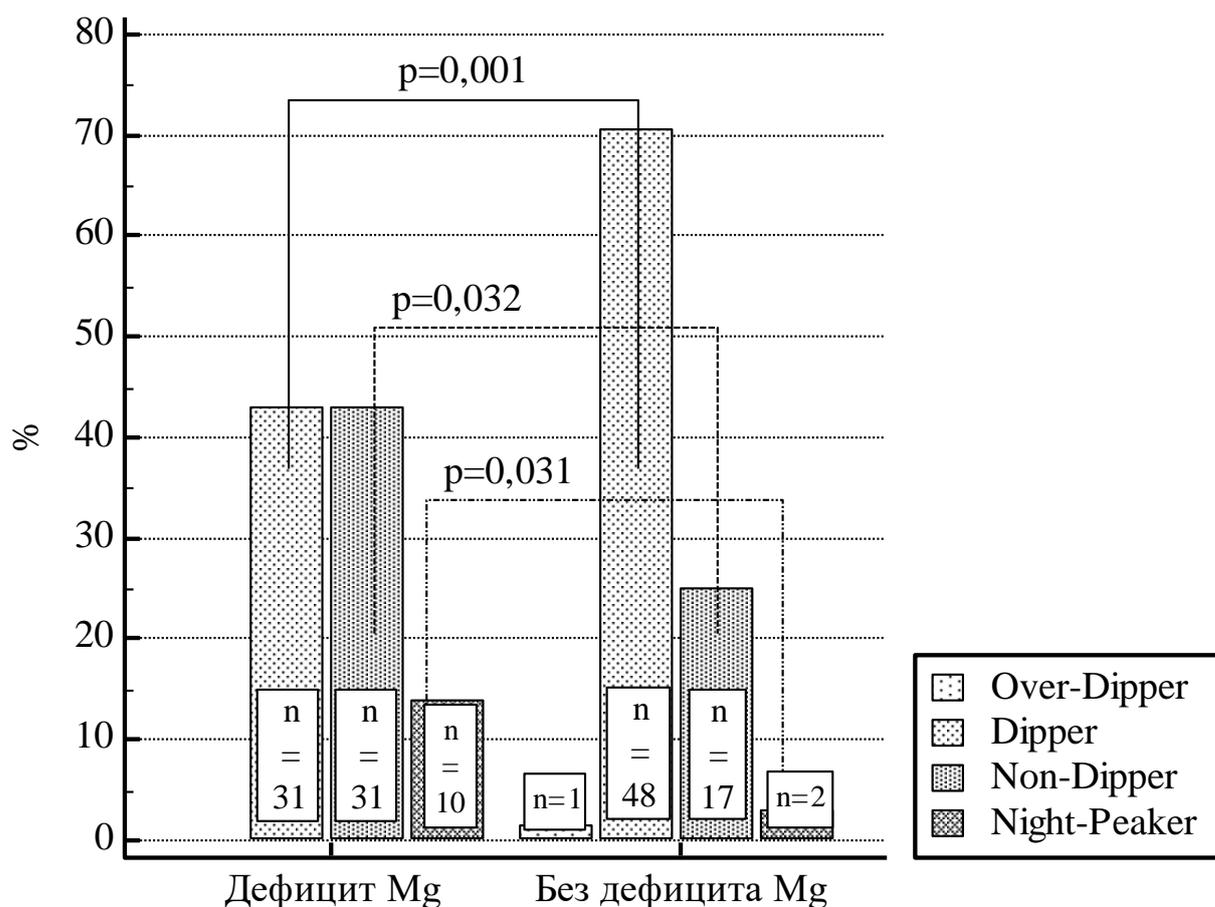


Рисунок 3.7 – Профили АД в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg.

В группе с дефицитом Mg выявлено увеличение ($p=0,005$) показателей жесткости артерий PWV с межмедианной разницей 1,44 (0,47–2,61) м/с. В том числе дефицит Mg был ассоциирован с увеличением ($p=0,03$) Aix75 на 3,82% (95% CI: 0,37–7,23). Оценка центрального АД в аорте показала достоверно более высокие показатели центрального ПАД ($p=0,003$) и разницу между его центральными и периферическими значениями ($p<0,0001$). Межгрупповая разница вышеуказанных показателей составила соответственно 6,6 (95% CI: 2,6 – 11,0) и 3,8 (95% CI: 2,7 – 4,9) мм рт.ст.

Также проанализированы взаимосвязи между анамнестическими данными, показателями обмена минералов и гемодинамики у пациентов с СНсФВ, обусловленной ЭГ. Была выявлена положительная связь ($p=0,544$, $p<0,0001$) между возрастом пациентов и PWV. С последним показателем

положительно коррелировала длительность ЭГ ($\rho=0,398$, $p=0,0013$). При сопоставлении показателей динамики Са сыворотки крови на фоне проведения СаГТ с показателями жесткости артериальной стенки и показателями СМАД без разделения на группы значимой связи не выявлено ($p>0,05$). У пациентов с ЭГ, осложненной СНсФВ и имеющих дефицит Mg, между ССК и артериальной жесткостью выявлена отрицательная связь ($p<0,0001$) с коэффициентом $\rho=-0,610$ (рис. 3.8).

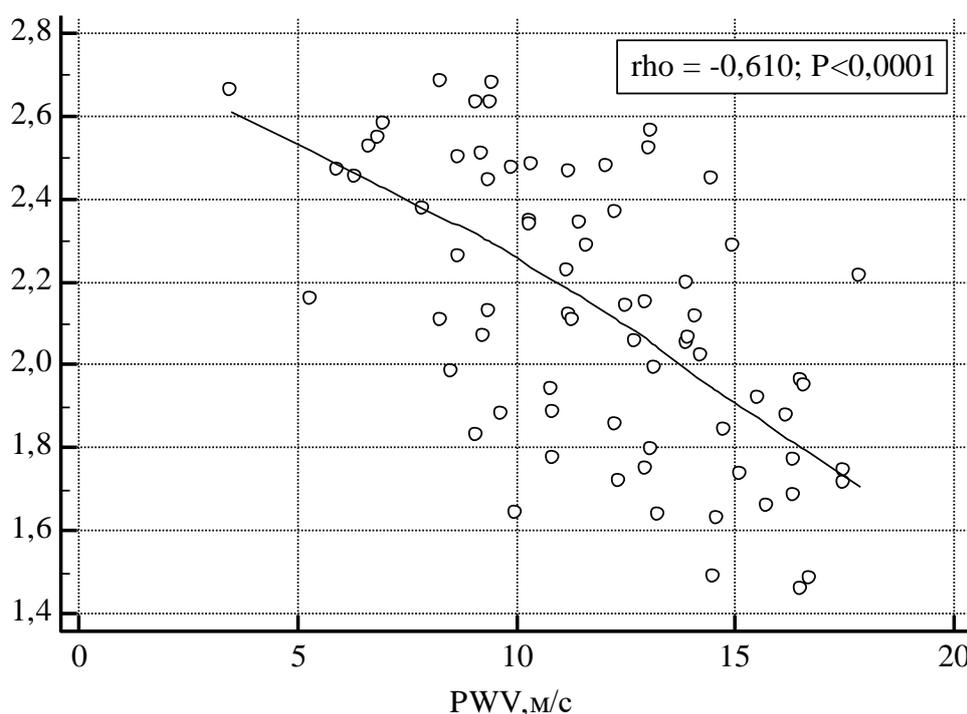


Рисунок 3.8 – Корреляция между ССК и PWV у пациентов с дефицитом Mg

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, при этом достоверной взаимосвязи с возрастом пациентов не выявлено ($p=0,109$).

3.6 Особенности диастолической функции и желудочково-артериального сопряжения и концентрации NT-proBNP у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита Mg

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 ($p=0,201$). На момент забора крови у пациентов не было данных в пользу декомпенсации ХСН, а уровень маркера превышал порог в 125 пг/мл.

При оценке систолической функции ЛЖ (см. табл. 3.13) методом Симпсона, различия между показателями КДО/ППТ, КСО/ППТ, как УО/ППТ и ФВ между группами с и без дефицита Mg выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 3.13 – Морфофункциональные особенности ЛЖ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
КДО/ППТ, мл/м ²	87,5 [79,9; 92,8]	81,8 [77,8; 93,4]	0,087
КСО/ППТ, мл/м ²	31,6 [27,7; 36,0]	29,8 [25,6; 34,5]	0,085
УО/ППТ, мл/м ²	55,3±7,8	54,4±8,9	0,513
КДР, см	5,11±0,57	4,98±0,46	0,212
КСР, см	3,60±0,41	3,48±0,35	0,066
ФВ, %	63,7±6,6	65,1±7,7	0,225
ИММЛЖ, г/м ²	110,8±10,8	108,5±12,8	0,250
ИММЛЖ >95 г/м ² , n (%)	63 (87,5)	52 (76,5)	0,089
Индекс относительной толщины стенки ЛЖ	0,56 [0,50; 0,62]	0,55 [0,48; 0,58]	0,032
ИОЛП, мл/м ²	35,1±4,6	33,9±4,8	0,132
ИОЛП >34 мл/м ² , n (%)	43 (59,8)	27 (39,7)	0,028

Также отсутствовали ($p > 0,05$) достоверные межгрупповые различия относительно КСР и КДР ЛЖ, ИММЛЖ. К тому же, не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$) в частоте выявления ИММЛЖ, превышающего 95 г/м^2 , что является основным ЭхоКГ-маркером гипертрофии миокарда ЛЖ у женщин.

Значимым для диагностики СНсФВ является значение ИОЛП. Хотя величина данного показателя не различалась ($p = 0,132$) между группами, частота регистрации значений ИОЛП более 34 мл/м^2 была выше ($p = 0,018$) в группе пациентов, продемонстрировавших дефицит Mg по данным теста с задержкой элемента, по сравнению с контрольной.

Для оценки геометрии ЛЖ, важным параметром является индекс относительной толщины стенок ЛЖ. Стоит отметить, что данный показатель у женщин с ЭГ и ХСН на фоне дефицита Mg был выше (на $0,03$ (95% CI: $0,002 - 0,05$); $p = 0,032$) индекса, рассчитанного в контрольной группе. Идентификация типов геометрии ЛЖ путем сопоставления индекса относительной толщины стенки ЛЖ и ИММЛЖ продемонстрировала, что в выбранной когорте пациентов с СНсФВ и ЭГ отсутствовала нормальная геометрия и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. В то же время, в обеих группах превалировала концентрическая гипертрофия, а частота ее выявления составила $87,5\%$ (63 пациента) и $76,5\%$ (52 пациента) соответственно для группы дефицита Mg и контрольной. В остальных случаях отмечалось концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ. Статистически значимые различия между вариантами геометрии ЛЖ в зависимости от наличия дефицита Mg отмечены не были ($p = 0,089$).

Сочетание значений показателей E_m менее 9 см/с , а также $E_{\text{септ}} < 7 \text{ см/с}$ или $E_{\text{лат}} < 10 \text{ см/с}$, как одного из критериев СНсФВ, было выявлено у всех пациентов (100%) обеих групп. При этом $E_{\text{лат}}$ и E_m , полученные по результатам тканевой доплерографии, не различались между группами ($p > 0,05$). В то же время, $E_{\text{септ}}$ была на $0,36$ (95% CI: $0,01 - 0,72$) см/с ниже ($p = 0,040$) у женщин с дефицитом Mg при сравнении с группой контроля (табл.3.14). Кроме этого,

величина пиков E и A, полученных по данным импульсно-волновой доплерографии, не отличалась между группами ($p=0,113$). Стоит отметить, что рассчитанное соотношение E/Em было значительно (на 1,74 (95% CI: 0,71 – 2,81); $p=0,001$) выше при наличии у обследуемых дефицита Mg, к тому же в данной группе выявлялась более высокая частота (68% против 48,5% в контроле; $p=0,026$) значений E/Em >13 . То же направление различий было отмечено ($p=0,038$) относительно соотношения E/A. Женщины с дефицитом макронутриента демонстрировали более высокое значение данного показателя, а межмедианная разница составила 0,13 (95% CI: 0,01 – 0,27).

Таблица 3.14 – Основные показатели диастолической функции ЛЖ в зависимости от наличия у пациентов дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
E _{септ} , см/с	4,4 [3,6; 5,1]	4,8 [3,9; 5,4]	0,040
E _{лат} , см/с	6,5 [5,4; 7,8]	7,0 [6,3; 8,2]	0,109
Em, см/с	5,5 [4,5; 6,3]	6,0 [5,2; 6,6]	0,070
E/Em, усл. ед.	14,8 [12,6; 17,4]	12,8 [11,5; 14,7]	0,001
E/Em ≥ 13 , n (%)	49 (68,1)	33 (48,5)	0,026
Пик E, см/с	83,4 [70,8; 91,8]	76,7 [65,9; 87,9]	0,113
Пик A, см/с	83,6 [67,0; 98,5]	87,1 [80,8; 95,2]	0,203
E/A, усл. ед.	0,91 [0,63; 1,52]	0,77 [0,67; 1,15]	0,016
DT, мс	245,0 [185,5; 290]	273,0 [222,0; 305,0]	0,050
IVRT, мс	103,0 [91,0; 110,5]	105,5 [90,5; 115,0]	0,618

Величина IVRT, как и DT статистически между группами не различалась ($p\geq 0,05$). На основании комплексной оценки диастолической дисфункции были идентифицированы типы диастолической дисфункции ЛЖ. В обеих группа наиболее часто (58,3% и 78,0% соответственно для групп с и без дефицита Mg; $p=0,019$) выявлялось 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%). При этом различий между частотами выявления рестриктивного обратимого типа выявлено не было ($p>0,05$).

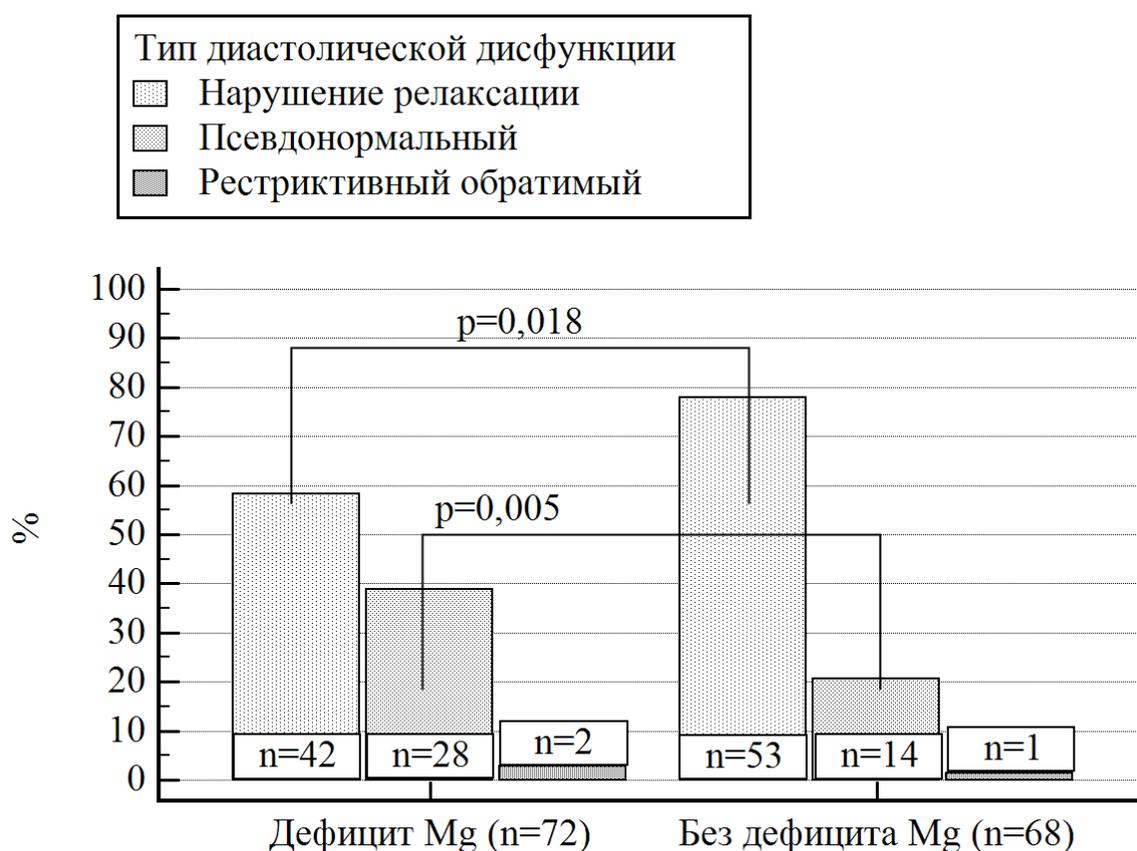


Рисунок 3.9 Распределение пациентов по типу диастолической дисфункции в зависимости от наличия дефицита Mg

Неотъемлемой частью формирования СНсФВ в условиях наличия ЭГ является нарушение желудочково-артериального взаимодействия. 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. \times м²/мл и был на 0,20 (95% CI: 0,04 – 0,36) мм рт.ст. \times м²/мл ниже ($p=0,018$) величины, рассчитанной для контрольной группы. При этом различия между показателями E_{es} , отражающими компонент ЛЖ, для обеих групп, не было отмечено ($p=0,072$). Величина данного показателя в группе дефицита Mg

составила 4,57 [4,06; 5,44] мм рт.ст.×м²/мл, а в контрольной – 4,41 [3,42; 5,42] мм рт.ст.×м²/мл (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Показатели желудочково-артериального сопряжения у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg, n=72	Без дефицита Mg, n=68	P
САДц	161,2[156,5; 165,4]	158,3[155,8; 164,5]	0,083
КСО/ППТ, мл/м ²	31,6 [27,7; 36,0]	29,8 [25,6; 34,5]	0,085
УО/ППТ, мл/м ²	55,3±7,8	54,4±8,9	0,513
Еа, мм рт.ст.×м ² /мл	2,62 [2,39; 3,02]	2,92 [2,50; 3,17]	0,018
Еес, мм рт.ст.×м ² /мл	4,57 [4,06; 5,44]	4,41 [3,42; 5,42]	0,072

Соотношение Еа/Еес 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 (рис. 3.10).

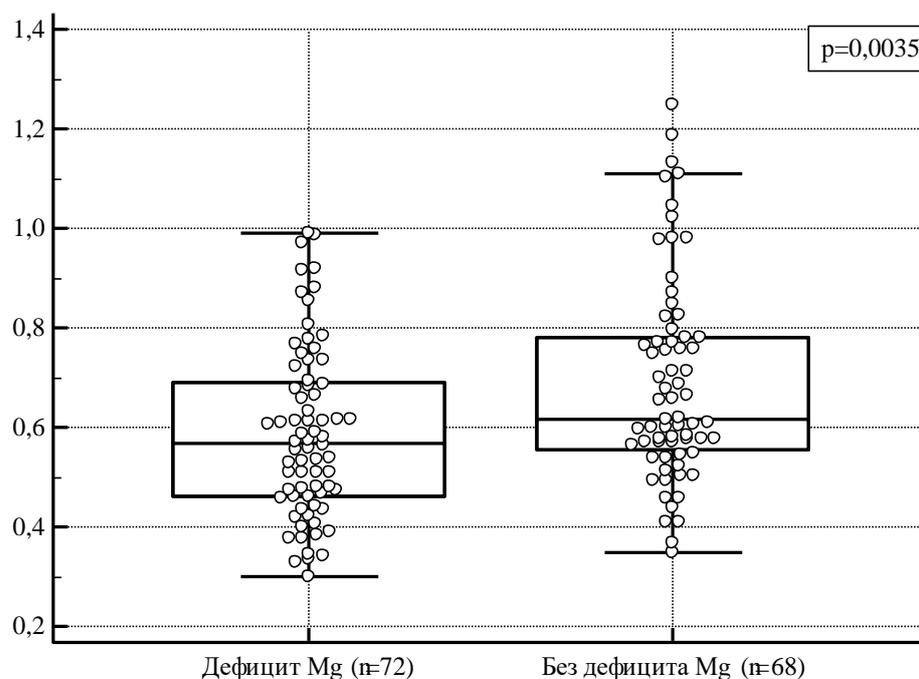


Рисунок 3.10 Диаграмма сравнения показателей Еа/Еес между группами с и без дефицита Mg

ГЛАВА 4

**ВЛИЯНИЕ ИНДАПАМИДА И ТОРАСЕМИДА НА ЭКСКРЕЦИЮ И
СЫВОРОТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ Ca, Mg, K И Na НА ФОНЕ
ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ У ЖЕНЩИН
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЭГ И СНсФВ**

Пациенты в группах дефицита Mg и без дефицита макронутриента были рандомно разделены каждая на 2 подгруппы. Женщинам постменопаузального возраста с СНсФВ и ЭГ 1а и 2а группы была инициирована терапия торасемидом 5 мг/сут утром, а остальные (1b и 2b группы) получали индапамид в дозе 2,5 мг.

Подгруппы были сопоставимы ($p > 0,05$) по параметрам возраста, длительности ЭГ и симптомов ХСН, частоты встречаемости степени артериальной гипертензии и показателей САД и ДАД, а также СКФ.

При определении диуреза (см. табл. 4.1) во всех группах отмечался положительный диурез. При проведении однофакторного дисперсионного анализа показателей суточного диуреза, различия до применения торасемида и индапамида между группами и подгруппами отсутствовали ($p = 0,354$). Прирост суточного объема мочи без разделения на подгруппы составил 561 (95% CI: 556 - 571) мл ($p < 0,0001$).

Таблица 4.1 – Суточная экскреция Mg, Ca и Na до и на фоне применения торасемида и индапамида у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ с и без дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg, n=72		Без дефицита Mg, n=68		P
		1а группа (n=36)	1b группа (n=36)	2а группа (n=34)	2b группа (n=34)	
Суточный диурез, мл	I	1203 [1094;1308]	1280 [1072;1417]	1244 [1127;1456]	1270 [1100;1380]	0,354
	II	1758 [1668;1885]*	1837 [1655;1984]*	1821 [1664;2024]*	1847 [1657;1956]*	

К, ммоль/24ч	I	69,1±6,3	67,8±5,9	66,1±5,3	67,2±6,1	0,209
	II	71,2±10,13	88,9±10,7*	69,2±7,5	88,5±10,72*	1a-1b, 2b и 2a-1b, 2b: <0,001
Mg, ммоль/24ч	I	3,96±0,65	3,84±0,63	3,89±0,57	3,73±0,54	0,444
	II	4,03±0,69	5,07±0,77*	4,58±0,63*	5,22±0,72*	1a-1b, 2a, 2b: <0,05 1b-1a, 1b, 2b: <0,01
Ca, ммоль/24ч	I	3,71±0,50	3,51±0,51	3,71±0,71	3,77±0,48	0,235
	II	4,24±0,71*	3,39±0,66	4,16±0,91*	3,77±0,68	1b-1a, 2a: <0,001
Na, ммоль/24ч	I	163,1±18,2	157,9±14,5	166,6±18,3	156,6±16,3	0,055
	II	233,7±21,2*	230,5±22,5*	236,5±20,7*	227,6±18,6*	0,327

Примечания: I – до инициации диуретика; II – 1 сутки от инициации;

* – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с показателем до использования диуретиков.

При разделении по группам прирост ($p < 0,0001$) составил 568 (95% CI: 562 – 574) мл, 571 (95% CI: 563 – 576) мл, 568 (562 – 573) мл и 567 (95% CI: 564 – 572) мл соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Различия между приростом диурез между группами были недостоверными ($p = 0,766$).

Также, в ответ на прием диуретиков возрастал натрийурез ($p < 0,0001$). Выделение Na с мочой в 4 группах до исследования не выходило за пределы референтных значений. Показатели суточных потерь Na составили в группе дефицита Mg 163,1±18,2 ммоль/24ч и 157,9 ммоль/24ч, а в контрольной группе (без дефицита элемента) – 166,6±18,3 и 156,6±16,3 ммоль/24ч соответственно. Различия между данными результатам при апостериорном сравнении выявлено

не было ($p=0,055$). Прирост показателя ($p<0,0001$) без разделения на группы составил 71,0 (95% CI: 68,9 – 73,1) ммоль/24ч. Увеличение экскреции Na в группах 1a, 1b, 2a и 2b соответственно составило 70,6 (95% CI: 66,5 – 74,6) ммоль/24ч, 72,6 (95% CI: 67,8 – 77,4) ммоль/24ч, 69,8 (95% CI: 65,1 – 74,6) ммоль/24ч и 71,0 (95% CI: 67,0 – 75,0) ммоль/24ч. Различия между приростом натрийуреза, как и его параметры, полученные при анализе суточной мочи после инициации терапии диуретиками, были незначимыми ($p>0,05$). Также не было отмечено различий между частотой превышения референтных пределов для натрийуреза (260 ммоль/24ч) между группами, которая составила 8%, 11,1%, 11,8% и 5,9% соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b ($p>0,05$).

Потери K с мочой до инициации диуретической терапии не различались между группами и в среднем составили 67,6 (95% CI: 66,5 – 68,6) ммоль/24ч. В то же время на фоне применения торасемида не было выявлено ($p>0,05$) прироста суточной экскреции элемента, конечные показатели составили $71,2\pm 10,1$ ммоль/24ч и $69,2\pm 7,5$ ммоль/24ч соответственно для женщин с и без дефицита Mg. В то же время, при апостериорном сравнении в условиях однофакторного дисперсионного анализа данных показателей с соответствующими ($88,9\pm 10,7$ ммоль/24ч и 88,5 ммоль/24ч) для групп, получающих индапамид, отмечалось статистически значимое различие ($p<0,001$). Также стоит отметить, что применение индапамида как в группе с дефицитом Mg, так и без недостатка макронутриента, сопровождалось сопоставимым ($p>0,05$) увеличением ($p<0,0001$) суточной экскреции K на 21,1 (95% CI: 18,4 – 23,8) ммоль/24ч и 22,3 (95% CI: 19,5 – 25,0) ммоль/24ч.

При изучении влияния диуретиков, неотъемлемой частью является анализ соотношения экскреции K, Mg и Ca с натрийурезом, который наиболее точно определяет их фармакологический и клинический эффект. До применения диуретиков соотношение экскреции K/Na в суточной моче не различалось ($p=0,057$) между группами и составляло $42,7\pm 4,7\%$, $43,4\pm 5,8\%$, $40,1\pm 5,4\%$ и $43,3\pm 5,7\%$ соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Применение диуретиков привело к статистически значимому ($p<0,0001$) снижению

соотношения экскреции элементов на 12,1% (95% CI: 10,8 – 13,3), 4,3% (95% CI: 2,8 – 5,8), 10,7% (95% CI: 9,5 – 11,9), 4,1% (95% CI: 2,5 – 5,8) отдельно для групп пациентов, получающих торасемид и индапамид, с или без дефицита Mg (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Соотношение экскреции Mg, Ca и K к Na до и на фоне применения торасемида и индапамида у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ с и без дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=36)	1b группа (n=36)	2a группа (n=34)	2b группа (n=34)	
K/Na, %	I	42,7±4,7	43,4±5,8	40,1±5,4	43,3±5,7	0,057
	II	30,6±4,5*	39,0±6,5*	29,2±3,6*	39,2±5,8*	1a-1b, 2b и 2a-1b, 2b: <0,001
Mg/Na, %	I	2,47±0,54	2,46±0,47	2,35±0,39	2,41±0,43	0,716
	II	1,93±0,51*	2,78±0,39*	1,76±0,49*	2,87±0,38*	1a-1b, 2b и 2a-1b, 2b: <0,001
Ca/Na, %	I	2,30±0,37	2,24±0,32	2,26±0,52	2,43±0,38	0,196
	II	1,83±0,34*	1,48±0,30*	1,77±0,42*	1,67±0,35*	1b-1a,2a: <0,05

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 1 сутки от инициации;

* - $p < 0,05$ при сравнении с показателем до использования диуретиков.

При этом, дисперсионный анализ изменений соотношения показал, что в группа торасемида отмечался значимо больший показатель снижения ($p < 0,05$). Такая же динамика ($p < 0,0001$) наблюдалась и в итоговых цифрах K/Na, рассчитанных в пробах мочи на фоне приема диуретиков. Таким образом, на фоне применения торасемида, вне зависимости от наличия или отсутствия

дефицита Mg, происходит более значимое снижение соотношения концентрация K и Na в моче, чем при применении диуретика индапамида.

Соотношение Mg/Na до использования диуретиков также не различалось между группами ($p=0,716$) и составило в среднем 2,42 % (95% CI: 2,34 – 2,49). Прием торасемида привел к уменьшению ($p<0,0001$) данного показателя 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. Проведение множественных сравнений при выполнении однофакторного анализа показателей, полученных при измерении потерь Mg и Na на фоне приема диуретиков, показало более низкие ($p<0,001$) значения Mg/Na у пациентов с и без дефицита Mg, которые приняли препарат торасемид, в отличие от остальных групп. В то же время, различий между группами, получающими идентичное лечение, не было отмечено ($p>0,05$).

Показатель Ca/Na до применения диуретиков составил 2,30% (95% CI: 2,23 – 2,37), при этом значимого межгруппового различия не отмечено ($p=0,196$). Женщины постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg на фоне применения индапамида демонстрировали наименьшее соотношение потерь Ca и Na по сравнению с пациентами, которые принимали торасемид и имели дефицит Mg ($p<0,001$) и теми, кто не имел дефицита и получал петлевой диуретик ($p<0,05$). В то же время, множественное апостериорное сравнение не показало ($p>0,05$) различий со значениями Ca/Na, рассчитанными для группы, получившей индапамид и не имевшей дефицит Mg. Стоит отметить, что во всех группах отмечалось значимое ($p<0,0001$) снижение соотношения на 0,47% (95% CI: 0,39 – 0,55), 0,75% (95% CI: 0,65 – 0,84), 0,48% (95% CI: 0,38 – 0,58) и 0,77% (95% CI: 0,67 – 0,86) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b.

До включения в терапию диуретиков соотношение суточных потерь Mg/Ca составило 1,036 [0,898; 1,253], 1,128 [0,967; 1,243], 1,030 [0,848; 1,234] и

0,987 [0,814; 1,145] соответственно в группах 1a, 1b, 2a и 2b. Достоверных различий при применении критерия Крускала-Уоллиса выявлено не было ($p=0,277$). Показатели Mg/Ca в зависимости от терапевтической опции и наличия или отсутствия дефицита Mg представлены на рисунке 4.1.

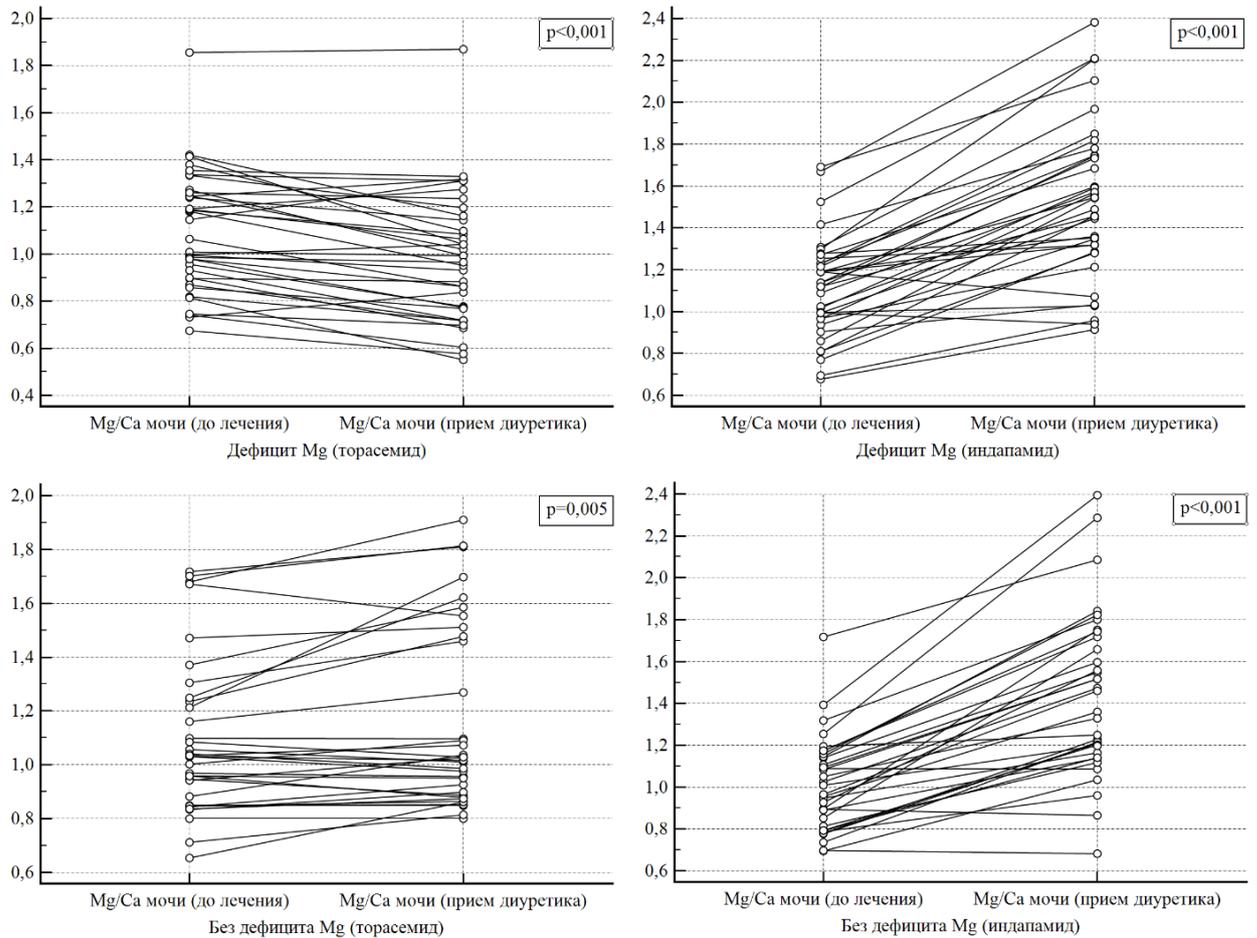


Рисунок 4.1 – Сгруппированная точечно-линейная диаграмма сравнения значений соотношения Mg/Ca до и после использования торасемида или индапамида в зависимости от наличия дефицита Mg

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. В то же время, в группе без дефицита Mg отмечался ($p = 0,005$) рост показателя с межмедианной разницей 0,05 (95% CI: 0,02 – 0,10). Использование в качестве диуретика препарата индапамида в группе с и без дефицита Mg приводило к значительному

($p < 0,0001$) возрастанию соотношения на 0,41 (95% CI: 0,32 – 0,49) и 0,43 (95% CI: 0,34 – 0,52). Mg/Ca составило 0,979 [0,770; 1,153], 1,515 [1,302; 1,745], 1,021 [0,885; 1,477] и 1,410 [1,163; 1,718] соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Использование критерия Крускала-Уоллиса выявило значимые различия в дисперсиях ($p < 0,0001$). Ретроспективный анализ с использованием критерия Данна, выявил значимые ($p < 0,001$) различия между показателями 1a группы (среднеарифметический ранг =40,4), 1b (среднеарифметический ранг =95,9) и 2b (среднеарифметический ранг =88,2), а также между показателями, полученными в группе без дефицита Mg, на фоне приема торасемида (среднеарифметический ранг =57,7) и показателями 1b группы. Различия между пациентами, которые не имели дефицит Mg и принимали торасемид (2a группа) и принимающими индапамид при отсутствии дефицита макронутриента были значимыми на уровне $p < 0,05$. Таким образом, при приеме торасемида отмечали значимо более низкие показатели соотношения Mg/Ca.

Прием торасемида и индапамида в течение 1 месяца не сопровождался ($>0,05$) изменениями сывороточной концентрации натрия при попарном сравнении для каждой из подгрупп. Также отсутствовали различия между показателями натриемии, полученными на фоне применения диуретиков (табл. 4.3).

Несмотря на выраженный Ca-сберегающий эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, прием диуретиков, ни торасемида, ни индапамида, не сопровождался изменением ($p > 0,05$) концентрации Ca в сыворотки крови у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ.

Таблица 4.3 – Сывороточная концентрация K, Mg, Ca и Na у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ до лечения и через 1 месяц после назначения диуретиков

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=36)	1b группа (n=36)	2a группа (n=34)	2b группа (n=34)	
K, ммоль/л	I	4,52±0,34	4,37±0,27	4,50±0,34	4,36±0,25	0,055

К, ммоль/л	II	4,43±0,30	4,15±0,29	4,44±0,35	4,11±0,30	1a, 2a-1b, 2b: <0,01
Mg, ммоль/л	I	0,83±0,10	0,84±0,08	0,85±0,09	0,85±0,11	0,760
	II	0,81±0,13	0,77±0,11*	0,84±0,11	0,83±0,12	0,093
Ca, ммоль/л	I	2,29±0,20	2,38±0,19	2,33±0,21	2,27±0,17	0,073
	II	2,25±0,25	2,38±0,24	2,26±0,22	2,29±0,24	0,103
Na, ммоль/л	I	140,7±2,3	140,2±3,2	141,6±2,4	140,9±2,1	0,123
	II	141,4±3,2	140,1±3,5	142,3±2,7	140,8±3,3	0,098

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 1 месяц от инициации;

* - $p < 0,001$ при сравнении показатели в динамике исследования.

Применение индапамида у пациентов с изначальным дефицитом Mg сопровождалось достоверным ($p < 0,0001$) снижением его сывороточной концентрации на 0,07 (95% CI: 0,03 – 0,09) ммоль/л. При этом, показатели магнемии, полученные на фоне применения диуретиков, не различались между группами 1a, 1b и 2a, 2b ($p = 0,093$).

В то же время, прием как торасемида, так и индапамида на фоне периндоприла, был ассоциирован со снижением сывороточной концентрации К. В условиях дефицита Mg величина снижения данного показателя составила 0,09 (95% CI: 0,04 – 0,14) ммоль/л ($p = 0,0003$) в группе торасемида и 0,21 (95% CI: 0,16 – 0,26) ммоль/л ($p < 0,0001$) в группе индапамида. У женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ, у которых не регистрировался дефицит Mg, применение торасемида и индапамида было ассоциировано со снижением ($p < 0,0001$) концентрации К на 0,07 (95% CI: 0,02 – 0,12) ммоль/л ($p = 0,013$) и на 0,25 (95% CI: 0,19 – 0,30) ммоль/л. Проведение дисперсионного анализа коэффициентов снижения К показало более выраженную тенденцию у женщин, получающих индапамид ($p < 0,001$).

Как в стартовых показателях, так и среди значений, полученных через 1 месяц после инициации терапии, включающей периндоприл и торасемид или

индапамид, не было выявлено ни одного случая гипо- и гиперкалиемии, а также диуретики в применяемых дозах не приводили к гипонатриемии. Снижение сывороточной концентрации Mg регистрировалось только у женщин с изначальным скрытым дефицитом Mg, получающих индапамид, а частота выявления данного состояния составила 8 % (3 пациента), хотя достоверная значимость при сравнении с частотой признака в группе сравнения (группа торасемида) не была достигнута ($p=0,239$).

ГЛАВА 5

**ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА И ИНДАПАМИДА НА КЛИНИЧЕСКИЕ,
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У
ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЭГ И СНсФВ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДЕФИЦИТА Mg**

5.1 Приверженность к приему торасемида и индапамида в свободной комбинации с периндоприлом у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ

Различия между показателями шкалы MMAS-8 (рисунок 5.1), отражающие приверженность к терапии, были недостоверны ($p=0,975$).

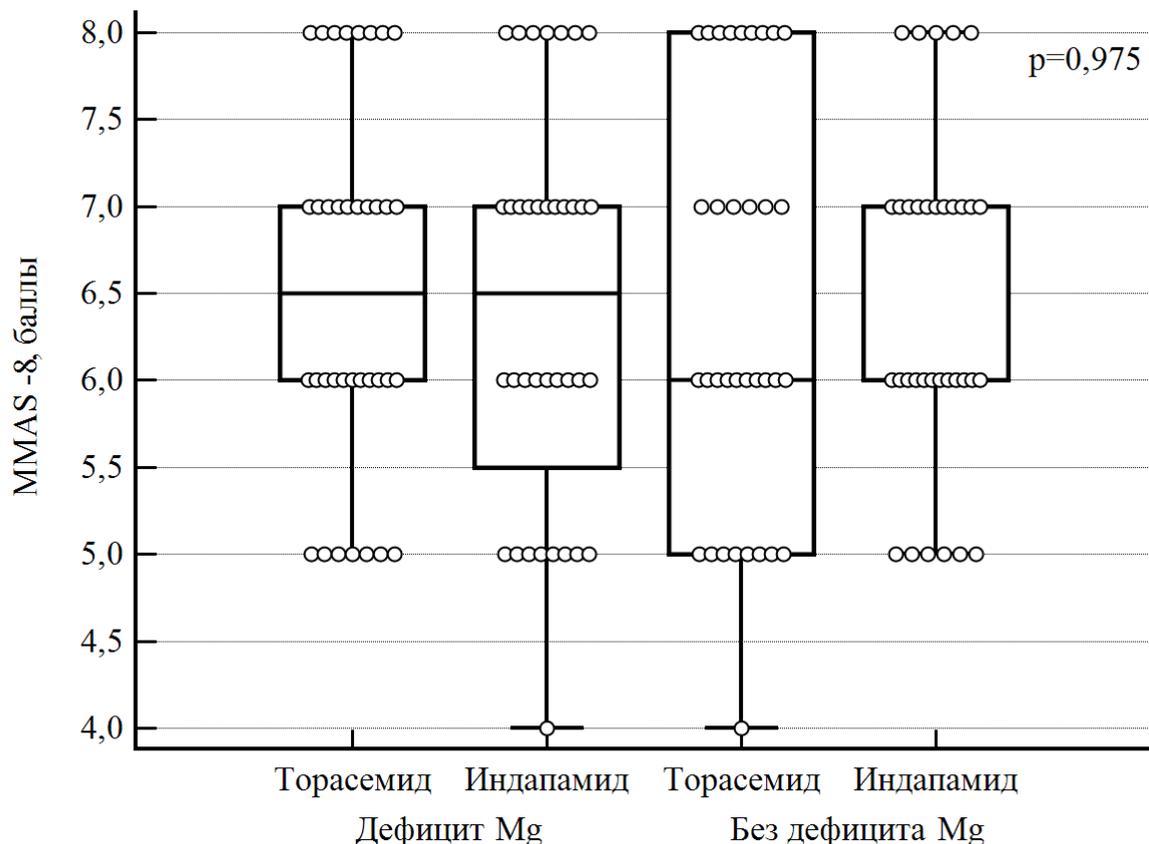


Рисунок 5.1 – Диаграмма сравнения показателей приверженности к терапии торасемидом или индапамидом в зависимости от наличия дефицита Mg.

Женщины постменопаузального возраста с дефицитом Mg на фоне приема торасемида (1a) или индапамида (1b) по данным опросника MMAS-8 набрали 6,5 [6,0; 7,0] и 6,5 [5,5; 7,0] баллов, а при изначальном отсутствии дефицита макронутриента при использовании петлевого и тиазидоподобного диуретика в свободной комбинации с периндоприла эрбумином пациенты набирали 6,0 [5,0; 8,0] и 6,5 [6,0; 7,0] баллов. Достоверные различия между подгруппами 1a и 1b, 2a и 2b не были установлены ($p>0,05$).

Чаще всего в группах встречалась умеренная приверженность к терапии (таблица 5.1) которая составляла от 47% до 68% всех случаев. Частота выявления хорошей и низкой приверженности к лечению была сравнимой ($p>0,05$) во всех группах и составила от 14,7% до 26,5% и от 17,7% до 26,5%. Частота вариантов приверженности к лечению не зависела ($p=0,833$) ни от терапевтической опции, ни от состояния обмена Mg в начале лечения.

Таблица 5.1 – Распределение пациентов с различной приверженностью к лечению в зависимости от терапевтической опции и наличия дефицита Mg

Приверженность	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
	1a группа (торасемид, n=36)	1b группа (индапамид, n=36)	2a группа (торасемид, n=34)	2b группа (индапамид, n=34)	
Хорошая, n (%)	8 (22,2)	7 (19,5)	9 (26,5)	5 (14,7)	0,833
Средняя, n (%)	21 (58,3)*	20 (55,5)*	16 (47,0)*	23 (67,6)*	
Низкая, n (%)	7 (19,5)	9 (25,0)	9 (26,5)	6 (17,7)	

Примечание. * – различия статистически значимы ($p<0,05$) при сравнении с частотой выявления хорошей и низкой приверженности к лечению в группе.

5.2 Влияние комбинаций периндоприла с торасемидом или индапамидом на офисные цифры АД у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Комбинированная антигипертензивная терапия приводила к снижению как САД, так и ДАД во всех группах, что выявлено по результатам применения критерия Фридмана ($p < 0,0001$). Показатели САД, ДАД и ПАД, полученные по результатам офисного измерения АД, представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Изменение показателей офисного АД у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне приема индапамида или торасемида в сочетании с периндоприлом в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg

Показатели, мм рт.ст.	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
	1a группа (торасемид, n=36)	1b группа (индапамид, n=36)	2a группа (торасемид, n=34)	2b группа (индапамид, n=34)	
Изначально					
САД	168 [158,5; 173]	167 [158,5; 174]	165 [157; 172]	162 [157; 166]	0,077
ДАД	98 [93;100]	101 [94; 104]	99,5 [95; 103]	99,5 [96; 103]	0,089
ПАД	69 [59; 72]	67 [60,5; 74]	63,5 [58; 73]	62 [58; 68]	0,190
1 месяц					
САД	143 [135; 147]*	150 [141; 156] *	138 [133; 146] *	139 [136; 143] *	1b-1a,2a,2b: <0,01
ДАД	89 [86; 93]*	92 [85; 94]*	91 [87; 94]*	92 [88; 94] *	0,260
ПАД	52 [46; 57] *	57,5 [50; 66]*	48 [42; 57] *	49 [42; 53] *	1b-2a,2b: <0,005

2 месяц					
САД	132,5 [125; 137]* #	138 [132; 144] * #	131 [124; 136] * #	129 [125; 134] * #	1b-1a,2a,2b: <0,01
ДАД	81 [79; 85] * #	84 [79; 87] * #	84 [80; 86] * #	84,5 [81; 88,5] * #	0,112
ПАД	50,5 [45; 54] *	55 [46; 62] * #	47 [39; 55,5] * #	46 [38; 51] * #	1b-2a,2b: <0,01
3 месяц					
САД	133 [126;138] * #	140 [133; 145] * #	131 [125; 136] * #	130 [124; 136] * #	1b-1a,2a,2b: <0,01
ДАД	82 [79; 86] * #	83 [79,5; 87] * #	84 [80; 87] * #	84 [80; 89] * #	0,210
ПАД	50 [48; 57] * #	57 [48; 63] * #	46 [40; 54] * #	45 [39; 51] * #	1b-2a,2b: <0,01

Примечания: * – $p < 0,001$ по сравнению с начальными показателями;

– $p < 0,001$ по сравнению с показателем, полученным через месяц терапии.

Различий между показателями САД, ДАД и рассчитанному ПАД в группах, получающих в составе комплексной терапии торасемид и индапамид, разделенные по принципу наличия или отсутствия дефицита Mg, выявлено не было ($p > 0,05$). Уровень САД, как основного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, составил 168 [158,5; 173] мм рт.ст., 167 [158,5; 174] мм рт.ст., 165 [157; 172] мм рт.ст. и 162 [157; 166] мм рт.ст. соответственно в группах 1a, 1b, 2a и 2b. В группе дефицита Mg, у пациентов получающих торасемид и индапамид показатель ДАД составил 98 [93; 100] мм рт.ст. и 101 [94; 104] мм рт.ст., а в группах контроля, принимающих соответствующие препараты, – 99,5 [95; 103] мм рт.ст. и 99,5 [96; 103] мм рт.ст. Расчет ПАД является неотъемлемой частью оценки риска сердечно-сосудистых

осложнений. В группах 1a, 1b, 2a и 2b данный показатель составил соответственно 69 [59; 72] мм рт.ст., 67 [60,5; 74] мм рт.ст., 63,5 [58; 73] мм рт.ст. и 62 [58; 68] мм рт.ст., различий между группами по данным теста Крускала-Уоллиса выявлено не было ($p=0,190$). Частота выявления значения ПАД более 60 мм рт.ст., как независимого фактора риска сердечно-сосудистых событий, была значительной и составила 72,2% (26 пациентов) и 75% (27 пациентов) в подгруппах, характеризующихся дефицитом Mg и получающих торасемид и индапамид, а в контрольных (2a и 2b) группах соответственно 61,7% (21 пациент) и 58,8% (20 пациентов), различия между частотными характеристиками были незначимыми ($p=0,401$).

Использование свободной комбинации торасемида и периндоприла, а также индапамида и периндоприла привело к снижению ($p<0,0001$) САД через 1 месяц терапии с межмедианной разницей 23,5 (95% CI: 22,5 – 25) мм рт.ст., 17,5 (95% CI: 16,5 – 18) мм рт.ст., 24 (95% CI: 22 – 25) мм рт.ст. и 23 (95% CI: 22 – 24,5) мм рт.ст. Снижение САД в течение 1 месяца было не однородным в группах ($p<0,0001$). Женщины постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ, получающие торасемид на фоне дефицита Mg, а также пациенты контрольной группы, получающие в комбинации торасемид и индапамид, имели сравнимую ($p>0,05$) тенденцию к снижению САД. В то же время, женщины с дефицитом Mg на фоне приема индапамида демонстрировали меньший ($p<0,001$) антигипертензивный эффект.

Через 1 месяц была проведена коррекция антигипертензивной терапии путем увеличения дозы периндоприла до 8 мг при отсутствии достижения у пациента нормотензии. Различия в структуре получаемых препаратов и их доз после внесенных коррективов были сравнимым ($p>0,05$). Последующий контроль офисного АД, проведенный через 2 месяца после инициации лечения показал отсутствие различий ($p=0,243$) в выраженности снижения САД, которая составила в группе дефицита Mg и контрольной, разделенных по признаку приема торасемида или индапамида, 10 (95% CI: 9,5 – 11) мм рт.ст.,

10 (95% CI: 9 – 11) мм рт.ст., 9 (95% CI: 8,5 – 10) мм рт.ст. и 9,5 (95% CI: 8 – 10) мм рт.ст. соответственно. Динамика САД представлена на рисунке 5.2.

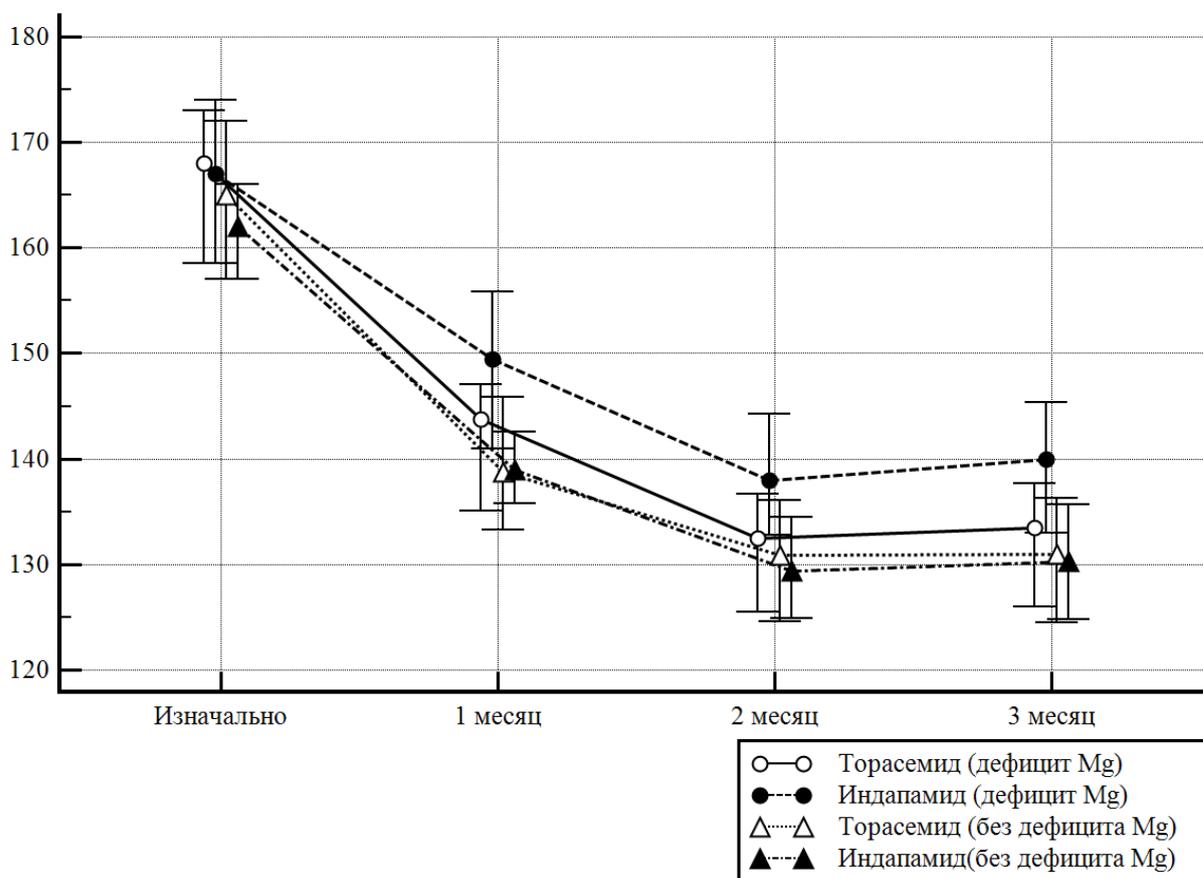


Рисунок 5.2 – Динамика снижения САД (Me, Q1, Q3) отдельно для групп с и без дефицита Mg, получающих торасемид и индапамид.

По результатам офисного САД, полученным через 2 месяца лечения, также была проведена коррекция лечения. Снижение АД ниже 120 мм рт.ст., в связи с наличием симптомов и повышением риска острого почечного повреждения, у 5,6% (2 человек) в 1a группе, 8,8% (3 пациента) во 2a и 11,7% (4 пациента) во 2b группе потребовало редукции дозы периндоприла. В случае недостижении первичной цели АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне средней дозы препарата, дозу иАПФ увеличивали до 8 мг в сутки. Различия между частотой применения различных доз периндоприла после очередной коррекции терапии были незначимыми ($p=0,077$). Несмотря на внесенные в консервативную терапию коррективы, значимого изменения офисного САД от 2 до 3 месяца

терапии не было отмечено ($p > 0,05$). Окончательные показатели составили 133 [126; 138] мм рт.ст., и 140 [133; 145] мм рт.ст. у женщин с дефицитом Mg, получающих торасемид и индапамид, а в контрольной группе цифры САД для подгрупп составили 131 [125; 136] мм рт.ст. и 130 [124; 136] соответственно. Использование теста Крускала-Уоллиса выявило различия между группами. У женщины постменопаузального возраста, имеющих по данным MgRT дефицит Mg, применение индапамида характеризовалось более высокими ($p < 0,01$) значениями САД по сравнению с группами 1а, 2а и 2б. В группе дефицита Mg межмедианная разница снижения САД по сравнению с исходными цифрами составила 32 (95% CI: 31 – 34) мм рт.ст., что было выше ($p < 0,01$) значения, полученного на фоне применения индапамида (26 (95% CI: 24 - 28) мм рт.ст.). Применение торасемида и индапамида при отсутствии дефицита макронутриента приводила к равнозначному ($p > 0,05$) выраженному ($p < 0,0001$) снижению САД, межмедианные разницы составили 33 (95% CI: 31 - 35) мм рт.ст. и 31 (95% CI: 30 - 33) мм рт.ст. Частота выявления нормотензии по данным САД (< 140 мм рт.ст.) значимо увеличилась ($p < 0,0001$) во всех группах с 0% до 80% (30 пациентов), 61% (22 пациента), 88% (30 пациентов) и 81% (29 женщины) соответственно в 1а, 1б, 2а и 2б группах. При этом распределение частоты достижения целевого показателя было не равномерным ($p = 0,02$) через 3 месяца лечения. Реже ($p < 0,05$) достигали значений менее 140 мм рт.ст. пациента, имеющие дефицит Mg и получающие индапамид в свободной комбинации с периндоприлом.

Снижение ($p < 0,001$) значений ДАД за 1 месяц лечения, описанное как межмедианная разница соответственно для подгруппы торасемида и индапамида, в группе дефицита Mg составило 7 (95% CI: 6,5 - 8) мм рт.ст. и 8 (95% CI: 7,5 – 8,5) мм рт.ст., а в контрольной – 8 (95% CI: 7,5 – 8,5) мм рт.ст. и 7,5 (95% CI: 7 – 8) мм рт.ст. Различия между величиной снижения, как и показателями, полученными через 1 месяц терапии, были недостоверными ($p > 0,05$). Значения ДАД, полученные после проведения коррекции лечения через 1 и 2 месяца, составили 82 [79; 86] мм рт.ст., 83 [79,5; 87] мм рт.ст., 84

[80; 87] мм рт.ст. и 84 [80; 89] мм рт.ст. соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Снижение показателя было достоверным на уровне $p < 0,001$ для критерия Фридмана и составило 14 (95% CI: 13 - 15) мм рт.ст., 15 (95% CI: 14 - 16) мм рт.ст., 15 (95% CI: 14 - 15,5) мм рт.ст. и 14,5 (95% CI: 13,5 - 15,5) мм рт.ст. Различия между конечными (3 месяц) показателями отсутствовали ($p = 0,210$). Частота достижения значения ДАД менее 90 мм рт.ст. составила 94% (34 пациента) в 1a группе, 91% (3 пациента) 1b группы, 94% (32 пациента) 2a и 81% (29 женщин) во 2b группе. Различий между данными показателями не выявлено ($p > 0,05$).

ПАД, как косвенный показатель жесткости артериальной стенки, в группе дефицита Mg у женщин, получающих торасемид и индапамид, в течение 1 месяца снизился ($p < 0,0001$) с межмедианной разницей 15 (95% CI: 13 - 17) мм рт.ст. и 9 (95% CI: 7,5 - 10) мм рт.ст., а в контрольной группе - 16 (95% CI: 14,5 - 17,5) мм рт.ст. и 15 (95% CI: 14 - 17) соответственно. Дисперсия величин снижения ПАД различалась ($p < 0,001$) между группами. Причем, динамика различий была схожа с динамикой САД. У женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg, получающих в составе комбинированной терапии индапамид, было отмечено менее выраженное ($p < 0,01$) снижение ПАД, чем в подгруппе пациентов, получающих торасемид, и двух подгруппах, в которых не регистрировался дефицит Mg. В течение 2 месяца, на фоне скорректированной терапии, снижение ($p < 0,01$) ПАД составило 2 (95% CI: 1 - 3) мм рт.ст., 2,5 (95% CI: 1,5 - 3,5) мм рт.ст., 2 (95% CI: 1 - 2,5) мм рт.ст. и 2 (95% CI: 1 - 3) мм рт.ст. соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b, причем значимых различий между величинами снижения ПАД не отмечались ($p > 0,05$). Достоверного изменения значений ПАД, полученных между 2 и 3 месяцем, не было выявлено ($p > 0,05$). Динамика ПАД представлена на рисунке 5.3.

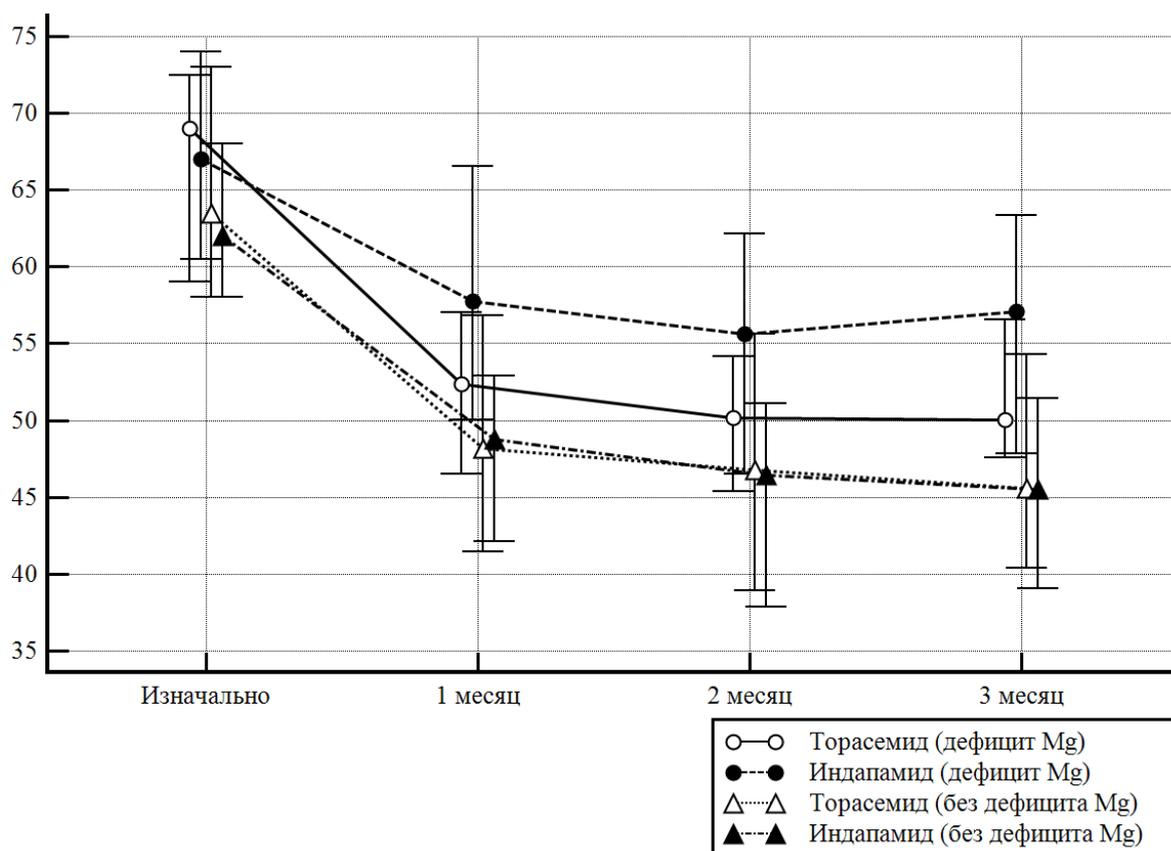


Рисунок 5.3 – Динамика снижения ПАД (Me, Q1, Q3) отдельно для групп с и без дефицита Mg, получающих торасемид или индапамид

На фоне 3 месяцев терапии снижение ПАД было отмечено во всех группах ($p < 0,0001$). Межмедианная разница динамики ПАД в группе 1a, 1b, 2a и 2b соответственно составила 16,5 (95% CI: 14,5 – 18,5) мм рт.ст., 11 (95% CI: 9 – 12,5) мм рт.ст., 18 (95% CI: 16 – 20) мм рт.ст. и 17 (95% CI: 15 – 18,5) мм рт.ст. В группе с дефицитом Mg на фоне приема индапамида снижение было менее значимым, чем у пациентов, получающих торасемид ($p < 0,01$), и женщин 2a и 2b групп ($p < 0,001$). Значения ПАД у пациентов, получающих торасемид и индапамид в группе дефицита Mg составили 50 [47,5; 56,5] мм рт.ст. и 57 [48; 63] мм рт.ст., а в контрольной группе – 45,5 [40; 54] мм рт.ст. и 45 [39; 51] мм рт.ст. Различия между группами по результатам теста Крускала-Уоллиса были достоверны на уровне $p < 0,0001$. При апостериорном анализе было выявлено, что у пациентов, получающих индапамид в группе дефицита Mg, ПАД был значимо выше ($p < 0,005$) чем в подгруппах, характеризующихся отсутствием

дефицита макронутриента. Различия величины ПАД, рассчитанной для женщин постменопаузального возраста, получающих торасемид, по сравнению с остальными группами выявлено не было ($p>0,05$). Частота выявления значений ПАД более 60 мм рт.ст. значимо ($p<0,001$) уменьшилась с 72,2% до 13,9% (5 пациентов) и с 75,0% до 36,1% (13 пациентов) у пациентов с дефицитом Mg, получающих торасемид и индапамид, а в контрольной группе с 61,7% и 58,8% до 5,9% и 8,8% соответственно. Частота выявления прогностически неблагоприятных цифр ПАД различалась между группами ($p=0,001$), чаще ПАД выше 60 мм рт.ст. выявлялся у пациентов с дефицитом Mg, которые получали индапамид в свободной комбинации с индапамидом ($p<0,05$).

Совместное достижение САД менее 140 мм рт.ст. и ДАД менее 90 мм рт.ст. значимо увеличилось ($p<0,001$) с 0% до 80,5% (29 пациентов) и 61,1% (22 пациента) у женщин с дефицитом Mg, получающих торасемид и индапамид, а в подгруппах без дефицита элемента – с 0% до 82,4% (28 пациентов) и 80,6% (29 пациентов). Различия частотных характеристик, рассчитанных из результатов, полученных на 3 месяц лечения, были достоверными на уровне $p<0,0001$. Несмотря на значимое увеличение данного показателя, у пациентов, получающих индапамид на фоне дефицита Mg, частота достижения такого уровня АД была ниже, чем в остальных группах ($p<0,01$).

5.3 Влияние комбинированной терапии периндоприла с торасемидом или индапамидом на показатели СМАД у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

При разделении на подгруппы, не было отмечено значимых различий ($p>0,05$) между инициальными среднесуточными САД, ДАД и ПАД (табл. 5.3). На фоне использования свободных комбинаций периндоприла эрбумина с индапамидом или торасемидом отмечалось выраженное снижение ($p<0,0001$) среднесуточных показателей САД, которое составило 26,2 [23,9; 27,4] мм рт.ст., 17,8 [16,6; 20,8] мм рт.ст., 21,8 [20,1; 24,8] мм рт.ст. и 22,8 [20,3; 25,6] мм рт.ст.

соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Причем, снижение данного показателя на фоне применения торасемида в группе дефицита Mg было на 7,3(95% CI: 5,7 – 8,8) мм рт.ст. больше, чем при использовании в качестве диуретика индапамида.

Таблица 5.3 – Среднесуточные показатели АД до инициации терапии и на фоне применения комбинации периндоприла с торасемидом или индапамидом в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=36)	1b группа (n=36)	2a группа (n=34)	2b группа (n=34)	
САДср, мм рт.ст.	I	152,2 [148,2;159,0]	152,9 [146,7; 157,3]	152,1 [145,8;157,9]	154,6 [149,8;158,5]	0,471
	II	127,5 [120,9;133,3]*	132,6 [127,3; 139,7]*	130,8 * [125,3;133,6]	131,9 [127,0;135,8]*	1a-1b: <0,025
ДАДср, мм рт.ст.	I	88,9 [84,2; 94,2]	89,6 [82,5; 95,3]	94,3 [86,1; 99,7]	93,5 [86,6; 98,1]	0,144
	II	79,9 [74,8; 85,6]*	78,7 [71,1; 84,5]*	85,3 [76,6; 88,4]*	84,0 [76,5; 88,6]*	0,061
ПАДср, мм рт.ст.	I	63,3 [59,5; 65,9]	63,7 [58,8; 67,6]	59,2 [54,6; 64,4]	60,6 [58,9; 66,3]	0,077
	II	45,4 [42,2; 49,4]*	55,3 [49,5; 60,3]*	45,7 [40,1; 51,0]*	48,0 [43,9; 52,2]*	1b-1a,2a,2b: <0,005
ПАДср > 60, n (%)	I	29 (80,6)	32 (88,9)	14 (41,7)	16 (47,1)	<0,001
	II	3 (8,3)*	9 (25,0)*	3 (8,8)*	4 (11,8)*	0,133

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 3 мес. от инициации терапии; * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Показатели снижения САД в контрольных подгруппах не различались ($p > 0,05$), но были выше ($p < 0,001$) показателя, характерного для пациентов с

дефицитом Mg, получающих индапамид, и ниже ($p < 0,001$; $p = 0,006$) таковых в группе 1a. Показатели среднесуточного САД, полученные через 3 месяца терапии, отличались только между подгруппами 1a и 1b, причем на фоне применения торасемида данный параметр был на 6,1 (95% CI: 2,3 – 10,0) мм рт.ст. ниже ($p < 0,001$), чем при использовании индапамида.

Снижение ДАД также было значимым ($p < 0,0001$) для всех подгрупп и составило 9,1 [7,5; 9,9] мм рт.ст., 10,7 [9,6; 12,5] мм рт.ст., 9,0 [7,5; 20,8] мм рт.ст. и 11,1 [9,8; 12,4] мм рт.ст. Установлено, что величина снижения показателя была выше ($p < 0,001$) в подгруппах пациентов, получавших в составе комбинации индапамид. Различия между значения ДАД, полученными после лечения, были незначимыми ($p = 0,061$).

Изменение среднесуточных параметров САД и ДАД на фоне комбинированной терапии привело к значимому снижению рассчитанного ПАД на 17,3 [15,3; 19,2] мм рт.ст., 7,4 [5,9; 10,0] мм рт.ст., 13,4 [10,8; 16,3] мм рт.ст. и 11,8 [9,8; 13,7] мм рт.ст. Наиболее выраженным было изменение ($p < 0,05$) параметра у пациентов, имевших дефицит Mg, которые получали торасемид при сравнении с остальными подгруппами. В то же время, женщины 1b группы имели наиболее низкие ($p < 0,01$) показатели сокращения ПАД при сравнении с соответствующими показателями групп 1a, 2a и 2b. К тому же, пациенты данной группы через 3 мес. после инициации терапии имели наиболее высокое ПАД при сравнении как с 1a, так и 2a и 2b группами.

До использования терапии частота выявления ПАД > 60 мм рт.ст. была выше ($p < 0,05$) в подгруппах дефицита Mg по сравнению с контрольными и составляла 80,6%, 88,9%, 41,2% и 47,1% соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Во всех группах частота встречаемости данного признака значимо ($p < 0,001$) снизилась и через 3 месяца терапии не различалась ($p = 0,133$) между подгруппами.

Частота достижения комбинированной промежуточной точки, которая включала в себя снижение АД среднесуточного $< 130/80$ мм рт.ст., дневного $< 135/85$ мм рт.ст. и ночного $< 120/80$ мм рт.ст. составила 66,7% (24 пациентов),

41,7% (15 пациентов), 47,1% (16 пациентов), 52,9% (18 пациентов) в группах 1a, 1b, 2a и 2b, при этом статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,173$). Несмотря на это, сравнение между рандомизированными 1a и 1b подгруппами показало более высокую ($p=0,035$) частоту достижения референтных пределов АД по данным СМАД.

На фоне применения как торасемида, так и индапамида в комбинации с периндоприлом отмечено значительное ($p<0,0001$) снижение всех показателей «нагрузки давлением» (табл. 5.4). В частности, ИВ САД снизился на 49,5% (95% CI: 44,5 – 54,1), 40,6% (95% CI: 38,2 – 43,2), 42,2% (95% CI: 37,5 – 46,9) и 44,0% (95% CI: 39,5 – 48,5). Причем, величина уменьшения показателя была выше ($p<0,01$) у пациентов, получающих торасемид при сравнении с подгруппой индапамида в условиях дефицита Mg. При этом различия между подгруппами, не имеющими дефицит Mg, были недостоверными ($p>0,05$). В то же время, при сравнении ИВ САД, определенного на фоне терапии, более высокие цифры индекса были выявлены у пациентов, получающих в комплексной терапии индапамид ($p<0,05$). Стоит отметить, что изначальные данные ИВ САД не различались между четырьмя подгруппами ($p=0,064$).

ИВ ДАД не различался между группами как до ($p=0,089$), так и на фоне терапии ($p=0,057$). Снижение данного показателя было высоко достоверным ($p<0,0001$) и составило 40,7% (95% CI: 37,1 – 44,1), 41,5% (95% CI: 37,4-44,6), 36,3% (95% CI: 33,2 – 40,3) и 38,2% (95% CI: 34,6 – 41,3) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. ИП САД и ДАД не отличались между подгруппами до инициации терапии ($p>0,05$).

ИП САД снизился ($p<0,0001$) как в подгруппах дефицита Mg, получающих торасемид (на 16,7 (95% CI: 15,3 – 18,5)) и индапамид (на 11,8% (95% CI: 10,7 – 12,9)), так и в соответствующих подгруппах, не имеющих дефицита макронутриента: на 15,3 (95% CI: 13,5 – 17,0) и 12,1 (95% CI: 11,1 – 13,2).

Таблица 5.4 – Изменение параметров нагрузки давлением на фоне применения торасемида или индапамида у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=36)	1b группа (n=36)	2a группа (n=34)	2b группа (n=34)	
Индекс времени САД, %	I	95,6 [92,1; 96,6]	94,6 [92,4; 96,8]	94,7 [90,2; 97,4]	93,1 [90,2; 94,7]	0,064
	II	43,6 [35,1; 53,9]*	55,1 [51,1; 58,4]*	52,6 [42,2; 61,1]*	46,7 [38,0; 58,1]*	1a-1b: <0,05
Индекс времени ДАД, %	I	84,1 [77,4; 88,2]	82,0 [79,3; 86,0]	83,7 [79,9; 89,5]	83,7 [81,9; 90,8]	0,089
	II	42,8 [32,9; 54,7]*	42,9 [31,7; 48,2]*	48,1 [43,2; 51,5]*	49,3 [40,5; 56,0]*	0,057
Индекс площади САД	I	23,3 [19,4; 25,7]	20,9 [19,7; 24,9]	20,4 [16,2; 25,1]	18,5 [17,4; 23,2]	0,053
	II	5,7 [4,2; 7,3]*	10,3 [7,5; 12,3]*	5,6 [4,0; 7,2]*	7,1 [4,7; 9,1]*	1b-1a,2a,2b: <0,025
Индекс площади ДАД	I	12,1 [9,1; 13,4]	12,6 [10,2; 14,6]	13,5 [11,6; 15,8]	13,2 [9,6; 15,5]	0,101
	II	1,7 [0,7; 2,4]*	1,3 [0,4; 2,5]*	2,7 [1,1; 4,5]*	2,5 [1,2; 4,3]*	1b-2a,2b: <0,05

Примечания. I – до инициации терапии; II – через 3 мес. от инициации терапии; * - различия достоверны по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что величина снижения индекса вне зависимости от состояния обмена Mg была выше ($p < 0,05$) в группах, получающих торасемид. Кроме того, на фоне использования индапамида у женщин с дефицитом Mg

отмечались более высокие ($p < 0,025$) показатели ИП САД по сравнению с остальными подгруппами.

Снижение ($p < 0,0001$) ИП ДАД составило в группе дефицита Mg 9,5 (95% CI: 8,7 – 10,6) и 10,8 (95% CI: 9,8 – 11,9), а при отсутствии дефицита макронутриента – 10,5 (95% CI: 9,7 – 11,4) и 9,8 (95% CI: 8,6 – 11,2) отдельно для пациентов, получающих торасемид и индапамид. Причем, различий динамики изменений между подгруппами не выявлено ($p > 0,05$). ИП ДАД на фоне терапии был значительно ($p < 0,05$) ниже при приеме индапамида в условиях дефицита Mg по сравнению с обеими подгруппами, не имеющими дефицит макронутриента. При этом, значения индекса в подгруппах внутри укрупненной группы дефицита Mg были сопоставимы ($p > 0,05$).

Межгрупповые различия Std САД (табл. 5.5) в дневные часы не выявлены ($p > 0,05$) как до, так и через 3 месяца от инициации терапии, хотя в первом случае отмечались значимые ($p = 0,019$) различия между дисперсиями. Во всех подгруппах отмечалось значимое ($p < 0,001$) снижение Std САД, в то же время применение торасемида у женщин с дефицитом Mg вызывало более значимое ($p < 0,005$) снижение данного показателя (3,8 [2,7; 4,6] мм рт.ст.) как по сравнению с подгруппой 1b (2,5 [1,6; 3,7] мм рт.ст), так и с подгруппами, не имеющими дефицита макронутриента вне зависимости от применяемой у них лечебной опции (2,4 [1,5; 2,9] и 2,5 [1,8; 2,9] мм рт.ст. соответственно для групп 2a и 2 b). Std САД в ночные часы, как и дневная Std ДАД также значительно снизились ($p < 0,001$) во всех подгруппах, хотя межгрупповые различия как между показателями до и после инициации лечения, а также их разницеми, выявлены не были ($p > 0,05$). Ночное Std ДАД у женщин постменопаузального возраста с дефицитом Mg на фоне терапии индапамидом снижалось в меньшей степени ($p < 0,001$) по сравнению изменениями, которые были выявлены в группах 1a, 2a и 2b.

Женщины, составившие подгруппы с дефицитом Mg, имели более высокую ($p < 0,005$) СУП САД до инициации терапии по сравнению с теми,

которые не имели дефицит макронутриента. В то же время различий между показателями внутри укрупненных групп (1 и 2 группы) не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 5.5 – Показатели вариабельности АД у женщин постменопаузального периода с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg до и после применения торасемида или индапамид

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=36)	1b группа (n=36)	2a группа (n=34)	2b группа (n=34)	
Std САД днем, мм рт.ст.	I	16,4 [13,2; 20,3]	17,3 [13,3; 20,6]	14,3 [12,5; 17,3]	14,1 [11,5; 17,7]	0,065
	II	12,5 [9,4; 16,0]	14,8 [10,9; 17,4]	11,8 [10,2; 14,2]	11,2 [8,5; 14,9]	0,051
Std САД ночью, мм рт.ст.	I	10,6 [8,0; 11,7]	11,1 [8,8; 12,0]	10,4 [9,3; 12,4]	11,4 [8,6; 12,5]	0,416
	II	9,2 [7,1; 10,8]	9,9 [7,5; 11,6]	9,3 [7,9; 11,0]	10,1 [7,6; 11,5]	0,548
Std ДАД днем, мм рт.ст.	I	10,0 [8,5; 12,0]	8,3 [6,9; 10,7]	11,3 [8,1; 11,5]	10,7 [6,7; 11,6]	0,067
	II	8,5 [6,8; 10,1]	7,4 [6,2; 8,7]	8,3 [7,1; 9,8]	7,3 [5,7; 8,9]	0,051
Std ДАД ночью, мм рт.ст.	I	8,6 [5,7; 9,1]	8,5 [6,1; 9,0]	8,4 [5,9; 9,3]	8,6 [5,8; 9,5]	0,503
	II	7,1 [4,9; 7,8]	7,4 [5,6; 8,0]	7,3 [5,1; 8,0]	7,5 [5,3; 8,3]	0,352
СУП САД, мм рт.ст./ч	I	12,3 [9,9; 13,3]	12,5 [9,3; 13,8]	9,4 [8,3; 10,3]	9,7 [7,8; 11,1]	1a,1b-2a,2b: <0,005
	II	9,8 [8,8; 11,6]	11,6 [8,9; 13,7]	8,2 [7,0; 9,1]	8,5 [6,8; 10,6]	1b-2a,2b: <0,001

СУП ДАД, мм рт.ст./ч	I	5,1 [3,6; 5,4]	5,3 [3,7; 5,6]	5,2 [4,5; 6,3]	5,6 [4,3; 6,4]	0,082
	II	4,6 [3,3; 5,3]	5,3 [3,6; 6,2]	4,8 [4,0; 6,4]	4,5 [3,4; 5,3]	0,140

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 3 мес. от инициации терапии.

Интенсивность снижения СУП САД была значимо ($p < 0,025$) выше на фоне приема торасемида при условии изначального дефицита Mg (1,5 [0,7; 3,0] мм рт.ст./ч) по сравнению с подгруппой, получающей индапамид на фоне дефицита макронутриента (0,56 [-0,04; 1,31] мм рт.ст./ч). При анализе показателей, полученных через 3 мес. терапии, у женщин, получающих индапамид на фоне дефицита Mg сохранялась более высокая СУП САД по сравнению с остальными подгруппами ($p < 0,001$).

Различия между показателями СУП ДАД были равноценными ($p > 0,05$) как до, так и на фоне комбинированной терапии. Хотя величина снижения СУП ДАД была значимо ниже ($p < 0,01$) в группе дефицита Mg на фоне приема индапамида (-0,47 [-0,99; 0,06] мм рт.ст./ч) как по сравнению с использованием торасемида при условии дефицита макронутриента (0,34 [-0,30; 0,84] мм рт.ст./ч), так и при применении индапамида на фоне нормального обмена Mg (0,77 [-0,19; 1,67] мм рт.ст./ч). Кроме того, использование индапамида при отсутствии дефицита Mg приводило к более значимому ($p < 0,025$) снижению СУП ДАД при сравнении с группой 2а (0,09 [-0,56; 0,99] мм рт.ст./ч).

До инициации терапии пациенты с дефицитом Mg демонстрировали ($p < 0,05$) большую частоту выявления профиля АД Non-Dipper и меньшую – Dipper (табл. 5.6). При анализе профиля АД в динамике лечения было выявлено увеличение ($p = 0,031$) доли пациентов с профилем Dipper только у женщин

постменопаузального возраста с дефицитом Mg, получающих торасемид в составе комбинированной терапии.

Таблица 5.6 – Изменения суточного профиля АД в зависимости от наличия дефицита Mg и терапевтической опции

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P между группами
		1a группа (n=34)	1b группа (n=32)	2a группа (n=32)	2b группа (n=32)	
Over-dipper, n (%)	I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
	II	2 (2,9)	2 (6,3)	0 (0)	1 (3,1)	0,552
P в динамике		0,500	0,500	1,000	1,000	
Dipper, n (%)	I	16 (47,1)	13 (40,6)	23 (71,9)	24 (75,0)	1a,1b- 2a,2b:<0,05
	II	22 (64,7)	17 (53,1)	26 (81,3)	26 (81,3)	1b-2a,2b:<0,05
P в динамике		0,031	0,063	0,250	0,500	
Non-Dipper, n (%)	I	13 (38,2)	17 (53,1)	7 (21,9)	8 (25,0)	1a,1b- 2a,2b:<0,05
	II	8 (23,5)	12 (37,5)	5 (15,6)	4 (12,5)	1b-2a,2b:<0,05
P в динамике		0,063	0,063	0,500	0,125	
Night Peaker, n (%)	I	5 (14,7)	2 (9,4)	2 (6,3)	0 (0)	0,155
	II	2 (2,9)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	1,000
P в динамике		0,250	0,500	1,000	1,000	

Примечание. I – до инициации терапии; II – через 3 мес. от инициации терапии.

При этом, изначальные различия ($p<0,05$) частоты выявления профилей Non-Dipper и Dipper по сравнению с группами контроля через 3 мес. терапии сохранялись только в группе женщин, принимавших индапамид на фоне дефицита Mg.

5.4 Влияние индапамида и торасемида на толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Применение как торасемида, так и индапамида в комбинации с периндоприлом вне зависимости от наличия дефицита Mg приводило к статистически значимому увеличению дистанции по данным теста ШМХ ($p < 0,05$). Пройденное расстояние в группе дефицита Mg увеличилось ($p < 0,0001$) на 35,0 (95% CI: 26,9 – 43,2) м и 25,9 (95% CI: 18,1 – 33,4) м соответственно для подгруппы, получающей торасемид и индапамид. Во 2а и 2б группах прирост ($p < 0,0001$) составил 36,3 (95% CI: 29,0 – 43,5) м и 32,0 (95% CI: 24,6 – 39,5) м. Различия величины прироста дистанции, как показателей проходимого расстояния, полученные через 6 месяцев от инициации терапии, между группами были незначимыми ($p = 0,215$; $p = 0,279$). Аналогичную динамику показало соотношение пройденной дистанции к должным величинам (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Толерантность к физическим нагрузкам до инициации терапии и на фоне применения комбинации периндоприла с торасемидом или индапамидом в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		p	
	1а группа (n=36)	1б группа (n=36)	2а группа (n=34)	2б группа (n=34)		
Должная дистанция, м	480,1±38,4	460,6±47,7	463,4±50,6	463,8±54,6	0,309	
Дистанция, м	I	353,7±20,5	351,7±26,8	357,0±22,0	358,5±31,8	0,679
	II	388,8±28,6	377,6±35,9	393,2±28,1	390,6±36,9	0,279
Отношение (пройденная/должная), %	I	74,1±7,2	77,1±9,4	77,9±10,3	78,4±12,3	0,261
	II	81,5±8,9	82,9±12,7	85,8±11,6	85,4±14,3	0,374
Скорость, м/с	I	0,98±0,06	0,98±0,07	0,99±0,06	1,00±0,09	0,679
	II	1,08±0,08	1,05±0,11	1,09±0,07	1,08±0,12	0,279

Работа, кг×м	I	28449±3660	28206±3046	28543±4083	27505±4636	0,683
	II	31154±3212	30256±3810	31443±4652	29943±5333	0,419
Мощность, кг×м/с	I	79,0±10,2	78,4±8,5	79,3±11,3	76,4±12,9	0,683
	II	86,5±8,9	84,0±10,6	87,3±12,9	83,2±14,8	0,419
ЧСС до, уд/мин	I	78 [71; 89]	79 [73; 88]	84 [70; 91]	83 [71; 92]	0,621
	II	79 [72; 89]	78 [68; 86]	78 [70; 95]	81 [70; 92]	0,819
ЧСС после, уд/мин	I	94 [87; 106]	97 [89; 108]	101 [82; 111]	99 [87; 112]	0,103
	II	89 [79; 99]*	97 [80; 107]	98 [78; 107]	96 [84; 108]	0,409

Примечания: I – изначально; II – через 6 месяцев от начала терапии;

* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до инициации терапии.

Увеличение ($p < 0,001$) соотношения составило 7,4% (95% CI: 5,6 – 9,1), 5,8% (95% CI: 4,1 – 7,6), 7,9% (95% CI: 6,3 – 9,5) и 6,9% (95% CI: 5,2 – 8,7) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Проведение однофакторного дисперсионного анализа не выявило различий ($p > 0,05$) между группами как по значениям прироста, так и показателям, полученным через 6 месяцев. Пройденная дистанция на фоне терапия в группе дефицита Mg и контрольной составила $81,5 \pm 8,9\%$, $82,9 \pm 12,7\%$, $85,8 \pm 11,6\%$ и $85,4 \pm 14,3\%$ по отношению к должным цифрам, отдельно для подгрупп торасемида и индапамида. При клинической интерпретации важным является прирост дистанции ШМХ на 45 и более метров. Частота достижения данного параметра составила 27,8% (10 пациентов), 22,2% (8 пациентов), 29,4% (10 пациентов) и 20,6% (7 пациентов) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b, а статистически значимые различия между группами не выявлены ($p = 0,801$).

Прирост скорости ходьбы был значимым ($p < 0,001$) во всех группах и составил у женщин с дефицитом макронутриента 0,097 (95% CI: 0,074 – 0,119) м/с и 0,072 (95% CI: 0,050 – 0,094) м/с, а в контрольной группе – 0,101 (95% CI: 0,806 – 0,121) м/с и 0,089 (95% CI: 0,068 – 0,110) м/с отдельно для подгрупп,

получающих торасемид и индапамид. Конечная скорость соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b составила $1,08 \pm 0,08$ м/с, $1,05 \pm 0,11$ м/с, $1,09 \pm 0,07$ м/с и $1,08 \pm 0,12$ м/с, различий между группами не выявлено ($p=0,279$).

Как показатели работы, так и мощности, полученные в результате интерпретации теста с ШМХ, были идентичны ($p=0,419$) в группах через 6 месяцев терапии. При сравнении с изначальными показателями был отмечен значимый ($p<0,001$) прирост выполненной работы в группе дефицита Mg 2705 (95% CI: 2087 - 3323) кг×м и 2050 (95% CI: 1398 - 2702) кг×м, а в группе контроля – 2901 (95% CI: 2305 - 3496) кг×м и 2439 (95% CI: 1836 - 3041) кг×м соответственно для подгрупп, получающих торасемид и индапамид. Мощность выполненной нагрузки в подгруппах 1a, 1b, 2a и 2b также значимо ($p<0,001$) выросла на 7,5 (95% CI: 5,8 – 9,2) кг×м/с, 5,7 (95% CI: 3,9 – 7,5) кг×м/с, 8,1 (95% CI: 6,4 – 9,7) кг×м/с и 6,8 (95% CI: 5,1 – 8,5) кг×м/с. Величина прироста мощности и работы, выполненной во время нагрузки, не различалась между подгруппами ($p=0,225$).

Значения ЧСС, полученные до начала ходьбы, не различались ни между начальными показателями и теми, что были получены через 6 месяцев ($p>0,05$), ни между ЧСС в подгруппах, полученных в динамике лечения ($p=0,137$). Постнагрузочная ЧСС снизилась (на 5,0 (95% CI: 1,9 – 9,0) уд/мин; $p=0,001$) только в группе пациентов, получающих торасемид на фоне дефицита Mg.

При оценке клинического статуса, было выявлено значимое ($p<0,0001$) снижение количества баллов по шкале ШОКС во всех подгруппах. У женщин постменопаузального возраста, имеющих дефицит Mg, применение комбинации периндоприла и торасемида привело к снижению ($p<0,001$) выраженности клинических проявлений с 5,0 [4,0; 6,0] баллов до 2,5 [1,5; 3,0] балла на 2,5 (95% CI: 2,0 – 3,0) балла, в то время, как применение периндоприла и индапамида было ассоциировано со снижением суммы баллов на 1,5 (95% CI: 1,5 – 2,0) баллов до 3,0 [2,0; 3,0]. Применение торасемида в комбинации с периндоприлом у пациентов без дефицита Mg обусловило снижение ($p<0,0001$) количества баллов ШОКС с 5,0 [4,0; 5,0] на 2,0 (95% CI: 1,5 – 2,5) баллов, а в

подгруппе индапамида с 5,0 [4,0; 6,0] до 3,0 [2,0; 4,0] баллов, а межмедианная разница составила 2,0 (95% CI: 1,5 – 2,5) баллов. Различий количества баллов по шкале ШОКС, как до начала лечения, так и через 6 месяцев от его инициации, по данным теста Крускала-Уоллиса выявлено не было ($p > 0,05$). Величина снижения данного показателя у женщин с дефицитом Mg, получающих индапамид, была значимо ниже показателя, полученного в подгруппе торасемида ($p < 0,01$) в условиях дефицита элемента, и подгруппе, получающей индапамид в отсутствие недостатка макронутриента ($p < 0,05$).

Использование периндоприла, как в комбинации с торасемидом, так и с индапамидом, значимо повысило качество жизни ($p < 0,001$), что продемонстрировано на рисунке 5.4.

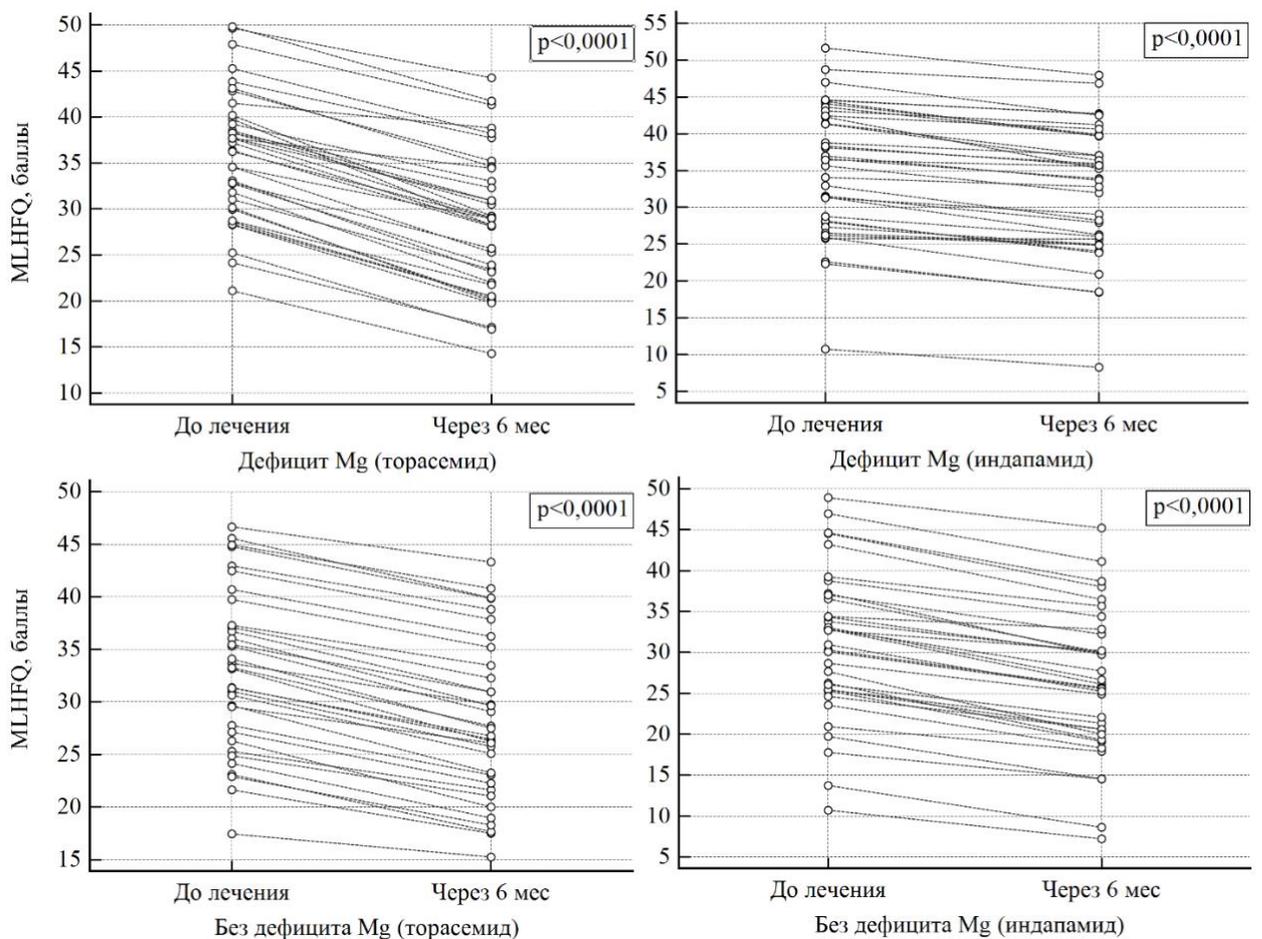


Рисунок 5.4 Комбинированная точно-линейная диаграмма динамики количества баллов MLHFQ на фоне приема торасемида или индапамида в зависимости от состояния обмена Mg

Несмотря на значимые ($p < 0,05$) различия, полученные при сравнении количества баллов по шкале MLHFQ в группе дефицита Mg по сравнению с контрольной (см. рис. 5.4), различия между инициальными показателями при разделении на 4 подгруппы по варианту терапии были незначимыми ($p = 0,054$).

У женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg количество баллов равнялось 36,0 (95% CI: 33,6 – 38,4) и 35,4 (95% CI: 32,4 – 38,4), а в группе контроля – 33,2 (95% CI: 27,2 – 37,3) и 31,1 (95% CI: 27,9 – 34,3) баллов отдельно для пациентов принимающих торасемид и индапамид в составе комбинированной терапии. Через 6 месяцев показатели снизились ($p < 0,001$) во всех подгруппах и составили 28,3 (95% CI: 25,7 – 30,9), 32,3 (95% CI: 29,3 – 35,3), 28,2 (95% CI: 25,6 – 30,8) и 26,2 (95% CI: 23,1 – 29,3) баллов соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b. Стоит отметить, что на фоне терапии по данным однофакторного дисперсионного анализа была выявлена различия дисперсий между подгруппами ($p = 0,021$), а апостериорные множественные сравнения позволили определить, что с достоверностью на уровне $p < 0,05$ пациенты принимающие индапамид на фоне дефицита Mg имели большее количество баллов, чем пациенты получающие индапамид в группе контроля.

Величина снижения количества баллов по шкале MLHFQ в группе дефицита Mg, соответственно для пациенток получающих торасемид и индапамид, составила 7,7 (95% CI: 7,1 – 8,3) и 3,1 (95% CI: 2,6 – 3,6) баллов, а в контроле – 4,8 (95% CI: 4,4 – 5,3) и 4,9 (95% CI: 4,4 – 5,4) баллов.

При проведении множественных сравнений в условиях однофакторного дисперсионного анализа, было выявлено, что динамика улучшения качества жизни, выраженной в баллах MLHFQ, была более значимой у пациентов получающих торасемид на фоне дефицита Mg ($p < 0,005$). В то же время, пациенты принимающие индапамид в составе комбинированной терапии на фоне недостаточности макронутриента, продемонстрировали менее выраженную ($p < 0,05$) динамику улучшения качества жизни, чем в остальных группах (рис. 5.5).

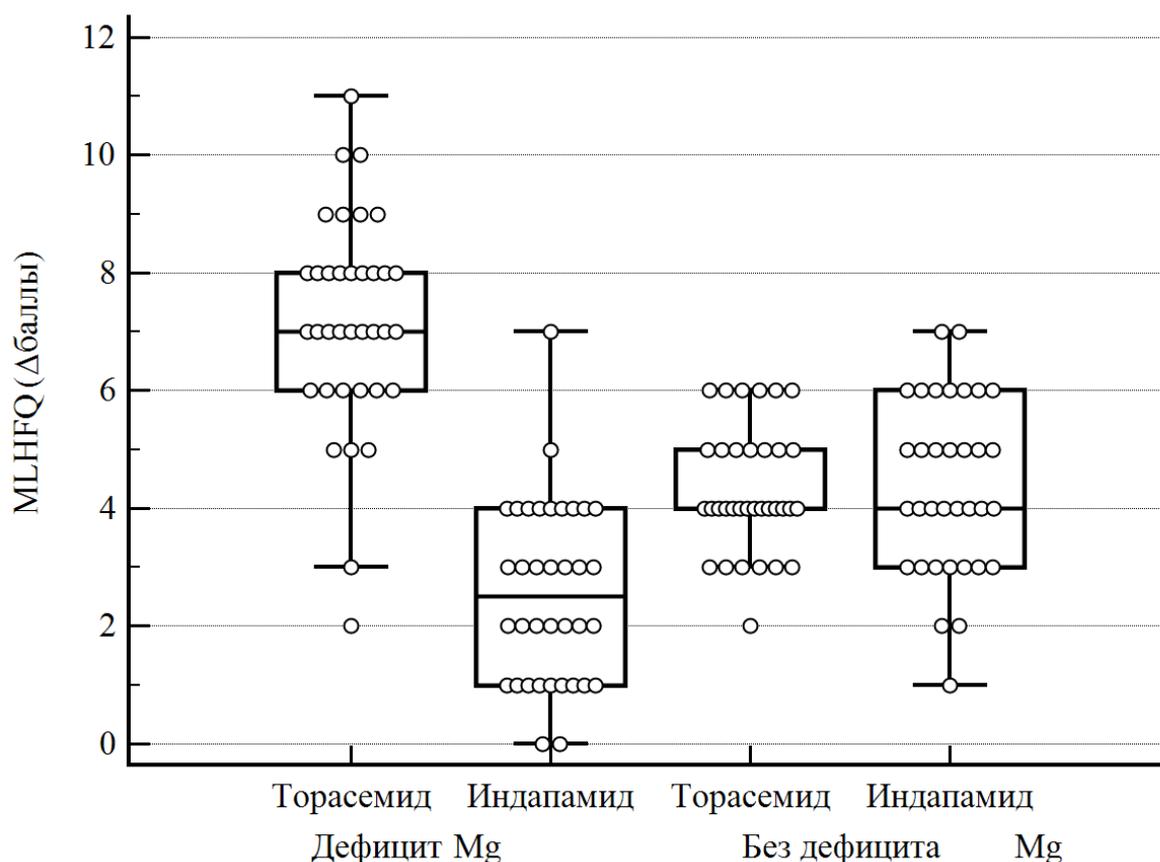


Рисунок 5.5 – Величина снижения количества баллов MLHFQ на фоне терапии в зависимости от терапевтической опции и наличия дефицита Mg.

Такие различия могут быть объяснены динамикой в ответах пациентов группы дефицита Mg на вопросы 13, 19 и 20, которые определили различия ($p < 0,05$) между группой дефицита макроэлемента и контрольной. Женщины с дефицитом Mg, получающие торасемид, дали меньшее ($p < 0,01$) количество баллов с межмедианной разницей для 13 вопроса 1,5 (95% CI: 1,0 - 2,0), для 19 вопроса – 2,0 (95% CI: 1,5 – 2,5), а в случае 20 вопроса – 1,0 (95% CI: 0,5 – 1,5) балла. При этом применение индапамида в данной группе не привело ($p > 0,05$) к значимому изменению количества баллов, отмеченных в данных вопросах.

5.5 Влияние индапамида и торасемида на показатели жесткости артериальной стенки у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

После рандомизации на 4 подгруппы различий внутри групп с дефицитом (1a и 1b) и без дефицита Mg (2a и 2b) не отмечалось ($p>0,05$). В то же время, при сравнении между 4-мя группами (см. табл. 5.8), PWV было значимо ниже в группе 2b по сравнению с показателями, полученными в группах с дефицитом Mg ($p<0,05$). Также стоит отметить, что пациенты групп без дефицита макронутриента имели более низкие ($p<0,05$) показатели центрального ПАД и разницы центрального и периферического ПАД по сравнению с группами дефицита Mg. Несмотря на это, различий между подгруппами по показателям AIX75, времени возврата пульсовой волны, времени изгнания, а также центральному САД выявлены не были ($p>0,05$).

Таблица 5.8 – Показатели жесткости артериальной стенки у пациентов с и без дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=34)	1b группа (n=32)	2a группа (n=32)	2b группа (n=32)	
PWV, м/с	I	12,0 [9,9; 15,2]	11,8 [10,3; 14,2]	11,1 [8,2; 13,5]	10,4 [8,5; 13,0]	1a,1b-2b <0,05
	II	9,5 [8,4; 12,4]	10,1 [9,1; 12,1]	9,3 [6,2; 10,7]	8,7 [7,0; 10,4]	1b-2a,2b <0,01
AIX75,%	I	32,9 [28,6; 38,3]	32,1 [22,3; 39,9]	28,7 [19,6; 37,4]	28,2 [19,3; 33,7]	0,169
	II	16,2 [13,4; 19,5]	19,2 [13,8; 24,3]	15,3 [9,2; 18,1]	13,4 [10,0; 18,3]	1b-2a,2b <0,025
САДц, мм рт.ст.	I	164 [158; 170]	160 [157; 166]	161 [156; 167]	158 [154; 165]	0,081
	II	124 [119; 128]	132 [129; 137]	127 [124; 132]	126 [121; 132]	1b-1a,2a,2b <0,005

Продолжение табл. 5.8

ПАДц, мм рт.ст.	I	70 [62; 79]	71 [62; 78]	62 [53; 72]	64 [55; 74]	1a,1b-2a,2b <0,05
	II	47 [41; 53]	56 [51; 64]	43 [36; 51]	45 [41; 52]	1b-1a,2a,2b <0,001
ПАДц-ПАД, мм рт.ст.	I	10,0 [6,8; 12,6]	10,5 [7,8; 13,3]	6,2 [5,5; 7,9]	6,5 [4,7; 8,3]	1a,1b-2a,2b <0,001
	II	5,4 [3,9; 6,8]	7,9 [5,8; 9,9]	5,2 [4,2; 7,2]	5,6 [3,7; 6,6]	1b-1a,2a,2b <0,001

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 6 мес. от инициации терапии.

Через 6 месяцев комбинированной терапии у женщин постменопаузального возраста с дефицитом Mg, получающих индапамид, отмечалась более высокая PWV по сравнению с пациентами, не имеющими дефицита Mg ($p < 0,01$), хотя различия с подгруппой 1a были недостоверными ($p > 0,05$). В группе 1b по сравнению с подгруппами, не имеющими дефицита макронутриента, были установлены ($p < 0,025$) более высокие уровни AIX75, центрального САД и ПАД, а также разницы между центральным и периферическим ПАД. Кроме этого, женщины с дефицитом Mg, которые использовали торасемид в комбинированной терапии, по сравнению с группой 1b имели достоверно ($p < 0,001$) более низкие показатели центральной гемодинамики (центральное САД и ПАД) и рассчитанную разницу центрального и периферического ПАД.

Во всех группах было вне зависимости от состава терапии отмечено значимое ($p < 0,0001$) снижение всех параметров, включая PWV, AIX75, центральные САД и ПАД. Учитывая динамику изменений параметров жесткости артериальной стенки и центральной гемодинамики (табл. 5.9), было выявлено, что применение торасемида приводило к большему (межмедианная

разность 0,47 (95% CI: 0,06 – 0,89) м/с; $p < 0,05$) снижению PWV у женщин с дефицитом Mg, хотя снижения AIX75 были равноценны ($p = 0,186$) во всех группах.

Таблица 5.9 – Различия между показателями жесткости артериальной стенки до начала терапии и через 6 мес. в зависимости от наличия дефицита Mg и терапевтической опции

Показатели	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
	1a группа (n=34)	1b группа (n=32)	2a группа (n=32)	2b группа (n=32)	
Δ PWV, м/с	-2,1 [-1,6...-2,8]	-1,7 [-1,2...-2,2]	-1,9 [-1,2...-2,8]	-1,8 [-1,5...-2,5]	1a-1b: <0,05
Δ AIX75, %	-16,2 [-8,7...-21,0]	-11,5 [-8,6...-16,8]	-13,0 [-9,0...-19,7]	-12,2 [-7,6...-15,8]	0,186
Δ САДц, мм рт.ст.	-39 [-37...-43]	-29 [-25...-33]	-32 [-31...-35]	-33 [-29...-36]	1a,1b-2a,2b И 1a-1b: <0,001
Δ ПАДц, мм рт.ст.	-22 [-19...-26]	-13 [-11...-14]	-19 [-15...-22]	-18 [-16...-21]	1a,1b-2a,2b: <0,005 1a-1b: <0,001
Δ ПАДц-ПАД, мм рт.ст.	-4,0 [-3,1...-5,5]	-2,8 [-1,8...-3,2]	-1,3 [-0,7...-1,6]	-1,2 [-0,8...-1,5]	1a,1b-2a,2b И 1a-1b: <0,001

К тому же в группе пациентов с дефицитом макронутриента, получающих торасемид отмечены более выраженные показатели снижения как центрального САД, ДАД, так и разницы центрального и периферического ПАД ($p < 0,001$) как по сравнению с подгруппой индапамида (1b), так и с обеими подгруппами, не имеющими дефицита Mg. Применение индапамида на фоне дефицита Mg было ассоциировано с меньшим регрессом ($p < 0,001$) данных показателей по сравнению с остальными группами.

5.6 Влияние индапамида и торасемида на уровень NT-proBNP, показатели диастолической функции и желудочково-артериальное сопряжение у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от дефицита Mg

Изначальные показатели NT-proBNP (см. рис. 5.6) в группах 1a, 1b, 2a и 2b составляли 365,9 [300,8; 494,2] пг/мл, 381,2 [310,4; 496,6], 435,3 [382,4; 513,2] и 417,7 [315,5; 458,1] пг/мл соответственно. Различий по данному показателю между группами выявлено не было ($p=0,281$).

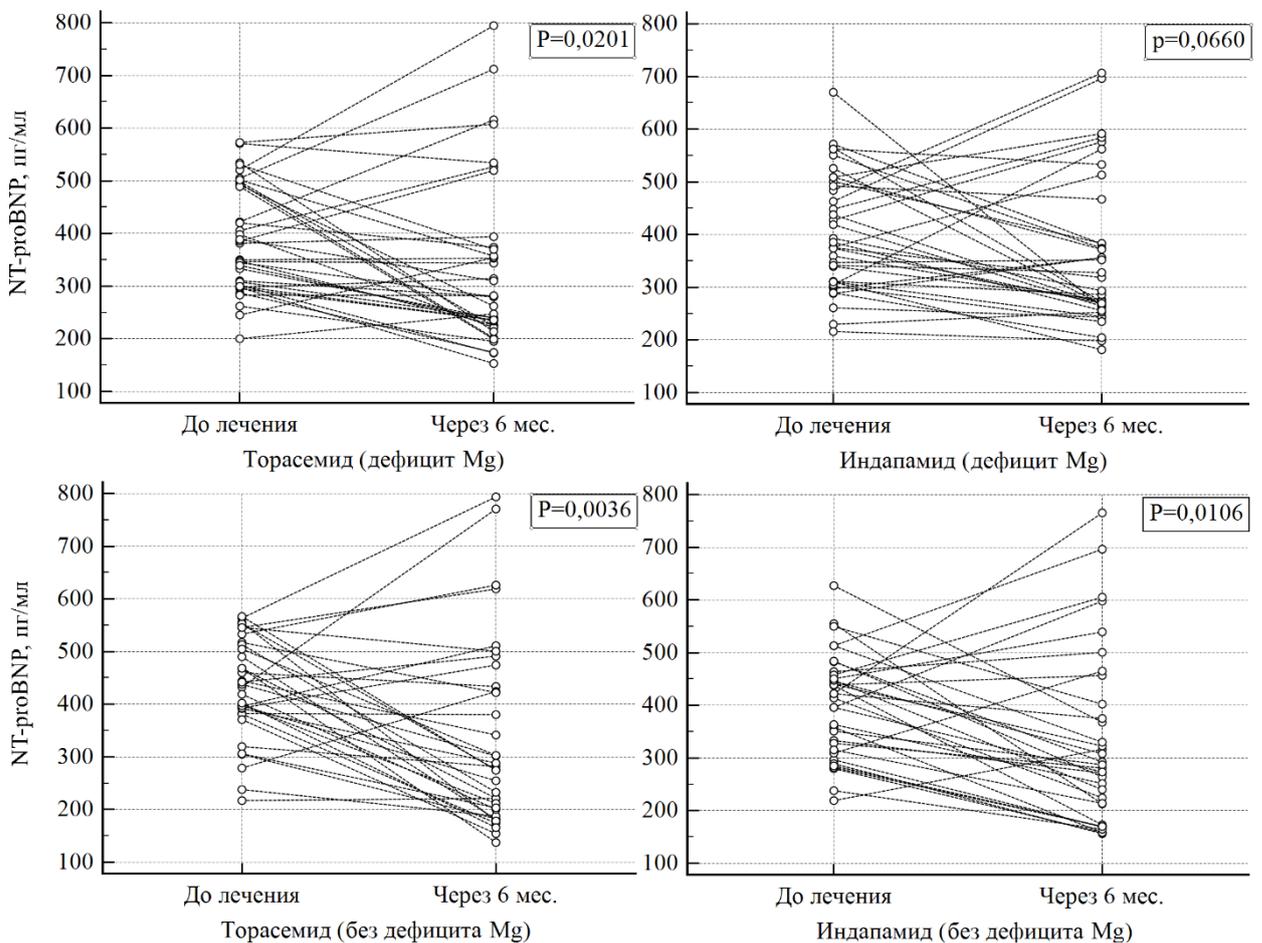


Рисунок 5.6 – Комбинированная точечно-линейная диаграмма сравнения уровней NT-proBNP до и через 6 месяцев от инициации терапии в зависимости от лечебной опции и наличия дефицита Mg.

В группе дефицита Mg на фоне применения торасемида было отмечено снижение ($p=0,020$) NT-proBNP на 57,7 (95% CI: 11,2 – 102,8) пг/мл, в то же

время применение индапамида не привело к значимому изменению показателя ($p=0,066$). У женщин, не имевших дефицит макронутриента, на фоне приема как петлевого, так и тиазидоподобного диуретика, отмечалось значимое снижение NT-proBNP на 102,4 (95% CI: 38,1 – 162,3) пг/мл при $p=0,004$ и 89,8 (95% CI: 18,1 – 131,7) пг/мл при $p=0,01$. Различия величин снижения NT-proBNP между группами были незначимыми ($p>0,05$). Также не было выявлено различий ($p=0,437$) между значениями показателя, полученными через 6 месяцев от начала терапии, которые составили 167,3 [112,5; 259,1], 193,4 [150,9; 312,6], 165,9 [87,7; 320,3] и 171,1 [99,5; 289,7] пг/мл соответственно для групп с дефицитом и без дефицита Mg, получающих торасемид или индапамид (1a, 1b, 2a и 2b).

Применение комбинации периндоприла с торасемидом или индапамидом вне зависимости от наличия дефицита Mg не приводило ($p>0,05$) к изменению КСО, КДО ЛЖ и, как следствие, ФВ ЛЖ (табл. 5.10).

Таблица 5.10 – Динамика основных структурных показателей сердца у женщин постменопаузального возраста на фоне применения торасемида или индапамида в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=34)	1b группа (n=32)	2a группа (n=32)	2b группа (n=32)	
КДО/ППТ, мл/м ²	I	87,5 [78,1; 92,1]	87,8 [80,9; 96,4]	81,2 [77,5; 92,0]	82,3 [78,2; 94,1]	0,219
	II	90,1 [80,6; 94,4]	88,7 [83,3; 94,7]	82,8 [74,3; 94,3]	84,4 [74,2; 96,2]	0,374
КСО/ППТ, мл/м ²	I	30,3 [25,9; 34,6]	31,9 [29,1; 36,8]	29,5 [24,1; 31,6]	29,9 [26,3; 36,7]	0,096
	II	30,6 [25,8; 36,4]	33,0 [29,3; 35,0]	29,1 [24,8; 31,6]	31,3 [25,8; 37,4]	0,071

ФВ, %	I	65,0 [58,9; 69,5]	62,7 [59,1; 67,6]	65,6 [61,5; 68,7]	64,1 [60,9; 68,9]	0,463
	II	66,3 [59,2; 70,1]	63,8 [59,2; 68,0]	65,1 [59,8; 69,2]	62,1 [57,0; 66,6]	0,268
ИММЛЖ, г/м ²	I	112,1 [104,3;115,5]	111,1 [103,2;119,8]	109,4 [100,2;119,9]	107,9 [99,7;116,8]	0,710
	II	110,2 [99,2; 115,5]*	105,8 [98,4; 115,8]*	101,4 [95,3; 115,8]*	105,6 [93,1; 114,6]*	0,498
ИММЛЖ >95 г/м ² , n (%)	I	33 (97,0)	30 (93,8)	27 (84,3)	25 (78,1)	0,065
	II	27 (79,4)	26 (81,3)	23 (71,9)	20 (62,5)	0,302
ИОТ, усл. ед.	I	0,57 [0,49; 0,64]	0,56 [0,51; 0,60]	0,56 [0,49; 0,58]	0,53 [0,47; 0,57]	0,131
	II	0,54 [0,44; 0,59]*	0,52 [0,48; 0,58]*	0,52 [0,46; 0,55]*	0,50 [0,45; 0,55]*	0,104
ИОЛП, мл/м ²	I	35,6 [32,5; 40,3]	34,9 [31,5; 36,7]	33,6 [31,0; 37,7]	33,3 [29,7; 35,8]	0,217
	II	33,1 [29,4; 37,3]*	34,4 [31,6; 37,2]	32,3 [29,9; 36,2]**	32,3 [29,0; 35,1]*	0,212
ИОЛП >34 мл/м ² , n (%)	I	23 (67,6)	20 (62,5)	15 (46,9)	12 (37,5)	0,054
	II	17 (50,0)**	21 (65,6)	13 (40,6)	10 (31,3)	1b-2a, 2b: <0,05

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 6 мес. от инициации терапии; * - $p < 0,001$ и ** - $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Во всех подгруппах отмечена редукция ($p < 0,05$) ИММЛЖ. При наличии дефицита Mg торасемид и индапамид приводили к снижению данного показателя на 2,2 (95% CI: 0,3 – 3,8) и 3,2 (95% CI: 1,3 – 5,1) г/м², а в случае

отсутствия недостаточности макронутриента – на 4,3 (95% CI: 2,0 – 6,7) и 3,9 (95% CI: 2,1 – 5,8) г/м². При сравнении величины снижения между группами, достоверных различий выявлено не было (p=0,428). Несмотря на это, статистическое значимое изменение частоты выявления ИММЛЖ >95 г/м² не было отмечено ни в одной из групп (p>0,05). При этом, как ИММЛЖ, так и частота выявления ИММЛЖ >95 г/м² не различались (p>0,05) между группами при измерении через 6 мес. от начала терапии.

ИОЛП в течение 6 мес. терапии у женщин без изначально определенного дефицита Mg снизился как на фоне приема торасемида (на 1,12 (95% CI: 0,47 – 1,61) мл/м²; p=0,004), так и при использовании индапамида (на 1,55 (95% CI: 0,98 – 2,10) мл/м²; p<0,001). В случае наличия дефицита Mg к снижению показателя привело только применение петлевого диуретика торасемида, а величина снижения составила 2,39 (95% CI: 1,72 – 3,13) мл/м² при p<0,001. К тому же на фоне дефицита Mg при условии приема торасемида, в отличие от остальных подгрупп, происходило сокращение (p=0,031) доли пациентов, имеющих величину ИОЛП >34 мл/м². При этом, частота выявления данного признака у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg, получавших торасемид, не отличалась от таковой в остальных подгруппах. Женщины, получающие индапамид на фоне дефицита Mg, имели большую частоту (p<0,05) выявления ИОЛП>34 мл/м² по сравнению с обеими группами контроля (2a и 2b).

Концентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась у большинства пациентов (см. табл. 5.11) в обеих группах как до инициации терапии, так и через 6 мес. от ее начала. Остальные случаи были представлены концентрическим ремоделированием ЛЖ. Стоит отметить, что частота как концентрической гипертрофии ЛЖ, так и концентрического ремоделирования не различались между группами (p>0,05). Использование как торасемида, так и индапамида, не приводило (p>0,05) к статистически значимому изменению распределения пациентов по вариантам геометрии ЛЖ.

Таблица 5.11 – Изменение частоты выявления концентрической гипертрофии ЛЖ на фоне применения торасемида или индапамида в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P между группами
		1a группа (торасемид, n=34)	1b группа (индапамид, n=32)	2a группа (торасемид, n=32)	2b группа (индапамид, n=32)	
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	I	33 (94,1)	30 (96,7)	27 (81,2)	25 (90,6)	0,065
	II	27 (79,4)	26 (81,3)	23 (71,9)	20 (62,5)	0,302
P в динамике лечение		0,070	0,125	0,125	0,063	

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 6 мес. от инициации терапии.

При анализе доплерографических показателей трансмитрального потока и данных полученных при тканевой доплерографии (табл. 5.12), было выявлено ($p < 0,05$) значимое увеличение Em (на 0,27 (95% CI: 0,11 – 0,42) см/с; $p = 0,004$) и уменьшение соотношения E/Em (на 1,15 (95% CI: 0,37 – 1,90); $p = 0,003$) только у женщин, которые изначально имели дефицит Mg по данным MgTT и получали в комплексной терапии ЭГ и СНсФВ торасемид. При разделении на подгруппы был выявлен более высокий ($p < 0,01$) показатель E/Em у женщин, имевших дефицит Mg, по сравнению с контрольной группой 2a (отсутствие дефицита Mg, терапевтическая опция – торасемид) до начала лечения. Женщины, получавшие торасемид на фоне дефицита Mg изначально демонстрировали более высокий ($p < 0,05$) показатель соотношения E/A по сравнению с обеими подгруппами контроля (2a и 2b) до инициации терапии. Хотя данные показатели не демонстрировали различий ($p > 0,05$) между четырьмя группами по данным дисперсионного анализа через 6 мес. от начала лечения. Сравнение показателей, полученных в рандомизированных группах

(1a и 1b; 2a и 2b), по данным критерия Манна-Уитни были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Таблица 5.12 – Изменение параметров диастолической дисфункции на фоне применения торасемида или индапамида у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=34)	1b группа (n=32)	2a группа (n=32)	2b группа (n=32)	
Em, см/с	I	5,9 [4,5; 7,0]	5,3 [4,5; 6,1]	5,9 [5,5; 6,8]	5,9 [4,4; 6,5]	0,079
	II	5,9[4,7; 7,3]*	5,3 [4,7; 6,1]	6,4 [5,4; 7,3]	6,2 [4,5; 7,1]	0,055
E, см/с	I	85,9 [71,6; 96,6]	79,2 [64,0; 93,7]	76,9 [66,5; 87,1]	76,3 [63,5; 88,1]	0,119
	II	85,1 [66,7; 96,8]	74,1 [61,9; 97,7]	77,3 [67,3; 93,9]	78,2 [62,7; 95,9]	0,787
A, см/с	I	74,5 [65,3; 99,3]	88,9 [63,9; 95,6]	87,4 [81,6; 96,8]	85,6 [76,9; 94,8]	0,172
	II	85,0 [61,1; 103,2]	94,0 [74,3; 98,5]	92,5 [83,6; 99,6]	88,4 [72,4; 98,7]	0,354
E/Em, усл.ед.	I	14,6 [12,8; 18,2]	14,9 [12,2; 16,8]	12,0 [10,6; 14,7]	13,3 [11,8; 15,4]	2a-1a,1b: <0,01
	II	13,5 [11,5; 17,7]*	14,3 [11,4; 17,9]	12,5 [10,6; 15,1]	13,4 [11,5; 14,9]	0,284
E/A, усл.ед.	I	0,95 [0,71; 1,53]	0,86 [0,59; 1,25]	0,76 [0,62; 0,92]	0,79 [0,61; 1,12]	1a-2a,2b: <0,05
	II	0,93 [0,76; 1,40]	0,87 [0,61; 1,19]	0,84 [0,63; 0,93]	0,75 [0,62; 1,05]	0,157
DT, мс	I	233,0 [173,5; 276,0]	245,0 [202,0; 305,5]	281,0 [227,0; 309,0]	267,5 [201,0; 304]	0,103

Продолжение табл. 5.12

DT, мс	II	212,5 [175,0; 278,0]	242,0 [197,0; 296,0]	256,5 [225,5; 304,0]	269,0 [208,0;307,0]	0,107
IVRT, мс	I	100,5 [85,5; 107,0]	104,0 [96,0; 113,0]	98,0 [91,0; 106,0]	103,0 [81,0; 106,0]	0,551
	II	101,5 [89,5; 118,5]	102,0 [90,5; 121,0]	105,0 [85,5; 126,0]	98,5 [86,0; 123,0]	0,893

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 6 мес. от инициации терапии; * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до начала лечения.

Несмотря на отсутствие значимой динамики ($p > 0,05$) значений соотношения E/A во всех подгруппах, в структуре вариантов диастолической дисфункции (табл. 5.13) у женщин, получавших торасемид на фоне дефицита Mg, отмечалось значимое ($p = 0,039$) уменьшения количества пациентов с псевдонормальным типом, хотя это не сопровождалось достоверным изменением ($p > 0,05$) доли пациентов с другими типами нарушения диастолической функции.

Таблица 5.13 – Изменение распределения пациентов по типу диастолической дисфункции на фоне терапии торасемидом или индапамидом в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P между группами
		1a группа (n=34)	1b группа (n=32)	2a группа (n=32)	2b группа (n=32)	
Нарушение релаксации, n (%)	I	18 (52,9)	24 (75,0)	26 (81,3)	25 (78,1)	0,043
	II	24 (70,6)	26 (81,3)	28 (87,5)	30 (93,8)	0,192
P в динамике		0,070	0,625	0,727	0,125	
Псевдонормальный, n (%)	I	14 (41,1)	8 (25,0)	6 (18,8)	7 (21,9)	0,167
	II	7 (20,6)	5 (15,6)	4 (12,5)	2 (6,3)	0,395
P в динамике		0,039	0,375	0,727	0,125	

Продолжение табл. 5.13

Рестриктивный, n (%)	I	2 (5,9)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0,125
	II	1 (2,9)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0,578
Р в динамике		1,000	1,000	1,000	1,000	

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 6 мес. от инициации терапии.

Применение как торасемида, так и индапамида, вне зависимости от наличия дефицита Mg привело к значимому ($p < 0,001$) снижению параметра Ea (табл. 5.14), который указывает на участие артерий в формировании желудочково-артериального сопряжения.

Таблица 5.14 – Изменение параметров желудочково-артериального сопряжения в зависимости от терапевтической стратегии и изначального наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
		1a группа (n=34)	1b группа (n=32)	2a группа (n=32)	2b группа (n=32)	
Ea, мм рт.ст.×M ² /мл	I	2,6 [2,4; 3,1]	2,5 [2,4; 3,0]	2,9 [2,7; 3,2]	2,8 [2,4; 3,2]	0,094
	II	2,0 [1,7; 2,3]*	2,2 [1,9; 2,4]*	2,0 [1,8; 2,5]*	2,2 [1,8; 2,5]**	0,356
ΔEa, мм рт.ст.×M ² /мл		0,66 [0,48; 0,84]	0,53 [0,36; 0,66]	0,76 [0,33; 1,37]	0,49 [0,15; 0,99]	0,191
Ees, мм рт.ст.×M ² /мл	I	4,9 [4,1; 5,8]	4,4 [4,0; 4,9]	4,7 [3,2; 5,3]	4,3 [3,8; 5,7]	0,137
	II	3,6 [3,0; 4,4]*	3,7 [3,3; 4,1]*	3,9 [3,7; 4,6]	3,5 [3,0; 4,2]#	0,146
ΔEes, мм рт.ст.×M ² /мл		1,21 [1,04; 1,44]	0,84 [0,65; 1,00]	0,14 [-0,97; 1,40]	0,37 [-0,38; 2,03]	1a-1b,2a,2b: <0,005

Примечания: I – до инициации терапии; II – через 6 мес. от инициации терапии; * – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$.

На фоне дефицита Mg данный показатель снизился ($p < 0,001$) на 0,66 (95% CI: 0,56 – 0,77) мм рт.ст.×м²/мл и 0,53 (95% CI: 0,43 – 0,62) мм рт.ст.×м²/мл соответственно для подгрупп, принимающих петлевой или тиазидоподобный диуретик. У женщин, не демонстрировавших дефицит Mg по данным MgRT, Ea сократился ($p < 0,001$) на 0,78 (95% CI: 0,54 – 1,01) мм рт.ст.×м²/мл и 0,56 (95% CI: 0,33 – 0,88) мм рт.ст.×м²/мл. В то же время, отсутствовали ($p > 0,05$) различия между показателями до инициации терапии и на 6 месяц лечения, как при сравнении рандомизированных групп (1a и 1b, 2a и 2b), так и между всеми подгруппами по результатам применения критерия Уилкоксона.

Изменение ($p < 0,05$) желудочковой части (Ees) сопряжения было отмечено только в подгруппах 1a, 1b и 2b, а применение торасемида на фоне отсутствия дефицита Mg не приводило ($p = 0,489$) к изменению данного параметра. В группе дефицита Mg показатель Ees снизился ($p < 0,001$) на 1,24 (95% CI: 1,13 – 1,35) мм рт.ст.×м²/мл и 0,83 (95% CI: 0,74 – 0,93) мм рт.ст.×м²/мл соответственно при применении торасемида (1a) или индапамида (1b). У женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ без дефицита Mg использование тиазидоподобного диуретика редуцировало ($p = 0,022$) рассчитанный показатель Ees на 0,76 (95% CI: 0,16 – 1,27) мм рт.ст.×м²/мл.

Стоит отметить, что величина снижения Ea была равноценна ($p > 0,119$) во всех группах и не различалась ($p > 0,05$) между показателями рандомизированных подгрупп (1a и 1b, 2a и 2b). У женщин с дефицитом Mg на фоне применения торасемида снижение Ees было более выраженным ($p < 0,005$) при сравнении как с контрольными подгруппами (2a и 2b), так и при сравнении с пациентами, получавшими индапамид на фоне дефицита макронутриента.

Соотношение Ea/Ees соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b составляло 0,53 [0,44; 0,70], 0,60 [0,48; 0,69], 0,68 [0,55; 0,82] и 0,59 [0,56; 0,76]. При попарном сравнении между группами 1a и 1b, 2a и 2b различия не выявлены ($p > 0,05$). Применение критерия Крускала-Уоллиса выявило, что женщины 1a подгруппы демонстрировали показатель Ea/Ees значимо ($p < 0,025$) более низкий при сравнении с подгруппами 2a и 2b. Достоверное ($p = 0,004$) изменение

данного параметра было отмечено только на фоне применения торасемида у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ, которые не демонстрировали дефицит Mg по данным MgRT.

Таким образом, применение петлевого диуретика уменьшило ($p=0,004$) соотношение Ea/Ees на 0,17 (95% CI: 0,05 – 0,29) только у женщин, которые не имели дефицита Mg (рис. 5.7).

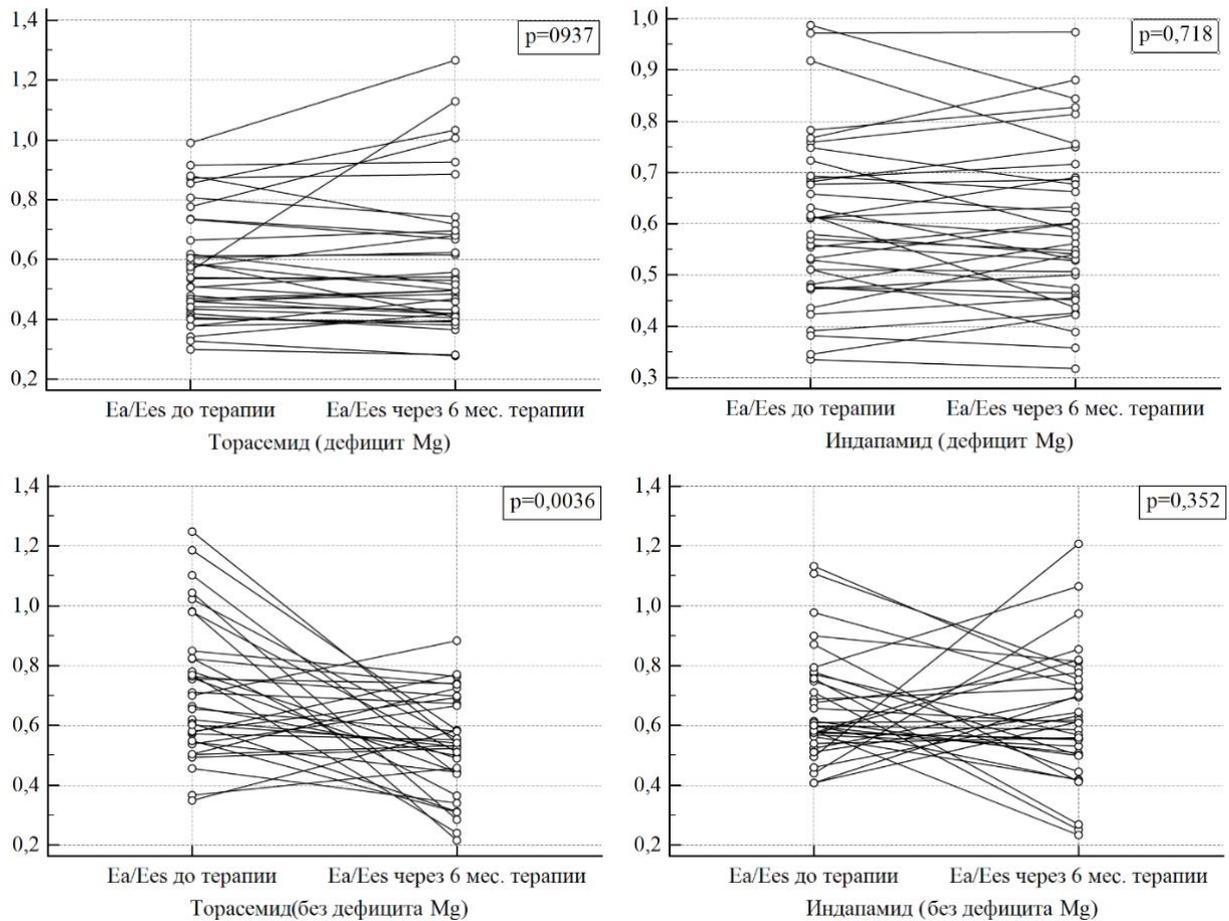


Рисунок 5.7 – Комбинированная точечно-линейная диаграмма сравнения соотношения Ea/Ees до и через 6 месяцев от инициации терапии в зависимости от лечебной опции и наличия дефицита Mg

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Mg рассматривается в качестве критического минерала, который призван поддерживать и модулировать активность более 80 известных метаболических функций организма человека [236], и сердечно-сосудистая система не является исключением. Известно, что обмен Mg непосредственно играет роль в функционировании эндотелиальной системы, контролирует процессы сокращения-расслабления гладкомышечных клеток, воздействует на механизмы кальцификации сосудистой стенки, коагуляционную систему и агрегационную функцию тромбоцитов, системное воспаление, а также проводящую систему сердца [131]. Стоит отметить, что возникновение тканевого дефицита данного элемента может обуславливать значительное нарушение функционирования вышеперечисленных систем, что объясняет его взаимосвязь с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, включая ЭГ, ХСН, дислипидемию и атеросклероз [152].

Несмотря на это, определение дефицита Mg остаётся краеугольным камнем преткновения. Общедоступный метод определения его сывороточной концентрации не имеет достаточной чувствительности и специфичности. Это связано со значительной изменчивостью данных показателей, а также с тем фактом, что сывороточный уровень Mg отражает только 0,3 % от всего пула элемента в организме [236]. Наиболее чувствительные и специфичные методы, такие как внутривенный и пероральный нагрузочные тесты, который был использован в нашем исследовании, а также анализ с использованием меченных изотопов Mg, являются достаточно энергоёмкими и дорогостоящими, сохраняя свою возможность для использования только в условиях клинических исследований. При этом, опросники, разработанные для скрининга дефицита макронутриента в популяции [32; 33], могут иметь значительные погрешности в когорте пациентов с СНсФВ и ЭГ в связи с тем, что большинство клинических признаков, таких как одышка, склонность к

отекам, чувство учащенного сердцебиения, быстрая утомляемость и т.д., являются специфичными для основной патологии [122].

Из препаратов, приводящих к нарушению механизмов поддержания гомеостаза Mg, диуретики занимают важную нишу. В том числе в нашем исследовании установлена возможность увеличения риска дефицита элемента на 62% (RR 1,62; 95% CI: 1,19 – 2,20; p=0,002). Объяснить полученные результаты возможно тем фактом, что тиазидные диуретики способны снижать экспрессию TRPM6 в дистальной части нефрона, а петлевые диуретики уменьшают парацеллюлярную реабсорбцию элемента в восходящем колоне петли Генле, чем и обусловлено повышение потерь Mg с мочой [130].

Выявленное нами влияние наличия нескольких беременностей в анамнезе на риск (RR 1,62; 95% CI: 1,17 – 2,25; p=0,004) наличия дефицита Mg также имеет патогенетическое обоснование. При изучении модели беременности у животных, Yamasaki M., 2012 [237] был выявлен факт снижения запасов внутриклеточного Mg начиная со второго триместра беременности при отсутствии компенсаторного увеличения его кишечной абсорбции или снижения экскреции элемента, что может свидетельствовать о значительном истощении пула Mg в организме. Совместно с результатами эпидемиологических исследований, а также фактами низкого потребления Mg в популяции, данный факт может свидетельствовать в пользу увеличения риска дефицита макронутриента у женщин, имеющих несколько беременностей в анамнезе.

В свою очередь, снижение вероятности наличия дефицита Mg (OR 0,22; 95% CI: 0,08 – 0,65; p=0,006) на фоне использования в рационе питания зеленолистных растений, бобовых и орехов ассоциировано с высоким содержанием макронутриента в данных пищевых продуктах [236]. В отличие от этого, избыточного потребления поваренной соли способно приводить к повышению риска (RR 1,44; 95% CI: 1,03 – 2,01; p=0,032) дефицита Mg, что может быть связано с отрицательным влиянием на обмен элемента, увеличивая его экскрецию путем модуляции активности TRPM6 [79; 112] и возможному

изменению парацеллюлярного транспорта Mg путем воздействия на экспрессию Claudin-16, что является еще более актуальным в условиях гиперактивации РААС, обусловленной ЭГ и ХСН [152], а также сопутствующем приеме тиазидных или петлевых диуретиков [130]. Стоит отметить, что диета, заключающаяся в ограничении потребления поваренной соли и увеличенном потреблении зеленолистных растений, овощей, фруктов и бобовых, а именно средиземноморская, включена в стандарт лечебных подходов для пациентов как с ЭГ, так и с СНсФВ [60; 122], что еще больше привлекает внимание к необходимости ее использования в данной когорте пациентов.

Установленная в нашем исследовании ассоциация повышенного потребления сахара с риском дефицита Mg, может быть связана с формированием стигм пищевого поведения, которые определяются замещением фруктов и овощей на сахарный песок [171].

Наиболее изученным из клинических проявлений дефицита Mg являются судороги скелетной мускулатуры. Элемент демонстрирует прямое влияние на проведение нервного импульса и процесс сокращения-расслабления мышечных волокон [65; 174; 175]. Кроме того, дефицит Mg часто сочетается с другими причинами спазмов скелетной мускулатуры, такими как дефицит 25(ОН)D, гипокалиемия и другие. Такие признаки, как наличие хронической констипации, которая чаще встречалась с дефицитом Mg в нашем исследовании, а также ломкость волос и ногтей пластин не являются специфичным только для дефицита Mg, а могут быть проявлением полиморбидности и хрупкости [109]. Учитывая данный факт, а также снижение качества модели прогнозирования на основании построения логистической регрессии, хроническая констипация не рассматривалась как независимый предиктор.

При проведении многофакторного анализа была получена модель множественной логистической регрессии с бинарным исходом, где были выделены независимые предикторы дефицита Mg:

Вероятность исхода = $1/1 - e^{-(2,002 \times A - 2,286 \times B + 2,538 \times C + 1,252 \times D - 1,536 \times E + 1,620 \times F - 0,061205)}$,

где А – применение диуретиков более 2 р./неделю; В – употребление зеленолистных растений и бобовых 400 г/сут 2-3 раза в 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.

Обращает на себя внимание отсутствие связи ($p > 0,05$) дисметаболизма Mg с длительностью ЭГ, ХСН, а также с возрастом пациентов. Данный факт может быть объяснен как дизайном исследования, так и наличием у всех пациентов повышенной активности РААС [152], что сопровождает ЭГ и ХСН. Стоит отметить ограничение исследования, представленное недостаточно обширной выборкой. Также обращает на себя внимание низкая частота встречаемости в изученной выборке такого фактора, как курение, а также отсутствие таких предикторов, как избыточный прием алкогольных напитков, длительное использование ингибиторов протонной помпы, антацидов, циклоспорина и т.д., которые могут также увеличивать риск дефицита Mg [236].

Кроме этого, для выявления дефицита Mg в нашем исследовании параллельно использовалось 2 варианта: MgRT и MgTT. В первом, который является эталонным, определяли степень выделения нагрузочной дозы элемента, во втором – динамику его сывороточной концентрации [23] с расчётом синтетических показателей (ССМ и ПВИМ). Оба теста являются сложными для выполнения в амбулаторных условиях. Кроме этого, основным недостатком первого теста является длительность его выполнения, которая занимает не менее 2 суток и требует щепетильного сбора мочи. В то же время, второй вариант MgTT теста длится 240 мин., хотя требует трехкратного проведения венепункции с забором образца крови. Таким образом, условно, его можно считать более инвазивным.

В нашем исследовании установлено, что в когорте женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ применение MgTT, при

сравнении с эталоном – MgRT, способно диагностировать скрытый дефицит макронутриента с чувствительностью 79,2% и специфичностью в 83,8% при снижении ССМ менее 2,96 мкмоль/л/мин. Полученные данные возможно объяснить тем фактом, что в условиях дефицита Mg снижена его элиминация почками, в то время как костный сектор и остальные варианты депо макронутриента характеризуются низкой скоростью его абсорбции [4, 236].

Стоит отметить отсутствие ($p > 0,05$) различий между группами дефицита Mg и без его недостатка по параметрам сывороточной концентрации и суточной экскреции K. Хотя имеются данные об ассоциации дефицита Mg и K [116]. Данные результаты могут быть объяснены тем фактом, что у исследуемых женщин постменопаузального возраста не был выявлен глубокий дефицит Mg, который заключается в ослаблении регуляции сывороточного уровня элемента и, соответственно, приводит к гипوماгнемии.

Толерантность к физическим нагрузкам является отражением тяжести ХСН и ассоциирована с ее влиянием на качество жизни, а также работоспособностью пациента. В нашем исследовании не было выявлено ($p > 0,05$) различий между показателями теста ШМХ для женщин с ЭГ, СНсФВ по сравнению с контрольной группой, что может быть объяснено дизайном исследования. Изначально критерием включения был наиболее распространённый II функциональный класс ХСН по NYHA. Также не было отмечено значимых различий ($p > 0,05$) между клиническим состоянием женщин, которое было оценено по данным ШОКС. Женщины постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ с дефицитом Mg имели большее (разница составила 3,9 (95% CI: 1,1 – 6,7) баллов, $p = 0,007$) количество баллов по шкале MLHFQ, что отражает худшее качество жизни по сравнению с теми, у кого по данным MgRT не был выявлен дефицит Mg. Детальный анализ показал, что женщины основной группы чаще ($p < 0,05$) выбирали более высокие баллы в вопросах (13, 19, 20 вопросы), которые входят в эмоциональный домен теста. Данные вопросы заключаются в уточнении выраженности таких субъективных симптомов, как общая слабость и усталость, тревожность и

беспокойство, а также снижение способности к концентрации внимания и качества памяти. Известно, что снижение уровня Mg в гиппокампе на фоне повышенного уровня Ca и глутамата может приводить к нарушению функционирования NMDA-рецепторов и нарушать деятельность синапсов в головном мозге, что, в свою очередь, может приводить к развитию расстройств психики, в том числе депрессию [195], что может объяснить полученные нами данные. Важно отметить, что более выраженные расстройства эмоциональной сферы, выявленные по данным теста MLHFQ у женщин с дефицитом Mg, имеют большое клиническое значение. Установлено [104], что подобные симптомы могут ухудшать прогноз пациента с ХСН за счет как биологических (индукция воспаления, автономная дисфункция, повышение агрегации тромбоцитов и дисфункция эндотелия), так и поведенческих (снижение качества питания, снижение приверженности к лечению, курение и снижение физической активности) механизмов.

Обмен Mg и Ca жестко связаны между собой. Известно, что Mg является физиологическим антагонистом Ca, в том числе в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках, что обусловлено равнозначной зарядностью их электролитов. Mg играет решающую роль в метаболизме витамина D не только как основного элемента в регуляции обмена Ca, но и как независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [214].

В нашем исследовании были выявлены значимые изменения метаболизма Ca у пациентов с ЭГ, осложненной СНсФВ и имеющих дефицит его антагониста Mg. Оценивая результаты CaТТ, следует отметить, что в обеих группах отмечалась сходная динамика показателей ($p>0,05$), свидетельствующая об отсутствии различий в процессах кишечной абсорбции макронутриента. При этом основные различия были выявлены во вторую фазу, с 120 по 240 минуту теста, на протяжении которой происходит ликвидация нагрузочной гиперкальциемии преимущественно путем клубочковой фильтрации, подавления канальцевой реабсорбции и перехода элемента в депо, основным компонентом которого является костный матрикс. Таким образом, у

пациентов, имеющих дефицит Mg, была достоверно ниже ССК и соответственно ПВИК, как интегральные показатели успешности элиминации избытка Ca. Объяснить это возможно тем, что дефицит Mg является одним из основных факторов, участвующих в ремоделировании костной ткани за счет как прямых, объединяющих влияние на гомеостаз системы остеобласт-остеокласт и больших кристаллов гидроксиапатита, так и непрямых эффектов, заключающихся в снижении продукции паратгормона, дефицита витамина D, оксидативного стресса и системного воспаления, что посредством угнетения остеогенеза препятствует накоплению макронутриента в кости [24].

Как и в общей популяции [194], изменение обмена Mg, в том числе его дефицит, у женщин постменопаузального возраста с СНсФВ и ЭГ, ассоциировано с изменением МПК, что было установлено в данном исследовании. Необходимо учитывать, что в большинстве работ оценивались ассоциации магниемии или величины суточного потребления Mg, а не результаты MgТТ, с изменением свойств кости. Клиническая значимость полученных данных определяется накопленными ранее данными об увеличении риска возникновения сердечно-сосудистой патологии при снижении МПК и/или наличии в анамнезе низкотравматичных переломов, что показано в мета-анализе 24 исследований (более 1 млн. пациентов со средним сроком наблюдения 5 лет) [190].

Участие Mg в метаболизме костной ткани можно объяснить как его способностью к физиологическому антагонизму кальцию, влиянием на паратиреоидный статус, участием в синтезе активных форм витамина D, так и вмешательством в регуляторные системы, такие как RANK-RANKL-OPG [160]. Полученные нами данные подтверждают, в том числе, экспериментальные исследования A. Montes de Oca et al., 2014 [158] и Wu L. et al., 2015 [118], в которых было установлено изменение экспрессии OPG в культуре гладкомышечных клеток аорты под воздействием Mg. В свою очередь, повышение уровня OPG на данный момент рассматривается как фактор развития и усугубления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе за счет

его влияния на эндотелий сосудов [179]. Данная взаимосвязь может быть обусловлена с участием цитокина в функционировании системы TRAIL-OPG, в которой молекулы OPG блокируют связывание TRAIL с таргетными рецепторами R1-R4. В свою очередь сигналинг TRAIL/R1-4 обуславливает множество эффектов, включающих апоптоз поврежденных клеток, блокаду гипериммунной реакции, а также антиатеросклеротический эффект, подразумевающий под собой регуляцию миграции и апоптоза макрофагов, регуляцию апоптоза гладкомышечных клеток, блокирование кальцификации сосудистой стенки, что определяет отрицательную корреляционную связь активности экспрессии лиганда, а также отношения OPG/TRAIL, с сердечно-сосудистой смертностью [193]. Таким образом, более высокие ($p < 0,05$) показатели OPG в группе дефицита Mg могут свидетельствовать о большем риске прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Увеличение ($p < 0,05$) экспрессии sRANKL и более низкие ($p < 0,05$) показатели отношения OPG/sRANKL, выявленные у женщин постменопаузального возраста с дефицитом Mg, могут свидетельствовать о большей активности остеокластов, которые ответственны за резорбцию костной ткани. Следует отметить, что, кроме ассоциаций с метаболизмом костной ткани известны данные о наличии положительной взаимосвязи ($p < 0,05$) уровня RANKL с тяжестью ХСН [119], уровнем натрийуретического пептида, а также обратной корреляции со значениями ФВ ЛЖ [191], что определяет значимость результатов, полученных в нашем исследовании. Также высокая экспрессия RANKL может обуславливать кальцификацию сосудистой стенки, приводя к увеличению ее жесткости [186], которая остается одним из независимых факторов риск сердечно-сосудистых исходов.

В нашем исследовании большинство пациентов имели недостаток или дефицит 25(OH)D. Стоит отметить, что в организме человека витамин D обладает плеiotропными эффектами. Наряду с его ключевой ролью в метаболизме костной ткани, он играет важную роль и в регуляции сердечно-сосудистой системы [40]. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий

уровня витамина D, в нашем исследовании было показано увеличение риска (RR=1,12; 95% CI: 1,01–1,24; p=0,027) выявления нарушенного статуса 25(OH)D, проявляющееся его недостаточностью или дефицитом, при наличии дефицита Mg. Стоит отметить, что Mg участвует в процессах синтеза витамина D путем регуляции активности 25-гидроксилазы, 1 α -гидроксилазы и 24-гидроксилазы [40], что может объяснить полученные результаты.

Таким образом, полученные данные позволяют допустить возможность влияния дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ как фактора дерегуляции костного обмена, который может быть ассоциирован с ухудшением прогноза течения сердечно-сосудистой патологии.

Метод СМАД позволяет выявить динамические показатели, являющиеся независимыми факторами сердечно-сосудистых исходов [44]. Внутриклеточный пул Mg, за счет ингибирования высвобождения Ca из саркоплазматического ретикулума, уменьшает системное и легочное сопротивление, играющие основную роль в формировании комплекса ЭГ-СНсФВ, а также регулирует эластические свойства сосудистой стенки. Дефицит данного макронутриента приводит к гиперактивации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [214]. В нашем исследовании было определено, что пациенты с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg имели более высокие (p<0,05) уровни ПАД, СУП САД и индекс площади САД в отличие от группы сравнения. Также дефицит Mg был ассоциирован с превалированием патологических профилей АД, таких Non-Dipper и Night-Peaker, что можно объяснить гиперактивацией прессорных нейрогуморальных систем [145].

Ионы Mg, находясь в равновесном состоянии в гладкомышечной клетке, препятствуют перегрузке клетки Ca. Их дефицит приводит к снижению эластичности сосудов артериального русла и повышению их жесткости [111]. В большинстве работ были исследованы взаимосвязи между сывороточным уровнем Mg, составляющим только 0,3 % от общего содержания в организме и жестко регулируемым всей системой гомеостаза. Так, В. Afsar и R. Elsurer [65]

выявили значимую отрицательную взаимосвязь сывороточной концентрации Mg и Aix75. В нашем исследовании было установлено, что пациенты с СНсФВ, ЭГ и дефицитом Mg имели более высокие показатели PWV, Aix75, а также центрального ПАД, но не САД.

Длительность ЭГ и возраст пациентов определяют степень жесткости артерий, отраженную как PWV [111]. Нарушения обмена Ca могут приводить к увеличению данного показателя путем кальцификации артерий вследствие активации компенсаторных систем – изменение концентраций паратгормона, кальцитонина, активности системы RANKL-RANK-OPG, а также путем снижения способности к расслаблению гладкомышечных клеток в связи с перегрузкой Ca, в том числе, обусловленной дефицитом Mg [131]. В нашем исследовании установлено, что ССК, как интегральный показатель состояния обмена Ca, является независимым фактором, определяющим жесткость артериальной стенки у пациентов с ЭГ, обусловленной СНсФВ с дефицитом Mg. В то же время, в исследовании К. Hamaguchi et al. [74] была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между PWV и дисметаболизмом Ca, выраженном в плотности костной ткани. Необходим более глубокий анализ полученных данных, в том числе оценка костного обмена и почечного клиренса минерала.

По данным ЭхоКГ у всех пациентов выявлялась диастолическая дисфункция, а наличие симптомов ХСН и повышение уровня NT-proBNP выше порогового значения (более 125 пг/мл) позволяло [122] установить СНсФВ, как осложнение ЭГ у всех женщин постменопаузального возраста, которые принимали участие в исследовании. В то же время, стоит отметить тот факт, что уровни NT-proBNP, которые являются прогностическим маркером течения ХСН [170], у женщин с дефицитом Mg не отличались (265,9 [193,6; 381,2] пг/мл и 308 [229,5; 370,2] пг/мл; $p=0,201$) от тех, которые были выявлены в группе контроля.

Важные структурные показатели сердца, такие как ИММЛЖ, ИОЛП, а также КДО ЛЖ и КСО ЛЖ не различались ($p>0,05$) между группами с и без

дефицита Mg. Несмотря на это, рассчитанный ИОТ стенки ЛЖ был несколько (на 0,03 (95% CI: 0,002 – 0,05); $p=0,032$) выше у женщин с дефицитом макронутриента, хотя значимых различий между распределением пациентов по геометрии ЛЖ, среди которой превалировала концентрическая гипертрофия, выявлено не было ($p>0,05$). Стоит отметить, что в исследовании Reffelmann T. et al., 2010 [156] показано увеличение массы миокарда ЛЖ при наличии дефицита Mg, что не было продемонстрировано в нашем исследовании и, по всей видимости, может быть связано с длительным (более 10 лет) наличием ЭГ, как основной причины гипертрофии ЛЖ, у большинства пациентов в выбранной нами когорте.

У женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg чаще ($p=0,018$) отмечалось увеличение ИОЛП >34 мл/м², что является маркером конечно-диастолического давления в ЛЖ и отражает выраженность его диастолической дисфункции. К тому же, на фоне дефицита макронутриента регистрировались более низкие (на 0,36 (95% CI: 0,01 – 0,72) см/с; $p=0,040$) показатели E_{sept} , а также более высокие (на 1,74 (95% CI: 0,71 – 2,81); $p=0,001$) показатели соотношения E/E_m . Известно, что интракардиомиоцитарный Mg в условиях повышенной концентрации Ca ингибирует работу RyR , приостанавливая Ca-индуцированное высвобождение Ca из саркоплазматического ретикулаума во время диастолы [150]. В свою очередь, во время диастолы Ca возвращается в саркоплазматический ретикулум при помощи АТФ-зависимый SERCA и Ca помпы, что приводит к снижению цитоплазматической концентрации элемента и, как следствие, расслаблению мышечной ткани [151]. Учитывая тот факт, что Mg также является ко-фактором реакций, необходимых для синтеза АТФ, его дефицит может затрагивать не только фазу высвобождения, но и фазу обратного тока Ca, что может приводить к высокой концентрации элемента в цитоплазме во время диастолы, стимулируя сокращение кардиомиоцитов [124]. Стоит отметить клиническую значимость полученных результатов, ведь повышенное соотношение E/E_m , как одного из маркеров диастолической дисфункции, является предиктором [172]

неблагоприятного прогноза при СНсФВ. В то же время, увеличение частоты значений ИОЛП более 34 мл/м^2 , вне зависимости от концентрации NT-proBNP, может быть значимым предиктором фибрилляции предсердий и легочной гипертензии [152].

В исследовании Заводчиковой И.А., 2005 [16] показано, что частота встречаемости псевдонормального типа диастолической дисфункции увеличивалась параллельно увеличению тяжести пациентов с ХСН, которую оценивали по толерантности к физическим нагрузкам. В нашем случае, при равнозначной толерантности к физическим нагрузкам, женщины постменопаузального возраста с СНсФВ, ЭГ и дефицитом Mg чаще ($p=0,005$), чем женщины без дефицита макронутриента, демонстрировали псевдонормальный тип, что может косвенно свидетельствовать о более высокой тяжести ХСН.

Кроме этого, стоит отметить, что в нашем исследовании пациенты демонстрировали более низкие ($p=0,018$) показатели E_a , отражающие эластичность артериального русла, а также более низкие ($p=0,004$) показатели соотношения E_a/E_{es} , которые, в свою очередь, отражают желудочково-артериальное взаимодействие. E_a/E_{es} , полученные расчетным методом, высоко коррелируют с теми, которые были определены при помощи катетеризации полостей сердца [15]. Отсутствие различий показателя E_{es} свидетельствует о равнозначной жесткости миокарда ЛЖ в конце его систолы, но не указывает на его диастолическую эластичность. В то же время, полученные различия между показателями E_a и соотношениями E_a/E_{es} могут говорить о большей резистентности артериального русла у пациентов с ЭГ, СНсФВ на фоне дефицита Mg, что и определяет более низкую желудочково-артериальную сопряженность [22]. Это может свидетельствовать о значительно большем значении постнагрузки и меньшей возможности к компенсации вовремя резких изменений центрального САД [15], что способно ухудшать прогноз у пациентов с СНсФВ [105].

Применение диуретиков у пациентов как с АГ, так и при ХСН обосновано наличием ретенции Na и воды. Салуретический эффект индапамида и торасемида также продемонстрирован в нашем исследовании, причем отличий натрийуреза в зависимости от наличия латентного дефицита Mg не выявлено ($p > 0,05$). Влияние данных препаратов на обмен Ca, Mg и K остается не до конца изученным, особенно в зависимости от наличия нарушений обмена Mg. Установленный в исследованиях [99], проведенных ранее, Ca-сберегающий эффект индапамида, который активно используется в лечении мочекаменной болезни, ассоциированной с гиперкальциурией, определялся у всех пациентов и не демонстрировал зависимости от наличия дефицита Mg. Данное свойство тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может быть объяснено двумя механизмами [79]: увеличением проксимальной реабсорбции Na и Ca в ответ на сокращение объема жидкости и увеличение дистальной реабсорбции Ca в тиазид-чувствительном регионе дистального извитого канальца. В то же время, тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, приводят к увеличению потерь с мочой K и Mg [130], которые могут быть устранены только увеличением потребления макронутриентов. Учитывая постепенное снижение содержания Mg в пищевых продуктах, что обусловлено множеством причин, Mg-сберегающий эффект торасемида, который также отмечен в нашем исследовании, может иметь клиническое значение и должен учитываться при назначении данного препарата. Важным является тот факт, что увеличение потерь K ($p < 0,01$) возникало не смотря на использование ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла. В то же время, стоит отметить значимое ($p < 0,05$) увеличение соотношения Mg/Ca в моче вне зависимости от наличия дефицита Mg. Это может приводить к нарушению системного взаимодействия данных элементов, учитывая их природный антагонизм [194].

Напротив, торасемид увеличивал ($p < 0,05$) экскрецию Ca и не приводил ($p > 0,05$) к увеличению потерь K, что не зависело от наличия дефицита Mg. При этом пациенты с дефицитом Mg по сравнению с контрольными подгруппами

не имели значимых различий ($p > 0,05$) начальных показателей суточных потерь Mg и K. Это может свидетельствовать о нарушении компенсаторной почечной регуляции в условиях гиперактивации РААС на фоне ЭГ и СНсФВ. Данные особенности могут быть связаны со способностью торасемида блокировать РААС, проявляя антиальдостеронический эффект [220], что можно отнести к его плеiotропным свойствам. К тому же, соотношение Mg/Na значительно снижалось ($p < 0,05$) на фоне приема петлевого диуретика как в условиях дефицита Mg, так и без него, что можно интерпретировать как Mg-сохраняющий эффект. Стоит отметить, что полученные данные согласуются с результатами исследования Knauf H. и соавт. [227], в котором было выявлено снижение тиазид-индуцированного повышения экскреции Mg и K на фоне достижения добавочного диуретического эффекта при комбинации гидрохлортиазида и торасемида. Важным является факт отсутствия изменений ($p > 0,05$) суточной потери макроэлемента в группе его дефицита, что может иметь отдельное клиническое значение.

Также стоит отметить влияние диуретиков на баланс экскреции Mg / Ca, который отклонялся в сторону Ca у пациентов, получающих индапамид, и, наоборот, в сторону Mg у женщин использующих торасемид. Статистически значимое снижение соотношения Mg/Ca на фоне применения торасемида в группе с дефицитом Mg 0,11 ((95% CI: 0,07 – 0,15); $p < 0,0001$) и без дефицита макроэлемента (0,05 (95% CI: 0,02 – 0,10; $p = 0,005$)) не может говорить о клиническом значении данного феномена в связи с малой величиной снижения [233]. Учитывая соотношение пула Ca и Mg в организме человека, изменение соотношения их экскреции, которое наблюдалось на фоне приема индапамида, может приводить к усугублению дефицита последнего [194].

Подчеркивая важность Mg и K в функционировании сердечно-сосудистой системы, стоит отметить, что элемент-сохраняющие свойства торасемида могут быть важными в терапии пациентов, особенно с дефицитом Mg. В данном контексте важно отметить результаты анализа Framingham Offspring Study [137], в котором было показано, что к снижению риска

сердечно-сосудистых событий приводит достаточное потребление продуктов, обогащенных К и Mg, но не снижение потребления Na. В то же время, учитывая ограничения выборки, необходимы более широкие исследования в условиях когорты пациентов с ЭГ и СНсФВ, а также оценка клинической значимости части полученных эффектов.

Стоит отметить, что использование свободных комбинаций торасемида или индапамида с периндоприла эрбумином характеризовались сравнимой ($p > 0,05$) приверженностью к терапии вне зависимости от терапевтической опции и состояния обмена Mg в начале терапии. К тому же, важно указать на то, что от 73% до 81% пациентов по данным MMAS-8 имели хорошую и среднюю приверженность, что соотносится с показателями, полученными при валидации данного опросника в разных странах [64]

На данный момент критическими показателями, которые требуют динамического наблюдения для оценки качества терапии и определения прогноза течения ХСН у пациентов с ЭГ, осложненной СНсФВ, являются офисное АД, толерантность пациентов к физическим нагрузкам и качество жизни, а также параметры диастолической дисфункции и структурных нарушений сердца, полученные по данным ЭхоКГ.

Применение свободных комбинаций периндоприл+торасемид и периндоприл+индапамид привело к значимому снижению ($p < 0,05$) САД, ДАД и ПАД. В то же время, учитывая отсутствие различий ($p > 0,05$) между данными показателей до лечения, а также различий доз периндоприла между группами в динамике лечения, обращает на себя внимание менее ($p < 0,05$) выраженное снижение САД и, как следствие, ПАД у женщин с дефицитом Mg, получающих индапамид как по сравнению с теми, кто получал индапамид, так и обеими группами, не имевшими дефицита Mg. Данный эффект может быть ассоциирован с Mg-сохраняющим свойством торасемида, которое было определено в рамках нашего исследования. Коррекция дефицита Mg, являющегося антагонистом Ca, может приводить к большему снижению АД за счет дополнительного уменьшения общего периферического сопротивления

сосудов вследствие релаксации их гладкомышечных клеток, а также за счет уменьшения активности симпатoadреналовой системы [109]. Хотя торасемид является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, когда применяется в субдиуретических дозах [226], ранние рандомизированные исследования показывали или равнозначный при сравнении с индапамидом эффект [101], или даже указывали на преимущества гидрохлортиазида [76]. Систематические обзоры и мета-анализы рандомизированных исследований [128] указывают на связь уменьшения САД на 10 мм рт.ст. и ДАД на каждые 5 мм рт.ст. со снижением риска острых сердечно-сосудистых событий на 15-35%, сердечно-сосудистой смертности на 20% и смертности от всех причин на 10%, что выделяет клиническую значимость полученного нами результата. Расчетный показатель ПАД также имеет прогностическую значимость, отражая жесткость артериальной стенки и повышение риска острых коронарных событий. При отсутствии различий в частоте выявления значений ПАД более 60 мм рт.ст., на фоне терапии удалось снизить его встречаемость, хотя на фоне терапии индапамидом у женщин с дефицитом Mg (36%) она была намного выше ($p < 0,05$), чем среди пациентов, принимавших торасемид (14%). Также на фоне 3-х месяцев лечения частота достижения первой цели антигипертензивной терапии, которая представляет собой снижение САД ниже 140 мм рт.ст. и ДАД ниже 90 мм рт.ст. была значимо выше ($p < 0,01$) у женщин с дефицитом Mg, принимавших торасемид (80%) при сравнении с теми, кто принимал тиазидоподобный диуретик (61%). В тоже время различия как ПАД, так и частоты достижения целевого АД, были незначимыми ($p > 0,05$) между подгруппами, которые не имели дефицита Mg.

Более глубокий анализ показателей АД при помощи СМАД в нашем исследовании подтвердил менее выраженный ($p < 0,05$) эффект, направленный на снижение САД и ПАД у женщин с дефицитом Mg принимающих индапамид при сравнении с теми, кто использовал торасемид на фоне дефицита макронутриента. Кроме этого, данная подгруппа пациентов отличалась более высокими ($p < 0,05$) показателями нагрузки давлением, такими как индекс

времени и индекс площади САД, а также показателем вариабельности АД – СУП САД. Напротив, только на фоне приема торасемида у женщин постменопаузального возраста с дефицитом Mg, ЭГ и СНсФВ было отмечено увеличение ($p=0,031$) числа пациентов с благоприятным (Dipper) профилем АД. Стоит отметить, что наличие профиля Non-Dipper, величина и скорость утреннего подъема тесно ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий и смертности [230]. Полученные нами данные могут указывать на большую эффективность торасемида по отношению к промежуточным точкам при сравнении с индапамидом у женщин с дефицитом Mg, хотя при отсутствии недостатка макронутриента данные различия утрачиваются.

В нашем исследовании, как и в рандомизированном испытании PER-SHF [178], применение периндоприла в комбинации с диуретиками приводило к значимому ($p<0,001$) равноценному ($p>0,05$) увеличению качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с СНсФВ на фоне ЭГ. Стоит отметить, что частота увеличения дистанции ходьбы более 45 м, как критерия клинически значимого увеличения толерантности к физическим нагрузкам [229], достигала от 20% до 30% случаев в зависимости от группы, но не различалась в зависимости от выбранной терапевтической опции или изначального дефицита Mg. Несмотря на это, применение торасемида, в отличие от индапамида, у женщин с недостатком микронутриента приводило к значимой редукции ($p<0,05$) постнагрузочной ЧСС, что может быть объяснено снижением активности симпатoadреналовой системы на фоне возмещения дефицита Mg путем коррекции его потерь. Известно, что постнагрузочная ЧСС ассоциирована с исходом у пациентов с ХСН [205], что свидетельствует о возможном улучшении прогноза у данной подгруппы пациентов.

Обращает на себя внимание большая величина снижения баллов по шкале MLHFQ у женщин, имевших дефицит Mg и получавших торасемид в составе свободной комбинации с периндоприлом. Различия с группой пациентов, получавших индапамид, заключается в значимо более выраженном снижении количества баллов, набранных по результатам вопросов,

отражающих эмоциональную сферу, что по всей видимости связано с коррекцией дефицита Mg на фоне применения торасемида и, соответственно, коррекцией симптомов свойственных недостатку данного макроэлемента [104]. Важно отметить, что качество жизни остается наиболее значимым параметром в лечении пациентов с СНсФВ [39], учитывая, что достоверной редукции показателей сердечно-сосудистой смертности на фоне медикаментозной терапии при данной патологии пока что не достигнуто.

В исследовании ПАГОДА [39] было показано положительное влияние комбинированной терапии периндоприлом в комбинации с диуретиками на показатели жесткости артериальной стенки (PWV, AIX75) и диастолическую функцию ЛЖ, которое заключалось в значимом увеличении соотношения E/A, Em, а также снижении соотношения E/Em и ИОЛП. В нашем исследовании также было отмечено снижение ($p < 0,001$) PWV, AIX75, а также центральных САД и ПАД. Применение торасемида по сравнению с индапамидом на фоне дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ приводило к более выраженному ($p < 0,05$) снижению PWV, а также центральных САД и ПАД. Стоит отметить, что связь показателей жесткости артериальной стенки тесно коррелирует с риском сердечно-сосудистых событий [140], поэтому полученные результаты позволяют допустить, что торасемид может приводить к более выраженному снижению риска у женщин постменопаузального возраста с ЭГ, СНсФВ и дефицитом Mg. Учитывая тот факт, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики путем увеличения выведения Mg могут приводить к усугублению его дефицита, торасемид с доказанным Mg-сберегающим эффектом приводит к уменьшению недостаточности элемента в депо. В исследовании Cunha A.R., 2017 [173] показано, что восполнение Mg путем увеличения его поступления с пищей в виде добавок может улучшать эндотелиальную функцию и уменьшать жесткость артериальной стенки у пациентов, которые принимают тиазидоподобные диуретики.

Динамика NT-proBNP, как маркера указывающего на активность компенсаторного ответа, возникшего вследствие увеличения давления в камерах сердца, обладает важным прогностическим значением [183]. На фоне 6 месячной терапии у всех пациентов, кроме тех, которые получали индапамид при исходной дефиците Mg, происходило значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации данного пептида, хотя его уровень не достигал референтных пределов. Дефицит Mg может ухудшать прогноз при СНсФВ за счет увеличения активности симпатoadренальной системы, а также увеличению секреции альдостерона и антидиуретического гормона, что может увеличивать пред- и постнагрузку на сердечную мышцу, обуславливая повышения NT-proBNP [43; 98]. Влияние комбинированной терапии на морфофункциональные показатели сердца было не настолько выраженным. Так, у пациентов четырех групп вне зависимости от характера терапевтического воздействия отмечалось снижение ($p < 0,001$) ИММЛЖ, что является проявлением снижения постнагрузки вследствие снижения системного АД. В то же время, ИОЛП уменьшился ($p < 0,05$) во всех группах, кроме тех пациентов, кто получал индапамид на фоне дефицита Mg, а частота выявления ИОЛП более 34 мл/м² снизилась только у женщин с дефицитом Mg на фоне применения торасемида, что может свидетельствовать о более выраженном снижении давления наполнения ЛЖ вследствие уменьшения выраженности диастолической дисфункции [73], что может сопровождаться снижением риска возникновения фибрилляции предсердий и острых церебральных событий.

При анализе в динамике показателей тканевой и импульсно-волновой доплерографии при оценке показателей трансмитрального потока в динамике было выявлено повышение ($p < 0,05$) E_m и снижение соотношение E/E_m только на фоне применения торасемида в группе дефицита Mg, что можно объяснить уменьшением вклада недостатка элемента в процессы релаксации кардиомиоцитов [150]. Полученные результаты имеют большое клиническое значение, позволяя предположить, что использование такой терапевтической

опции может улучшить прогноз [172] у пациентов с СНсФВ, развившейся на фоне ЭГ и сопутствующего дефицита Mg.

Вслед за снижением ($p < 0,05$) показателей центрального САД, у пациентов всех групп было выявлено значимое равнозначное уменьшение вклада систолической резистентности артериального русла (Ea) в процесс желудочково-артериального сопряжения. Снижение индекса Ees , который отражает систолическую желудочковую эластичность, было выявлено ($p < 0,05$) как на фоне приема торасемида, так и при использовании тиазидоподобного диуретика у женщин с дефицитом Mg, хотя величина снижения была несколько выше ($p < 0,005$) в подгруппе торасемида. Противоречивым выглядит тот факт, что в условиях отсутствия дефицита макронутриента только индапамид приводил к изменению ($p < 0,05$) Ees . Учитывая, что основным параметром является взаимодействие артериальной и желудочковой эластичности, что описывает эффективность систолической функции, важным является тот факт, что только применение торасемида в условиях отсутствия дефицита Mg привело к изменению данного параметра [7]. Установлено, что наиболее эффективное взаимодействие ЛЖ-аорта достигается при параметрах Ea/Ees от 0,5 до 1,0 [22], таким образом снижение данного параметра в 2а группе на фоне применения петлевого диуретика может свидетельствовать об увеличении эффективности желудочково-артериального сопряжения.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что наличие дефицита Mg у женщин с ЭГ и СНсФВ ассоциировано с преобладанием более неблагоприятных параметров variability АД, показателей диастолической дисфункции, а также меньшей эластичностью артериальной стенки, что в совокупности может приводить к более выраженному прогрессированию патологии. В то же время, недостаток Mg ассоциирован с более низкими показателями качества жизни. Стоит отметить, что данный параметр, наравне с числом госпитализаций, является основным значением, на коррекцию которого направлено применение современной комбинированной терапии у пациентов с ЭГ и СНсФВ. Применение

торасемида, по сравнению с индапамидом, у женщин постменопаузального возраста с ЭГ и СНсФВ на фоне дефицита Mg демонстрирует более выраженный эффект как на динамику АД, жесткость артериальной стенки и диастолическую функцию, так и на качество жизни пациентов, что позволяет выделить его в качестве препарата, который может иметь более выраженную эффективность в профилактике прогрессирования СНсФВ в данной когорте пациентов. Несмотря на это, в случае отсутствия дефицита Mg можно говорить об идентичности эффектов препарата на вышеперечисленные параметры.

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 элиминации нагрузочной магнемии, 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, AIХ75 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_{септ} 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 К- 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, К 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/Em за счет увеличения Em. 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 клинико-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 отечным синдромом, рекомендовано использовать торасемид пролонгированного высвобождения в комплексной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D	– 25-гидроксивитамин D;
95% CI	– 95% доверительный интервал
A	– максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ;
AIX75	– индекс аугментации, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин
Ca	– кальций
CaTT	– кальций-толерантный тест
DT	– время замедления раннего диастолического наполнения
E	– максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ
Ea	– артериальный эластанс
Ees	– желудочковый эластанс
Em	– средняя скорость движения фиброзного кольца митрального клапана
IVRT	– время изоволюмического расслабления
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
NYHA	– New York Heart Association
OPG	– остеопротегерин
OR	– отношение шансов
PWV	– скорость пульсовой волны

SERCA	– Са-активируемая АТФаза
sRANKL	– растворимый лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В
АД	– артериальное давление
ИБ	– индекс времени
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИОЛП	– индекс объема левого предсердия
ИП	– индекс площади
КСР	– конечно-систолический размер
КДР	– конечно-диастолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
МПК	– минеральная плотность кости
ПАД	– пульсовое артериальное давление
ПВИК	– полнота восстановления исходной кальциемии
ПВИМ	– полнота восстановления исходной магниемии
САД	– систолическое артериальное давление
СИ	– суточный индекс
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СНсФВ	– сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ССК	– скорость снижения нагрузочной кальциемии
ССМ	– скорость снижения нагрузочной магниемии
СУП	– скорость утреннего подъема
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ШМХ	– тест с 6-минутной ходьбой
ЭГ	– эссенциальная артериальная гипертензия
ЭхоКГ	– эхокардиография

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Акарачкова, Е.С. Дефицит магния как причина и следствие остеопороза / Е.С. Акарачкова, Л.Р. Кадырова, О.В. Котова // Фарматека. – 2016. – Т.320, №7. – С. 86-91.
2. Артемьева, Е. Г. Распространенность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности в Чувашской Республике / Е.Г. Артемьева, В.Ю. Маленкова, Е.В.Фролова // Медицинский альманах. – 2011. – Т.16. – С. 51–54.
3. Бабанская, Е.Б. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске / Е.Б. Бабанская, Л.В. Меньшикова, Л.С. Дац // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т.5, №1. – С. 25–28.
4. Бобров, В.А. Гомеостаз магния при эссенциальной гипертензии. / В.А. Бобров, В.В. Коломиец, Е.В. Боброва. – Киев: Грани, 2004. – 230 с. – ISBN: 966-529-046-0.
5. Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности в амбулаторной практике / Е.В. Митина, Н.В. Стуров, Г.Н. Кобыляну [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – Т.16, №7. – С. 8-12.
6. Гаврюшина, С.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С.В. Гаврюшина, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – Т.58, №4S. – С.55-64.
7. Гемодинамически-контрактивные особенности левого желудочка при ишемической кардиомиопатии / Е.И. Мясоедова, С.С. Санджиева, И.В. Севостьянова [и др.] // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 162-165.
8. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендерспецифические особенности провоспалительного статуса / А.В.

Барсуков, А.Ю. Сеидова, А.В. Гордиенко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т 23, № 5. – С. 457-467.

9. Гомеостаз кальция и фосфора: норма и патология / А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль, М.М. Волков [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – Т.36, №5. – С. 32-43.

10. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.В. Юдина [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 7. – С. 66-72.

11. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т.54, №10. – С. 63-71.

12. Динамика морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М.В. Куркина, А.Г. Автандилов, З.М. Ахильгова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 8-16.

13. Дорофеева, Г. Б. Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции / Г. Б. Дорофеева, И. В. Дорофеев, Ю. В. Трофимова // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16. – № 1. – С. 12-16.

14. Душина, А.Г. Влияние антигипертензивной терапии на клинические проявления и ремоделирование левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Душина, Р.А. Либис // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 5. – С. 60-63.

15. Желудочково-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка / О. Н. Дикур, М. Г. Полтавская, И. Ю. Гиверц [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 59-68.

16. Заводчикова, И. А. Варианты ремоделирования и особенности диастолического наполнения в зависимости от тяжести ХСН по диастолическому типу / И. А. Заводчикова, Т. Ф. Перетолчина, С. С. Барац // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 32-37.

17. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, М.А. Кузьмичкина [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.58, №12. – С. 18-26.

18. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т.12, №2. – С.63–68.

19. Канорский, С.Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко // Кардиология. 2018. – Т.58, № 6. – С. 85-89.

20. Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии / Ю.А. Карпов // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 23. – С. 1676-1680.

21. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017 – Т. 18, №1. – С. 3-40.

22. Кобалава, Ж. Д. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. В. Богомаз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 317-324.

23. Коломиец, В.В. Эссенциальная гипертензия и гомеостаз кальция / В.В. Коломиец, О.В. Боброва. – Киев: Четвертая волна, 1998. – 196 с. – ISBN: 966-529-046-0.

24. Кондаков, А.В. Функциональные тесты в клинико-диагностической лаборатории: определение дефицита магния в тесте с нагрузкой / А.В.

Кондаков, А.Г. Кобылянский, В.Г. Тищенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №6. – С. 16-20.

25. Кохан, Е.В. Частота и обоснованность назначения бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: анализ динамики данных рандомизированных клинических исследований / Е.В. Кохан, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 30-40.

26. Кочнева, Е.В. Дефицит магния в клинической практике / Е.В. Кочнева // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 37-51.

27. Куркина, М.В. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М.В. Куркина, А.Г. Автандилов, И.А. Крутовцев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 615-621.

28. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени / Е.М. Сергеева, М.В. Малишевский, А.А. Васина [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т.16, №4. – С. 32–34.

29. Лэнг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Лэнг ; Томас А. Ланг, Мишель Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 477 с. – ISBN 9785988111734.

30. Механизмы влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / Н.В. Худякова, А.Н. Шишкин, И.Ю. Пчелин [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2015. – № 1. – С. 13-24.

31. Мухамедова, М.Г. Эффекты петлевых диуретиков в базисной терапии хронической сердечной недостаточности / М.Г. Мухамедова, Д.И. Арнопольская // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 34-40.

32. О диагностике дефицита магния. Часть 1 / О.А. Громова, А.Г. Калачёва, И.Ю. Торшин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т.16, №2. – С.5-11.

33. О диагностике дефицита магния. Часть 2/ О.А. Громова, А.Г. Калачёва, И.Ю. Торшин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т.17, №3. – С.6-11.

34. Обрезан, А.Г. Структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с "констриктивным", "псевдонормальным" и "рестриктивным" типами нарушения диастолической функции левого желудочка / А.Г. Обрезан, Д.Н. Перуцкий // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 13-19.

35. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов / Я.А. Орлова, О.Н. Ткачёва, Г.П. Арутюнов [и др.]// Кардиология. – 2018. – Т.58,№12. – С.42-72.

36. Особенности сердечно-сосудистой системы женщины в период гормональной перестройки / Г.А. Алдангарова, Г.А. Жаймырзаева, Ж.Б. Мусабекова [и др.] // Вестник хирургии Казахстана. – 2018. – Т.57, №4. – С. 8-15.

37. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний у женщин / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.А. Крутова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. - Т.23, №6. – С. 107-113.

38. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов / А.Н. Шишкин, Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 349-355.

39. Периндоприл в сравнении с другими иАПФ в лечении Артериальной Гипертонии, Осложненной ДиАстолической сердечной недостаточностью (исследование ПАГОДА) / А. М. Глечян, Ю. Ф. Осмоловская, Д. Ф. Сатлыкова [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 3-13.

40. Поворознюк, В.В. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2015. - №1. – С.43-54

41. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.) / И.В. Фомин, Ю.В. Бадин, Д.С. Поляков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т.5, №2. – С.38–46.

42. Провоторов, В.М., Клиническая эффективность препарата магнерот у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / В.М. Провоторов, Т.В. Коточигова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 98-101.

43. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Т. А. Никифорова, Д. Ю. Щекочихин, Ф. Ю. Копылов [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 9. – С. 102-105.

44. Прогностическое значение суточного мониторинга артериального давления у больных с ожирением / Ш. Темір Лова, А. А. Есалиев, Д. Н Рмет, А. Ж МаділдаЫзы // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 272-275.

45. Резник, Е.В. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Резник., И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – №2. – С. 86-92.

46. Роль кальция и витамина D в формировании артериальной гипертензии / И.А. Туйзарова, Т.С. Свеклина, В.А. Козлов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 117-123.

47. Россия в цифрах. 2018: Краткий статистический сборник / Росстат – М., 2018. – 522 с. – SBN 978-5-89476-450-4.

48. Сапарбеков, С.К. Особенности лечения пациентов хронической сердечной недостаточностью сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С.К. Сапарбеков, М.А. Жанузаков // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 115-118.

49. Сафарян, А.С. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (часть 2) / А.С. Сафарян, В.Д. Саргсян, Д.В. Небиеридзе // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16. № 3. С. 457-464.

50. Сердечно-сосудистое сопряжение у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А.Г. Овчинников, М.В. Виценья, Б.Д. Кулев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 189-201.

51. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / О.А. Николаева, И.В. Жиров, Т.М. Ускач [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 443-451.

52. Сережина, Е.К. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 161-168.

53. Систематический анализ ролей микроэлементов в профилактике и терапии хронической сердечной недостаточности / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 26-34.

54. Смирнова, Е. А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области / Е.А. Смирнова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №2. – С. 78– 83.

55. Сравнительная оценка эффективности и безопасности тригрима и арифонаретард у больных с артериальной гипертонией в слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах (исследование СТАРТ) / Ю.В. Свиряев, Н.Э. Звартау, Л.С. Коростовцева [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 389-395.

56. Торбас, О.О. Інструментальні методики діагностики й оцінки кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: результати власного дослідження (частина 2) / О.О. Торбас, С.М. Кушнір, Ю.М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2017. – Т. 52, № 2. – С. 84-93.

57. Улубиева Е.А., Автандилов А.Г. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин / Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 87-93.

58. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 7-13.

59. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4-14.

60. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 40-83.

61. Щаднева, С.И. Недостаточность магния: диагностика, влияние на течение ишемической болезни сердца / С.И. Щаднева., В.В. Горбунов // Забайкальский медицинский вестник. 2016. № 4. С. 186-195.

62. 24-hour urine phosphorus excretion and mortality and cardiovascular events / H.L. Palomino, D.E. Rifkin, C. Anderson [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2013. – Vol. 8, N7. – P. 1202-1210.

63. A Calcium-Deficient Diet in Dams during Gestation Increases Insulin Resistance in Male Offspring / J. Takaya, S. Yamanouchi, J. Kino [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol.10, N11. – P.1745.

64. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8 / S.J. Moon, W.Y. Lee, J.S. Hwang [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12, N11. – e0187139.

65. Afsar, B. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients / B. Afsar, R. Elsurer // *J Am Soc Hypertens*. – 2014. – Vol.8, N1. – P.28-35.

66. Age at menopause and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. / I.A. Ebong, K.E. Watson, D.C. Goff, [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Vol.21, N6. – P.585-591.

67. Alexander, R.T. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium / R.T. Alexander, H. Dimke // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2017. – Vol.312, N6. – P.998-1015.

68. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway [et al.] // *Circulation*. – 2018. – N137. – P.67–492.

69. ANG II-induced hypertension in the VCD mouse model of menopause is prevented by estrogen replacement during perimenopause / D.P. Pollow, M.J. Romero-Aleshire, J.N. Sanchez [et al.] // *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol*. – 2015. – Vol.309, N12. – P.1546-1552.

70. Anti-Obesity Effects of Dietary Calcium: The Evidence and Possible Mechanisms / F. Zhang, J. Ye, X. Zhu [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. Vol.20, N12. – P.3072.

71. Assessment of serum magnesium levels and its outcome in neonates of eclamptic mothers treated with low-dose magnesium sulfate regimen / M. Das, P.R.

Chaudhuri, B.C. Mondal [et al.]// Indian J Pharmacol. – 2015. – Vol.47, N5. – P.502-508.

72. Association of Age at Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis / D. Appiah, P.J. Schreiner, E.W. Demerath [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol.5, N8. - e003769.

73. Association of Left Atrial Function Index with Atrial Fibrillation and Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study / M. Sardana, D. Lessard, C.W. Tsao [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol.7, N7. – e008435.

74. Associations among Bone Mineral Density, Physical Activity and Nutritional Intake in Middle-Aged Women with High Levels of Arterial Stiffness: A Pilot Study / K. Hamaguchi, T. Kurihara, M. Fujimoto [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – Vol.17, N5. – P.1620

75. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol.193, N10. -P.1185] / ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol.166, N1. – P.111-117.

76. Baumgart, P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. / P. Baumgart // Cardiovasc Drugs Ther. 1993. – Vol.7, N1. – P.63-68.

77. Beneficial and harmful effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis / E.E. Nielsen, J.B. Feinberg, F.L. Bu [et al.] // Open Heart. – 2020. – Vol.7, N2. – e001294.

78. beta-Adrenergic receptor antagonists ameliorate myocyte T-tubule remodeling following myocardial infarction / B. Chen, Y. Li, S. Jiang [et al.] // FASEB J. – 2012. – Vol.26. – P.2531-2537.

79. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis / J. Blaine, M. Chonchol, M. Levi // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015. – N10. – P.1257–1272.

80. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis / M.J. Bolland, A. Avenell, J.A. Baron // *BMJ*. – 2010. - N341. – c3691.

81. Bonsu, K.O. Statins in heart failure: do we need another trial? / K.O. Bonsu, A. Kadirvelu, D.D. Reidpath // *Vasc Health Risk Manag.* – 2013. – N9. – P.303-319.

82. Borlaug, B.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure / B.A. Borlaug, D.A. Kass // *Cardiol Clin.* – 2011. – Vol.29, N3. – P.447–459.

83. Borlaug, BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug // *Nat Rev Cardiol.* – 2014. – N11. – P.507-515.

84. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database / M. Smeets, B. Vaes, P. Mamouris [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – N9. – e022972.

85. Burnier, M. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? / M. Burnier, G. Bakris, B. Williams // *J Hypertens.* – 2019. – Vol.37, N8. – P.1574–1586.

86. Ca²⁺ Cycling Impairment in Heart Failure Is Exacerbated by Fibrosis: Insights Gained From Mechanistic Simulations / M.T. Mora, J.M. Ferrero, J.F. Gomez [et al.] // *Front Physiol.* – 2018. – N9. – P.1194.

87. Ca²⁺ effects on glucose transport and fatty acid oxidation in L6 skeletal muscle cell cultures / D Balu, J Ouyang, R.A. Parakhia [et al.] // *BiochemBiophys Rep.* – 2016. - N5. – P.365–373.

88. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health / P.A. Cahill, E.M. Redmond // *Atherosclerosis.* – 2016. – N 248. – P.97-109.

89. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / C. Lorenzo, A.J. Hanley, M.J. Rewers [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – Vol.57, N7. – P.1366–1374.

90. Calcium supplementation and vitamin D: a trigger for adverse cardiovascular events? / A. Zittermann, S. Pilz, J. Börgermann [et al.] // *Future Cardiol.* – 2011. – Vol.7, N6. – P.725-727.

91. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension / G. Cormick, A. Ciapponi, M.L. Cafferata, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – N6. – CD010037.
92. Calcium supplements and cardiovascular disease: A review / T. Waldman, R. Sarbaziha, C.N. Merz [et al.] // *Am J Lifestyle Med.* – 2015. – Vol.9, N4. – P.298–307.
93. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis / M.J. Bolland, A. Grey, A. Avenell, [et al.] // *BMJ.* – 2011. – N342. – d2040.
94. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A. Effects of combined vitamin D – calcium supplements on the cardiovascular system: should we be cautious? / D. Challoumas, A. Stavrou, A. Pericleous // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol.238, N2. – P.388–398.
95. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease / M. Packer, CSP Lam, L.H. Lund [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol.22, N9. – P.1551-1567.
96. Chaudhry M.A. Heart Failure / M.A. Chaudhry // *CurrHypertens Rev.* – 2019. – Vol.15, N1. – P.7.
97. Chirinos, J.A. Ventricular-Arterial Coupling in Chronic Heart Failure / J.A. Chirinos, N. Sweitzer // *Card Fail Rev.* 2017. – Vol.3, N1. P.12-18.
98. Clinical significance of serum magnesium levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction / T. Nishihara, E. Yamamoto, D. Sueta [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol.98, N38. – e17069.
99. Coe, F.L. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones / F.L. Coe, E.M. Worcester, A.P. Evan // *Nat Rev Nephrol.* – 2016. – Vol.12, N9. – P.519-533.

100. Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial / R.J. Mentz, E.J. Velazquez, M. Metra [et al.] // *Future Cardiol.* – 2015. – Vol.11, N5. – P.585-595.

101. Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension / N. Spannbrucker, I. Achhammer, P. Metz [et al.]// *Arzneimittelforschung.* – 1988. – Vol.38, N 1A. – P.190-193.

102. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis / W. Liang, H. Ma, L. Cao [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2017. – Vol.21, N11. – P.2634–2642.

103. Currie, S. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention-An in vivo perspective / S. Currie, E.B. Elliott // *PharmacolTher.* – 2011. – N131. – P.204-220.

104. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. / C.M. Celano, A.C. Villegas, A.M. Albanese [et al.]//*Harv Rev Psychiatry.* – 2018. – Vol.26,N.4. – P.175-184.

105. Diastolic index as a short-term prognostic factor in heart failure with preserved ejection fraction / S. Hoshida, S. Hikoso, Y. Shinoda [et al.] // *Open Heart.* – 2020. Vol.7, N2. – e001469.

106. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, W.A. Jaber, S.R. Ommen [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol.97, N12. – P.964–969.

107. Dietary calcium intake and its relationship with adiposity and metabolic profile in hypertensive patients / M.R. Torres, T.S. Ferreira, D.C. Carvalho [et al.] // *Nutrition.* – 2011. – Vol.27, N6. – P.666-671.

108. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies / X. Fang, K. Wang, D. Han [et al.] // *BMC Med.* – 2016. – Vol.14, N1. – P.210.

109. Dominguez, L. Magnesium and Hypertension in Old Age / L. Dominguez, N. Veronese, M. Barbagallo // *Nutrients*. – 2020. Vol.13, N1. – P.139.

110. Donneyong MM. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative / M.M. Donneyong // *Circ Heart Fail*. – 2015. – Vol.8,N1. – P.49-56.

111. Dumor K, Shoemaker-Moyle M. Arterial Stiffness in Hypertension / K. Dumor, M. Shoemaker-Moyle // *CurrHypertens Rep*. – 2018. – Vol.20, N8. – P.72.

112. Dysregulation of vascular TRPM7 and annexin-1 is associated with endothelial dysfunction in inherited hypomagnesemia / T.M. Paravicini, A. Yogi, A. Mazur [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – N53. – P.423-429.

113. Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Fukuta, T. Goto, K. Wakami [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2021. – Vol.26, N1. – P.165-171.

114. Effect of Ivabradine on Left Ventricular Diastolic Function, Exercise Tolerance and Quality of Life in Patients With Heart Failure: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / T.R. Koroma, S.K. Samura, Y. Cheng [et al.] // *Cardiol Res*. – 2020. – Vol.11, N1. – P.40-49.

115. Effect of renin-angiotensin system inhibition on cardiac structure and function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2020 Jun 19] / H. Fukuta, T. Goto, K. Wakami [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2020. – 10.1007/s10741-020-09969-1.

116. Effects of a high-sodium/low-potassium diet on renal calcium, magnesium, and phosphate handling / J. van der Wijst, OAZ Tutakhel, C. Bos [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2018. – Vol.315, N1. – P.110-122.

117. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial / I.R. Reid, R. Ames, B. Mason [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2010. – Vol.91, N1. – P.131–9.

118. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture / L. Wu, F. Feyerabend, A.F. Schilling [et al.] // *Acta Biomater.* – 2015. – N27. – P.294-304.

119. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis / D.M. Leistner, F.H. Seeger, A. Fischer [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol.5, N6. – P.769-777.

120. Elin, R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy / R.J. Elin // *Magnes. Res.* – 2010. – N23. – P.194–198.

121. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A Mosterd [et al.]// *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol.22, N8. – P. 1342-1356.

122. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Ponikowski, A. Voors, S.D. Anker, Bueno H [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol.37, N27. – P.2129–2200.

123. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal.* – Vol.39, N33. – P. 3021–3104.

124. Eschenhagen T. Is ryanodine receptor phosphorylation key to the fight or flight response and heart failure? / T. Eschenhagen // *J. Clin. Investig.* – 2010. – 120. – P.4197–4203.

125. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.] // *J Hypertens.* – 2014. – Vol.32, N7. – P.1359-1366.

126. Felsenfeld, A. New insights in regulation of calcium homeostasis / A. Felsenfeld, M. Rodriguez, B. Levine // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2013. – N22. – P.371–376.

127. Gimbrone, M.A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. / M.A. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circ Res.* – 2016. – Vol.118, N4. – P.620-636.

128. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension [published online ahead of print, 2021 May 28] / B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah [et al.]// *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – P.1-18.

129. Gröber U. Magnesium / U. Gröber // In *Micronutrients: Metabolic Tuning-Prevention-Therapy*, Germany: MedPharm Scientific Publishers. – 2009. – 159-166p.

130. Gröber, U. Magnesium and Drugs / U. Gröber // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20, N9. – P.2094.

131. Gröber, U. Magnesium in Prevention and Therapy / U. Gröber, J. Schmidt, K. Kisters // *Nutrients.* – 2015. – Vol.7, N9. – P.8199–8226.

132. Hassan, M. Towards tailoring blood pressure control in HFpEF: Lessons from OPTIMIZE-HF / M. Hassan // *Glob Cardiol Sci Pract.* – 2019. – Vol.2019, N1. – P.3.

133. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System / M. Christ, S. Störk, M. Dörr [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. - N18. – P.1009–1018.

134. Heart Failure in Women / B. Bozkurt, S. Khalaf // *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* – 2017. – Vol.13, N4. – P.216-223.

135. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review / C.L. Lekavich, D.J. Barksdale, V. Neelon [et al.]// *Heart Fail Rev.* – 2015. – Vol.20, N6. – P.643-653.

136. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem / B. Upadhyya, G.E. Taffet, C.P. Cheng [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2015. – N83. – P.73-87.

137. Higher Intakes of Potassium and Magnesium, but Not Lower Sodium, Reduce Cardiovascular Risk in the Framingham Offspring Study / R.T. Pickering, M.L. Bradlee, M.R. Singer [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol.13, N1. – P.269.

138. Houillier, P. Calcium-sensing in the kidney / P. Houillier // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2013. – N22. – P.566–571.

139. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis / G.C. Roush, R. Abdelfattah, S. Song [et al.] // *J Clin Hypertens.* – 2018. – N20. – P.1507- 1515.

140. Ikonomidis, I. Arterial stiffness and coronary artery disease / I. Ikonomidis, G. Makavos, J. Lekakis // *Curr Opin Cardiol.* – 2015. – Vol.30, N4. – P.422-431.

141. Impact of Dietary Calcium Supplement on Circulating Lipoprotein Concentrations and Atherogenic Indices in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review / J. Heshmati, M. Sepidarkish, N. Namazi [et al.] // *J Diet Suppl.* – 2018. – N21. – P.1-11.

142. Increased intake of selected vegetables, herbs and fruit may reduce bone turnover in post-menopausal women / C.A. Gunn, J.L. Weber, A.T. McGill [et al.] // *Nutrients.* – 2015. Vol.7, N4. – P.2499-2517.

143. Intakes of Dairy Products and Calcium and Obesity in Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2007-2009 / L. Hae-Jeung, C. Jang-ik // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, N6. – e99085.

144. Jahnen-Dechent, J. Magnesium basics / J. Jahnen-Dechent, M. Ketteler // *Clin. Kidney J.* – 2012. – N5. – P.3–14.

145. Kass, L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis / L. Kass, J. Weekes, L. Carpenter // *Eur J Clin Nutr.* – 2012. – Vol.66, N4. – P.411-418.

146. Keller, J. The role of the gastrointestinal tract in calcium homeostasis and bone remodeling / J. Keller, T. Schinke // *Osteoporos Int.* – 2013. – N24. – P.2737–2748.

147. Kim, M.N. Heart failure with preserved ejection fraction: insights from recent clinical researches [published correction appears in *Korean J Intern Med.* 2020

Jul;35(4):1026] / M.N. Kim, S.M. Park // Korean J Intern Med. – 2020. – Vol.35, N3. – P.514-534.

148. Kisters K, Gremmler B, Gröber U. Natriuretic peptides, hypertension, heart insufficiency and magnesium / K. Kisters, B. Gremmler, U. Gröber // Adv Tech Biol Med. – 2015. – N3. – P.134.

149. Kisters, K. Magnesium deficiency in hypertensive heart disease / K. Kisters, B. Gremmler, U. Gröber // J Hypertens. – 2015. – N33. – e273.

150. Laver, D.R. Luminal Mg²⁺, a key factor controlling RYR2-mediated Ca²⁺ release: Cytoplasmic and luminal regulation modeled in a tetrameric channel / D.R. Laver, B.N. Honen // J. Gen. Physiol. – 2008. – N132. – P.429–446.

151. Leenders, N.H. Magnesium: A Magic Bullet for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease? / N.H. Leenders, M.G. Vervloet // Nutrients. – 2019. – Vol.11, N2. – P.455.

152. Left atrial diameter and atrial fibrillation, but not elevated NT-proBNP, predict the development of pulmonary hypertension in patients with HFpEF / Y.X. Liu, H. Li, Y.Y. Xia [et al.] // J GeriatrCardiol. – 2020. – Vol.17, N7. – P.400-409.

153. Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction-molecular mechanisms and impact on right ventricular function / F.R. Heinzl, N. Hegemann, F. Hohendanner, et al.// Cardiovasc Diagn Ther. – 2020. Vol.10, N5. – P.1541-1560.

154. Lou, Q. Transmural heterogeneity and remodeling of ventricular excitation-contraction coupling in human heart failure / Q. Lou, V.V. Fedorov, A.V. Glukhov // Circulation. – 2011. – N123. – P.1881–90.

155. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensitymatched study / C. Adamopoulos, B. Pitt, X. Sui [et al.] // Intern J Cardio. – 2009. - N136. – P.270-277.

156. Low serum magnesium concentrations predict increase in left ventricular mass over 5 years independently of common cardiovascular risk factors / T. Reffelmann, M. Dorr, T. Ittermann [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. - N213. – P.563–569.

157. Magnesium enhances the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by inhibiting activated macrophage-induced inflammation / T. Hu, H. Xu, C. Wang, H. Qin, Z. An // *Sci Rep.* – 2018. – Vol.8, N1. – P.3406.

158. Magnesium inhibits Wnt/ β -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells / A. Montes de Oca, F. Guerrero, J.M. Martinez-Moreno [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, N2. – e89525.

159. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women / Y. Song, T.Y. Li, R.M. van Dam [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – N85. – P.1068-1074.

160. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D / F. Mammoli, S. Castiglioni, S. Parenti [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20, N2. – P.385.

161. Maier, L.S. Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in the heart / L.S. Maier // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – N740. – P.685-702.

162. Maier, L.S. RANoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study / L.S. Maier, B. Layug, E. Karwatowska-Prokopczuk // *JACC Heart Fail.* – 2013. – N1. – P.115-22.

163. Mapping the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) to EQ-5D-5L in patients with heart failure / S. Kularatna, S. Senanayake, G. Chen [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* – 2020. – Vol.18, N1. – P.115.

164. MDRD vs. CKD-EPI in comparison to ⁵¹Chromium EDTA: a cross sectional study of Malaysian CKD cohort / M. Jalalnmuhali, S.K. Lim, M.N. Shah // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol.18, N1. – P.363.

165. Menopause and FOXP3⁺ Treg cell depletion eliminate female protection against T cell-mediated angiotensin II hypertension / D.P. Pollow, J.A. Uhlorn, M.A. Sylvester [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2019. – Vol.317, N2. - P415-423.

166. Mode of presentation and mortality amongst patients hospitalized with heart failure? A report from the First Euro Heart Failure Survey / A. Shoaib, M. Farag, J. Nolan [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol.108, N5. – P.510-519.

167. Molina, C.E. Profibrotic, Electrical, and Calcium-Handling Remodeling of the Atria in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation / C.E. Molina, I.H. Abu-Taha, Q. Wang // *Front Physiol.* – 2018. – N9. – P.1383.

168. Monge García, M.I. Understanding ventriculo-arterial coupling / M.I. Monge García, A. Santos // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol.8, N12. – P.795.

169. Monteiro, R. Estrogen signaling in metabolic inflammation / R. Monteiro, D. Teixeira, C. Calhau // *Mediators Inflamm.* – 2014. – N2014. – 615917.

170. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications / D.M. Tanase, S. Radu, S. Al Shurbaji [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20, N11. – P.2629.

171. Nielsen, F.H. Data from Controlled Metabolic Ward Studies Provide Guidance for the Determination of Status Indicators and Dietary Requirements for Magnesium / F.H. Nielsen, L.A. Johnson // *Biol Trace Elem Res.* – 2016. – published online 24 Oct 2016. – <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-016-0873-2>.

172. Obokata, M. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods / M. Obokata, YNV Reddy, B.A. Borlaug // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2020. – Vol.13, Pt2. – P.245-257.

173. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women / A.R. Cunha, J. D'El-Rei, F. Medeiros [et al.] // *J Hypertens.* – 2017. – N35. – P.89–97.

174. Oral magnesium supplementation improves exercise duration and quality of life in patients with coronary artery disease / M. Shechter, C.N. Bairey Merz, H.G. Stuehlinger [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2003. – N91. – P.517-21.

175. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients / R. Pokan, P. Hofmann, S.P. von Duvillard [et al.] // *Br J Sports Med.* – 2006. – N40. – P.773-778.

176. Orstavik O, Ata SH, Riise J. Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart / O. Orstavik, S.H. Ata, J. Riise // *Br J Pharmacol.* – 2014. – Vol.171, N23. – P.5169-81.

177. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschope // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol.62, N4. – P.263–271.

178. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. - N27. – P.2338–2345.

179. Pérez de Ciriza, C. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders / C. Pérez de Ciriza, A. Lawrie, N. Varo // *Int J Endocrinol.* – 2015. - N2015. – 564934.

180. Pollycove, R. The evolutionary origin and significance of menopause / R. Pollycove, F. Naftolin, J.A. Simon // *Menopause.* – 2011. – Vol.18, N3. – P.336-342.

181. Pramme-Steinwachs, I. Extracellular calcium modulates brown adipocyte differentiation and identity / I. Pramme-Steinwachs, M. Jastroch, S. Ussar // *Sci Rep.* – 2017. – Vol.7, N1. - 8888.

182. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2008. – Vol.10, N5. – P.348-354.

183. Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure / S.S. Khanam, J.W. Son, J.W. Lee [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol.17, N1. – P.215.

184. Puntus, T. Influence of age and gender on associations of body mass index with bone mineral density, bone turnover markers and circulating calcium-regulating

and bone-active sex hormones / T. Puntus, B. Schneider, J. Meran // *Bone*. – 2011. – N49. – P.824–829.

185. Radford, LT. The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up / L.T. Radford, M.J. Bolland, B. Mason // *Osteoporos Int*. – 2014. – Vol.25, N1. – P.297–304.

186. RANKL system in vascular and valve calcification with aging / R. Kawakami, H. Nakagami, T. Noma [et al.] // *Inflamm Regen*. – 2016. – N36. – P.10.

187. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2015. – Vol.28, N1. – P.1-39

188. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2016. – Vol.29, N4. – P.277-314.

189. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women / S.A. Chacko, Y. Song, L. Nathan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – N.33. – P.304-310.

190. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Veronese, B. Stubbs, G. Crepaldi [et al.] // *J Bone Miner Res*. – 2017. – Vol.32, N5. – P.1126-1135.

191. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure / G. Loncar, B. Bozic, V. Cvorovic [et al.] // *Endocrine*. – 2010. – Vol.37, N1. – P.148-156.

192. Role of miRNA in the Regulatory Mechanisms of Estrogens in Cardiovascular Ageing / D. Pérez-Cremades, A. Mompeón, X. Vidal-Gómez [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – N2018. – 6082387.

193. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease / S. Bernardi, F. Bossi, B. Toffoli [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2016. – N 2016. – 1752854.

194. Rosanoff, A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? / A. Rosanoff, Q. Dai, S.A. Shapses // *Adv Nutr.* – 2016. – Vol.7, N1. – P.25-43.

195. Serefko, A. Magnesium and depression / A. Serefko, A. Szopa, E. Poleszak // *Magnes Res.* – 2016. – Vol.29, N3. – P.112-119.

196. Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studie / M. Tadic, C. Cuspidi, S. Plein [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol.8, N6. – P.792.

197. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial / C.S. Lam, P.E. Carson, I.S. Anand [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol.5, N5. – P.571-578.

198. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial / M. Merrill, N.K. Sweitzer, J. Lindenfeld [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2019. Vol.7, N3. – P.228-238.

199. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease / A.C. Boese, S.C. Kim, K.J. Yin [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2017. – Vol.313, N3. – P.524-545.

200. Sex-specific microRNAs in women with diabetes and left ventricular diastolic dysfunction or HFpEF associate with microvascular injury / B.W. Florijn, G.B. Valstar, J.M. Duijs, [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol.10, N1. – P.13945.

201. Sexual Dimorphic Pattern of Renal Transporters and Electrolyte Homeostasis / L.C. Veiras, ACC Girardi, J. Curry [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol.28, N12. – P.3504-3517.

202. Shan, J. Role of chronic ryanodine receptor phosphorylation in heart failure and beta-adrenergic receptor blockade in mice / J. Shan, M.J. Betzenhauser, A. Kushnir // *J Clin Invest.* – 2010. - N120. – P.4375-4387.

203. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging / N.C. Shah, J.G. Shah, Z. Li [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. - N7. – P.497–514.

204. Singh, R.M. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review / R.M. Singh, E. Cummings, C. Pantos // *Heart Fail Rev.* – 2017. – Vol.22, N6. – P.843-859.

205. Six-Minute Walk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure / H. Du, P. Wonggom, J. Tongpeth [et al.] // *Curr Heart Fail Rep.* – 2017. – Vol.14, N3. – P.158-166.

206. Sossalla, S. Inhibition of elevated Ca²⁺/ calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium / S. Sossalla, N. Fluschnik // *CircRes.* – 2010. – Vol.107, N9. – P.1150–1161.

207. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure / X. Gao, L. Peng, C.M. Adhikari [et al.] // *J Card Fail.* – 2007. – N13. – P.170–177.

208. Stachenfeld, N.S. Hormonal changes during menopause and the impact on fluid regulation / N.S. Stachenfeld // *Reprod Sci.* – 2014. – Vol.21, N5. – P.555-561.

209. Stancliffe, R.A. Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome / R.A. Stancliffe, T. Thorpe, M.B. Zemel // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol.94, N2. – P.422-430.

210. Statin therapy in patients with diastolic heart failure / F. Tehrani, R. Morrissey, A. Phan [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2010. – Vol.33, N4. – P.1-5.

211. Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients: Insights From HF-ACTION. / J.P. Kelly, A. Dunning, P.J. Schulte, et [al.] // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol.4, N8, - P.617-624.

212. Stepura, O.B. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) / O.B. Stepura, A.I. Martynow // *Intern J Cardiol.* – 2009. – N131. – P.293-295.

213. Tanai, E. Pathophysiology of Heart Failure / E. Tanai, S. Frantz // *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214.

214. Tangvoraphonkchai, K. Magnesium and Cardiovascular Disease / K. Tangvoraphonkchai, A. Davenport // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2018. – Vol.25, N3. – P.251-260.

215. Teerlink, J.R. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes / J.R. Teerlink, M. Metra, V. Zaca // *Traditional agents and beyond.* – *Heart Fail Rev.* – 2009. – Vol.14, N4. – P.243–253.

216. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran [et al.] // *Lancet.* – 2018. – N391. – P.572–580.

217. The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses / H. Fukuta, T. Goto, K. Wakami [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – N214. – P.301-306.

218. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial / J.R. Lewis, K. Zhu, P.L. Thompson [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2014. – Vol.29, N3. – P.534–41.

219. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes / M. Jamilian, N. Mirhosseini, M. Eslahi, [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol.19, N1. – P.107.

220. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a

randomized controlled trial / P. Balsam, K. Ozierański, A. Tymińska [et al.] // *Trials*. – 2017. – Vol.18, N1. – P.36.

221. The influence of calcium supplement on body composition, weight loss and insulin resistance in obese adults receiving low calorie diet / M. Shalileh, F. Shidfar, H. Haghani, [et al.] // *J Res Med Sci*. – 2010. – Vol.15, N4. – P.191-201.

222. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures / A. Bilbao, A. Escobar, L. García-Perez [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2016. – P.14-23.

223. The molecular, cellular and clinical consequences of targeting the estrogen receptor following estrogen deprivation therapy / P. Fan, P.Y. Maximov, R.F. Curpan [et al.] // *Mol Cell Endocrinol*. – 2015. – Vol.418, Pt 3. – P.245-263.

224. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy / A. Iorga, C.M. Cunningham, S. Moazeni [et al.] // *Biol Sex Differ*. – 2017. – Vol.8, N1. – P.33.

225. Toka, H.R. Deficiency of the calcium-sensing receptor in the kidney causes parathyroid hormone-independent hypocalciuria / H.R. Toka, K. Al-Romaih, J.M. Koshy // *J Am Soc Nephrol*. – 2012. - N23. – P.1879–1890.

226. Torasemide is the effective loop diuretic for long-term therapy of arterial hypertension / D.V. Preobrazhenskiĭ, N.I. Nekrasova, E.N. Khoseva [et al.] // *Kardiologiya*. – 2011. – Vol.51, N4. – P.67-73.

227. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis / H. Knauf, E. Mutschler, H. Velazquez [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2009. – Vol.65, N5. – P.465-472.

228. Trehan N. Vitamin D deficiency / N. Trehan // *Crit PathwCardiol*. – 2017. – Vol.16, N3. – P.109-118.

229. Triangulating clinically meaningful change in the six-minute walk test in individuals with chronic heart failure: a systematic review / M.J. Shoemaker, A.B. Curtis, E. Vangsnes [et al.] // *Cardiopulm Phys Ther J*. – 2012. – Vol.23, N3. – P.5–15.

230. Turner, J.R. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review/ J.R. Turner, A.J.Viera, D. Shimbo// *Am J Med.* – 2015. – Vol.128,N1. – P.14-20.

231. Upadhyia, B. Therapy for heart failure with preserved ejection fraction: current status, unique challenges, and future directions / B. Upadhyia, M.J. Haykowsky, D.W. Kitzman // *Heart Fail Rev.* – 2018. – Vol.23, N5. – P.609-629.

232. Vascular dysfunction across the stages of the menopausal transition is associated with menopausal symptoms and quality of life / K.L. Hildreth, C. Ozemek, W.M. Kohrt [et al.] // *Menopause.* – 2018. – Vol.25, N9. – P.1011-1019.

233. Villa-Bellosta, R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall / R. Villa-Bellosta // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12, N6. – e0178872.

234. Vinogradova, T.M. Dual Activation of Phosphodiesterases 3 and 4 Regulates Basal Spontaneous Beating Rate of Cardiac Pacemaker Cells / T.M. Vinogradova, E. Kobrinsky, E.G. Lakatta // *Front Physiol.* – 2018. - N9. – P.1301.

235. Vitamin D Vitamers Affect Vitamin D Status Differently in Young Healthy Males / J. Jakobsen, E.A.W. Andersen, T. Christensen [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol.10, N1. – P.12.

236. Workinger, J.L. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status / J.L. Workinger, R.P. Doyle, J. Bortz // *Nutrients.* – 2018. – Vol.10, N9. – P.1202.

237. Yamasaki M. 2012. Magnesium and pregnancy. *Clin Calcium*, 22(8): 1205-10.

238. Ziaeeian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure / B Ziaeeian, G.C. Fonarow // *Nat Rev Cardiol.* – 2016. – Vol.13, N6. – P.368-378.