

**МАТРОСОВА Ирина Борисовна**

**АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ ПРИ ГИПЕРТОНИИ 1-2 СТЕПЕНИ  
И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ  
СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.00.06 – «Кардиология»

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Медицинский институт Пензенского государственного университета» Федерального агентства по образованию.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Олейников Валентин Элиевич

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Бойцов Сергей Анатольевич

Заслуженный деятель науки Р.Ф., доктор медицинских наук, профессор Радзевич Александр Эдуардович

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет РОСЗДРАВА»

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

М.В. Балуда

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Артериальная гипертония (АГ) остаётся серьёзной проблемой здравоохранения развитых стран в связи с широкой распространённостью и решающим вкладом в показатели сердечно-сосудистых осложнений и летальности (Оганов Р.Г., Чазов Е.И., Шальнова С.А., 2005; Радзевич А.Э., 2007).

АГ опосредует своё влияние путём повреждения структуры и функции артерий различного типа. Это обусловило формирование направления, включающего в себя накопленный опыт фундаментальных разработок и акцентирующего внимание клиницистов на сосудистой стенке как органе-мишени при АГ (Милягин В.А., 2004; Орлова Я.А., 2005; Бойцов С.А., 2006). Установлено, что у больных АГ повышение ригидности артерий является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Шляхто Е.В., Моисеева О.М., 2002; Laurent S., 2003).

АГ входит в состав метаболического синдрома (МС), наряду с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обмена. Данные клинических исследований подтверждают, что объединённые в кластеры маркёры инсулинорезистентности (ИР), являются предикторами развития СД 2 типа, коронарной заболеваемости и смертности (Lakka H.M., 2002; Чазова И.Е., 2004). ИР при МС приводит к увеличению вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 2-3 раза по сравнению с больными АГ без МС (Reaven G.M., 2003; Оганов, 2005; Мамедов М.Н., 2007; Маколкин В.И., 2007).

Механизмы, посредством которых МС увеличивает сердечно-сосудистые риски, понятны лишь отчасти. Одной из причин может быть патологическое сосудистое ремоделирование, выраженное в значительной степени, поскольку при МС на артериальную стенку помимо высокого АД оказывают влияние другие метаболические нарушения (Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2004).

Данные о взаимосвязи МС с эластическими свойствами сосудов носят ограниченный характер, так как изучение артериального статуса проводилось в основном на японской популяции (Nakanishi N., 2003; Tomiyama H., 2005). В России эта проблема до настоящего времени не исследовалась.

Принципиальная возможность успешного медикаментозного воздействия на состояние артерий при АГ подтверждена рядом исследований (Мартынов А.И., Остроумова О.Д., 2000; Asmar R., 2001; Rajzer M., 2003). Вопрос о характере влияния антигипертензивных препаратов на артериальную жёсткость у больных МС практически не освещается.

В связи с этим, представляет интерес изучение структурно-функциональных свойств сосудов при МС точным, неинвазивным методом, поскольку своевременная диагностика сосудистого ремоделирования у этой группы больных формирует предпосылки к ранней медикаментозной коррекции, способствующей предотвращению ассоциированных с АГ клинических состояний.

**Цель исследования.** Определение клинической ценности показателей, получаемых методом объёмной сфигмографии у больных артериальной гипертонией 1-2 степени и метаболическим синдромом, с интегральной оценкой влияния терапии спираприлом и амлодипином на сосудистую ригидность.

**Задачи исследования:**

1. Оценить воспроизводимость, чувствительность, специфичность, диагностическую эффективность скорости распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и индекса аугментации у нормотензивных лиц, больных АГ 1-2 степени и метаболическим синдромом.

2. Изучить корреляционные взаимосвязи характеристик сосудистой жёсткости у нормотензивных лиц, больных АГ и метаболическим синдромом с возрастом, АД, продолжительностью гипертензии, ЧСС, некоторыми морфометрическими и биохимическими показателями.

3. Провести сравнительную оценку параметров сосудистой жёсткости здоровых лиц с исследуемыми группами больны.

4. Оценить антигипертензивное действие спираприла или амлодипина на фоне 24-недельного лечения по офисному АД и данным СМАД у больных метаболическим синдромом.

5. Изучить корригирующее влияние 24-недельной терапии спираприлом или амлодипином у больных метаболическим синдромом на ремоделирование сосудов, гипертрофию левого желудочка и микроальбуминурию.

**Научная новизна.** Доказана высокая воспроизводимость, чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность показателей плече-лодыжечной объёмной сфигмографии, скорости распространения пульсовой волны и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Впервые установлена прямая зависимость показателей плече-лодыжечной сфигмографии от факторов, способствующих повышению артериальной ригидности при метаболическом синдроме - возраста и длительности течения АГ. Впервые проведена сравнительная оценка характеристик сосудистой жёсткости у больных метаболическим синдромом с различной степенью нарушения углеводного обмена. Впервые показано, что МС в большей степени, чем эссенциальная АГ способствует структурно-функциональным изменениям сосудов, определяемым методом объёмной сфигмографии. Впервые установлено клиническое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, характеризующего истинную артериальную жёсткость, у нормотензивных лиц, больных АГ и метаболическим синдромом. Впервые получены данные, свидетельствующие о регрессе сосудистого ремоделирования у больных метаболическим синдромом на фоне терапии спираприлом или амлодипином.

**Практическая ценность работы.** Рассчитана диагностическая ценность характеристик сосудистой жёсткости, определяемых методом объёмной сфигмографии, для выявления таких состояний как АГ 1-2 степени и метаболический синдром.

Установлено значительное и в равной мере выраженное нарушение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки у больных метаболическим синдромом с различной степенью нарушения углеводного обмена.

Совокупность данных о выраженности сосудистого ремоделирования у больных АГ и метаболическим синдромом позволяет рассматривать сосудистую жёсткость как суррогатную конечную точку в определении прогноза этих заболеваний.

Выявлено, что спираприл и амлодипин оказывают сопоставимое антигипертензивное действие у больных метаболическим синдромом, способствуют снижению скорости распространения пульсовой волны в аорте, артериях преимущественно эластического и мышечного типа; уменьшают истинную артериальную жёсткость, снижая сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Спираприл, в отличие от амлодипина, достоверно уменьшает индекс прироста.

**Личный вклад.** Соискателем проделана большая работа, включавшая скрининговое исследование у 510 человек; клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 198 человек и последующее 24-недельное лечение 66 пациентов; заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учётных форм и клинических карт. В ходе сбора материала для диссертационной работы соискателем были освоены методики суточного мониторирования АД, эхокардиографии, объёмной сфигмографии, проведения анализа мочи на МАУ, выполнение теста на толерантность к глюкозе. Клиническое и инструментальное обследование больных, набор материала, анализ полученных данных, расчет параметров гемодинамики, статистическая обработка материала проведены лично соискателем.

**Апробация работы.** Материалы и основные положения диссертации докладывались на Российском Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2006); на XIII и XIV Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2006, 2007); на III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома» (Москва, 2006); межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» - Пенза, 2007г. и на совместном заседании кафедр ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет»: терапии, внутренних болезней, физиологии, патологической анатомии, педиатрии, общей и

клинической фармакологии; кафедры терапии №1 ГОУ ДПО ПИУВ РОСЗДРАВА; кафедры терапии №2 ГОУ ДПО ПИУВ РОСЗДРАВА 10 сентября 2007 г.

**Основные положения выносимые на защиту:**

1. Получаемые методом объёмной сфигмографии показатели лодыжечно-плечевой скорости распространения пульсовой волны, скорости распространения пульсовой волны в аорте, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса позволяют высокодостоверно оценивать эластические свойства артерий различного типа.

2. Метаболический синдром в большей степени, чем АГ способствует развитию патологического ремоделирования артерий эластического и мышечного типа.

3. Длительная терапия спираприлом или амлодипином оказывает выраженное антигипертензивное, вазо- и органопротекторное действие.

**Внедрение результатов исследования.** Основные положения, результаты и выводы проведённого исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений Областной клинической больницы им. Н.Н.Бурденко, городской больницы №5 г. Пензы, а также в учебный процесс на кафедре терапии медицинского института ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования.

**Объём и структура работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы (1 глава), описания материалов и методов исследования (2 глава), собственных исследований (3-4 главы), заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунком, 30 таблицами. Библиографический список содержит 246 источников, из них 168 иностранных автора.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре терапии медицинского института ПГУ на базе областной клинической больницы им. Н.И. Бурденко г. Пензы.

Всего обследовано 198 человек, из них – 48 пациентов с артериальной гипертонией I-II степени, 70 больных с метаболическим синдромом и 80 – практически здоровых лиц.

Диагноз гипертонической болезни (ГБ) устанавливался по результатам офисного измерения АД в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004г.). Включение в группу больных с МС проводили, следуя рекомендациям экспертов Национального комитета США по холестерину (NCEP, Adult Treatment Panel III, 2001).

Контрольная группа здоровых добровольцев состояла из 80 человек в возрасте от 18 до 63 лет ( $37,6 \pm 1,5$ ), из них 33 мужчины и 47 женщин с нормальными цифрами АД (САД –  $123,5 \pm 7,8$  мм рт.ст., ДАД –  $78,9 \pm 5,3$  мм рт.ст.), ЧСС –  $70,1 \pm 8,2$  в мин, индексом массы тела (ИМТ) –  $25,9 \pm 3,3$  кг/м.<sup>2</sup>

Поскольку известно, что существует прямая зависимость между возрастом и ригидностью артерий (Asmar R., 1995; Mitchell G.F., 2004), контрольная группа была разделена на 4 возрастные подгруппы: 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-63 года. При сравнении этих подгрупп отмечено, что они практически равнозначны по численности, процентному соотношению мужчин и женщин; не различались по ИМТ и уровню АД.

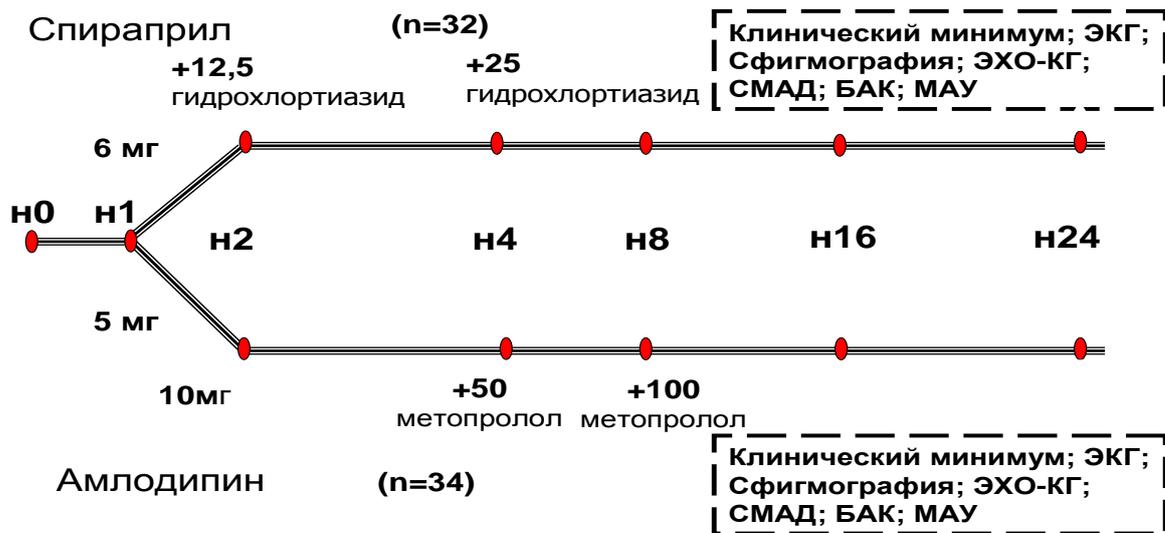
Обследовано 48 больных АГ 1-2 степени, из них 25 мужчин и 23 женщины в возрасте от 30 до 64 лет ( $48,8 \pm 9,9$  лет) с ИМТ  $28 \pm 3,8$  кг/м.<sup>2</sup>, окружность талии (ОТ) –  $95,7 \pm 4,8$  см, объёмом бёдер (ОБ) -  $111 \pm 10,3$  см, ОТ/ОБ – 0,8. Уровень САД составил 148 (142;155) мм рт.ст., ДАД –  $95,5 \pm 8,7$  мм рт.ст, ЧСС – 68 (61,5; 76,5) в мин. АГ I степени выявлена у 23 человек (48,3%), АГ II степени – у 25 (51,7%). Длительность заболевания от 1 года до 30 лет ( $9,4 \pm 9,9$  лет).

В исследование включено 70 пациентов с МС от 30 до 70 лет ( $53,3 \pm 8,3$  лет); из них 21 мужчина и 49 женщин с ИМТ  $32,7 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ –  $105,4 \pm 9,8$  см, ОБ –  $117 \pm 10,6$  см, ОТ/ОБ – 0,9. Уровень АД в этой группе составил  $156,4 \pm 12,5$  мм рт.ст./ $97,6 \pm 8,0$  мм рт.ст., ЧСС –  $71,9 \pm 10,2$  в мин. АГ I степени выявлена у 23 человек (32,8%), АГ II степени – у 47 (67,2%). Продолжительность АГ колебалась от 1 года до 32 лет ( $9,1 \pm 7,5$  лет).

Из включённых в исследование больных МС было сформировано 3 подгруппы в зависимости от степени нарушений углеводного обмена. В первую подгруппу (МС 1) вошли пациенты без установленных нарушений углеводного обмена, во 2-ю (МС 2) – больные с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и /или нарушенной гликемией натощак (НГН), в 3-ю (МС 3) – лица с сахарным диабетом 2 типа. По возрасту, полу, антропометрическим параметрам, уровню офисных значений САД, ДАД и ЧСС эти подгруппы достоверно не различались между собой.

Из 70 пациентов, включённых в группу МС, 66 в дальнейшем получали медикаментозное лечение. Критериями включения были: возраст от 30 до 70 лет,  $140 < \text{САД} < 180$  и/или  $90 < \text{ДАД} < 110$  мм.рт.ст., подписанное информированное согласие, наличие 3 и более признаков МС по классификации NCEP Adult Treatment Panel III (2001 г.). Критерии исключения: симптоматические АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 мес., нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек, инсулинзависимый диабет. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом.

В соответствии с характером терапии пациенты были разделены случайным образом на 2 группы: 1-ой группе (32 человека) был назначен спираприл, 2-ой (34 человека) – амлодипин. Обследование и лечение проводили согласно схеме протокола, представленного на рисунке 1, в течение 24 недель до достижения целевых значений АД: ДАД < 90 мм рт.ст. и САД < 140 мм рт.ст. (у больных сахарным диабетом ДАД < 80 мм рт.ст. и САД < 130 мм рт.ст.).



**Рисунок 1 - Протокол исследования**

Проводилось стандартное клиническое обследование; биохимический анализ крови, включавший определение липидов и электролитов. Лицам, у которых содержание глюкозы цельной капиллярной крови натощак составляло  $>6,1$  ммоль/л и которым СД не был диагностирован ранее, проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с использованием носимого монитора (модель МнСДП-2) с осциллометрическим методом регистрации АД («Пётр Телегин», Россия). Определяли: 1) усреднённые показатели САД, ДАД, ЧСС в различные периоды суток; 2) среднесуточное пульсовое АД (ПАД); 3) среднее АД (АД<sub>ср</sub>); 4) степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ); 5) индекс времени гипертензии САД и ДАД (ИВ); 6) показатели variability САД, ДАД (ВАР САД и ВАР ДАД) и динамики утреннего подъёма САД и ДАД (ВУП САД, ДАД и СУП САД, ДАД).

Состояние сосудистой стенки оценивали плече-лодыжечным методом объёмной сфигмографии с помощью прибора VaSera-1000 («Fucuda Denshi», Япония) по следующим показателям: 1) R/L-PWV – скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям преимущественно эластического типа справа

и слева; 2) B-PWV – СРПВ по артериям преимущественно мышечного типа; 3) PWV аорты – СРПВ в аорте; 3)  $CAVI_1/L-CAVI_1$  – сердечно-лодыжечному сосудистому индексу справа и слева. Это новый показатель, отражающий истинную жёсткость сосудистой стенки. Он позволяет исключить влияние уровня АД на артериальную ригидность.  $CAVI$  вычисляется путём регистрации пульсовых волн в двух точках и измерением систолического и диастолического АД ( $P_s, P_d$ ):  $CAVI = 1/k^2(\ln \times P_s / P_d) PWV^2$ . 4) R-AI -индексу прироста (аугментации), характеризующему величину отражённой волны. Он вычислялся по формуле:  $R-AI = P_1/P_2$ , где  $P_1$  - давление на пике ударной волны и  $P_2$  - давление на пике отраженной волны. 5) биологическому возрасту пациента, который определялся по графику с учетом полученных значений R/L-PWV, а также фактического возраста обследуемого, введенного в меню, и стандартного статистического отклонения PWV. Все перечисленные показатели вычислялись автоматически.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «Aloka 4000Plus». Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux и N. Reicher (Schiller N., 1991) и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Критерием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) считали величину ИММЛЖ более 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и более 110 г/м<sup>2</sup> для женщин (ВНОК, 2004). Объёмные показатели для расчёта фракции выброса (ФВ) определяли по методике L.Teicholtz. Оценку нарушения диастолической функции ЛЖ проводили согласно рекомендациям Nishimura R.F (1997).

Микроальбуминурию (МАУ) определяли с помощью тест-полосок «Mikral-test». За норму принимали концентрацию альбумина в моче менее 20 мг/л в ночной порции мочи (Wolf G., Rits E., 2003).

**Статистическая обработка результатов исследования.** При обработке результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ . Если распределение носило ассиметричный характер, то значения представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей, а для

проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных групп и критерий Манна-Уитни для несвязанных групп. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Воспроизводимость оценивали с помощью критерия Вилкоксона, коэффициента корреляции Спирмена, а также в соответствии с рекомендациями Bland и Altman (Bland J.M., Altman D.G., 1986). В качестве порогового уровня статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для оценки воспроизводимости показателей, получаемых методом объёмной сфигмографии, обследования с 3-х месячным интервалом были проведены одним врачом у 16 больных АГ 1 ст., не получавших систематической антигипертензивной терапии, и у 15 здоровых лиц последовательно двумя специалистами. При проверке нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между результатами двух измерений выявлено, что значение  $p$  для всех показателей составило  $> 0,05$ . Низкая разность абсолютных значений, определяемая по методу Bland и Altman, свидетельствует об отсутствии систематического расхождения между двумя измерениями. Хорошую согласованность результатов подтверждает небольшое по сравнению с самими значениями стандартное отклонение разности, выявленное во всех случаях, а также высокий коэффициент корреляции Спирмена - R от 0,64 до 0,97 для контрольной группы и R от 0,58 до 0,85 для пациентов с АГ. Это свидетельствовало о высокой точности и воспроизводимости, данных получаемых методом объёмной сфигмографии.

Чтобы определить диагностическую ценность показателей объёмной сфигмографии для выявления таких состояний, как АГ и МС были исследованы: диагностическая специфичность (ДС), диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая эффективность (ДЭ), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что все показатели, характеризующие ригидность артерий, обладают высокой ДС (от 85% - до 100%) как для диагностики АГ, так и МС. ДЧ метода объёмной сфигмографии выше для выявления МС (в среднем 62,3%), чем АГ (в среднем 46%). Самая низкая ДЧ была выявлена у индекса R-AI - 12,8% для выявления АГ и 20% для МС. Методика объёмной сфигмографии продемонстрировала высокую ПЦПР: она составила от 90 до 100% для всех характеристик сосудистой жёсткости при АГ и МС. ПЦОР оказалась несколько ниже: в группах она составила от 42 до 57% и была самой низкой у показателей PWV в аорте (29,4% для АГ, 23,1% для МС) и индекса R-AI (30,5% для АГ, 9,6% для МС). ДЭ в обеих исследуемых группах находилась на достаточно высоком уровне для всех показателей.

Для определения границ нормы показатели, характеризующие сосудистую ригидность, были измерены у 80 нормотензивных добровольцев. Анализ по 4 возрастным подгруппам представлен в таблице 1.

**Таблица 1 - Показатели объёмной сфигмографии у здоровых лиц**

Показатели	Возрастные подгруппы				
	18-29 лет (n=21)	30-39 лет (n=20)	40-49 лет (n=20)	50-63 лет (n=19)	p
PWV аорты, м/с	5,5±0,7	5,9±0,6	7,1±1,3	8,6±2,9	1-4,2-4
R-PWV, м/с	9,9±0,9	10,9±0,9	11,5±0,9	12,1±1,0	1-2,3,4; 2-4
L-PWV, м/с	9,9±0,9	11,0±0,8	11,5±0,9	12,0±1,1	1-2,3,4; 2-4
B-PWV, м/с	5,4±0,5	6,2±0,8	6,8±0,7	6,7±1,2	1-2,3,4
CAVI <sub>1</sub>	6,7±0,5	7,2±0,7	7,3±0,3	7,2 (7,1;7,3)	1-2,3,4
L-CAVI <sub>1</sub>	6,7±0,5	7,2(6,6;7,4)	7,4±0,4	7,2 (7,1;7,3)	1-2,3,4
R-AI	0,8±0,1	0,85±0,1	0,9±0,2	0,9±0,1	1-3,4

**Примечания:** Данные представлены в виде  $M \pm SD$  при нормальном распределении и в виде Me (Медиана) Q25% ; Q75% при ассиметричном. Подгруппы с уровнем значимости различий  $p < 0,05$  обозначены (-).

Установлено, что с возрастом происходило прогрессивное увеличение СРПВ в аорте и в артериях преимущественно эластического типа (R/L-PWV). СРПВ по артериям преимущественно мышечного типа (B-PWV) и индекс аугментации (R-AI) нарастали до 50 лет, без последующей достоверной динамики до 63 лет.

Возможно, отчасти это объясняется тем, что разница в возрастных изменениях артерий эластического и мышечного типа приводит к снижению центрально-периферического градиента жёсткости, что в свою очередь способствует более дистальному смещению отражающих участков артериального дерева и, как следствие, вызывает замедление дальнейшего возрастного нарастания амплитуды отражённой волны. Выявленное отсутствие увеличения индекса CAVI, характеризующего истинную жёсткость, свидетельствует о том, что имеющиеся изменения структуры артерий у здоровых лиц этого возраста не прогрессируют. Сохраняющееся же постепенное повышение центрального аортального давления способствует дальнейшему ускорению распространения пульсовой волны в артериях эластического типа.

Анализ корреляционных взаимосвязей показал, что в группе здоровых лиц, у пациентов с АГ и МС практически все показатели, определяемые методом объёмной сфигмографии ассоциировались с возрастом ( $R$  от 0,49 до 0,7;  $p < 0,0001$ ). В группе здоровых добровольцев, её отдельных возрастных подгруппах, а также у больных АГ были установлены достоверные взаимосвязи большинства исследуемых параметров как с САД ( $R$  от 0,45 до 0,95;  $p < 0,05$ ), так и с ДАД ( $R$  от 0,46 до 0,78;  $p < 0,05$ ).

Из других статистически значимых корреляций в контрольной группе можно отметить взаимосвязь некоторых данных объёмной сфигмографии с ИМТ ( $R$  от 0,25 до 0,4;  $p < 0,05$ ) и ЧСС ( $R$  от 0,44 до 0,57;  $p < 0,05$ ), а у пациентов с АГ и МС – большинства значений с длительностью течения гипертонии ( $R$  от 0,37 до 0,55;  $p < 0,05$ ), поскольку высокое АД ускоряет и усугубляет альтерацию артерий. В группе МС была выявлена корреляция ПАД по данным СМАД с R/L-PWV ( $R = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) и B-PWV ( $R = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ показателей артериальной ригидности больных АГ и МС со здоровыми лицами проводился в одинаковых возрастных группах. За нижнюю и верхнюю границы нормы принимались, соответственно, 5 и 95 процентиля распределения показателей контрольной группы (Реброва О.Ю., 2003). Результаты свидетельствуют, что как у пациентов с АГ, так и у больных с МС показатели PWV и CAVI были существенно выше, чем у нормотензивных субъектов ( $p < 0,0001$ ). Исключение составил R-AI, который продемонстрировал значимые различия между группой контроля и пациентами с МС ( $p < 0,05$ ), но не между группой АГ и здоровыми лицами.

По результатам нашего исследования СРПВ в аорте, R-PWV, L-PWV, а также R-AI у пациентов с МС значимо превышали таковые у больных с АГ (таблица 2).

**Таблица 2 - Основные показатели, характеризующие жёсткость сосудов, АД и ЧСС в группах АГ и МС**

Показатель	АГ (n=35)	МС (n=64)	p
Возраст, лет	50,0 (44;56)	52 (48;58)	0,22
САД, мм рт. ст.	147 (142;156)	155(148;160)	0,01
ДАД, мм рт. ст.	96 (91;100)	95 (92;100)	0,62
ЧСС, уд в мин.	68 (61;77)	71,5 (64;82)	0,32
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (24,8;29,3)	31,9 (29,2;36,6)	0,001
PWV в аорте, м/с	8,0 (6,8;9,4)	9,3 (7,6;11,3)	0,04
R-PWV, м/с	12,9 (11,9;13,9)	14,3 (13,2;15,9)	0,002
L-PWV, м/с	12,9 (12,1;14)	14,4 (12,9;15,7)	0,002
B-PWV, м/с	7,3 (6,6;8,4)	7,9 (6,8;9,1)	0,12
CAVI <sub>1</sub>	8,0 (7,7;8,7)	8,5 (7,7;9,6)	0,21
L- CAVI <sub>1</sub>	8 (7,7;8,9)	8,5 (7,7;9,8)	0,11
R-AI	0,93 (0,72;1,2)	1,04 (0,93;1,2)	0,02

**Примечания:** представлены значения Me (медианы), в скобках указаны Q 25% и Q 75% нижние и верхние квартили распределения.

Более высокие показатели жёсткости аорты и артерий преимущественно эластического типа, выявленные в настоящем исследовании у больных с МС, могут быть связаны с опосредованным влиянием инсулинорезистентности (ИР) на сосудистую стенку как за счёт повышения АД, так и вследствие усиления пролиферации, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, уменьшения

содержания эластических волокон в сосудистой стенке, ускорения процесса атеросклероза (Чазова И.Е., 2004; Дедов И.И, 2006).

Выявлено отсутствие различий изучаемых показателей в выделенных 3-х подгруппах больных МС с различной степенью нарушения углеводного обмена – СД 2 типа, НТГ и нормальным уровнем глюкозы (таблица 3).

**Таблица 3 - Сравнительная характеристика податливости артерий в подгруппах метаболического синдрома**

Показатели	Подгруппы метаболического синдрома			
	МС 1 (n=29)	МС 2 (n=18)	МС 3 (n=23)	P
PWV, м/с	10,04±3,9	10,2±2,7	9,5±2,1	нд
R-PWV, м/с	14,56±2,4	14,5±1,7	14,9±1,9	нд
L-PWV, м/с	14,4±2,2	14,5±1,7	15,3±2,4	нд
B-PWV, м/с	8,3(6,8;8,8)	7,9±1,3	8,2±1,5	нд
CAVI <sub>1</sub>	8,6±1,6	8,2(7,7;9)	9,1±1,6	нд
L-CAVI <sub>1</sub>	8,5±1,4	8,4±1,1	9,2±1,8	нд
R-AI	1,09±0,3	0,9(0,83;1,04)	1,01(0,9;1,15)	нд

**Примечания:** МС1 МС2, МС3 - соответственно без нарушений углеводного обмена, с НТГ, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Представленные результаты дают веские основания предполагать, что отсутствие нарушений углеводного обмена сопровождается, тем не менее, ИР при наличии других компонентов МС. На это указывают однотипные и в равной мере выраженные повреждения артерий у пациентов с СД 2 типа, с НТГ и нормальным уровнем глюкозы плазмы крови.

В настоящем исследовании была отмечена высокая антигипертензивная эффективность как спираприла, так и амлодипина. Нормализацию АД по офисным данным на фоне монотерапии наблюдали у 54,2% пациентов, получавших спираприл, и у 51,6% - амлодипин. Комбинированная терапия в ранее указанных сочетаниях обеспечивала стабилизацию офисных САД и ДАД на целевых уровнях в обеих группах.

По данным СМАД САД<sub>24</sub> часа достоверно снижалось у больных, получавших спираприл и амлодипин, соответственно, на 7,6% и 10,9% ( $p < 0,0001$ ), и ДАД<sub>24</sub> часа – на 8,2% ( $p < 0,05$ ) и 7,7% ( $p < 0,0001$ ). Наблюдалась тенденция к большему снижению средних дневных значений САД и ДАД у пациентов, получавших

амлодипин – на 12,5% и 9,4% ( $p < 0,0001$ ), чем на фоне лечения спираприлом – на 6,4% и 6,9% ( $p < 0,001$ ). В ночные часы отмечали более выраженную, хотя в обоих случаях и достоверную, динамику САД и ДАД в группе спираприла (11%; и 9,6%), чем в группе амлодипина (9,1% и 6,7%).

У пациентов, получавших амлодипин, значительно уменьшался ИВ САД и ДАД за день на 57,9% и 56,6% ( $p < 0,0001$ ) и за ночь – на 51,1% и 48,8% ( $p < 0,005$ ). В группе спираприла также наблюдали уменьшение ИВ САД и ДАД, соответственно, за день на 29,8% ( $p < 0,0001$ ) и 26,7% ( $p < 0,001$ ) и за ночь на 49,6% и 44,8%. Таким образом, несколько более выраженное антигипертензивное действие за сутки и в дневные часы отмечали при приёме амлодипина, а в ночные – на фоне лечения спираприлом. Различия, однако, не достигали уровня статистической значимости.

Оба препарата улучшали суточный профиль АД. Среди больных, в течение 24 недель получавших спираприл, значительно увеличилось число «дипперов» по САД - с 25% до 62,5% и по ДАД с 45,8% до 70,8%, что сопровождалось, соответственно, уменьшением числа «нон-дипперов» и «найт-пикеров». При длительной терапии амлодипином число «дипперов» по САД возросло с 38,7% до 61,3% и по ДАД - с 45,2% до 67,7%.

В группе амлодипина достоверно снижалось ВУП САД ( $p < 0,005$ ). В группе спираприла наблюдали значительное снижение СУП ДАД ( $p < 0,05$ ), а при лечении амлодипином – СУП САД ( $p < 0,05$ ). Амлодипин достоверно снижал ВАР САД и ДАД во все временные интервалы ( $p < 0,0001$ ), тогда как спираприл не изменял эти параметры.

Повышение ПАД при контрольном обследовании отмечали в обеих группах МС. На фоне лечения этот показатель достоверно снизился как у больных, получавших спираприл - с  $59,2 \pm 9,8$  мм рт.ст. до  $54,2 \pm 8,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) так и в группе, лечившейся амлодипином с  $59,6 \pm 8,2$  до  $50,5 \pm 7,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ).

В группе спираприла ЧСС по данным 24-недельного СМАД достоверно не изменялась. У пациентов, получавших амлодипин, из-за комбинации с метопрололом почти у половины больных наблюдалось достоверное снижение ЧСС за сутки и в дневные часы с  $75,2 \pm 8,7$  до  $71,5 \pm 8,3$  в мин ( $p < 0,05$ ).

Результатом длительного применения спираприла и амлодипина явилось улучшение структурно-функциональных свойств артерий у пациентов с МС. На рисунке 2 и 3 видно, что оба препарата одинаково эффективно снижали СРПВ в аорте и В-PWV.

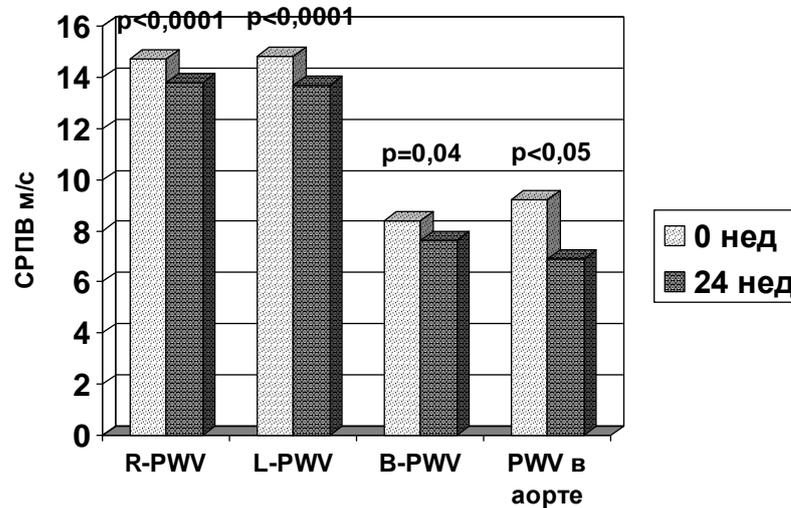


Рисунок 2 - Динамика показателей СРПВ на фоне 24 недельной терапии спираприлом

СРПВ в артериях преимущественно эластического типа при лечении амлодипином снижалась в большей степени (на 12,7%), чем в группе спираприла (на 6,7%). Однако различия между группами были статистически недостоверными.

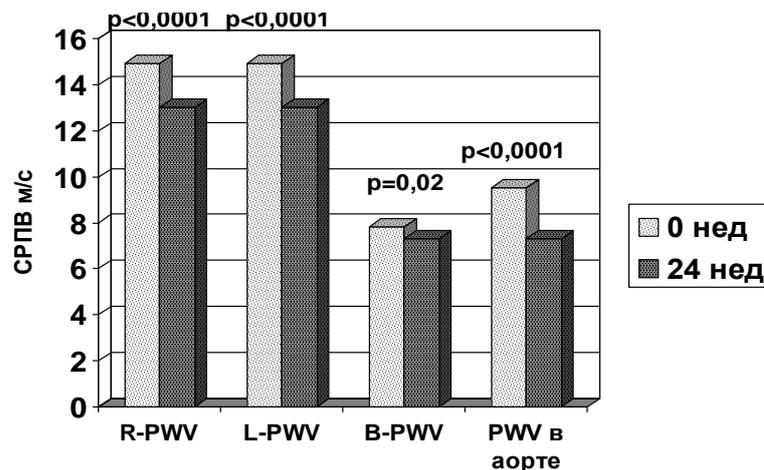


Рисунок 3 - Динамика показателей СРПВ на фоне 24-недельной терапии амлодипином

Спиреприл существенно уменьшал R-AI с  $1,17 \pm 0,2$  до  $1,01 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе амлодипина достоверных изменений не отмечено.

Впервые выявленная в настоящей работе положительная динамика индекса САVI, характеризующего истинную жёсткость артерий, не зависящую от уровня АД, как при лечении спираприлом, так и амлодипином, свидетельствует о позитивном влиянии этих препаратов на структурные свойства сосудистой стенки. До лечения значения индекса САVI в группе спираприла составили: САVI –  $9,3 \pm 1,7$ , L- САVI –  $9,2 \pm 1,6$ . Через 24 недели терапии САVI уменьшился на 6,7%, L- САVI – на 3,4%. Исходно САVI и L- САVI у пациентов, получавших амлодипин, составили -  $8,6 \pm 1,4$  и  $8,7 \pm 1,5$ . После лечения они снизились до  $7,5 \pm 1,0$  и  $7,5 \pm 0,9$  ( $p < 0,0001$ ).

До лечения у 76% больных МС наблюдался более высокий, чем паспортный биологический возраст. Длительная терапия спираприлом способствовала уменьшению его с  $60,8 \pm 9,7$  до  $55,2 \pm 9,1$  лет ( $p < 0,0001$ ), а амлодипином с  $59,9 \pm 12,3$  до  $52,5 \pm 12,4$  лет ( $p < 0,0001$ ).

Оба препарата вызывали регресс гипертрофии ЛЖ: отмечено достоверное снижение ММЛЖ на 12% ( $p < 0,05$ ) и ИММЛЖ на 13,3% ( $p < 0,005$ ) в группе спираприла; на 9,5% ( $p < 0,05$ ) и 10,1% ( $p < 0,05$ ) у пациентов, получавших амлодипин. Благоприятное действие спираприла и амлодипина на диастолическую функцию ЛЖ проявилось в достоверном увеличении  $V_e/V_a$  с  $0,83 \pm 0,13$  до  $1,26 \pm 0,3$  ( $p < 0,002$ ) и с 1,09 (0,87;1,21) до 1,17 (1,12;1,33) ( $p < 0,05$ ), соответственно.

До лечения у 22 большинства больных МС (75%) определялась МАУ. В процессе лечения спираприлом количество лиц с выявленной МАУ сократилось с 18 до 7 человек, амлодипином – с 22 до 10. Это свидетельствует о нефропротекторной активности препаратов в группе высокого риска.

## ВЫВОДЫ

1. Показатели скорости распространения пульсовой волны и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у нормотензивных субъектов и пациентов с АГ характеризуются высокой воспроизводимостью результатов. Методика объёмной сфигмографии обладает: диагностической специфичностью для выявления АГ и метаболического синдрома от 85% - до 100%; диагностической чувствительностью для диагностики метаболического синдрома - 62,3%, АГ - 46%; диагностической эффективностью - от 64 до 84% для всех характеристик сосудистой жёсткости при АГ и метаболическом синдроме.

2. В группах здоровых лиц большинство показателей сосудистой жёсткости коррелировало с возрастом, некоторые – с уровнем АД и индексом массы тела. У пациентов с АГ выявлена взаимосвязь с возрастом, уровнем АД и продолжительностью АГ, ЧСС; у больных метаболическим синдромом установлена корреляция показателей с возрастом и длительностью АГ.

3. Установлено, что у больных с АГ и метаболическим синдромом показатели скорости распространения пульсовой волны и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса были существенно выше, чем у нормотензивных субъектов, причём при метаболическом синдроме скорость распространения пульсовой волны в аорте, по артериям преимущественно эластического и мышечного типа, а также индекс аугментации были достоверно выше, чем у больных АГ. Выявлено отсутствие различий изучаемых показателей в подгруппах больных метаболическим синдромом с разной степенью нарушения углеводного обмена.

4. Анализ данных офисного АД и СМАД при лечении больных метаболическим синдромом спираприлом и амлодипином выявил сопоставимый гипотензивный эффект. По результатам СМАД наблюдалось снижение АД и ИВ во все временные интервалы. Длительное применение этих препаратов нормализовало суточный профиль АД, уменьшив количество нон-дипперов и найт-пикеров; снижало скорость утреннего подъёма АД.

5. Спиреприл и амлодипин в равной степени снижали скорость распространения пульсовой волны в аорте, по артериям преимущественно эластического и мышечного типа, позитивно влияли на истинную артериальную жёсткость. Спиреприл уменьшал индекс аугментации. Кардиопротекторное действие проявлялось в достоверном снижении индекса массы миокарда левого желудочка, а нефропротекторное – в уменьшении микроальбуминурии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Так как повышение жёсткости артерий у больных АГ и метаболическим синдромом ассоциируется с ростом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и является маркёром изменений сосудистой стенки как органа-мишени, рекомендуется включение исследования жёсткости артерий методом объёмной сфигмографии в комплекс диагностических исследований у этих пациентов для ранней диагностики сосудистого ремоделирования.

2. Показатели, определяемые методом объёмной сфигмографии, могут быть рекомендованы для оценки эффективности медикаментозного лечения у больных МС.

3. Рекомендуется применение спираприла или амлодипина для коррекции сосудистого ремоделирования у пациентов с метаболическим синдромом .

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительная оценка скорости распространения пульсовой волны и индекса САVI у больных с метаболическим синдромом / Олейников В.Э., Матросова И.Б., Герасимова А.С., Томашевская Ю.А // Материалы I конференции «Качественное использование лекарств и фармнадзор», Казань, 2005. – с.179-180

2. Влияние ингибитора АПФ квадроприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии / Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Герасимова А.С. // Российский кардиологический журнал.- 2006. - №3. - с. 36-41

3. Клиническая эффективность и вазопротекторное действие спираприла при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии 1 и 2 степени / Матросова И.Б., Олейников В.Э., Герасимова А.С., Томашевская Ю.А.// Сборник научных трудов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2006.- с.235

4. Матросова И.Б. Клиническая эффективность и вазопротекторное действие амлодипина при метаболическом синдроме / Матросова И.Б., Герасимова А.С., Олейников В.Э. // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома», Москва, 2006.- с.235

5. Герасимова А.С. Органопротекторное действие спираприла у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Герасимова А.С., Матросова И.Б., Олейников В.Э. // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома», Москва, 2006.- с.35

6. Герасимова А.С. Органопротекторное действие квадроприла у больных с метаболическим синдромом и гипертонической болезнью / Герасимова А.С., Томашевская Ю.А., Матросова И.Б. // Материалы XV научных чтений памяти

академика Н.Н.Бурденко «Актуальные вопросы современной клинической медицины», Пенза, 2006.- с.70-71

7. Матросова И.Б. Оценка воспроизводимости скорости распространения пульсовой волны и индекса САVI у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Матросова И.Б., Герасимова А.С., Олейников В.Э. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Артериальная гипертония: разнообразие клинических форм, сосудистые осложнения», Иваново, 2006, - с.53

8. Оценка скорости распространения пульсовой волны и индекса САVI у больных с артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом / Олейников В.Э., Матросова И.Б., Герасимова А.С., Томашевская Ю.А. // Сборник научных трудов Российского Национального конгресса кардиологов, Москва, 2006. – с.266

9. Сравнительная оценка скорости распространения пульсовой волны и индекса САVI у больных с метаболическим синдромом / Олейников В.Э., Матросова И.Б., Герасимова А.С., Томашевская Ю.А. // Материалы конференции «Качественное использование лекарств и фармнадзор», Казань, 2005. – с.179-180

10. Влияние амлодипина на уровень артериального давления и органы-мишени у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом / Олейников В.Э., Герасимова А.С., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А.// Материалы Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования», Пенза, 2007.- с. 186-188

11. Матросова И.Б. Влияние 24-недельного лечения амлодипином на артериальную ригидность у больных метаболическим синдромом / Матросова И.Б., Олейников В.Э.// Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертонии», Казань, 2007. – с.32

12. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента спираприла и антагониста кальция амлодипина у пациентов с метаболическим синдромом / Олейников В.Э., Герасимова А.С., Матросова И.Б., Гришаева Е.Е. //

Сборник научных трудов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2007. - с.172

13. Олейников В.Э. Сравнительная оценка клинической эффективности и влияния на жёсткость артерий спираприла и амлодипина при метаболическом синдроме / Олейников В.Э., Матросова И.Б., Герасимова А.С. // Сборник научных трудов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2007. - с.417-418

14. Сравнительная оценка вазопротекторного действия спираприла и амлодипина при метаболическом синдроме и артериальной 1 и 2 степени / Олейников В.Э., Матросова И.Б., Герасимова А.С., Томашевская Ю.А. // Материалы межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования», Пенза, 2007.- с.192-194

15. Сравнительная оценка эффективности и органопротекторного действия спираприла у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Олейников В.Э., Томашевская Ю.А., Матросова И.Б., Герасимова А.С., Буданова В.А., Кулюцин А.В.// Известия высших учебных заведений. Поволжский регион.- 2007. - №1.- с.96-108

16. Эффективность и органопротекторное действие спираприла у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Олейников В.Э., Герасимова А.С., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А. // Российский кардиологический журнал.- 2007. №4.- с.37-44