



Центральный
научно-
исследовательский
институт
туберкулеза,
Москва

Оценка сердечно-сосудистого риска у больных саркоидозом легких и артериальной гипертензией

А.В. Медведев, к.м.н., А.Ф. Абубикиров, к.м.н., Л.А. Мазаева, к.м.н.,
Н.Н. Макарянц, д.м.н., Н.М. Шмелева, к.м.н., Е.И. Шмелев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Александр Владимирович Медведев, alexmedved_1@mail.ru

Для цитирования: Медведев А.В., Абубикиров А.Ф., Мазаева Л.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных саркоидозом легких и артериальной гипертензией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (49): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-49-6-14

Цель – оценить сердечно-сосудистый риск у больных саркоидозом легких и артериальной гипертензией (АГ).
Материал и методы. В открытом сравнительном одномоментном исследовании в параллельных группах участвовали 94 больных саркоидозом легких. Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 46 больных АГ, группу сравнения – 48 больных без АГ. Проанализированы анамнестические данные, лучевые и функциональные параметры, оценены факторы риска АГ и сердечно-сосудистых осложнений в каждой группе, их суммарное влияние на общий сердечно-сосудистый риск.
Результаты. Индекс фатальных сердечно-сосудистых событий (индекс SCORE) у больных саркоидозом и АГ достоверно выше, чем у больных без АГ, – $6,9 \pm 1,4$ и $3,4 \pm 0,8$ соответственно; $p < 0,05$.
Выявлены показатели, ассоциируемые с высоким индексом SCORE: уровень систолического и диастолического артериального давления, частота сердечных сокращений, среднее давление в легочной артерии, толщина комплекса «интима – медиа», функциональные показатели DLCO и MCB25. У пациентов основной группы зафиксированы факторы, влияющие на нарастание сердечно-сосудистого риска: пожилой возраст, семейный анамнез АГ, длительность табакокурения, высокая приверженность употреблению соли, ожирение, злоупотребление алкоголем. Формирование гипертрофии левого желудочка (увеличение массы миокарда левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка) и повышение сосудистой жесткости (скорости пульсовой волны в аорте, индекса ригидности артерий) увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений.
Заключение. Градация сердечно-сосудистого риска у пациентов с саркоидозом на фоне АГ позволяет оценить прогноз легочного и сосудистого заболеваний, разработать индивидуальную программу их лечения.
Ключевые слова: саркоидоз легких, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск

Введение

По данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации свыше 47% мужчин и 43% женщин страдают артериальной гипертензией (АГ) [1]. АГ является ведущим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, транзиторной ишемической атаки и ассоциируется с повышением риска смертности у 70% больных [2]. Более чем в трети случаев АГ протекает латентно и обнаруживается только в ходе объективного

обследования пациента [3]. Распространенность саркоидоза в РФ составляет 8,2–51,4 на 100 тыс. населения [4]. Его клинические признаки неспецифичны, у 35% больных он выявляется случайно при плановом рентгенологическом обследовании [5]. АГ обнаруживается у 15,6–28,8% пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов [6]. Длительное бессимптомное течение саркоидоза и АГ, высокий риск жизнеугрожающих событий при их сочетании подтверждают необходимость изучения взаимосвязи этих заболеваний [7].



Кроме общих патогенетических механизмов (гипоксическая вазоконстрикция, ремоделирование сосудов, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление), задействованных в прогрессировании АГ, у больных саркоидозом к процессу присоединяются механизмы, характерные только для этого интерстициального заболевания. Имеются в виду облитерация микроциркуляторного русла вследствие паренхиматозного фиброза, внешняя компрессия легочных сосудов увеличенными лимфатическими узлами, сосудистая васкулопатия из-за поражения сосудистой стелки саркоидными гранулемами [8, 9].

По данным аутопсийных исследований, саркоидоз миокарда выявляется в 25,2% всех случаев саркоидоза [10, 11]. Гранулематозное воспаление и фиброз миокарда осложняются дилатационной кардиопатией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [12].

Ремоделирование ЛЖ сопровождается развитием нарушений сердечного ритма и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [13, 14]. На фоне эксцентрической или концентрической гипертрофии ЛЖ и ХСН возрастает вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий [1–3].

У 22,1% больных саркоидозом регистрируются obstructивные изменения на дистальном участке бронхиального дерева и снижение диффузионной способности легких [15]. Функциональные нарушения часто сочетаются с гипоксемией и наблюдаются при рецидивирующем течении саркоидоза органов дыхания [16]. В условиях гипоксемии возрастает активность симпатoadренальной системы. Гиперкатехолаемия, периферическая симпатическая вазоконстрикция усиливают проявления легочной и системной гипертензии, замыкая порочный круг патологических гемодинамических изменений [17].

Нежелательные явления стероидной терапии (гипергликемия, дислипидемия, морбидное ожирение) ограничивают физическую нагрузку и рассматриваются как факторы, утяжеляющие АГ у больных саркоидозом [18].

Модификация образа жизни (изменение режима питания, повышение двигательной активности, отказ от вредных привычек), а также своевременное обследование с выявлением субклинических ассоциированных состояний могут существенно замедлить прогрессирование этих заболеваний, улучшить эффект проводимых терапевтических вмешательств.

Цель – оценить сердечно-сосудистый риск у больных саркоидозом легких на фоне АГ.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных, находившихся на лечении в терапевтическом и кардиологическом отделениях Городской клинической больницы (ГКБ) № 24 (Москва) и пульмонологических отделений Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ) (Москва) с установленным диагнозом саркоидоза органов дыхания.

Были сформированы две группы пациентов. Основную составили 46 пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов, а также АГ. В группу сравнения вошли 48 больных саркоидозом без АГ. Диагностика саркоидоза осуществлялась в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [19]. Наличие АГ подтверждали на основании алгоритма обследования и лечения взрослых пациентов АГ, утвержденного профессиональной ассоциацией кардиологов РФ [12]. Диагностика ИБС, ХСН, хронического легочного сердца (ХЛС) проводилась по критериям диагностики этих заболеваний [20–22]. В исследование не включались пациенты с сердечной недостаточностью третьего и четвертого функционального класса NYHA, злокачественными новообразованиями, диффузными поражениями легких и внутригрудной лимфаденопатией, генез которых на момент скрининга не уточнен.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГКБ № 24 и ФГБУ ЦНИИТ. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведен анализ длительности легочного заболевания, болезней сердечно-сосудистой системы, ассоциированных клинических состояний. У больных оценивали индекс курения, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Каждый из обследованных был опрошен по стандартному вопроснику, разработанному на основании адаптированных международных методик и национального исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации) [23, 24]. Вопросник построен по модульному типу и содержит сведения о демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных (наличие/отсутствие ассоциированных клинических состояний).

Поведенческие привычки включали приверженность избыточному потреблению поваренной соли: менее одной чайной ложки (5 г NaCl) в сутки и более 5 г/сут, а также статус употребления алкоголя: высокое потребление этанола – более 168 г/нед для мужчин и более 84 г/нед для женщин и умеренное – 84–168 и 42–84 г/нед соответственно. Анамнестические данные составляли сведения о ранее перенесенных жизнеугрожающих событиях: в частности, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт; наличие ранее диагностированных сосудистых заболеваний – облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, ретинопатии, сахарного диабета и др.

Всем больным выполнено лабораторное исследование: клинический и биохимический анализы крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкоза, креатинин, мочевина, уровень газового состава крови). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по модифицированной формуле MDRD (Modification



of Diet in Renal Disease) [25]. С целью выявления субклинического атеросклероза проведено дуплексное сканирование сонных артерий с измерением толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ). Суточный мониторинг артериального давления (АД) с измерением жесткости сосудистой стенки и центрального давления в аорте проводили с использованием диагностической системы BPLab МнСДП-2 Vasotens «Петр Телегин» (Россия). С целью исследования параметров центральной гемодинамики выполнена эхокардиография (ЭхоКГ).

При анализе изменений компьютерной томографии применяли полуколичественную шкалу оценки по E.A. Kazerooni. Фиброзирование очаговых образований, уплотнение стенок сегментарных бронхов и их ветвей, утолщение междолевых перегородок, участки консолидации, ретикулярные изменения, зоны паренхиматозно-интерстициального фиброза, деформация и фиброз корней легких трактовались как фиброзные изменения. Инфильтрация вокруг очагов, инфильтрация междольковых и внутридольковых перегородок; периваскулярная, перилимфатическая инфильтрация, участки «матового стекла» расценивали как инфильтративные изменения. Выраженность фиброзных и интерстициальных изменений оценивали по пятибалльной шкале [26].

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью статистической программы SPSS, версия 22. Вид распределения данных определяли на основании критерия Колмогорова – Смирнова.

Для описания выборки использовали медиану, первый и третий квартили. Две независимые выборки сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни, две зависимые выборки – с помощью двустороннего Т-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Демографические данные, поведенческие характеристики, а также анамнез заболеваний исследуемых больных представлены в табл. 1.

Группы не различались по возрасту, полу, в обеих группах преобладали женщины. При наличии АГ больные были старше, чем при ее отсутствии. Не зафиксировано различий по продолжительности легочного и сосудистого заболевания: у пациентов основной группы длительность саркоидоза легких практически совпадала с длительностью АГ. Проведена оценка факторов риска развития АГ и их влияния на стратификацию общего сосудистого риска: Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE). Семейный анамнез АГ, пожилой возраст, мужской пол, длительный стаж табакокурения, ожирение, алкоголизм, избыточное потребление натрия являются предрасполагающими факторами развития АГ, независимо связанными с повышением АД. Старшую возрастную группу (более 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин) составили десять больных саркоидозом с АГ и десять больных «изолированным» саркоидозом; то есть число пациентов в группах, соответствовавших критериям, было приблизительно одинаковым – 19,5 и 20,83% соответственно.

Таблица 1. Характеристика больных саркоидозом при наличии и отсутствии АГ

Показатель	Больные саркоидозом легких с АГ (основная группа, n = 46)	Больные саркоидозом без АГ (группа сравнения, n = 48)
Возраст, лет	54,3 ± 2,9 [50,8; 56,9]	51,7 ± 3,1 [48,3; 54,7]
Пол, абс:		
■ мужской	21	22
■ женский	25	26
Длительность саркоидоза легких и ВГЛУ, лет	4,86 ± 0,5 [3,96; 5,18]	4,23 ± 0,3 [2,86; 4,74]
Длительность АГ, лет	4,19 ± 0,8 [3,92; 4,31]	–
Индекс курения, пачко/лет	8,25 ± 1,12 [6,84; 8,46]	7,09 ± 0,8 [6,32; 7,33]
ИМТ, кг/м ²	28,04 ± 3,17 [25,42; 31,97]	26,32 ± 1,85 [20,05; 29,83]
Семейный анамнез АГ, %	10,86 ± 1,22 [8,19; 1,43]*	4,16 ± 0,34 [2,42; 4,91]
Умеренное употребление алкоголя (женщины – 42–84 г/нед, мужчины – 84–168 г/нед), %	67,39 ± 8,5 [55,14; 69,97]	89,58 ± 6,1 [81,62; 93,04]
Высокое употребление алкоголя (женщины > 84 г/нед, мужчины > 168 г/нед), %	32,61 ± 4,4 [30,36; 33,78]*	10,42 ± 2,2 [9,73; 11,67]
Умеренное потребление NaCl (< 5 г/сут), %	62,22 ± 10,1 [58,64; 63,78]	70,83 ± 9,8 [63,86; 75,48]
Высокое потребление NaCl (> 5 г/сут), %	37,78 ± 2,9 [30,52; 36,87]*	29,16 ± 3,3 [22,61; 34,09]
Регулярный прием АГТП, %	77,08 ± 4,8 [74,21; 79,86]	–
Регулярный прием ПТС, %	69,56 ± 3,5 [67,39; 71,73]*	89,58 ± 2,6 [67,39; 71,73]
ИБС, %	6,52 [6,13; 7,19]*	2,08 [1,89; 2,17]
ИМ, %	4,34 [3,74; 4,65]*	2,08 [1,74; 2,63]
Ишемический инсульт, %	2,17 [2,04; 2,33]*	–
ХБП, %	4,34 [2,71; 4,86]*	2,07 [1,93; 2,53]
Сахарный диабет, %	8,69 [7,44; 9,18]*	4,16 [3,78; 4,43]

* Различие показателей основной группы и группы сравнения статистически достоверно, $p < 0,05$.

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей: Ме [k25%; k75%]. ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы. ИМТ – индекс массы тела. ИМ – инфаркт миокарда. ХБП – хроническая болезнь почек. NaCl – поваренная соль. АГТП – антигипертензивный препарат. ПТС – препараты терапии саркоидоза.



Семейный анамнез (наличие АГ у обоих родителей) достоверно чаще встречался у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Индекс курения у больных АГ был выше, чем у больных «изолированным» саркоидозом; статистических различий между группами не зарегистрировано. Более трети больных основной группы (36,95%) злоупотребляли приемом поваренной соли. У пациентов группы сравнения злоупотребление поваренной солью регистрировалось реже – 29,16% случаев.

При анализе нутритивного статуса ИМТ был повышен у больных основной группы, статистических различий между группами не отмечено. Сахарный диабет у больных основной группы встречался достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения, – 8,69 и 4,16% соответственно ($p < 0,05$). Сахарный диабет, длительный стаж табакокурения, избыточная солевая нагрузка у больных АГ являются модифицируемыми факторами развития хронической болезни

почек. Анамнестические сведения об этом заболевании имелись у 4,34% больных АГ и 2,07% пациентов с саркоидозом без АГ ($p < 0,05$).

Наблюдалась еще одна негативная поведенческая привычка, повышающая суммарный сердечно-сосудистый риск, – частый неконтролируемый прием крепких спиртных напитков. Не отрицал употребления высоких доз алкоголя каждый третий больной основной группы и каждый девятый – группы сравнения. Превышение дозы потребления алкоголя нередко приводит к недостаточному контролю АГ, поскольку употребляющие алкоголь недооценивают опасность осложнений и важность лечения. Лишь 77,08% больных саркоидозом и АГ систематически измеряли АД и регулярно использовали гипотензивные средства. Треть больных (22,9%) не выполняли назначения лечащего врача. Подобная тенденция отмечалась и при анализе терапии основного заболевания: 30,44% больных ассоциативной группы и 10,4%

Таблица 2. Результаты обследования больных саркоидозом и АГ

Показатель	Больные саркоидозом легких с АГ (основная группа, n = 46)	Больные саркоидозом без АГ (группа сравнения, n = 48)
Общий холестерин, ммоль/л	5,72 ± 1,2 [5,3; 6,2]	5,13 ± 0,8 [5,3; 6,2]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,91 ± 0,9 [3,6; 4,5]	3,32 ± 0,6 [3,1; 3,8]
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,34 ± 0,3 [1,1; 1,6]	1,11 ± 0,2 [0,9; 1,4]
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,62 ± 0,7 [5,2; 5,7]	4,82 ± 0,5 [4,4; 5,2]
СКФ по модифицированной MDRD, мл/мин/1,73 м ²	71,9 ± 13,4 [68,6; 74,8]*	89,73 ± 14,2 [77,5; 94,6]
ЖЕЛ, %	71,76 ± 6,1 [67,8; 73,8]	77,65 ± 3,4 [70,4; 79,5]
ОФВ ₁ , %	64,24 ± 5,33 [60,19; 68,72]	68,71 ± 7,1 [64,93; 72,24]
МСВ25, %	39,34 ± 4,88 [33,87; 52,56]*	56,63 ± 8,2 [50,42; 61,12]
DLCO, ммоль/мин/Па	51,23 ± 9,75 [42,74; 71,03]*	69,32 ± 6,18 [65,43; 71,09]
ТКИМ, мм	1,02 ± 0,3 [0,94; 1,14]	0,94 ± 0,1 [0,87; 1,14]
Фиброзный компонент, балл	1,73 ± 0,3 [1,6; 1,84]	1,69 ± 0,23 [1,54; 1,75]
Интерстициальный компонент, балл	2,08 ± 0,2 [1,79; 2,15]	1,73 ± 0,4 [1,64; 1,96]
РЛА, мм рт. ст.	28,43 ± 3,36 [23,96; 32,54]	26,28 ± 4,19 [21,75; 30,42]
ТСПЖ, см	0,54 ± 0,2 [0,42; 0,69]	0,51 ± 0,1 [0,43; 0,55]
ФВ, %	51,54 ± 5,8 [46,92; 56,67]	52,87 ± 7,1 [45,32; 54,39]
ТМЖП, см	1,12 ± 0,19 [0,99; 1,15]	1,09 ± 0,23 [0,96; 1,04]
ТЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,17 [1,11; 1,16]	1,06 ± 0,24 [1,03; 1,10]
ИММЛЖ, г/м ²	129,6 ± 10,8 [125,36; 144,27]	97,54 ± 7,15 [88,21; 109,47]
ИОТ	0,423 ± 0,03 [0,414; 0,432]	0,387 ± 0,09 [0,326; 0,401]
САД24, мм рт. ст.	149,7 ± 11,84 [138,52; 156,16]	136,5 ± 9,6 [130,12; 142,88]
ДАД24, мм рт. ст.	86,9 ± 7,3 [72,63; 94,86]	77,5 ± 7,3 [70,15; 824,61]
ЧСС24, уд/мин	91,6 ± 2,3 [79,45; 98,59]	78,4 ± 1,4 [70,21; 84,35]
срPWao	12,9 ± 6,7 [10,3; 14,1]	10,6 ± 6,7 [10,3; 14,1]
RWTT	152,6 ± 22,93 [141,9; 164,85]	137,8 ± 24,68 [122,9; 150,19]
ASI	143,8 ± 4,8 [134,5; 142,61]*	126,5 ± 2,6 [117,7; 136,52]
AASI, мм рт. ст.	0,36 ± 0,04 [0,22; 0,41]*	0,24 ± 0,02 [0,16; 0,28]
AIX, %	-39,8 ± 9,6 [-30,8; -42,6]	-31,5 ± 4,8 [-24,6; -27,5]
SCORE	6,9 ± 1,4 [5,9; 7,5]	3,4 ± 0,8 [3,1; 4,6]

* Различия показателей основной группы и группы сравнения статистически достоверно, $p < 0,05$.

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности. ЛПВП – липопротеины высокой плотности. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ЖЕЛ – жизненная емкость легких. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду. МСВ – мгновенная скорость выдоха. DLCO – диффузионная способность легких. ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа». РЛА – давление в легочной артерии. ТСПЖ – толщина стенки правого желудочка. ФВ – фракция сердечного выброса. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. ИОТ – индекс относительной толщины ЛЖ. САД24 – суточный показатель систолического артериального давления. ДАД24 – суточный показатель диастолического артериального давления. ЧСС24 – суточный показатель частоты сердечных сокращений. срPWao – средняя скорость распространения пульсовой волны, RWTT – время распространения пульсовой волны. ASI – индекс ригидности артерий. AASI – амбулаторный индекс ригидности артерий. AIX – индекс аугментации.



больных группы сравнения признались в нерегулярном приеме рекомендованных препаратов.

Анамнестические и демографические данные больных саркоидозом свидетельствуют о наличии состояний, ассоциированных с высоким сердечно-сосудистым риском. Повышение массы тела, табакокурение, негативные поведенческие привычки повышают чувствительность миокарда и артериальной стенки к ишемии. ИБС, ишемический инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе статистически чаще регистрировались у пациентов основной группы. Изучение причин развития жизнеугрожающих событий у больных саркоидозом органов дыхания требовало проведения специализированного обследования. Результаты этого обследования отражены в табл. 2.

Проведена оценка факторов риска сердечно-сосудистой патологии у больных саркоидозом. Дислипидемия с повышением уровня общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, нарушение гликемии натощак, тахикардия > 80 уд/мин являются доказанными факторами сердечно-сосудистого риска у больных АГ.

У пациентов основной группы отмечалось повышение значений общего холестерина, ЛПНП, уровня глюкозы крови, поскольку эти пациенты чаще страдали сахарным диабетом и ИБС. У больных «изолированным» саркоидозом влияние указанных факторов минимально, анализируемые показатели входили в диапазон нормы. Снижение СКФ можно рассматривать как независимый маркер сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а усугубление нарушений функционального состояния почек часто сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска [25]. При анализе этого показателя у пациентов обеих групп выявлены статистически значимые различия по абсолютным значениям СКФ ($p < 0,05$).

Исследование функции внешнего дыхания регистрирует умеренные рестриктивные изменения (уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ)) и незначительные обструктивные нарушения (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и мгновенной скорости выдоха ($МСВ25$)) без достоверного различия между группами. У больных основной группы снижение ЖЕЛ объяснялось ретикулярными и фиброзными изменениями: уменьшение $МСВ25$ могло быть вызвано компрессией бронхов увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами, саркоидным эндобронхиальным поражением, отеком слизистой оболочки мелких бронхов с нарушением их проходимости. Диффузионная способность легких ($DLCO$) была снижена у пациентов обеих групп с тенденцией большего снижения у больных АГ. Допустимо предположение, что уменьшение $DLCO$ обусловлено гиперплазией гладкомышечных клеток и уплотнением субэндокардиального слоя сосудов.

О структурных изменениях артериол эластического типа свидетельствует увеличение ТКИМ. При сравнении ТКИМ отмечалось его небольшое превышение

в группе сочетанной патологии, однако данные различия не были статистически значимыми. Не выявлено достоверных различий выраженности фиброзного и интерстициального компонентов по данным компьютерной томографии.

При исследовании параметров ЭхоКГ у больных саркоидозом обнаружены признаки легочной гипертензии и гипертрофии правых отделов сердца. Более выраженные изменения наблюдались у больных основной группы. Глобальная сократительная способность миокарда сохранена: фракция выброса у пациентов обеих групп в пределах нормальных значений. Гипертрофия левых отделов выявлена у 7 (15,2%) больных АГ: у них регистрировались утолщение межжелудочковой перегородки ($1,12 \pm 0,19$ см) и задней стенки ЛЖ ($1,13 \pm 0,17$ см). Увеличение индекса миокарда ЛЖ более 115 г/м² и повышение индекса относительной толщины ЛЖ более $0,42$ свидетельствовали об эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Нарушения геометрии левых отделов сердца у пациентов группы сравнения не зафиксировано.

При анализе показателей суточного мониторирования АД уровень систолического АД (САД24) и диастолического АД (ДАД24) достоверно выше при наличии АГ. В то же время наблюдались более высокие среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений. У пациентов этой группы зарегистрировано снижение проходимости мелких бронхов (уменьшение $МСВ25$). На фоне нарушений бронхиальной проходимости у больных АГ отмечается высокая вариабельность электрической активности сердца с повышением частоты сердечных сокращений и развитием аритмии [27]. Высказано предположение, что более высокие значения ЧСС в группе пациентов с АГ вызваны активацией симпатoadrenalовой системы, обусловленной нарушением бронхиальной проходимости.

При оценке параметров жесткости сосудистой стенки оценочная скорость пульсовой волны в аорте ($срPWao$) превышала норму в обеих группах, но оказалась выше в группе АГ. Время распространения отраженной волны ($RWTT$) также было выше в группе с сочетанной патологией, без достоверного различия показателей между группами. Повышение $срPWao$ и $RWTT$ отражало снижение эластичности сосудистой стенки. О нарастании артериальной ригидности свидетельствовал анализ других показателей. У больных саркоидозом и АГ в отличие от пациентов группы сравнения достоверно выше индекс артериальной жесткости – $143,8 \pm 4,8$ и $126,5 \pm 2,6$ и амбулаторный индекс ригидности – $0,36 \pm 0,04$ и $0,24 \pm 0,02$ соответственно. Возможно, нарушение микроциркуляции альвеолярно-капиллярной мембраны и снижение диффузии газов через нее обусловлены изменением эластических свойств сосудистой стенки, что объясняет уменьшение показателя $DLCO$ у исследуемых больных. Проведена суммация всех факторов риска пациентов обеих групп. Один фактор риска имели 6 (13,04%) больных основной и 10 (20,8%) па-



циентов группы сравнения, два фактора – 7 (15,31%) и 8 (17,39%) пациентов соответственно. Сочетание трех и четырех факторов отмечалось у 9 (19,56%) больных саркоидозом и АГ и 3 (6,25%) пациентов группы сравнения. Ни у одного из больных «изолированным» саркоидозом не наблюдалось сочетание трех или четырех факторов риска. Большая сумма факторов риска объясняет большую вероятность фатальных осложнений в ближайшие десять лет: индекс SCORE у больных саркоидозом и АГ – $6,9 \pm 1,4$, у пациентов с «изолированным» саркоидозом – $3,4 \pm 0,8$.

Обсуждение

Уровень АД – важный, но не единственный фактор, определяющий тяжесть АГ у больного саркоидозом, прогноз пациента и тактику лечения. Значение имеет также оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит как от величины АД, так и от наличия/отсутствия других факторов риска, ассоциированных клинических состояний. Повышенный уровень АД, факторы риска взаимно усиливают влияние друг друга, что приводит к увеличению степени сердечно-сосудистого риска, превышающего сумму отдельных его компонентов. Чтобы выявить взаимосвязь между индексом SCORE и результатами обследования, был проведен корреляционный анализ (табл. 3). У пациентов обеих групп были выявлены статистически значимые корреляционные связи между значениями индекса SCORE и показателями уровня САД и ДАД, частоты сердечных сокращений, среднего давления в легочной артерии, ТКИМ, а также с функциональными показателями: DLCO и MCB25.

Результаты многоцентровых клинических исследований доказали ассоциацию этих параметров с высоким сердечно-сосудистым риском. Вариабельность АД с эпизодами повышения САД и ДАД, развитием пароксизмальных нарушений ритма увеличивает риск развития фатального инсульта на 41%, сердечно-сосудистой смерти – на 27%, кардиальной смерти – на 13% [28]. Развитие легочной гипертензии негативно влияет на течение саркоидоза органов дыхания. При повышении среднего давления в легочной артерии выше 31,7 мм рт. ст. выживаемость в течение пяти лет составляет только 58% [9, 19]. Бронхообструктивный синдром характерен для саркоидоза, не имеет строгой корреляции со стадией заболевания [29]. Проводя корреляцию уровня DLCO с показателями спирометрии, отечественные исследователи высказали мнение, что снижение диффузионной способности легких у пациентов с саркоидозом является следствием обструктивных изменений мелких бронхов и рестриктивных нарушений, вызванных фиброзом [30, 31]. Развитие значительных обструктивных и рестриктивных изменений может свидетельствовать о прогностически неблагоприятном течении саркоидоза [4, 29, 31]. Изменения ТКИМ у больного АГ проявляются гипертрофией и гипер-

плазией эндотелия и субэндотелиальных слоев, коррелируют с тяжестью АГ. Увеличение ТКИМ служит предиктором субклинического атеросклероза. Наличие атеросклероза повышает сердечно-сосудистый риск [32].

Средней силы корреляционная связь выявлена между SCORE и демографическими показателями (возраст, семейный анамнез АГ), модифицируемыми факторами (индекс курения, ИМТ), поведенческими характеристиками (солевая диета, злоупотребление алкоголем), а также с показателями ригидности сосудистой стенки и данными ЭхоКГ: толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. У больных саркоидозом и АГ старшей возрастной группы (более 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин) выявленная взаимосвязь имела высокую статистическую значимость и более высокий коэффициент корреляции, чем у больных младшего возраста. Аналогичная тенденция прослеживалась у пациентов с «изолированным» саркоидозом [28]. С возрастом изменяются гемодинамические показатели, определяющие уровень системного АД: уменьшается сердечный выброс из-за снижения сократимости миокарда ЛЖ и возрастает общее периферическое сопротивление из-за увеличения жесткости артерий эластического типа.

У пациентов основной группы линейный характер связи прослеживался между SCORE и семейным анамнезом АГ, что подтверждает зависимость сердечно-сосудистого риска от наследственной отягощенности. Изучение взаимосвязи индекса и модифицируемых факторов риска АГ выявило гендерные различия. При проведении статистического анализа установлена зависимость между интенсивностью курения, употреблением крепких спиртных напитков у мужчин и показателями массы тела, приверженности злоупотреблению солью у женщин.

Сигаретный дым оказывает цитотоксическое действие на эндотелий сосудов, активирует симпатoadrenalную систему и выработку вазоконстрикторных эндотелиальных факторов, способствующих стабилизации повышенного АД. Сведения о влиянии курения на течение саркоидоза противоречивы. По одним данным, саркоидоз среди курильщиков встречается не чаще, чем в общей популяции. В бронхоальвеолярном лаваже у курильщиков наблюдается меньшая выраженность лимфоцитоза и альвеолита, чем у некурящих [4]. По другим данным, курильщики, страдающие саркоидозом, имеют более низкие показатели функции внешнего дыхания, у них чаще регистрируются интерстициальные изменения и более высокий уровень нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже [29]. Выявленная связь у пациентов основной группы имела большую статистическую значимость.

Злоупотребление алкоголем приводит к уменьшению чувствительности барорецепторов сосудов, нарушению центральной регуляции АД, повышает риск внезапной смерти [12, 33]. Значимость этой связи у больных АГ характеризовал большой коэффициент корреляции.



Вкусовые предпочтения пересаливать пищу чаще регистрировались у женщин основной группы, чем у мужчин. У больных «изолированным» саркоидозом это соотношение приблизительно одинаково. Бесконтрольное поступление натрия с пищей сопровождается увеличением объема внеклеточной жидкости, возрастанием сердечного выброса и повышением АД. Обнаруженная корреляционная взаимосвязь отражает повыше-

ние сердечно-сосудистого риска при избыточной солевой нагрузке.

Прибавка веса у больного АГ является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска [28]. Повышение ИМТ чаще регистрировалось у женщин обеих групп, более выраженное увеличение ИМТ наблюдалось у пациентов с АГ. Выявление связи между сердечно-сосудистым риском и ИМТ подчеркивало значимость ожирения в увеличении сердечно-сосудистого риска у больных АГ.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнем SCORE и результатами обследования у больных саркоидозом и АГ

Показатель	Больные саркоидозом и АГ (n = 46); индекс SCORE 6,9		Больные саркоидозом без АГ (n = 48); индекс SCORE 3,4	
	значение	R	значение	R
САД24, мм рт. ст.	149,7	0,657*	136,5	0,426**
ДАД24, мм рт. ст.	86,9	0,608*	77,5	0,505**
ЧСС24, уд/мин	91,6	0,597**	78,4	0,469
РЛА	28,43	0,593**	26,28	0,619
ТКИМ, мм	1,02	0,431**	0,94	0,389
DLCO	51,23	0,774*	69,32	0,653**
МСВ25	39,34	0,701**	56,63	0,684
Старшая возрастная группа (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет)	19,50%	0,514*	20,83%	0,431**
Младшая возрастная группа (мужчины младше 55 лет, женщины младше 65 лет)	80,5%	0,315	79,17%	0,296
Семейный анамнез АГ	19,56%	0,389**	10,4%	0,262
Индекс курения:				
▪ мужчины	15,6 пачко/лет	0,458*	10,2 пачко/лет	0,432**
▪ женщины	7,14 пачко/лет	0,344	6,83 пачко/лет	0,315
Высокое потребление алкоголя:				
▪ мужчины	21,7%	0,298**	8,3%	0,243
▪ женщины	10,8%	0,179	2,08	0,157
ИМТ:				
▪ мужчины	26,11	0,206	24,87	0,265
▪ женщины	29,58	0,417**	26,06	0,243
Высокое потребление NaCl (> 5 г/сут):				
▪ мужчины	13,04%	0,345	12,50%	0,268
▪ женщины	23,91%	0,447**	16,66%	0,302
CrPWao	12,9	0,364**	10,6	0,304
RWTT	152,6	0,294**	137,8	0,257
ASI	143,8	0,301	126,5	0,217
ТМЖП	1,12	0,401	1,09	0,395
ТЗСЛЖ	1,13	0,426	1,06	0,382
ИММЛЖ	129,6	0,502	97,54	0,476
Общий холестерин	5,72	0,214	5,13	0,209
ЛПНП	3,91	0,252	3,32	0,296
ЛПВП	1,34	0,197	1,11	0,146
Глюкоза крови	5,62	0,236	4,82	0,186
СКФ по MDRD	71,9	0,242	89,73	0,259
ЖЕЛ	71,76	0,147	77,65	0,201
ОФВ ₁	64,24	0,264	68,71	0,187
Фиброзный компонент	1,73	0,302	1,69	0,223
Интерстициальный компонент КТ ОГК, балл	2,08	0,224	1,73	0,262
ТСПЖ	0,54	0,114	0,51	0,147
ФВ, %	51,54	0,213	52,87	0,246
ИОТ	0,423	0,123	0,387	0,176
AASI	0,36	0,204	0,24	0,198
AIX	-39,8	0,174	-31,5	0,158
Длительность саркоидоза	4,86	0,157	4,23	0,173

* p < 0,001.

** p < 0,05.

Примечание. При расчете коэффициента корреляции средних значений ТКИМ, ИОТ, ТЗСЛЖ, ТМЖП использован метод Спирмена, при расчете других анализируемых показателей – метод Пирсона.



Зафиксирована статистически достоверная связь между индексом SCORE и показателями жесткости сосудистой стенки (CrPWao, RWTT, ASI), а также показателями ЭхоКГ: индексом массы миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, толщиной задней стенки левого желудочка. Полученная связь отражает зависимость возрастания сердечно-сосудистого риска от увеличения показателей ригидности артерий и степени гипертрофии ЛЖ.

Значения индекса SCORE не имели корреляционных взаимосвязей с длительностью саркоидоза, показателями СКФ, глюкозы крови, липидного спектра, функциональными параметрами (ЖЕЛ, ОФV₁), фракцией выброса ЛЖ, результатами компьютерной томографии и показателями сосудистой жесткости (AASI, AIX).

Отсутствие статистически значимой корреляционной связи может быть обусловлено статистическими причинами, небольшой вариабельностью значения SCORE и показателей функциональных, инструментальных и лабораторных шкал. Возможно участие других факторов, связанных с субъективным воспри-

ятием количества употребляемой соли и выпитого алкоголя, нерегулярным мониторингом АД на амбулаторном этапе, что приводит к неверной трактовке данных показателей. Для исключения влияния этих факторов требуются разработка более сложной статистической модели и увеличение объема выборки.

Заключение

Пациенты с саркоидозом и АГ – контингент больных, с которым наиболее часто сталкивается практикующий врач. Нередко уровни САД и ДАД утрачивают свою главную роль и на первый план выходят другие факторы риска и ассоциированные клинические состояния. Градация сердечно-сосудистого риска у пациентов с саркоидозом в сочетании с АГ позволяет оценить прогноз легочного и сосудистого заболеваний, разработать индивидуальную программу их лечения. ☺

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-00-14 «Совершенствование методов лечения гранулематозных, интерстициальных и неспецифических заболеваний легких».

Литература

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (4): 450–466.
2. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (4): 53–60.
3. Ефанов А.Ю., Петров И.М., Петрова Ю.А. и др. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2018; 4: 43–48.
4. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7 (5): 73–81.
5. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. Пульмонология. 2015; 25 (1): 41–44.
6. Mahmoud A.R., Dahi A., Dibas M., et al. Association between sarcoidosis and cardiovascular comorbidity: systematic review and meta-analysis. Heart Lung. 2020; 49 (5): 512–517.
7. Desai R., Kakumani K., Fong H.K., et al. Cardiac arrhythmias burden in sarcoidosis: population-based inpatient analysis. Ann. Transl. Med. 2018; 6 (17): 330.
8. Bandyopadhyay D., Humbert M. Update on pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. Kurr. Opin Pulm. Med. 2020; 26 (5): 582–590.
9. Авдеев С.Н. Легочная гипертония при саркоидозе. Пульмонология. 2016; 26 (6): 725–735.
10. Perry A., Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinic-pathologic correlations. Arch. Pathol. Lab. Med. 1995; 119: 167–172.
11. Iwai K., Sekiguti M., Hosoda Y., et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. Sarcoidosis. 1994; 11: 26–31.
12. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Системные гипертонии. 2019; 16 (1): 6–31.
13. Meta D., Wilner J.M., Ahrass P.R. Atrial fibrillation in heart sarcoidosis. J. Atr. Fibrillation. 2015; 8 (4): 1288.
14. Trivieri M.G., Spagnolo P., Birney D., et al. Problems with heart and lung sarcoidosis: A contemporary review of JACC. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 76 (16): 1878–1901.
15. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. Chest. 2018; 153 (6): 1432–1442.
16. Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. Expert. Rev. Proteomics. 2018; 15 (10): 829–835.
17. Ricci F., Mantini C., Bianco F., et al. Multimodal approach to cardiac imaging in heart sarcoidosis. Curr. Med. Imaging Rev. 2019; 15 (1): 10–20.
18. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Risk of cardiovascular disease among patients with sarcoidosis: a population-based retrospective cohort study, 1976–2013. Eur. Respir. J. 2017; 49: 1601290.



19. Саркоидоз. Национальные клинические рекомендации Российского респираторного общества. М., 2022.
20. Knuuti J, Saraste W.W.A., Capodanno D., et al. ESC recommendations for the diagnosis and treatment of chronic coronary syndrome. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 407–477.
21. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 311–374.
22. Mc Donagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42: 3599–3726.
23. Соломатина Л.В., Борисова Л.С., Токаев С.А. Факторный анализ и индивидуальный прогноз пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 6 (10): 19–23.
24. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Колесник Э.Л. Современные рекомендации по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019; 15 (1): 105–114.
25. Пляшешников М.А., Титова З.А., Волкова Ю.В., Жгут О.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 3: 80–83.
26. Терпигоров С.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза. *Клиническая медицина.* 2008; 12: 13–18.
27. Sakboonyarat B., Mungthin M. Prevalence and associated factors of uncontrolled hypertension among the patients with hypertension: a cross-sectional survey. *Rev. Epidemiol. Sante Publique Elsevier Masson.* 2018; 66: S310–S311.
28. Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020; 16 (1): 94–98.
29. Визель А.А. Саркоидоз. Монография. М.: Атмосфера, 2010; 57–58.
30. Laohaburanaki P, Clan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 25 (2): 115–130.
31. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е. Нарушение дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях иной природы. Пособие для врачей. М., 1988.
32. Juhanoja E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K., et al. International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension.* 2017; 69 (4): 599–607.
33. Mehlum M.H., Liestol K., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (24): 2243–2251.

Assessment of Cardiovascular Risk in Patients with Pulmonary Sarcoidosis and Hypertension

A.V. Medvedev, PhD, A.F. Abubikirov, PhD, L.A. Mazaeva, PhD, N.N. Makaryants, PhD, N.M. Shmeleva, PhD, Ye.I. Shmelev, PhD, Prof.

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

Contact person: Aleksandr V. Medvedev, alexmedved_1@mail.ru

The purpose: assessment of cardiovascular risk in patients with pulmonary sarcoidosis associated with arterial hypertension.

Study design: open-label, parallel-group, comparative, cross-sectional study.

Material and methods. 94 patients with pulmonary sarcoidosis are included in the study. Patients are divided into two groups. The main group consisted of 46 patients associated with arterial hypertension (AH), the comparison group – 48 patients without this association. Anamnestic data, data of radiation and functional parameters were analyzed, risk factors for AH and cardiovascular complications in each group were assessed, their total effect on the total cardiovascular risk.

Results. Index of fatal cardiovascular events (SCORE index) in sarcoidosis patients combined with arterial hypertension is significantly higher than in patients without this disease: 6.9 ± 1.4 and 3.4 ± 0.8 ; $p < 0.05$. The indicators associated with high SCORE were revealed: systolic and diastolic blood pressure, heart rate, mean pulmonary artery pressure, thickness of the 'intima – media' complex, functional indicators: DLCO and MSV25. In the main group, factors affecting the increase in cardiovascular risk were noted: elderly age, family history of hypertension, duration of tobacco smoking, high adherence to salt consumption, obesity, alcohol abuse. The formation of left ventricular hypertrophy (increased left ventricular myocardial mass, interventricular septum thickness, left ventricular posterior wall thickness) and increased vascular stiffness (aortic pulse wave velocity, arterial stiffness index) increase the risk of cardiovascular complications.

Conclusion. The gradation of cardiovascular risk in sarcoidosis patients combined with arterial hypertension makes it possible to assess the prognosis of pulmonary and vascular diseases, to develop an individual treatment program for this category of patients.

Key words: lung sarcoidosis, arterial hypertension, cardiovascular risk