

На правах рукописи

Попова Екатерина Андреевна

**КОРРЕКЦИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО НЕИНФЕКЦИОННОГО
ВОСПАЛЕНИЯ КАК МЕХАНИЗМ АНГИОПРОТЕКЦИИ У
ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2020

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

Научный руководитель:

Недогода Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра

Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.08 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 «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 208.008.08
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Метаболический синдром (МС) является одной из дискуссионных междисциплинарных проблем современной медицины (Рудой А.С., Черныш О.В., 2016). В его основе лежат ожирение и инсулинорезистентность (ИР), которые приводят к развитию сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), занимающих лидирующие позиции по уровню смертности во всем мире. Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, консолидирующих компоненты МС и ассоциированных с ним заболеваний, является системное воспаление (Беспалова И.Д. и др., 2013). Следует отметить, что воспалительный процесс, развивающийся на фоне МС, не полностью вписывается в классическое определение острого или хронического воспаления, поэтому его часто называют «низкоинтенсивным неинфекционным воспалением» или «мета-воспалением», то есть метаболически индуцированным (Sharma P., 2011). Многочисленные экспериментальные и клинические исследования (Беспалова И.Д. и др., 2013; Fernández-Bergés D. et al., 2014) показали прямую связь уровня маркеров воспаления с ожирением, ИР, артериальным давлением и дислипидемией. Последние данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины могут быть включены в клинические критерии МС, так как играют важную роль в его патогенезе (Marsland A.L. et al., 2010). Кроме того, существуют убедительные доказательства, что воспаление тесно связано с сосудистой эластичностью, а маркеры воспаления могут быть дополнительным полезным инструментом при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Boos C.J., Lip G.Y.H., 2005; Duprez D.A. et al., 2005; Mozos I. et al., 2017).

На сегодняшний день наиболее изученным и стандартизированным воспалительным биомаркером, доказавшим свою связь с сердечно-сосудистыми событиями, является высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ). Еще в 1996 году данные исследования MRFIT показали, что воспаление является дополнительным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В частности, у пациентов, имевших наиболее высокий уровень вЧСРБ, риск смерти от ИБС был выше в 3 раза (MRFIT Research Group et al., 1996). Впоследствии, большое количество крупных проспективных исследований (Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H., 1998; Ridker P.M. et al., 2003; Ballantyne C.M. et al., 2005; Downs J.R. et al., 1998; Koenig W. et al., 2008; Ridker P.M., 2003) подтвердили гипотезу, что даже незначительное повышение показателей вЧСРБ в пределах, которые ранее рассматривались как нормальные, способствует увеличению сердечно-сосудистого риска (ССР), в том числе у лиц без предшествующего ССЗ в анамнезе. Это послужило

причиной для создания новой шкалы модифицированной оценки развития ИБС Reynolds Risk Score, в которой наряду с ранее известными факторами риска развития ССЗ, было предложено добавить вчСРБ в качестве клинического критерия (Ridker P.M. et al., 2007). В 2003 году АНА и CDC выпустили рекомендации по измерению вчСРБ в клинической практике. Они предположили, что наиболее информативно измерять вчСРБ у лиц с умеренным риском (10-20%) по Framingham Risk Score для выявления повышенного абсолютного риска развития ССЗ, а обнаружение уровня вчСРБ в диапазоне от 3 до 10 мг/л может позволить интенсифицировать медикаментозную терапию для дальнейшего снижения ССР (Pearson T.A. et al., 2003). Ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, по-видимому, связано с влиянием СРБ на развитие воспаления в сосудистой стенке и нарушением функции эндотелия. Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь уровня вчСРБ с артериальной жесткостью (Mahmud A., Feely J., 2005; Nagano M. et al., 2005). В частности, было показано, что СРБ индуцирует развитие сосудистого фиброза, способствует пролиферации гладкомышечных клеток и развитию эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, приводит к увеличению артериальной жесткости, являющейся интегральным показателем риска развития ССЗ (Носков С.М. и др., 2013; Заирова А.Р. и др., 2018).

Таким образом, комбинированная оценка параметров артериальной жесткости и воспалительного статуса может помочь в выявлении пациентов с высоким ССР, а дальнейшее изучение влияния СРБ на основные параметры метаболизма открывает перспективы в разработке новых стратегий профилактики и лечения пациентов с МС.

Цель исследования:

Оценить выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и его влияние на сосудистую эластичность у лиц с метаболическим синдромом и разработать наиболее эффективные способы его коррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения МС у пациентов с низкоинтенсивным системным воспалением, оценив цитокиновый статус, эндотелиальную функцию, антропометрические и биохимические показатели.
2. Проанализировать взаимосвязь между неинфекционным воспалением и основными параметрами сосудистой жесткости.
3. Оценить влияние немедикаментозной (коррекция образа жизни, расчет суточного калоража, ведение дневника питания и физической активности) и медикаментозной (розувастатин, азилсартана медоксомил, эмпаглифлозин) терапии,

используемой для коррекции различных компонентов МС, на маркеры низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и сосудистую эластичность.

4. Идентифицировать наиболее значимые маркеры воспаления, влияющие на сосудистую эластичность у лиц с МС.

Научная новизна

Новизна данного исследования заключается в проведении сравнительной оценки различных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии метаболического синдрома, с целью изучения их влияния на маркеры низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и сосудистую эластичность.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Проведенное исследование показало ассоциацию уровня воспалительных цитокинов с показателями сосудистой жесткости (скоростью распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке (кфСРПВ), центральным пульсовым давлением (цПД) и индексом аугментации (ИА), а также ожирением (ИМТ и ОТ), инсулинорезистентностью (НОМА IR), АГ (САД) и дислипидемией (ОХ и ТГ).

2. Доказана необходимость измерения уровней вчСРБ у пациентов с МС для выявления абсолютного риска развития ССЗ.

3. Установлено, что исследуемые препараты (азилсартана медоксомил, эмпаглифлозин, розувастатин) обладают дополнительным плеiotропным эффектом по снижению вчСРБ у пациентов с МС.

4. Лекарственная терапия показала большую ангиопротективную эффективность в сравнении с немедикаментозным лечением.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены и используются на практике в учреждениях здравоохранения города Волгограда, являющихся клиническими базами кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ: ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3», ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1». Результаты диссертационного исследования используются в процессе обучения студентов и курсантов на кафедре внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выраженность низкоинтенсивного воспаления у пациентов с МС прямо коррелировала со степенью снижения сосудистой эластичности, максимальная корреляция обнаружена между показателями вчСРБ и кфСРПВ.

2. У пациентов с МС и СД наблюдались более высокие значения вчСРБ, ИМТ, ОТ, ТГ, кфСРПВ и ИА, а также более низкие значения ЛПВП чем у пациентов с МС без СД.

3. Модификация образа жизни не показала достоверного снижения уровней воспалительных маркеров и улучшения эластических свойств артериальной стенки.

4. Все варианты медикаментозной терапии доказали ангиопротективный эффект, зависящий от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение кфСРПВ в группе вчСРБ ≥ 3 мг/л составило -15,2%, -18% и -12,3% на терапии азилсартаном, розувастатином и эмпаглифлозином, соответственно; в группе вчСРБ <3 мг/л снижение составило -11,7%, -7,1% и -7,2%, соответственно; для цПД снижение составило -24,6%, -5,2% и -7,8% в группе вчСРБ ≥ 3 мг/л, и -20,1%, -3,5% и -7,2% в группе вчСРБ <3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

5. Все варианты медикаментозной терапии показали противовоспалительный эффект, степень которого зависела от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение вчСРБ в группе вчСРБ ≥ 3 мг/л составило -15,7%, -33,3% и -25,8% в группе азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно; в группе вчСРБ <3 мг/л снижение составило -8,4%, -22,8% и -13,2%, соответственно. Для ИЛ-6 снижение составило -16,9%, -18,9% и -14,2% в группе вчСРБ ≥ 3 мг/л, и -14%, -8,1% и -12,6% в группе вчСРБ <3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

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.

Материалы диссертации были представлены в виде доклада на Междисциплинарной школе эндокринологов «Современные подходы сахароснижающей терапии: новые препараты для лечения СД 2 типа» (Волгоград, 2020), а также в виде публикации тезиса на Конгрессе европейского общества кардиологов ESC CONGRESS 2020 (Амстердам, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 8 представлены статьями в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования

материалов диссертационных исследований, 6 работ размещены в изданиях, включенных в международную реферативную базу данных Скопус (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из части первой – обзора литературы и части второй – данных собственных исследований, включающей 8 глав: материалы и методы исследования (глава 2), клиническая характеристика пациентов (глава 3), главы 4-9, содержащие результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста, содержит 58 таблиц, 26 рисунков. Библиографический указатель состоит из 382 источников, из них 14 представлено источниками отечественных и 368 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование были включены 196 человек (96 женщин и 100 мужчин; средний возраст $53,9 \pm 6,9$ лет), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 г. было выявлено наличие МС и значения вчСРБ, соответствовавшие критериям низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (1-5 мг/л). В дальнейшем эти пациенты были разделены на 2 группы сравнения в зависимости от уровня вчСРБ:

1. 103 пациента (52,6%) с уровнем вчСРБ 1-2,9 мг/л;
2. 93 пациента (47,4%) с уровнем вчСРБ 3-5 мг/л

Дополнительно в исследование были включены 26 практически здоровых добровольцев (16 мужчин и 10 женщин; средний возраст $45,8 \pm 3,1$ лет) без МС и уровнем вчСРБ <1 мг/л в качестве группы контроля. Исследование было открытым проспективным сравнительным контролируемым - терапия оригинальными препаратами розувастатина, эмпаглифлозина, азилсартана медоксомила и коррекция образа жизни оценивалась в двух параллельных группах у пациентов с различной выраженностью низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и МС.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании;
2. Возраст старше 18 лет;
3. Наличие верифицированного диагноза метаболического синдрома (IDF 2005 г.);
4. Уровень вчСРБ, соответствующий критериям низкоинтенсивного

неинфекционного воспаления (0,5-5 мг/л);

5. Пациенты с АГ (в рамках метаболического синдрома) 1-2 степени, не достигшие целевых АД на предшествующей терапии оригинальными БРА (лозартаном 100 мг/сут, или валсартаном 160-320 мг/сут, или телмисартаном 80 мг/сут.) не менее 6 месяцев до момента включения в исследование;

6. Пациенты с СД 2 типа (в рамках метаболического синдрома) на монотерапии метформином (не менее 6 месяцев до момента включения в исследование) при отсутствии снижения HbA1c $\geq 0,5\%$ от исходного или недостижении целевых цифр HbA1c, но не более 9%;

7. Пациенты с дислипидемией (в рамках метаболического синдрома) и нецелевыми показателями ЛПНП > 2 ммоль/л;

8. Пациенты, получающие стабильную гипотензивную и/или гиполипидемическую и/или гипогликемическую терапию (не менее 6 месяцев до момента включения в исследование), не нуждающиеся в ее коррекции.

Дизайн исследования изображен на рисунке 1.

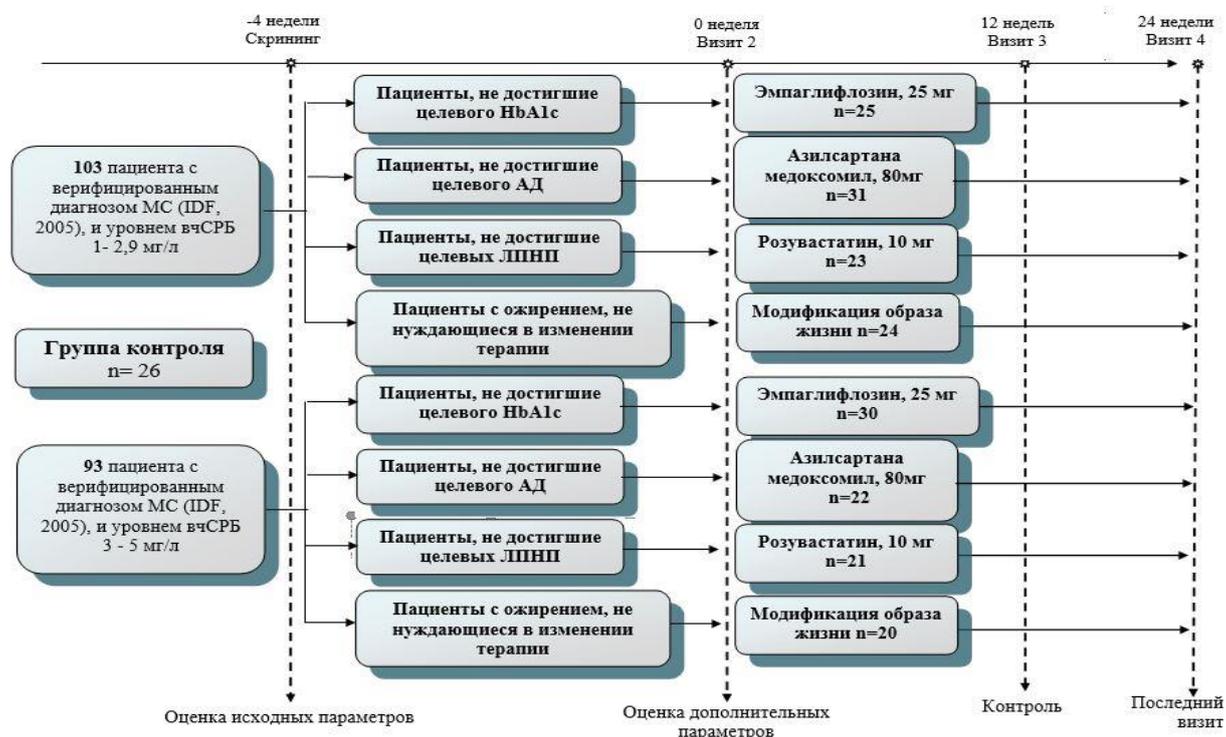


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Пациенты принимали участие в исследовании при условии соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения согласно правилам GCP – Good clinical practice (Качественной Клинической практики). Все процедуры по

исследованию выполнялись после подписания пациентами информированного согласия.

На протяжении периода отбора пациентов в исследование проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни (включая информацию о перенесенных и хронических заболеваниях, оперативных вмешательствах, наследственный и аллергический анамнез), выяснялась текущая сопутствующая лекарственная терапия. В качестве показателей эффективности терапии оценивались следующие параметры: антропометрические показатели (вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс талия/бедро (ОТ/ОБ), индекс массы тела), показатели офисного АД и результаты суточного мониторирования АД (СМАД), параметры сосудистой жесткости (кфСРПВ, ИА, цСАД), липидный спектр (ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП), показатели углеводного обмена (ГПН, HbA1c), ИР (НОМА-IR), уровни провоспалительных маркеров (вчСРБ, ИЛ-6, ФНО- α). Расчет суммарного сердечно-сосудистого риска осуществлялся по шкале Reynolds Risk Score с помощью онлайн калькулятора <http://www.reynoldsriskscore.org/Default.aspx>

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин при межгрупповом сравнении, в зависимости от параметров распределения, применяли непарный t – критерий Стьюдента или U – критерий Манна-Уитни. Непрерывные количественные данные выражались в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – среднеквадратическое отклонение. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) – число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Для определения различий качественных переменных производился анализ таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вчСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
Возраст, лет	55,7±6,7	56,2±7,1	46,3±4,7
Пол (М/Ж)	49/54	46/47	16/10
Курение, кол-во/%	50/48,5	58/62,4	1,9
СД 2 типа, кол-во/%	36/35	44/47,3	-
АГ, кол-во/%	54/52,4	48/51,6	-
Дислипидемия, кол-во/%	34/33	39/41,9	-
САД сут, мм рт.ст.	135,9±14,4*#	141,5±16,1*#	126,4±4,4
кфСРПВ, м/с	10,8±1,7*#	11,3±2,0*#	7,3±0,7
цПД, мм рт.ст.	44,3±11,5*#	48,6±12,4*#	35,9±3
ОХ, ммоль/л	5,35±1,03*#	5,71±1,45*#	4,18±0,59
ТГ, ммоль/л	2,27±0,01*	2,88±1,37*	1,46±0,11
ТГ/ЛПВП	2,3±1,3*	3±1, 7*	0,71±0,28
вчСРБ, мг/л	2,0±0,5*#	4,4±0,6*#	0,5±0,3
СС риск по Reynolds, %	12,2	14,6	1,6
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверное отклонение от группы контроля #- p < 0,05, достоверные различия между группами сравнения</i>			

При сравнении результатов обследования групп пациентов с МС и низкоинтенсивным воспалением обращает на себя внимание то, что значения суточного САД, кфСРПВ, цПД, ОХ, ТГ, а также соотношение ТГ/ЛПВП были достоверно выше у пациентов в группе более высокого вчСРБ.

Важной задачей выполненного исследования было проведение анализа ассоциации между компонентами МС, выраженностью низкоинтенсивного воспаления и параметрами сосудистой эластичности.

По результатам анализа уровни вчСРБ были линейно связаны с ИМТ ($r=0,45$, $p < 0,05$), ОТ ($r=0,31$, $p < 0,05$), САД ($r=0,44$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,46$, $p < 0,05$), соотношением ТГ/ЛПВП ($r=0,51$, $p < 0,05$) и НОМА IR ($r=0,53$, $p < 0,05$) и отрицательная с ЛПВП ($r=-0,28$, $p < 0,05$) в группе высокого воспаления (вчСРБ > 3 мг/л); с НОМА IR ($r=0,41$, $p < 0,05$) и инсулином натощак ($r=0,35$, $p < 0,05$) в группе низкого воспаления (вчСРБ < 3 мг/л); кфСРПВ, но не с цСАД, цПД или ИА в обеих группах ($r=0,45$, $p < 0,05$). Кроме того, в нашем исследовании у пациентов с более выраженным воспалением чаще выявлялись такие факторы ССР, как курение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия, и, как следствие, регистрировался более высокий рассчитанный по шкале Reynolds Risk Score показатель ССР.

Ассоциация с компонентами МС других воспалительных маркеров (ИЛ-6 и ФНО- α) была статистически не значимой ($p > 0,05$). Исходя из этого можно заключить, что именно вчСРБ, как показатель низкоинтенсивного системного воспаления, ассоциирован с тяжестью МС и вносит больший вклад в его развитие.

Анализ групп пациентов с МС, имеющих сопутствующий СД 2 показал более высокие значения вчСРБ, ИМТ, ОТ, ТГ, кфСРПВ и ИА, а также более низкие значения ЛПВП чем у пациентов с МС без СД (Таблица 2).

Таблица 2 - Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с МС с и без СД

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
Возраст, лет	57,6 \pm 6,4	56 \pm 6,2
Пол (М/Ж)	46/34	49/67
Курение, кол-во/%	48/60	50/43,1
АГ, кол-во/%	45/56,2	57/49,1
Дислипидемия, кол-во/%	33/41,2	40/34,5
вчСРБ, мг/л	4,1 \pm 0,6*	3,2 \pm 0,9*
СС риск по Reynolds, %	16,3*	14,4*
ИМТ, кг/м ²	34,1 \pm 2 *	30,7 \pm 2,7*
ОТ, см	108,3 \pm 11,3 *	105,8 \pm 10,7*
ТГ, ммоль/л	2,85 \pm 0,81 *	1,61 \pm 0,26*
ЛПВП, ммоль/л	0,93 \pm 0,16 *	1,24 \pm 0,14*
кфСРПВ м/с	11,7 \pm 1,9 *	10,2 \pm 1,7*
ИА, %	33,2 \pm 7,4 *	26,2 \pm 6*
Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия между группами		

Таким образом, наши результаты подтверждают, что повышенный уровень вчСРБ, соответствующий критериям низкоинтенсивного воспаления, ассоциирован с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и гипертензией и является независимым предиктором увеличения сосудистой жесткости у пациентов с МС.

В числе основных задач нашего исследования было проведение анализа влияния немедикаментозной и лекарственной терапии на маркеры низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и его связь с параметрами сосудистой жесткости у пациентов с МС.

В проведенном нами исследовании, на фоне увеличения физической активности и соблюдения принципов рационального питания, не отмечалось достоверного снижения уровня вчСРБ и улучшения артериальной ригидности, однако

имелась статистически незначимая, но положительная динамика воспалительных маркеров в группе пациентов с вЧСРБ >3 мг/л (Таблица 3).

Таблица 3 - Динамика основных показателей антропометрии, воспаления и сосудистой эластичности на фоне коррекции образа жизни

Показатель	Группа 1 (вЧСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вЧСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
кфСРПВ, м/с	10,9±1,1	10,9±1,1	-0,3	11,5±1,1	11,4±1,1	-0,4
цСАД, мм рт. ст.	112±25,4	113,9±9,9	1,7	116,2±10,2	114,2±10,8	-1,7
цПД, мм рт. ст.	43,6±8,3	43,5±7,0	-0,2	46,1±10,6	45,9±11,2	-0,4
ИА, %	30,6±6,6	30,2±5,6	-1,4	29,9±6,3	29,7±6,1	-0,7
вЧСРБ, мг/л	1,9±0,5	1,9±0,5	-2,9#	4±0,6	3,8±0,6	-5,0#
ИЛ-6, пг/мл	9±1,9	9±1,8	-0,3#	7,9±1,9	7,4±1,8	-6,7#
ФНО-α, пг/мл	7,6±1,5	7,7±1,3	1,2#	7,3±1,7	7,2±1,2	-2#
СС риск по Reynolds,%	13,8	12,4	-10,2*	12,6	11,3	-10,6*
ИМТ, кг/м ²	31,5±2,8	30,6±2,2	-2,8*	32,1±1,8	31,1±2,2	-3*
Примечание: *- p <0,05 в сравнении с исходными значениями #- p <0,05 различие между группами						

Кроме того, модификация образа жизни привела к достоверному ($p < 0,05$) снижению веса и ССР по шкале Reynolds независимо от исходного уровня вЧСРБ.

В отличие от немедикаментозного вмешательства, лекарственная терапия продемонстрировала положительное влияние на все аспекты МС.

В нашем исследовании на фоне антигипертензивной терапии препаратом азилсартана медоксомил (Эдарби®) у пациентов с МС и низкоинтенсивным неинфекционным воспалением показана противовоспалительная и ангиопротективная эффективность данного препарата.

Клинически значимыми следует считать полученные в ходе проведенного исследования данные о достоверном ($p < 0,05$) снижении уровней вЧСРБ, ФНО- α и ИЛ-6 в обеих группах (Рисунок 2).

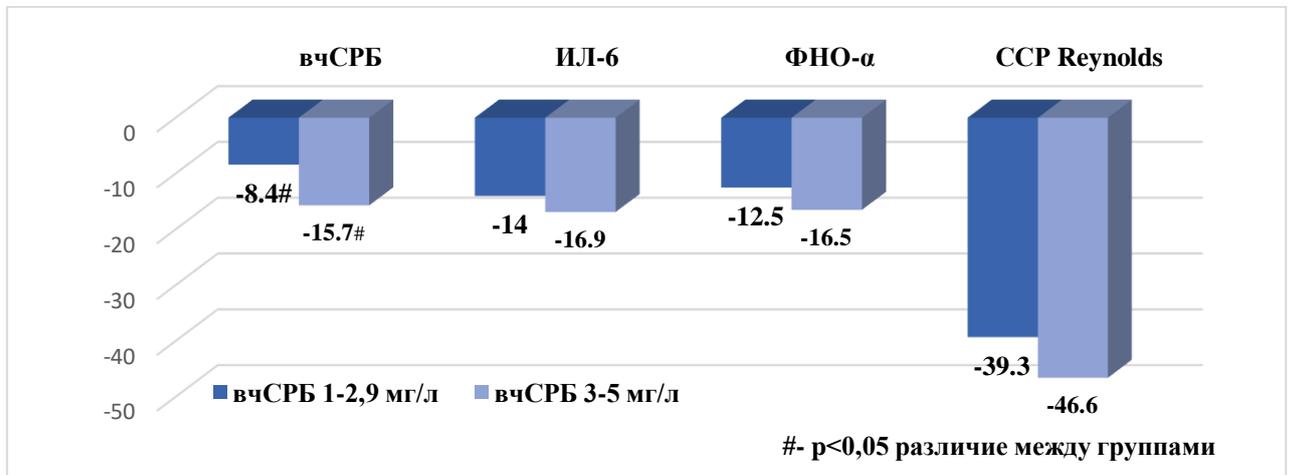


Рисунок 2 - Динамика показателей воспалительных маркеров и ССР на фоне терапии азилсартаном в сравниваемых группах пациентов, %.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе исходного высокого уровня воспаления снижение вЧСРБ было почти в 2 раза выше, чем в группе сравнения, что привело к более значимому снижению СС риска, рассчитанного по шкале Reynolds Risk Score у этих пациентов.

Параметры сосудистой эластичности также показали положительную динамику (Рисунок 3).

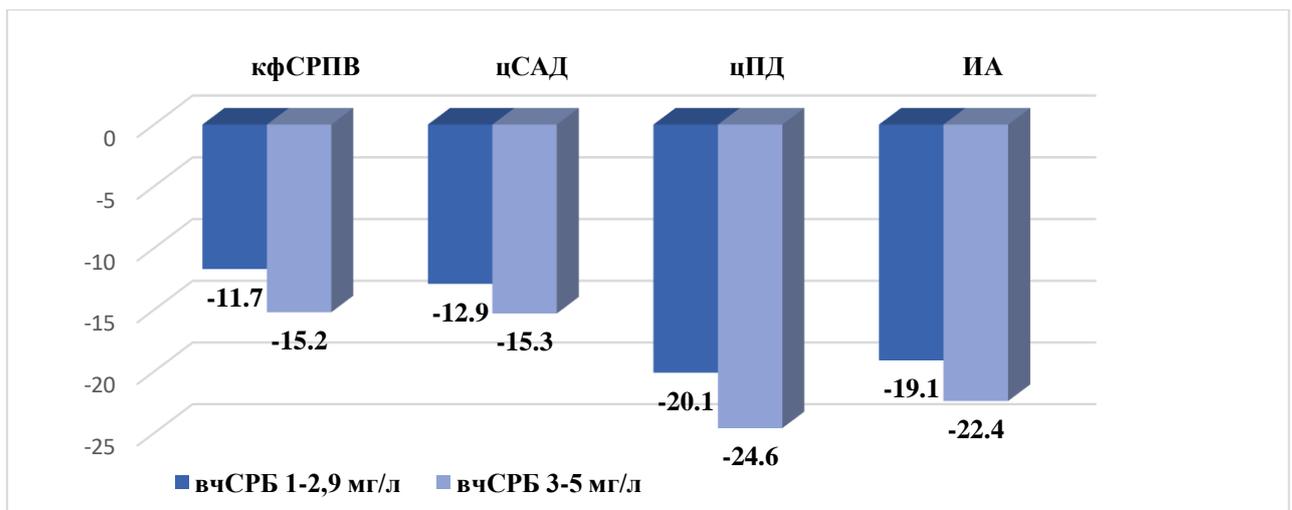


Рисунок 3 - Динамика показателей сосудистой эластичности на фоне терапии азилсартаном в сравниваемых группах пациентов, %.

Достоверное снижение ($p < 0,05$) кфСРПВ, цСАД, цПД и ИА наблюдалось в обеих группах на фоне проводимой терапии.

В нашем исследовании азилсартан медоксомил 80 мг в сутки эффективно снижал АД, согласно данным амбулаторного измерения и СМАД и показал дополнительную антигипертензивную эффективность на фоне перевода с других БРАП. Так, по обеим группам среднее снижение амбулаторного САД составило 17,9%, среднесуточного -18,6%, при этом амбулаторное ДАД снизилось на 14,1%, а среднесуточное на 22%. Следует отметить, что достоверных различий в группах сравнения, кроме показателей средне ночного САД и ДАД, не наблюдалось. Снижение показателей САД и ДАД ночью достоверно более значимым оказалось в группе выраженного воспаления (вчСРБ >3 мг/л). Доля пациентов, достигших целевых показателей АД $<130/85$ мм рт.ст. также оказалась выше в группе высокого воспаления - 86,4% против 83,9% пациентов в первой группе.

Препарат показал выраженное положительное влияние на показатели суточного АД и цСАД, что привело к стойкому снижению дневного и ночного АД и цПД. Проведенный нами корреляционный анализ выявил снижение кфСРПВ и показателей цСАД ($r=0,41$, $p < 0,05$), САД ($r=0,42$, $p < 0,05$) и вчСРБ ($r=0,26$, $p < 0,05$) у пациентов с высоким воспалением, при отсутствии таковой в группе сравнения.

Кроме того, на фоне терапии азилсартаном наблюдалось улучшение почечной функции: снижение уровня креатинина и увеличения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в обеих группах ($p < 0,05$), инсулинорезистентности (снижение индекса НОМА-IR на 11,5% в 1 группе (вчСРБ <3 мг/л) и на 13,5% во 2 (вчСРБ > 3 мг/л).

Таким образом, назначение азилсартана медоксомила пациентам с МС и АГ, не достигшим целевого АД на фоне терапии другими БРАП, наряду с выраженным антигипертензивным эффектом, обеспечивает снижение уровня провоспалительных цитокинов, способствует улучшению эластичности сосудов и снижению расчетного ССР, независимо от исходного уровня вчСРБ. Кроме того, данный препарат оказывает дополнительное положительное влияние на инсулинорезистентность и почечную функцию.

В проведенном диссертационном исследовании добавление эмпаглифлозина к терапии метформином у пациентов с МС и СД 2 типа, не достигших целевых показателей гликемии обеспечило улучшение состояния сосудистой стенки в обеих группах.

Так, наблюдалось снижение кфСРПВ с $11,8 \pm 1,7$ м/с до $10,9 \pm 1,5$ м/с, цПД с $32,3 \pm 8,5$ мм рт.ст. до $30 \pm 8,7$ мм рт.ст., ИА с $29,6 \pm 8,8$ мм рт.ст. до $28,3 \pm 8,3$ мм рт.ст.

в первой группе (вчСРБ <3мг/л) и кфСРПВ с $11,9 \pm 2$ м/с до $10,5 \pm 1,7$ м/с, цПД с $39,4 \pm 10,4$ мм рт.ст. до $36,3 \pm 11,9$ мм рт.ст., ИА с $32,8 \pm 8,2$ мм рт.ст. до $31,1 \pm 8$ мм рт.ст. с $11,9 \pm 2$ м/с до $10,5 \pm 1,7$ м/с во второй (вчСРБ > 3мг/л). При этом снижение цСАД оказалось не достоверным ($p > 0,05$) (Рисунок 4.).

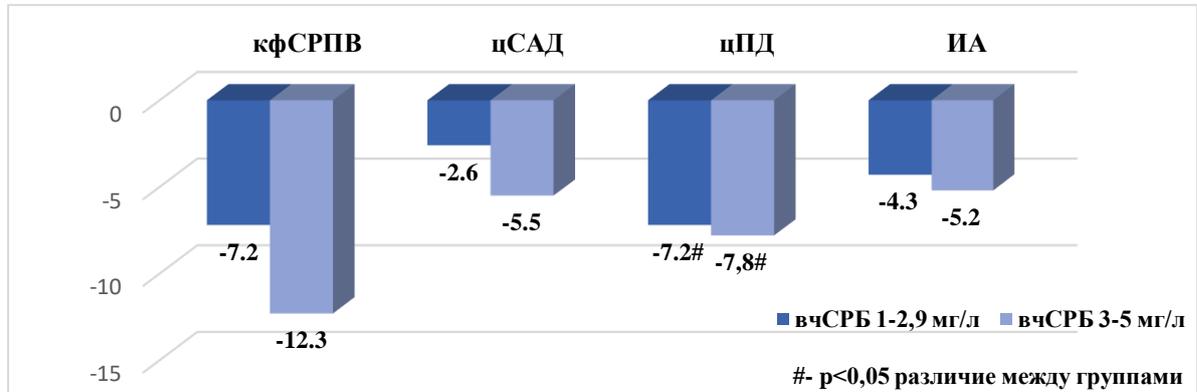


Рисунок 4. Динамика показателей сосудистой эластичности на фоне терапии эмпаглифлозином в сравниваемых группах пациентов, %.

Эмпаглифлозин-индуцированное снижение артериальной жесткости было ассоциировано с улучшением воспалительного статуса. В обеих группах наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение воспалительных цитокинов (Рисунок 5).

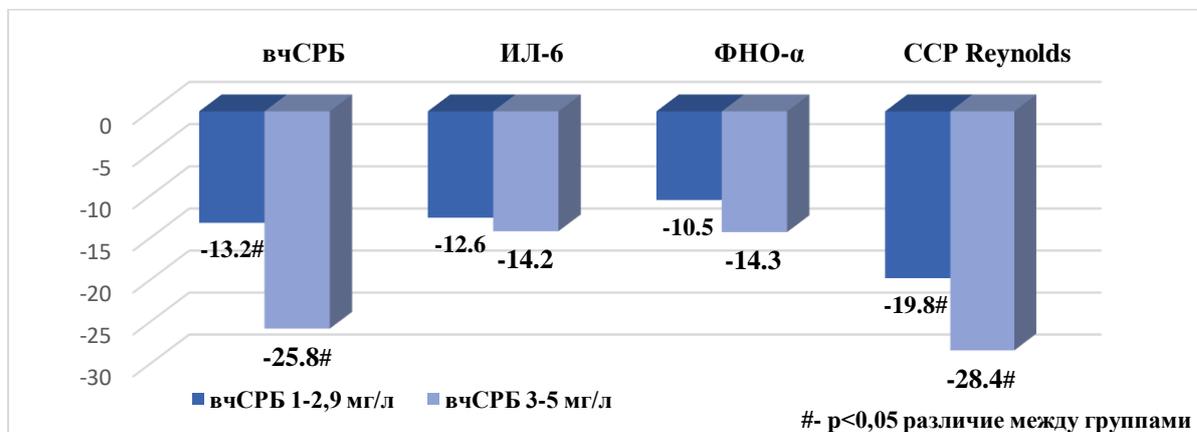


Рисунок 5 - Динамика воспалительных маркеров и ССР на фоне терапии эмпаглифлозином в сравниваемых группах пациентов, %.

Проведенный корреляционный анализ выявил связь между снижением вчСРБ и кфСРПВ ($r = 0,53$, $p < 0,05$), центрального пульсового давления ($r = 0,35$, $p < 0,05$), индексом аугментации ($r = 0,21$, $p < 0,05$) в первой группе и вчСРБ и кфСРПВ ($r = 0,42$, $p < 0,05$) во второй группе. Достоверное снижение уровня вчСРБ в группе высокого воспаления привело и к большему снижению расчетного ССР у данных пациентов (-19,8% в первой группе против 28,4% во второй).

Наряду с этим, добавление эмпаглифлозина приводило к значительному улучшению углеводного обмена. Статистически большее снижение гликемии натощак наблюдалось в группе пациентов с исходно высоким воспалением (-16,7% против -10,8%). При этом, целевых показателей HbA1c достигли 92% пациентов в первой группе и все 100% - во второй.

Кроме того, терапия эмпаглифлозином статистически значительно способствовала снижению всех антропометрических показателей (ИМТ (-8,4% против -10,3%, ОТ (-2,6% против -3,1%), ОБ (-1,7% против -1,1%), САД (-4,2% против -3,4%) и ДАД (-1,5% против -2,1%) в обеих группах пациентов, независимо от исходного уровня вЧСРБ.

Таким образом, добавление эмпаглифлозина пациентам с МС и СД 2 типа, находящимся на монотерапии метформином и не достигших целевого уровня HbA1c, демонстрирует противовоспалительный эффект, обеспечивает лучший гликемический контроль, снижает инсулинорезистентность и показатели антропометрии, что в свою очередь приводит к улучшению сосудистой эластичности и снижению расчетного ССР. При этом действие препарата в большей степени реализуется у пациентов с более выраженным воспалением.

В нашем исследовании терапия розувастатином (Крестор®) у пациентов с МС, имеющих низкоинтенсивное воспаление, приводила к снижению кфСРПВ (с $10,5 \pm 2,3$ до $9,7 \pm 1,6$ м/с в первой группе, и с $12,1 \pm 1,9$ до $9,9 \pm 2$ м/с во второй) ($p < 0,05$), а также цСАД и цПД (рисунок 6.). При этом улучшение кфСРПВ умеренно коррелировало со снижением ДАД ($r=0,38$ $p < 0,05$) и слабо с уровнем вЧСРБ ($r=0,19$, $p < 0,05$).

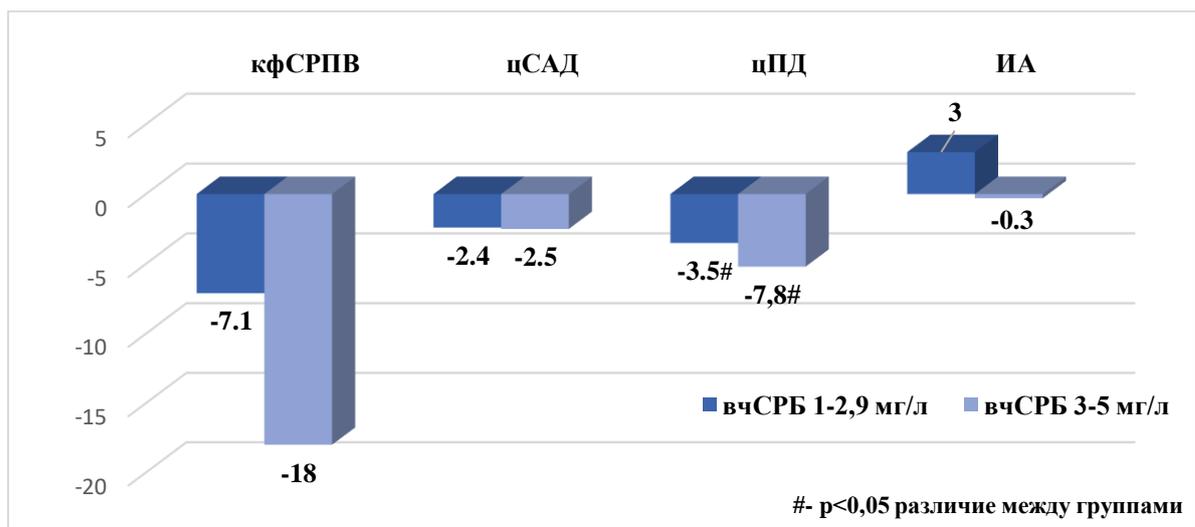


Рисунок 6 - Динамика показателей сосудистой эластичности на фоне терапии розувастатином в сравниваемых группах пациентов, %.

Несмотря на незначительное улучшение сосудистой эластичности, терапия статинами показала выраженный противовоспалительный эффект: достигнуто достоверное снижение вЧСРБ и ИЛ-6 ($p < 0,05$) более выраженное в группе высокого воспаления (вЧСРБ > 3 мг/л) (Рисунок 7).

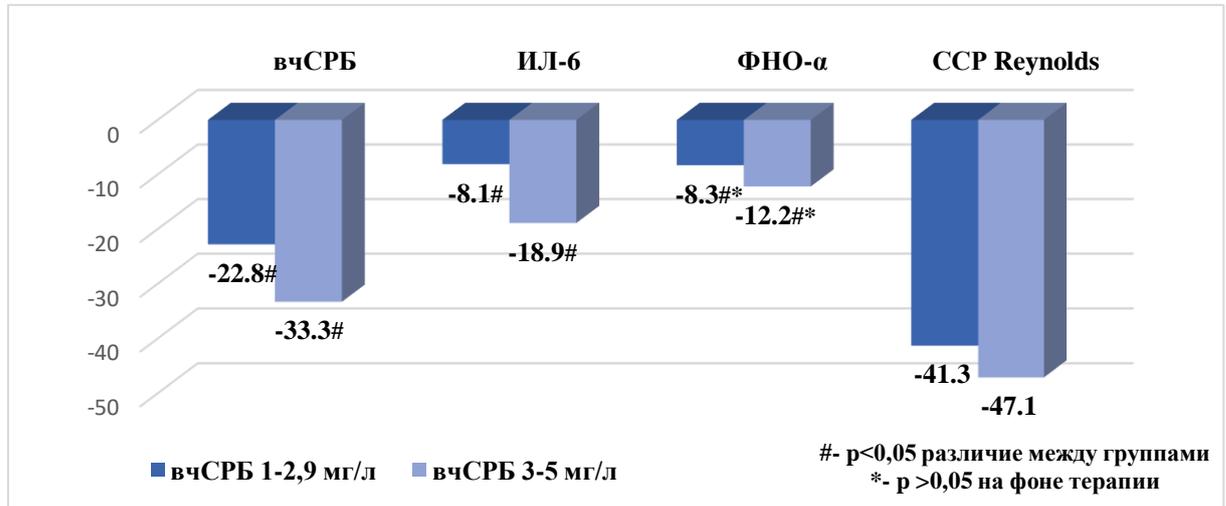


Рисунок 7 - Динамика воспалительных маркеров и ССР на фоне терапии розувастатином в сравниваемых группах пациентов, %.

Стоит отметить выраженное снижение ССР на фоне терапии розувастатином на 41,3% в группе вЧСРБ < 3 мг/л и на 47,1% в группе вЧСРБ > 3 мг/л.

Лечение розувастатином ожидаемо улучшало липидный профиль. На фоне терапии наблюдалось снижение уровня ЛПНП -42,8% и -49,7%, а также заметное снижение общего холестерина – 29,3% и 32,5%, триглицеридов -13,4% и 12,6% и увеличение холестерина ЛПВП +4,9% и +2,5% в первой и второй группах, соответственно. Что касается показателей АД, розувастатин в дозе 10 мг в сутки достоверно снижал ДАД в обеих группах (-5,6% против -9%), при этом снижение уровня САД (-4,1%) наблюдалось только во второй группе.

Таким образом, назначение розувастатина пациентам с МС и низкоинтенсивным неинфекционным воспалением было ассоциировано с улучшением сосудистой функции, снижением уровня провоспалительных цитокинов, улучшению показателей липидного обмена, незначительным снижением ДАД, что в целом привело к выраженному снижению расчетного ССР.

На основании проведенного исследования был сделан вывод, что низкоинтенсивное неинфекционное воспаление играет одну из ключевых ролей в формировании и развитии МС.

Все варианты медикаментозной терапии привели к снижению уровней вЧСРБ, при этом большее снижение наблюдалось в группах исходно высокого уровня вЧСРБ ($p < 0,05$). Также, все режимы терапии привели к снижению и других воспалительных

маркеров, за исключением уровня ФНО- α на терапии розувастатином, где снижение показателя не оказалось статистически значимым ($p > 0,05$) (Рисунок 8).

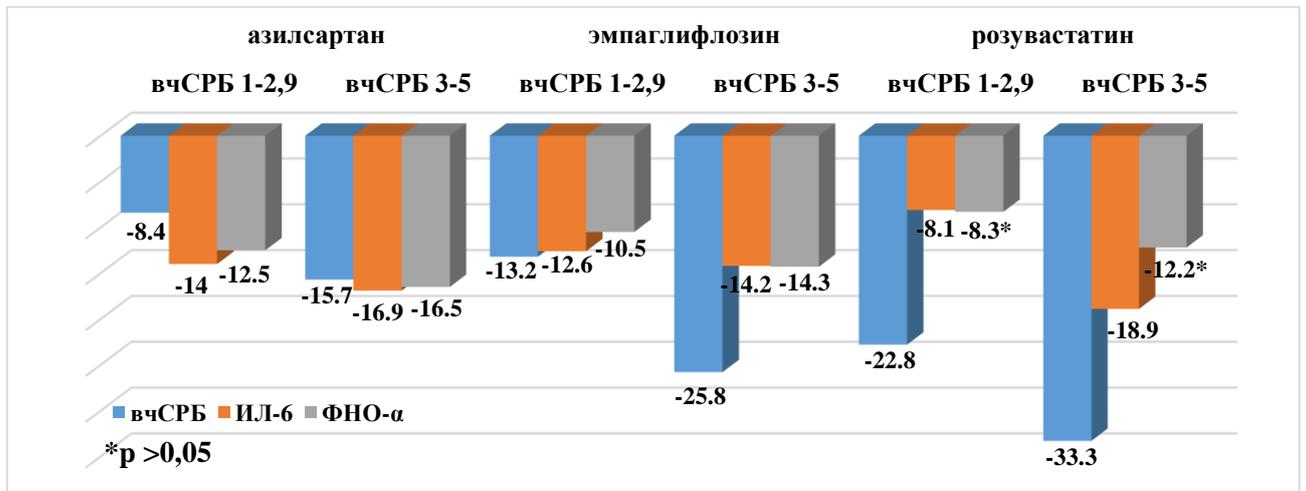


Рисунок 8 - Изменение воспалительных цитокинов на фоне различных схем медикаментозной терапии, %.

Все режимы лекарственной терапии в разной степени показали ангиопротективный эффект (Рисунок 9): продемонстрировано достоверное снижение кфСРПВ и цПД ($p < 0,05$). Терапия азилсартаном и розувастатином показала достоверное снижение цСАД, на терапии эмпаглифлозином снижение оказалось статистически незначимым. За исключением терапии розувастатином, остальные схемы терапии положительно повлияли на индекс аугментации.

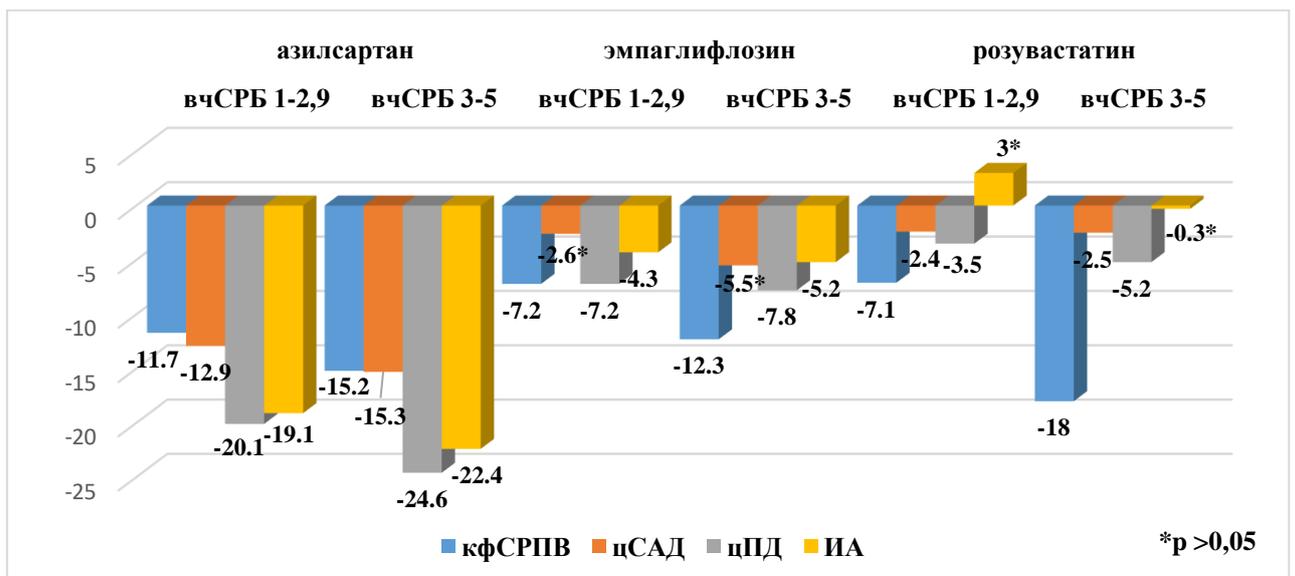


Рисунок 9 - Изменение показателей эластичности сосудов на фоне различных схем медикаментозной терапии, %.

Корреляционный анализ показал, что для всех вариантов медикаментозного лечения снижение уровней вчСРБ в разной степени было ассоциировано со снижением кфСРПВ, но не с другими показателями сосудистой эластичности.

Можно заключить, что медикаментозная коррекция приводила к снижению значений маркеров воспаления, что опосредовано влияло на состояние упруго-эластических свойств сосудов. При этом модификация образа жизни не показала такого эффекта, что, возможно, связано с недостаточной продолжительностью исследования.

Таким образом, нами была продемонстрирована высокая эффективность, хорошая переносимость и целесообразность применения азилсартана медоксомила, эмпаглифлозина и розувастатина в лечении больных МС, ассоциированным с низкоинтенсивным неинфекционным воспалением.

Выводы

1. Высокие значения вЧСРБ были ассоциированы с увеличением показателей ИМТ, ОТ, НОМА IR, САД, кфСРПВ, ОХ, ТГ.

2. Обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь уровня вЧСРБ с количеством и степенью выраженности компонентов МС.

3. Выраженность низкоинтенсивного воспаления у пациентов с МС прямо коррелировала со степенью снижения сосудистой эластичности, максимальная корреляция обнаружена между вЧСРБ и кфСРПВ.

4. Модификация образа жизни не привела к статистически значимому снижению воспалительных маркеров и улучшения эластических свойств артериальной стенки.

5. Несмотря на разные механизмы действия, все варианты медикаментозной терапии доказали ангиопротективный эффект, зависящий от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение кфСРПВ в группе вЧСРБ ≥ 3 мг/л составило -15,2%, -18% и -12,3% на терапии азилсартаном, розувастатином и эмпаглифлозином, соответственно; в группе вЧСРБ <3 мг/л снижение составило -11,7%, -7,1% и -7,2%, соответственно; для цПД снижение составило -24,6%, -5,2% и -7,8% в группе высокой выраженности низкоинтенсивного воспаления и -20,1%, -3,5% и -7,2% в группе вЧСРБ <3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

6. Все варианты медикаментозной терапии доказали противовоспалительный эффект, степень которого зависела от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение вЧСРБ в группе вЧСРБ ≥ 3 мг/л составило -15,7%, -33,3% и -25,8% в группе азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно; в группе вЧСРБ <3 мг/л снижение составило -8,4%, -22,8% и -13,2%, соответственно. Для ИЛ-6 снижение составило -16,9%, -18,9% и -14,2% в группе высокой выраженности низкоинтенсивного воспаления и -14%, -8,1% и -12,6% в группе вЧСРБ <3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

Практические рекомендации

1. Уровень вЧСРБ является не только независимым маркером сердечно-сосудистого риска и должен быть оценен у всех пациентов с метаболическим синдромом, в том числе для реклассификации сердечно-сосудистого риска, но позволяет предполагать повышение сосудистой жесткости.

2. У пациентов с МС без СД для подавления низкоинтенсивного неинфекционного воспаления целесообразно рекомендовать использование розувастатина и азилсартана медоксомила.

3. У больных с СД в составе МС наблюдается значительное повышение низкоинтенсивного воспаления в сочетании с выраженной потерей сосудистой эластичности, поэтому целесообразно использование препаратов с доказанной ангиопротективной и противовоспалительной активностью, в частности, розувастатина, эмпаглифлозина и азилсартана медоксомила.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Одним из перспективных направлений будущей медицины следует считать разработку специфических препаратов для коррекции низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, имеющих минимум побочных действий и обладающих дополнительными плейотропными эффектами для использования их у коморбидного пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна / С.В. Недогода, В.О. Смирнова, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, Е.А. Попова // **Артериальная гипертензия**. - 2017. - № 23 (2). - С. 150-159.

2. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, Е.А. Попова // **Кардиология**. - 2017. – Т. 57, № 3. - С. 31-38.

3. Blood pressure control and vascular protection with a fixed-dose combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in hypertensive patients / S. Nedogoda, V. Tsoma, E. Chumachok, A. Ledyeva, I. Barykina, V. Smirnova, V. Hripaeva, R. Palashkin, E. Popova // **Vessel Plus**. – 2018. – № 2 (11). – P. 37.

4. Влияние эмпаглифлозина на сосудистый возраст и ключевые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С.В. Недогода, Р.В. Палашкин, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, Е.В. Чумачек, В.О. Смирнова, Е.А. Попова // **Доктор.Ру**. - 2018. - № 8 (152). - С. 6-11.

5. Возможности дополнительной ангиопротекции и коррекция метаболических нарушений при лечении фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, А.С. Саласюк, В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, Е.А. Попова // **Российский кардиологический журнал**. - 2018. - № 4 (156). - С. 67-74.

6. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, В.В. Цома, А.С. Саласюк, В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, Е.А. Попова // **Российский кардиологический журнал**. - 2018. – № 4. - С. 49-55.

7. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, В.О. Смирнова, Е.А. Попова // *Лекарственный вестник*. - 2018. – Т. 12, № 2 (70). - С. 3-13.
8. Современный взгляд на гипотензивную терапию у больных с сахарным диабетом 2-го типа / С.В. Недогода, Е.А. Попова, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, В.О. Смирнова // *Лекарственный вестник*. - 2018. – Т. 12, № 2 (70). - С. 23-28.
9. 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 / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, В.В. Цома, А.С. Саласюк, В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, Е.А. Попова // **Системные гипертензии**. - 2018. – Т. 15, № 2. - С. 24-31.
10. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, В.О. Смирнова, Е.А. Попова // **Российский кардиологический журнал**. - 2019. – № 1. - С. 70-79.
11. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, Т.Н. Санина, В.О. Смирнова, Е.А. Попова // **Российский кардиологический журнал**. - 2020. - № 4. - С. 65-71.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БРАП – блокатор ренин-ангиотензиновой системы

вчСРБ- высокочувствительный С – реактивный белок

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИА – индекс аугментации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИМТ – индекс массы тела

ИР– инсулинорезистентность

кфСРПВ – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

ОБ - окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

цПД – центральное пульсовое давление

цСАД – центрально систолическое артериальное давление

НbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

Попова Екатерина Андреевна

**КОРРЕКЦИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО НЕИНФЕКЦИОННОГО
ВОСПАЛЕНИЯ КАК МЕХАНИЗМ АНГИОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

*Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Подписано в печать 2020.
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 ВолгГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.