

*На правах рукописи*

**ПАЛАШКИН  
Роман Витальевич**

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАННЕГО  
СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

*Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук*

Волгоград - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Недогода Сергей Владимирович**

**Официальные оппоненты:** **Конради Александра Олеговна**,  
доктор медицинских наук, профессор, член –  
корреспондент РАН, ФГБУ «Национальный  
исследовательский медицинский центр им. В.А.  
Алмазова» Министерства здравоохранения РФ,  
заместитель генерального директора по научной  
работе  
**Остроумова Ольга Дмитриевна**,  
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ  
ВО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет им. А.И.  
Евдокимова» Министерства здравоохранения  
РФ, кафедра факультетской терапии и  
профболезней, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «**Кубанский государственный  
медицинский университет**» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
г.Краснодар

Защита состоится « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.  
Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

*Селихова Марина Сергеевна*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Кардиоваскулярный риск связан с артериальной гипертензией, ожирением, нарушениями углеводного, липидного, пуринового обменов, которые влияют на сосудистый возраст (Peter Nilsson, 2013; Kotsis, 2011; Laurent, 2015). Процесс нормального сосудистого старения может быть ускорен кумулятивным воздействием различных факторов, которые повреждают артериальную стенку (Kotsis et al. 2011; Dantas, 2012). Артериальная стенка может «стать старше» своего хронологического возраста, отражая адаптивные процессы, запущенные различными повреждающими факторами, что в конечном итоге приводит к возрастанию риска ССЗ (Vlachopoulos et al. 2015).

Старение сосудов – процесс, связанный с увеличением артериальной жесткости, ремоделированием сосудов, маркером которых является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) (Nilsson P., 2015). Прирост СРПВ на 1 м/с увеличивает риск всех сердечно-сосудистых событий, включая смерть, на 14-15% (Vlachopoulos at al., 2010).

В эпидемиологических исследованиях выявлена высокая частота распространенности синдрома раннего сосудистого старения среди населения. В крупном исследовании (Mourad., 2010) распространенность синдрома раннего сосудистого старения была оценена в общей популяции населения и оказалась сходной и часто встречаемой как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 40 лет. Средний расчетный сосудистый возраст был более чем на 5 лет выше паспортного. Сходные данные были получены в исследовании OPTIMO (Botto F., 2018). Существует большое количество исследований о негативном влиянии компонентов метаболического синдрома (МС) на эластические свойства артерий, однако в научной литературе недостаточно данных о вкладе каждого компонента МС в формирование раннего сосудистого старения, а также их влияния на сосудистый возраст в различные периоды жизни (Wanda R., 2017; Poon A., 2015; Kim M., 2017).

Таким образом, проблема раннего сосудистого старения на сегодняшний день представляется крайне актуальной. В настоящее время начались поиски новых и анализ существующих лекарственных препаратов, которые смогут замедлить процессы раннего сосудистого старения.

Проведение сравнительного исследования по влиянию немедикаментозной и медикаментозной (гипотензивной, гиполипидемической, гипогликемической) терапии на сосудистый возраст представляется важной научной задачей, решение которой позволит оптимизировать терапию пациентов с МС в условиях реальной клинической практики.

### **Цель исследования**

Оценить наличие и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС и разработать оптимальную медикаментозную стратегию коррекции данного состояния.

### **Задачи исследования**

1. Изучить наличие и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС;
2. Оценить влияние компонентов метаболического синдрома на возраст сосудов (СВ) в различных возрастных группах;
3. Оценить возможности немедикаментозной терапии (диетотерапия, физические нагрузки) в снижении СВ и её влияние на компоненты МС;
4. Оценить возможности монотерапии метформином в снижении СВ и её влияние на компоненты МС;
5. Оценить возможности эмпаглифлозина в снижении СВ и его влияние на компоненты МС;
6. Оценить возможности фиксированного комбинированного препарата лизиноприл + амлодипин + розувастатин в снижении СВ и его влияние на компоненты МС.

## **Научная новизна**

Новизна исследования состоит в оценке наличия и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения при МС; влияния компонентов МС на сосудистое старение у лиц различного возраста; анализе возможности различных медикаментозных и немедикаментозных стратегий лечения влиять на СВ и компоненты МС.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

По результатам исследования выявлена высокая распространенность раннего сосудистого старения (82,1%) среди пациентов с МС. Исследование подтвердило, что синдром раннего сосудистого старения достоверно связан с повышением показателей сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (цПД и ИА).

Исследование показало, что в разные возрастные периоды компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании сосудистой жесткости.

Диссертационная работа показала, что не все исследуемые методы терапии МС эффективны в снижении раннего сосудистого старения. Полученные в ходе исследования результаты позволили разработать дифференцированный алгоритм коррекции артериальной ригидности у пациентов при МС с различными исходными характеристиками.

Результаты исследования включены в материал лекций и практических занятий для слушателей факультета постдипломного образования и факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава РФ. Предложенные методы обследования и алгоритм выбора терапии для пациентов с МС и ранним сосудистым старением внедрены в практическую деятельность кардиологического и эндокринологического отделений, а также используются в работе врачей-терапевтов, кардиологов и эндокринологов поликлиники ГБУЗ ВОКБ №3.

## **Методология исследования**

Исследование было выполнено в два этапа – теоретический и экспериментальный. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу

литературных данных о взаимосвязи между компонентами МС и синдромом раннего сосудистого старения, а также эффективности немедикаментозной, антигипертензивной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии в обеспечении снижения сосудистой жесткости (ангиопротекции) в изучаемых условиях. Задачей научного наблюдения стало изучение наличия и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения среди пациентов с МС, а также влияния компонентов МС на параметры сосудистого старения в различных возрастных группах. В ходе экспериментального этапа проведено сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части исследования было основано на принципах биоэтики и надлежащей клинической практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. МС способствует развитию раннего сосудистого старения.
2. Компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании синдрома раннего сосудистого старения: а) в возрасте от 40 до 49 лет у мужчин ключевой вклад в формировании раннего сосудистого старения вносят АГ, ожирение и гиперлипидемия в равной степени; у женщин АГ и гиперлипидемия; б) от 50 до 54 лет у мужчин - ожирение и дислипидемия, у женщин – дислипидемия и АГ; в) от 55 до 59 лет у мужчин – дислипидемия; у женщин – дислипидемия, в меньшей степени АГ; г) от 60 до 64 лет у мужчин – дислипидемия; у женщин – дислипидемия, в меньшей степени АГ; д) в возрасте старше 65 лет – дислипидемия.
3. Синдром раннего сосудистого старения достоверно ассоциирован не только с увеличением СРПВкф, но и с повышением цПД и ИА.
4. В условиях реальной клинической практики традиционная терапия МС - немедикаментозные методы (соблюдение диеты и аэробные физические

нагрузки) и метформин в дозе 2000 мг/сут - не улучшает эластических свойств артериальной стенки и сосудистый возраст.

5. Добавление эмпаглифлозина 25 мг/сутки к исходной терапии (метформин не менее 6 мес) СД 2 типа с показателями HbA1c  $\geq 7,5\%$ , но  $< 9\%$  на фоне МС вызывает достоверное снижение ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%,  $p < 0,05$ ), что обеспечивает высокий уровень ангиопротекции у данной когорты пациентов.
6. Перевод пациентов с МС и АГ, ранее получающих двойную гипотензивную терапию и гиполипидемическую монотерапию (статины) не менее 6 месяцев, но не достигших целевых значений АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.), на «полипилл» - лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг обеспечивает достоверное улучшение показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (снижение СРПВкф на 14,7%, цПД на 11,9% и ИА на 14,4%,  $p < 0,05$ ), что приводит к снижению сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, на 10,2%,  $p < 0,05$ .

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

По теме диссертации опубликовано 7 статей, отражающих основное содержание работы, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

## **Объем и структура диссертации**

Материалы диссертации изложены на 190 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, четыре главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, включающий 23 отечественных и 250 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объем материала и методы исследования**

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей (зав. кафедрой д.м.н., профессор С.В. Недогода) в период с 2014 по 2018 год.

Исследование состояло из двух этапов – теоретического и экспериментального. Критериями включения были: 1) мужчины и женщины в возрасте старше 40 лет; 2) диагностированный МС в соответствии с критериями IDF 2005 года; 4) возраст сосудов, рассчитанный по модифицируемой шкале SCORE на 3 года выше паспортного; 5) ИМТ  $\geq 25$ , но  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup>; 6) пациенты с АГ (в рамках МС), получающие 2-х компонентную гипотензивную терапию и гиполипидемическую (статины) терапию продолжительностью от 6 месяцев, но не достигшие целевых показателей АД  $< 140/90$  мм рт. ст.; 7) пациенты с СД 2 типа (в рамках МС) и показателями HbA1c от 7,5% до 9%, получающие стабильную гипотензивную и/или гиполипидемическую терапию, а также монотерапию метформином не менее 6 месяцев до включения; 8) подписанное пациентом информированное согласие; 9) отсутствие противопоказаний к применяемым во время исследования препаратам.

На I этапе исследования изучали распространённость и степень выраженности сосудистого старения среди пациентов с МС, а также его взаимосвязь с параметрами сосудистой жесткости, центральной гемодинамики



(кфСРПВ, индекс аугментации и центральное пульсовое давление) и компонентами МС (АГ, уровни липидов крови, ИМТ). У 474 пациентов с диагностированным МС согласно критериям IDF 2005 г., и 30 здоровых добровольцев (группа контроля) было проведено физикальное обследование с определением окружности талии (ОТ) и индекса массы тела (ИМТ), измерением АД, биохимический анализ крови (липидный спектр, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза плазмы натощак), исследование параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СРПВкф, ИА, цПД), определение СВ с использованием модифицируемых шкал SCORE и Framingham, ЭКГ, сбор анамнеза; у пациентов с СД 2 типа, находящихся на монотерапии метформин, дополнительно определялся уровень HbA1c.

На II этапе исследования, для изучения влияния различных режимов терапии на жесткость сосудов и их возраст, 200 пациентам, включенным в исследование, были проведены дополнительные исследования: определение индекса висцерального ожирения, СМАД, определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), оценка уровней провоспалительных маркеров и адипокинов (С-реактивный белок и лептин), УЗДГ БЦА с измерением ТИМ. Далее 200 пациентов были разделены на 4 группы в зависимости от исходных параметров для участия в открытом проспективном сравнительном исследовании в параллельных группах общей продолжительностью 24 недели.

Первой группе пациентов с МС без СД 2 типа, возрастом сосудов на >3 года больше паспортного, находящихся на стандартной терапии без метформина, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был назначен метформин (Глюкофаж®) 1000 мг 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина). В такой дозировке пациенты принимали препарат в течение 1-й недели исследования, со 2-й недели и до окончания периода наблюдения суточная доза метформина была повышена до 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина).

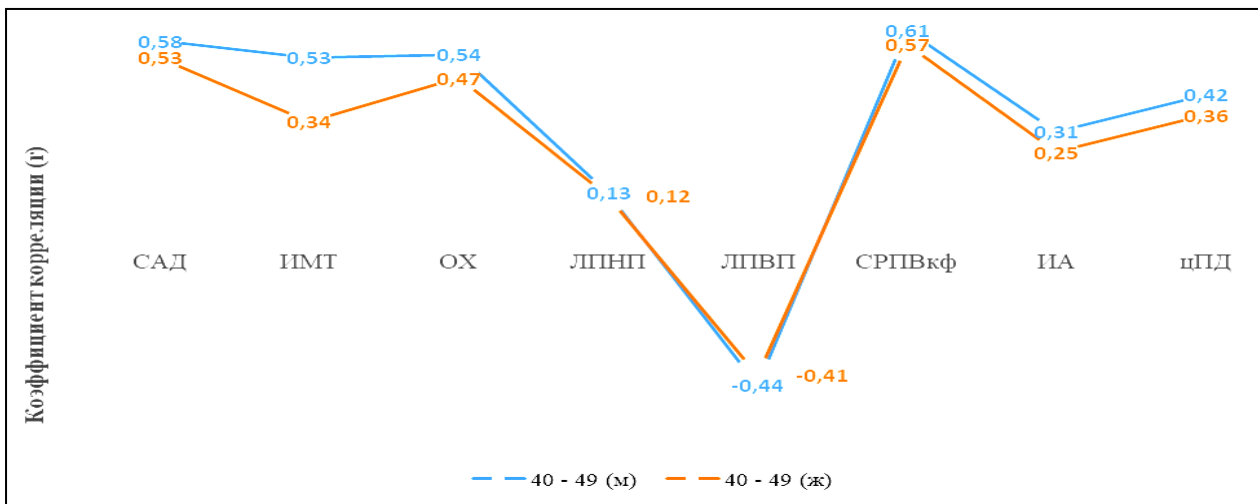
Второй группе пациентов с МС без СД 2 типа, возрастом сосудов на  $>3$  года больше паспортного, находящихся на терапии без метформина, проводили коррекцию компонентов МС путем изменения образа жизни. Данная группа является группой сравнения для первой группы.

Третьей группе пациентов с МС с СД 2 типа и значениями HbA1c от 7,5% до 9%, возрастом сосудов на  $>3$  года больше паспортного, находящихся на монотерапии метформином не менее 6 месяцев, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен эмпаглифлозин (Джардинс®) в дозировке 25 мг в сутки. У третьей группы нет группы сравнения.

Четвертой группе пациентов с МС и АГ, не достигших целевых показателей АД, возрастом сосудов на  $\geq 3$  года больше паспортного, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, назначенная ранее двухкомпонентная гипотензивная терапия и гиполипидемическая (статины) терапия была заменена на тройную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин (10 мг + 5 мг + 20 мг) (Эквимер®). У четвертой группы нет группы сравнения.

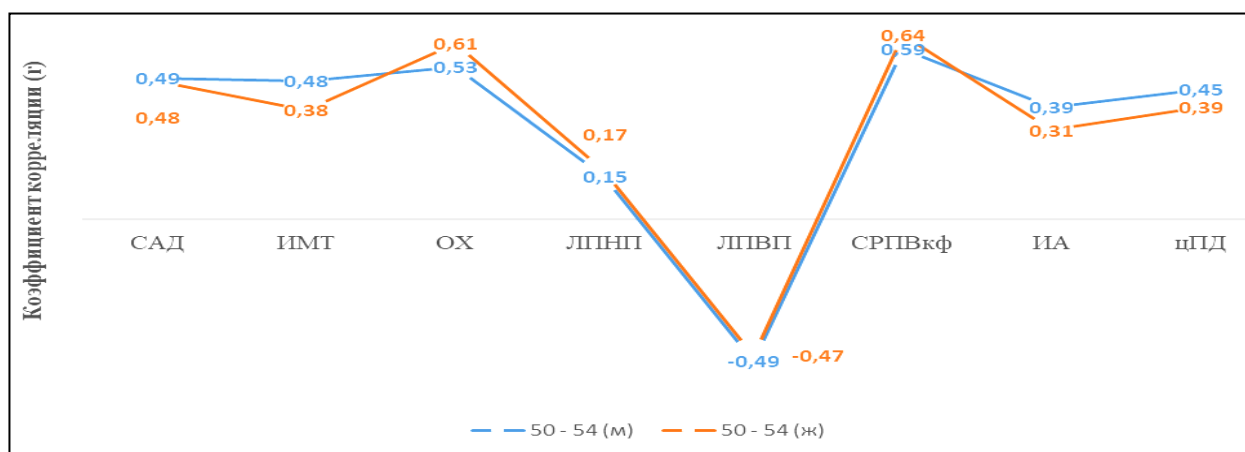
## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе настоящего диссертационного исследования была выявлена высокая распространенность раннего сосудистого старения (82,1%) среди пациентов с МС. У пациентов в возрасте от 40 до 49 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) САД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,58$  против  $r=0,53$  соответственно,  $p<0,05$ ); 2) ИМТ у мужчин ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ); 3) ОХ как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,54$  против  $r=0,47$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,61$  против  $r=0,57$  соответственно,  $p<0,05$ ) (рисунок 1).



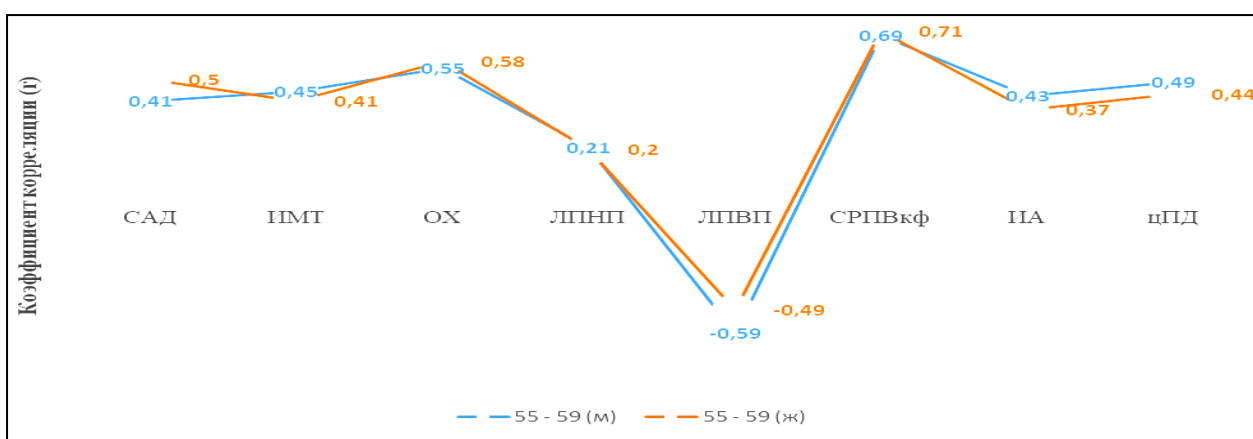
**Рисунок 1. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет.**

В возрасте от 50 до 54 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) САД как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,49$  против  $r=0,48$  соответственно,  $p<0,05$ ); 2) ИМТ у мужчин ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ); 3) ОХ в большей степени у женщин, чем у мужчин ( $r=0,61$  против  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ); 4) ЛПВП как у мужчин, так и у женщин ( $r=-0,49$  против  $r=0,47$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) СРПВкф как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,59$  против  $r=0,64$  соответственно,  $p<0,05$ ); 6) цПД у мужчин ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 2).



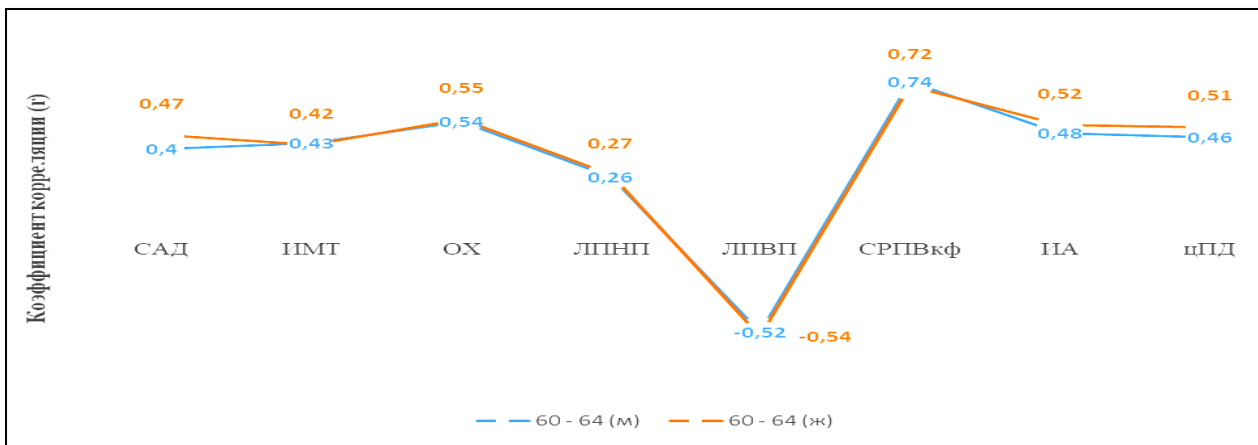
**Рисунок 2. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 50 до 54 лет.**

У пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем САД у женщин ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ); 2) ИМТ у мужчин ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ); 3) уровнем ОХ как у мужчин, так и у женщин ( $r=0,55$  против  $r=0,58$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) уровнем ЛПВП как у мужчин, так и у женщин ( $r=-0,59$  против  $r=-0,49$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,69$  против  $r=0,71$  соответственно,  $p<0,05$ ); 6) цПД у мужчин ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 3).



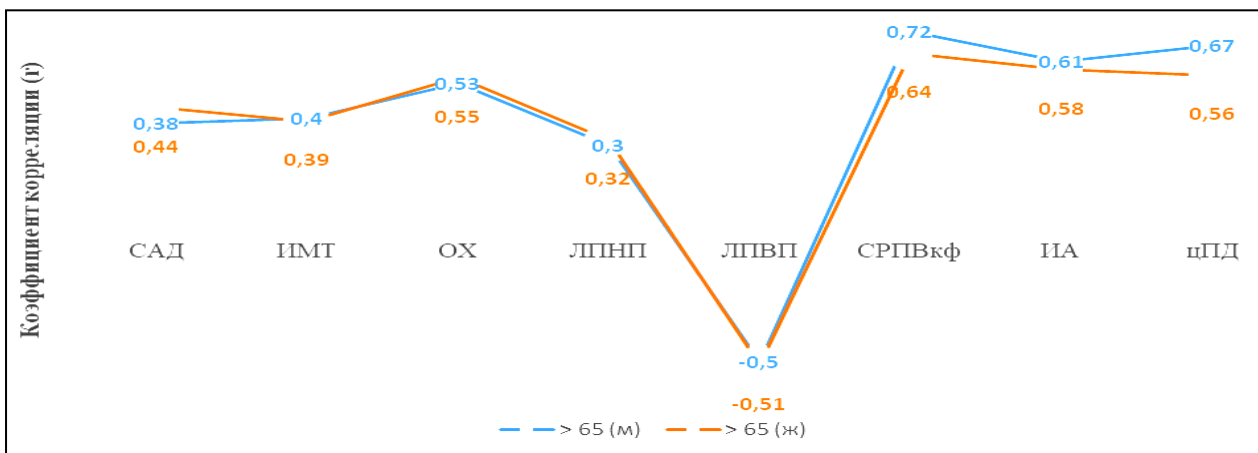
**Рисунок 3. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 55 до 59 лет.**

У пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем САД у женщин ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ); 2) уровнем ОХ у мужчин и женщин ( $r=0,54$  против  $r=0,55$  соответственно,  $p<0,05$ ); 3) уровнем ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=-0,52$  против  $r=-0,54$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,74$  против  $r=0,72$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) ИА у мужчин и женщин ( $r=0,48$  против  $r=0,52$  соответственно,  $p<0,05$ ); 6) цПД у мужчин и женщин ( $r=0,46$  против  $r=0,51$  соответственно,  $p<0,05$ ) (рисунок 4).



**Рисунок 4. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС в возрасте от 60 до 64 лет.**

У пациентов с МС в возрасте старше 65 лет наиболее значимые корреляционные взаимодействия обнаружены между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и: 1) уровнем ОХ у мужчин и женщин ( $r=0,53$  против  $r=0,55$  соответственно,  $p<0,05$ ); 2) уровнем ЛПВП у мужчин и женщин ( $r=-0,5$  против  $r=-0,51$  соответственно,  $p<0,05$ ); 3) СРПВкф у мужчин и женщин ( $r=0,72$  против  $r=0,64$  соответственно,  $p<0,05$ ); 4) ИА у мужчин и женщин ( $r=0,61$  против  $r=0,58$  соответственно,  $p<0,05$ ); 5) цПД у мужчин и женщин ( $r=0,67$  против  $r=0,56$  соответственно,  $p<0,05$ ) (рисунок 5).

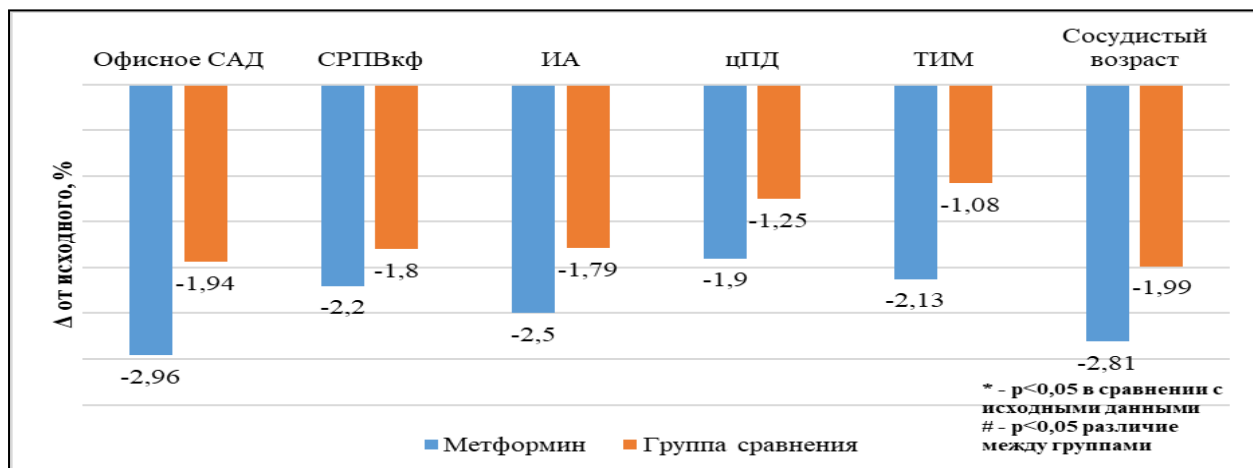


**Рисунок 5. Корреляционные связи между СВ и компонентами МС, параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у пациентов с МС старше 65 лет.**

Результаты проведенного корреляционного анализа согласуются с данными о взаимосвязи компонентов МС и параметров сосудистого старения, полученными в ряде исследований (Стражеско, 2014; Wanda, 2017; Dong-Nyeon Lee, 2017; Kim, 2017).

В диссертационном исследовании установлено, что мероприятия по изменению образа жизни у пациентов с МС без СД 2 типа оказались сопоставимы с терапией метформином по способности снижать ИМТ и % содержания жировой ткани (в обеих группах наблюдалась сходная динамика данных параметров). Однако метформин обладает целым рядом преимуществ перед немедикаментозной терапией по изменению ключевых показателей и спутников инсулинорезистентности: уменьшение содержания висцерального жира (-5,3% в группе метформина против -3,6% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), индекса НОМА (-12,8% против -5,8% в группе сравнения  $p < 0,05$ ), уровня лептина (-15,2% против -6,9% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), вчСРБ (-4,7% против -1,05%,  $p < 0,05$ ), ОХС (-8% против -3,7%,  $p < 0,05$ ). Несмотря на указанные плеiotропные эффекты (снижение висцерального жира, уровня провоспалительных цитокинов и адипокинов) метформин не оказал достоверного ( $p < 0,05$ ) ангиопротективного действия и снижения сосудистого возраста, как и немедикаментозная терапия (рисунок 6), что подтверждается результатами других исследователей. Отсутствие ангиопротективного эффекта немедикаментозной терапии (аэробные физические нагрузки) ранее уставлено в крупном мета-анализе 42 исследований (1627 пациентов): среднее снижение СРПВкф составило лишь 0,63 м/с (95% ДИ от -0,90 до -0,35), ИА -2,63% (Wu C., 2015). По данным мета-анализа (Snorgaard, 2017) эффективность мероприятий по изменению образа жизни при лечении ожирения отмечается только в краткосрочной перспективе (до 3 месяцев), а затем снижается из-за низкой приверженности пациентов. Назначение метформина при ожирении не сопровождается значимым снижением массы тела - в среднем только на 1,1 кг (Domescq, 2015; Pierra-Mardemootoo, 2018). По способности снижать массу тела метформин значимо уступает аналогам

глюкагоноподобного пептида – 1 и ингибиторам SGLT 2 (Marshall, 2017).

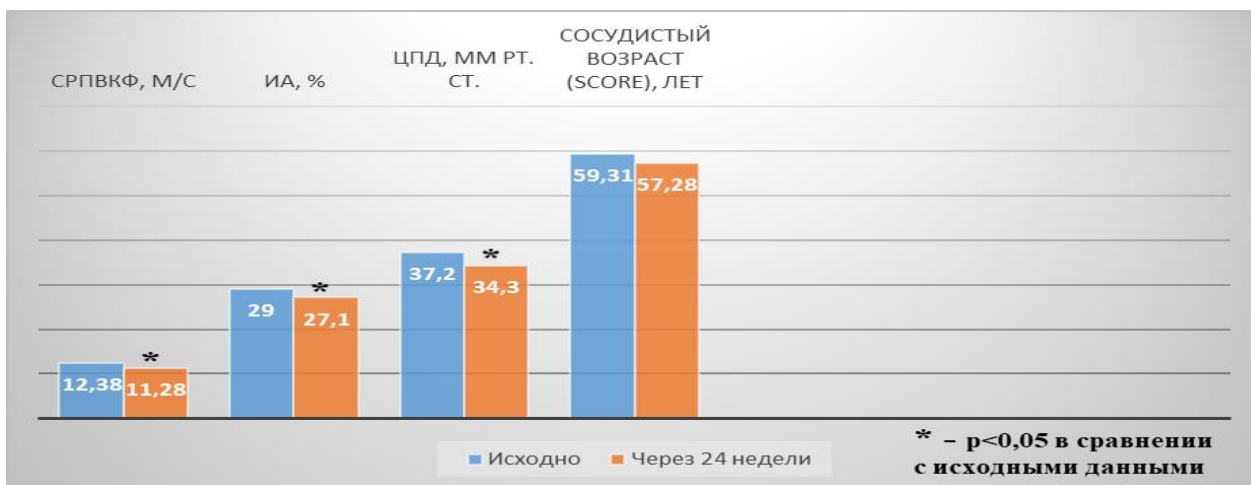


**Рисунок 6. Динамика показателей «офисного» САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, сосудистого возраста через 24 недели терапии метформином по сравнению с немедикаментозной терапией, %.**

Результаты ряда крупных мета - анализов (Bussageon, 2012; Griffin, 2017) поставили под сомнение эффективность метформина в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений. Появляется все больше данных о недостаточном эффекте метформина в отношении хронического малоинтенсивного воспаления (Goldberg, 2014; Chen, 2017; Shi, 2016). Возможность метформина оказывать ангиопротективное действие у пациентов с инсулинорезистентностью также не нашла своего подтверждения в исследовании Fruzzetti F. (2016): на фоне метформина не выявлено достоверного снижения СРПВкф. Более того, в одном исследовании у пациентов с инсулинорезистентностью без СД 2 типа наблюдался рост СРПВкф на фоне приема метформина в течение 24 мес. (Stakos D.A., 2015). Полученные в ходе диссертационного исследования результаты, а также данные крупных мета - анализов, доказывают отсутствие у метформина эффективных механизмов, способных улучшать эластичность артериальной стенки при МС.

Добавление к монотерапии метформином эмпаглифлозина 25 мг/сутки пациентам с МС и СД 2 типа с показателями HbA1c  $\geq 7,5\%$ , но  $< 9\%$ ,

позволяет добиться статистически достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения антропометрических показателей ожирения (массы тела на 3,65%, ОТ на 1,93%,  $p < 0,05$ , ИМТ на 3,8%,  $p < 0,05$ , % общей жировой ткани на 2,45%,  $p < 0,05$ , % висцерального жира на 3,9%,  $p < 0,05$ ); статистически достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения лабораторных маркеров сосудистого старения (HbA1c на 10,13%,  $p < 0,05$ , ОХ на 8%,  $p < 0,05$ , ЛПНП на 7,6%,  $p < 0,05$ , лептина на 17,8%,  $p < 0,05$ , НОМА-IR на 24,13%,  $p < 0,05$  и вчСРБ на 34,77%,  $p < 0,05$ ); снижения ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%,  $p < 0,05$ ) (рисунок 7). Однако исследование показало, что добавление эмпаглифлозина статистически не значимо ( $p < 0,05$ ) влияет на сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, поскольку показатели метаболизма глюкозы, а также факт наличия/отсутствия СД 2 типа, не учитываются при расчёте сосудистого возраста по алгоритму SCORE, что является одним из серьезных ограничений его использования.



**Рисунок 7. Динамика параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики сосудистого возраста через 24 недели после добавления к терапии СД 2 типа и МС эмпаглифлозина.**

Перевод пациентов с МС и АГ, не достигших целевых значений АД с помощью ранее получаемой двухкомпонентной гипотензивной терапии, на приём «полипилл» - фиксированной тройной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина обладает целевым рядом клинических преимуществ. В первую очередь получен дополнительный гипотензивный



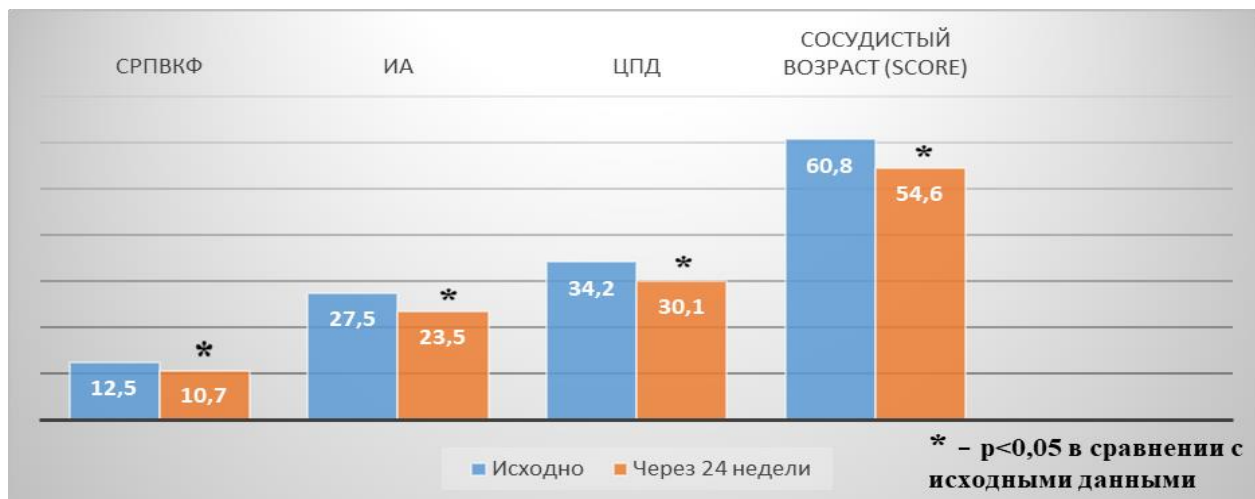
эффект: -11,03% уровня офисного САД и 13,06% офисного ДАД, -10,7% среднедневного и -9,85% средненочного показателей САД, -11,5% среднедневного и -12,23% средненочного ДАД, а также суточной нагрузки САД и ДАД (на 12,2% и 13,7% соответственно) по сравнению с исходными данными. Целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст.) удалось достичь у 86 % исследуемой когорты.

«Полипилл» при МС обеспечивает противовоспалительный эффект и способность к снижению инсулинорезистентности: достоверное снижение уровней индекса НОМА (на 22,9%), лептина (на 10,7%) и вчСРБ (на 11,8%) ( $p < 0,05$ ). Способность «полипилл» значимо подавлять малоинтенсивное хроническое воспаление обеспечена действием входящих в состав «полипилл» компонентов. Лизиноприл является блокатором РААС - признанной мощной профибротической системой (Nilsson, 2015). Ангиопротективные эффекты лизиноприла обусловлены снижением образования ангиотензина II, что сопряжено с уменьшением провоспалительной цитокинемии, активности моноцитов/макрофагов, подавлением экспрессии молекул межклеточной адгезии и медиаторов воспаления. Важным свойством лизиноприла является способность предотвращать распад брадикинина, который является мощным стимулятором NO (Романовская Г.А., 2005). Указанные свойства ИАПФ, в т.ч. лизиноприла, обуславливают достижение противовоспалительной и эндотелиопротективной активности при их применении (Волобуева И.Н., 2010). Противовоспалительный эффект доказан у антагонистов кальция, в т.ч. у амлодипина (Тарасов, 2011; Cominacini, 1999); обусловлен позитивным влиянием последнего на эндотелиоциты, продуцирующие вазоактивные вещества. Возможность розувастатина подавлять воспаление доказана в ряде исследований (Sindhu, 2011; Jiao, 2015), включая крупномасштабное JUPITER. Механизм противовоспалительного действия розувастатина включает увеличение продукции эндотелиального оксида азота (Laufs, 2002), усиление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (Hernandez-Perera, 1998),

снижение продукции эндотелием активных форм кислорода (Wassmann, 2001), что позволяет преодолеть эндотелиальную дисфункцию.

При применении фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина, розувастатина зарегистрировано благоприятное действие в отношении дислипидемии: снижение уровней ОХ (на 29,4%), ЛПНП (на 38%), ТГ (на 31,9%), повышение уровня ЛПВП (на 10,5%) достоверное по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Целевые уровни показателей липидного спектра, рекомендованные при МС, были достигнуты у 64 % группы исследования.

Использование фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин решает задачу ангиопротекции и реализует стратегию снижения сосудистого возраста у пациентов с МС и исходно значительным превышением сосудистого возраста над паспортным. В исследуемой группе пациентов произошло достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровней СРПВкф (на 14,7%), ИА (на 14,4%), цПД (на 11,9%), а также сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE (на 10,2%) по сравнению с исходными значениями (рисунок 8).



**Рисунок 8. Динамика показателей сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста через 24 недели терапии лизиноприлом+амлодипином+розувастатином от начала исследования.**

Использование концепции «полипилл» обладает высокой эффективностью в предупреждении раннего сосудистого старения за счёт целого ряда описанных выше прямых и плейотропных эффектов каждого из трех компонентов, входящих в её состав, а также за счёт высокого уровня комплаентности пациентов.

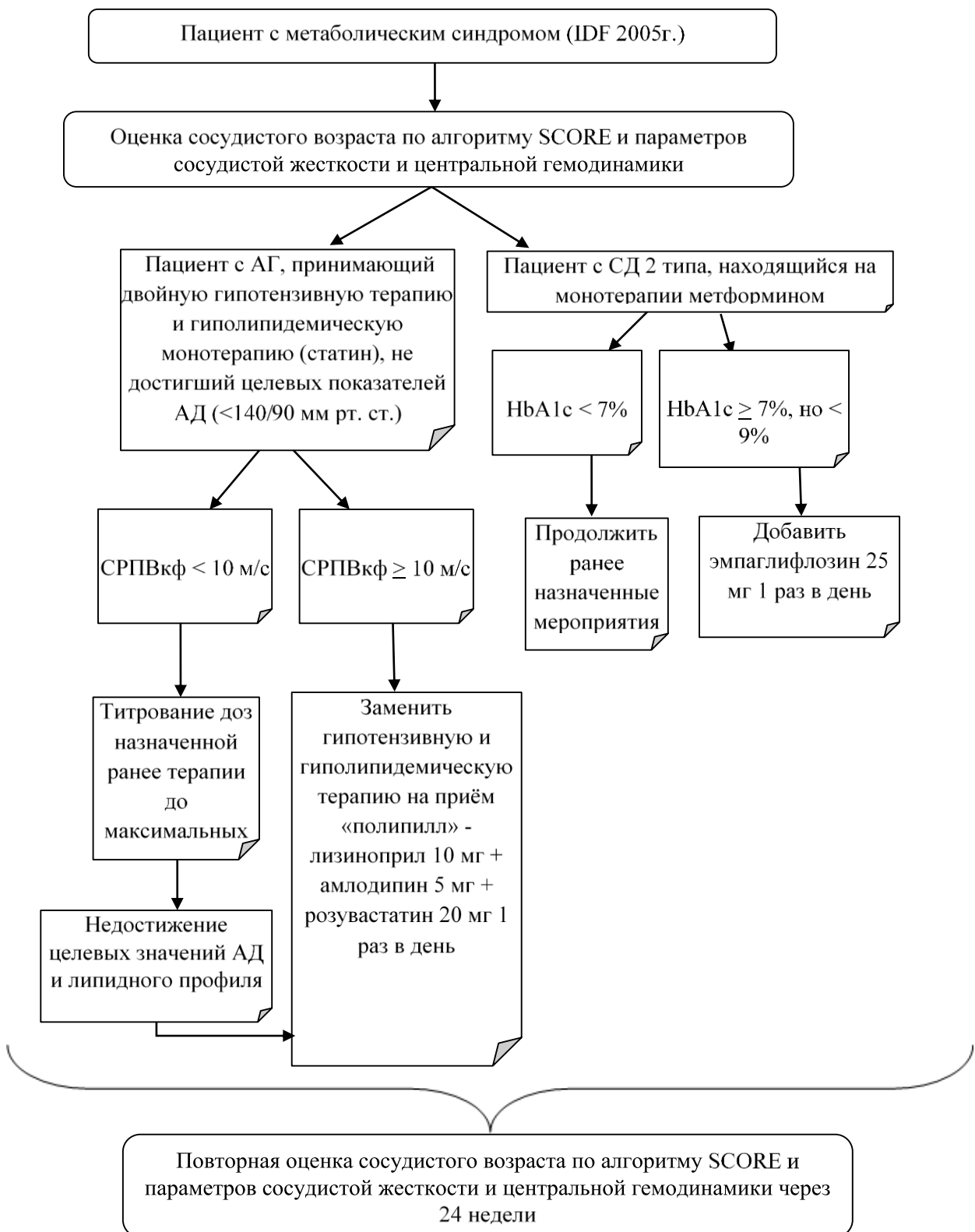
## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с МС в 82,1% случаев сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, превышает паспортный на  $\geq 3$  года.
2. В разные возрастные периоды компоненты МС вносят различный вклад в формирование синдрома раннего сосудистого старения: в возрасте до 50 лет преимущественное значение имеет ожирение, до 65 лет – АГ, после 65 лет – дислипидемия.
3. Синдром раннего сосудистого старения достоверно связан с повышением показателей сосудистой жесткости (СРПВкф) и центральной гемодинамики (цПД и ИА).
4. У пациентов с МС и СД 2 типа показатели сосудистой жесткости (СРПВкф) достоверно выше на 6,9% ( $p < 0,05$ ), чем у сопоставимых по возрасту и полу лиц с МС, но без СД 2 типа.
5. Немедикаментозная терапия МС (соблюдение диеты и аэробные физические нагрузки), а также назначение метформина пациентам без СД 2 типа не являются эффективными инструментами управления ранним сосудистым старением в условиях реальной клинической практики.
6. Эмпаглифлозин при добавлении к терапии СД 2 типа с показателями  $HbA1c \geq 7,5\%$ , но  $< 9\%$  у пациентов с МС, ранее принимавших только метформин, обладает высоким потенциалом ангиопротекции, вызывая достоверное снижение ригидности артериальной стенки сосудов (СРПВ на 8,88%, цПД на 7,8% и ИА на 6,55%,  $p < 0,05$ ).

7. Пациентам с МС и АГ, не достигшим целевых значений АД (< 140/90 ммрт.ст.) на предшествующей гипотензивной терапии, необходим перевод на «полипилл» - фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг, обеспечивающую достоверное улучшение показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (снижение СРПВкф на 14,7%, цПД на 11,9% и ИА на 14,4%,  $p < 0,05$ ), в итоге - снижение сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, на 10,2%,  $p < 0,05$ .

### **Практические рекомендации**

1. У всех пациентов с МС необходимо проводить оценку упруго-эластических свойств артериальной стенки (с определением СРПВ на каротидно-фemorальном участке) и показателей центрального АД.
2. Для обеспечения оптимальной терапии пациентов с МС и синдромом раннего сосудистого старения предлагается использовать следующий практический алгоритм (рисунок 9).



**Рисунок 9. Алгоритм терапии пациента с МС и синдромом раннего сосудистого старения.**

## **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Одним из направлений следует считать разработку алгоритма расчета сосудистого возраста с использованием ключевого параметра, отражающего его истинную величину – СРПВкф. Следует продолжить поиск ангиопротективных свойств у существующих препаратов, традиционно назначаемых пациентам с МС, а также начать поиск новых возможных патогенетических механизмов предупреждения раннего сосудистого старения и разработку специфических лекарственных средств, воздействующих на данные механизмы.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Недогода С. В., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачёк Е. В. и др. // Доктор.Ру. - 2016. - № 11 (128). - С.5–9.**
- 2. Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции симптомов метаболического синдрома / Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Палашкин Р.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 6. - С.61-67.**
- 3. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна / Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Попова Е.А. // Артериальная гипертензия. - 2017. - № 23(2). –С.150-159.**
- 4. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и**

амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны / Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Юдина Ю.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. // Кардиология. - 2017. - Т. 57. - № 3. - С. 31-38.

5. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Попова Е. А. // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 4 (156). – С.49-55.
6. Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Палашкин Р.В. и др. // Системные гипертензии. – 2018. - № 15 (2). – С.24–31.
7. Возможности дополнительной ангиопротекции и коррекция метаболических нарушений при лечении фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Смирнова В.О., Попова Е.А. // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 4 (156). - С. 67-74.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ИА – индекс аугментации

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ПД – пульсовое давление

цПД – центральное пульсовое давление

САД – систолическое артериальное давление

СВ – сосудистый возраст

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

вчСРБ – высокочувствительный

С – реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

кфСРПВ – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

НbA1c – гликированный гемоглобин



**Палашкин Роман Витальевич**

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАННЕГО  
СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 Внутренние болезни

*Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук*

Подписано в печать 2018.  
Формат 60x84/16. Тираж 100 экз.  
Бумага офс. Уч.-печ. л. 1,0. Заказ № .

Волгоградский государственный медицинский университет.  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.  
Издательство ВолГМУ.  
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.