

На правах рукописи

БОБРИКОВА Дарья Андреевна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тюмень – 2019

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **КЛЯШЕВ Сергей Михайлович**

Официальные оппоненты:

ИЗМОЖЕРОВА Надежда Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПОПОВА Марина Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Здоровый образ жизни и охрана здоровья» БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный педагогический университет»

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

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.101.04, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России по адресу: 625023 г. Тюмень, ул. Одесская, д.61, и на сайте университета www.tyumsmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.101.04

ТРОШИНА
Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Анкилозирующий спондилит (АС) занимает ведущее место среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний позвоночника. В последние годы появляются все больше работ, в которых изучается коморбидность АС с заболеваниями других органов и систем, в том числе с различными поражениями сердечно-сосудистой системы (ССС) [Гурьянова А.М., 2011; Кириченко Л.Л. 2016; Гайдукова И.З., 2015; Ребров А. П., 2017]. При этом результаты исследователей, изучающих различные сердечно-сосудистые заболевания при АС, бывают противоречивы. В ряде работ показано, что АС имеет прямые корреляции с такими патологиями, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ) [Mirjafari H., 2011; Bruges –Armas J., 2003]. Другие авторы, наоборот, указывают на низкую частоту выявления поражения ССС в рамках АС и, как правило, на поздней стадии болезни [Аксенова Т.А., 2016; Стрижаков Л.А., 2014; Ребров А.П., 2012; Sundström B., 2014].

Неоднозначные результаты клинических исследований объясняются различиями в обследованных выборках, дизайне исследования и уровнем диагностического поиска [Крутиков Е.С., 2014; Годзенко А.А. 2009; Ребров А. П., 2012]. Кроме того, сложный генез поражения ССС при АС может быть обусловлен воздействием не только традиционных проатерогенных факторов и системного воспаления, но и действием противовоспалительных лекарственных препаратов [Peters M.J., 2010; Bakland G., 2011].

Вышеуказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения поражения ССС у больных АС, особенно на фоне приема различных схем противовоспалительной терапии, а также проведения своевременной коррекции выявленных нарушений с применением современных лекарственных препаратов, что и определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования

Оценить структурно-функциональное состояние ССС у больных АС, находящихся на различных схемах противовоспалительной терапии, и эффективность антигипертензивной монотерапии периндоприлом или амлодипином у больных АС.

Задачи

1. Определить особенности суточного ритма артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных АС, находящихся на различных схемах противовоспалительной терапии.
2. Выявить структурные изменения сердца и нарушения внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографического исследования у больных АС, находящихся на различных схемах противовоспалительной терапии.
3. Установить взаимосвязи между выявленными структурно-функциональными изменениями ССС и основными клинико-лабораторными параметрами больных с АС.
4. Оценить эффективность антигипертензивной монотерапии периндоприлом или амлодипином у больных АС с выявленным повышением уровня АД.

Научная новизна

Впервые на основе комплексного исследования произведен углубленный сравнительный анализ особенностей ССС у больных АС с низкой и умеренной активностью по индексу BASDAI и длительностью заболевания не более 10 лет, находящихся на различных схемах противовоспалительной терапии. Установлено, что больные АС, получавшие терапию комбинацией диклофенака + инфликсимаба, по сравнению с больными, получавшими терапию диклофенаком или комбинацией диклофенака + сульфасалазина, характеризуются более оптимальным функциональным состоянием ССС, за счет лучшего суточного контроля уровня АД ($p < 0,05$), более выраженным снижением диастолического АД в ночное время ($p < 0,05$) и более стабильной внутрисердечной гемодинамикой ($p < 0,01$).

Выявлены более частые нарушения суточного профиля АД по данным СМАД по сравнению с офисными измерениями АД у больных АС, что подтверждает высокие операционные характеристики изучаемого метода.

Установлены корреляционные связи между различными структурно-функциональными показателями ССС и клинико-лабораторными параметрами больных АС, такими как уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови, индексом активности заболевания АС BASDAI, индексом энтезитов MASES, что дополнительно подтверждает наличие общих паттернов в патогенезе кардиоваскулярных и ревматологических заболеваний с формированием ко- и мультиморбидности у больных.

Доказана клиническая эффективность антигипертензивной монотерапии и периндоприлом и амлодипином у больных АС на фоне приема различных схем противовоспалительной терапии.

Впервые в ходе научного исследования определен приоритет назначения периндоприла в суточной дозе 5 мг у больных с АС периферической формы низкой активности с АГ 1 степени и наличием 0-2 факторов кардиоваскулярного риска и амлодипина в суточной дозе 10 мг у больных с АС низкой активности с АГ 2 степени и наличием более 2 факторов кардиоваскулярного риска.

Практическое значение исследования

По результатам проведенного исследования расширились представления о структурно-функциональных нарушениях ССС у больных АС.

По итогам одномоментного поперечного исследования получены результаты о высокой частоте встречаемости нарушений суточного профиля и степени АД у больных АС. Высокий процент выявленных скрытых нарушений уровня и суточного ритма АД (нормальные значения офисного АД) при АС доказывает значимость СМАД для практического здравоохранения как надежного, чувствительного и безопасного метода исследования.

Показана целесообразность проведения СМАД, несмотря на отсутствие повышения уровня офисного АД, у больных АС периферической формы с длительностью заболевания не более 10 лет, а также с низкой и умеренной активностью по индексу BASDAI, находящихся не менее 6 месяцев на противовоспалительной терапии комбинацией диклофенака + сульфасалазина, особенно при наличии субклинического повышения уровня СРБ в крови.

Больным АС в развернутой стадии с низкой и умеренной активностью и длительностью заболевания не более 10 лет с наличием АГ 1 и 2 степени рекомендовано в качестве антигипертензивной терапии назначение периндоприла 5 мг в сутки или

амлодипина – 10 мг в сутки. Кроме того, наличие периферической формы АС должно рассматриваться, как дополнительный фактор выбора, в качестве антигипертензивной терапии в пользу периндоприла, по сравнению с амлодипином.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Больные с АС в развернутой стадии с низкой и умеренной степенью активности и длительностью заболевания до 10 лет, находящиеся на различных схемах противовоспалительной терапии, характеризуются изменениями структурно-функционального состояния ССС по типу нарушения уровня и суточного ритма АД и/или изменений внутрисердечной гемодинамики, менее выраженными при постоянном приеме препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли–альфа.
2. Структурно-функциональные изменения ССС у больных АС в развернутой стадии с низкой и умеренной степенью активности и длительностью заболевания до 10 лет связаны с уровнем воспалительных маркеров, особенно с СРБ в крови.
3. Восьминедельная антигипертензивная монотерапия периндоприлом или амлодипином у больных АС в развернутой стадии с низкой и умеренной степенью активности, длительностью заболевания до 10 лет и наличием АГ 1 и 2 степени характеризуется сопоставимыми положительными эффектами на структурно-функциональные параметры ССС.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты применяются в практической работе ревматологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница №1» (625008; город Тюмень, ул. Юрия Семовских, строение 10) и в учебном процессе на кафедре терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (625023; город Тюмень, ул. Одеская, 54).

Апробация работы

Результаты диссертационной работы доложены на Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты медицины» (Уфа, 2014), на Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки» (Тюмень, 2015), на VIII терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2015), на X Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015), на III научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень, 2016), на заседании Проблемной научной комиссии «Терапевтические науки» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Тюмень, 2019).

Личный вклад автора в проведении исследования

Автор лично участвовала на всех этапах исследования: литературный обзор, отбор пациентов, составление протокола исследования, проведение клинического обследования и терапии пациентов, оценка результатов терапии, статистический

анализ полученных данных, формирование заключения, выводов и практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации: по результатам исследования имеется 18 опубликованных научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет рукопись, состоящую из введения, литературного обзора, характеристики материала и методик исследования, содержит главу собственных результатов, включает заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертационная работа предоставлена на 138 страницах компьютерного текста, включает 10 рисунков и 19 таблиц. Список используемой литературы содержит 120 отечественных и 104 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование было выполнено на базе ревматологического центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, строение 10).

В многоэтапном проспективном исследовании приняли участие 108 мужчин в возрасте от 20 до 50 лет с верифицированным диагнозом АС (Рисунок 1). *Критериями включения в исследования являлись:* верифицированный диагноз АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркским критериям (1984г.) и классификационным критериям ASAS (2009г.); длительность АС не более 10 лет; развернутая стадия АС; низкая и умеренная степень активности АС по Батскому индексу (BASDAI – Bath AS Disease Activity Index) с учетом федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АС (2013г.); мужской пол; возраст 20-50 лет; применение противовоспалительной терапии (диклофенак; диклофенак + сульфасалазин; диклофенак + инфликсимаб) в адекватных дозах, не менее последних 6 месяцев до начала исследования. Кроме того, применение указанных препаратов должно было сопровождаться выраженным положительным эффектом: регресс большинства клинических проявлений, снижение величины индекса BASDAI на 50% и более, индексов BASFI, BASMI на 20% и более, положительная динамика лабораторных показателей; подписанное информированное согласие на исследование и использование биологического материала в медицинских и научных целях. *Критериями исключения из исследования являлись:* высокая и очень высокая клиничко-лабораторная активность АС, оцененная по Батскому индексу и уровня СРБ в крови более 10,0 мг/л; длительность АС более 10 лет; возраст менее 20 и более 50 лет; женский пол; наличие осложнений (вторичный системный амилоидоз; аортальный порок сердца; нарушение ритма сердца; контрактура периферических суставов и др.) и внескелетных проявлений АС (увеит; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит); псориаз; IgA-нефропатия; нарушение проводимости сердца и аортит и др.); тяжелая сопутствующая соматическая патология, в том числе эндокринные заболевания, пороки сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез любой локализации, болезни печени и почек и др.; функциональные

нарушения АС III и IV класса (сохранено либо ограничено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность); отказ от подписания информированного согласия на исследование и использование биологического материала в медицинских и научных целях; высокие риски несоблюдения протокола исследования.

Всем пациентам на первом этапе (наблюдательное описательное поперечное исследование) проводилось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, реакция Вассермана, HLA-B27 антиген типирование, электрокардиография, фиброгастроуденоскопия, флюорография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография костей таза и тазобедренных суставов и отдельных отделов позвоночника), которое соответствовало федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АС, 2013г. и Российским национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, 2017г., а также исследование структурно-функциональных параметров ССС (эхокардиография, доплерэхокардиография, суточное амбулаторное мониторирование АД).

На втором этапе (экспериментальное продольное открытое исследование) обследуемые были рандомизированы (метод стратификационной рандомизации) на две группы для получения гипотензивного лечения оригинальными препаратами: ингибитором АПФ – периндоприла аргинин (Perindopril arginine, «ПРЕСТАРИУМ А», фирма Les Laboratoires Servier (Франция), далее – периндоприл) в дозе 5 мг в сутки и блокатор медленных кальциевых каналов -амлодипин (Amlodipine, "НОР-ВАКС", фирма PFIZER GmbH (Германия), далее – амлодипин) в дозе 10 мг в сутки.

Для оценки структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы проводили *офисное измерение АД* по стандартной методике, согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по измерению АД. *СМАД* выполнялось с использованием автоматизированного прибора системы «BPLab», Россия. Оценивали следующие показатели: средние значения уровней систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) во время бодрствования и сна: САДд, ДАДд и САДн, ДАДн, мм рт.ст., вариабельность (ВАР) АД. Определялись индексы времени гипертензии, степень ночного снижения (СНС) АД (%) и на основании этого показателя определялись варианты суточной кривой АД: нормальная- dipper; недостаточная – non-dipper; повышенная- over-dipper; повышение АД в ночные часы- night-peaker. Измеряли величину утреннего подъема АД (ВУП, мм рт.ст.) и скорость утреннего подъема (СУП, мм рт.ст./час) для САД и ДАД. *Эхокардиографическое исследование* проводилось на эхокардиографе «Phillips HD 11» (США) в М- и В- режимах. Допплерэхокардиография представлена в трех режимах: постоянно-волновом, импульсно-волновом и цветовом. Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике, рекомендованной европейским обществом кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, с измерением и расчетом следующих показателей: размер аорты, конечные диастолический и систолический диаметры левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖд), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) в диастолу, основные параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики: ударный объем ЛЖ, фракция выброса (по

Simpson), показатели диастолической функции ЛЖ (пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ – Vmax Peak E ЛЖ, пиковая скорость предсердного диастолического наполнения – Vmax Peak A, их соотношение – E/A, время замедления потока в фазу раннего наполнения – DT, время изоволюметрического расслабления – IVRT), нарушения локальной сократимости, структура и характер движения клапанов, относительная толщина стенок (ОТС); масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

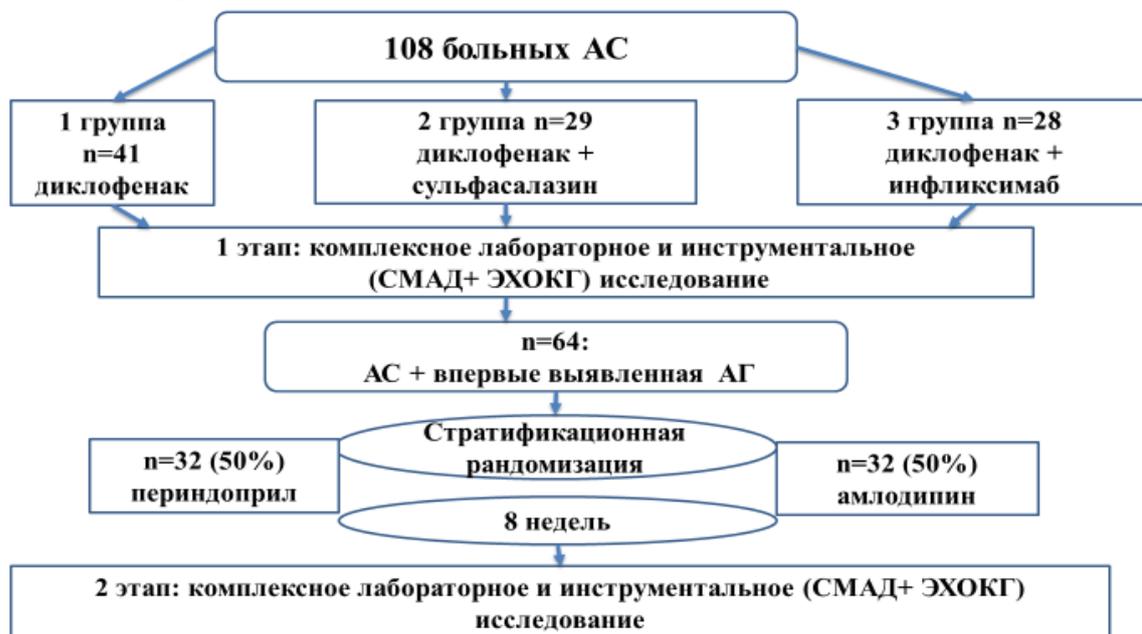


Рис. 1. Протокол исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «SPSS» for Windows (версия 15) с использованием методов вариационной статистики, характер распределения данных оценивали с использованием критериев Колмогорова – Смирнова. В связи с преимущественно нормальным распределением переменных все статистические расчеты проводились при использовании параметрических методов, результаты исследования были представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость по значениям показателей среди изучаемых групп оценивали по непарному двухвыборочному t-критерию Стьюдента. Статистическую значимость между выборочными долями исследовали по точному критерию Фишера. Статистическая значимость динамики показателей определялась при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых групп. Корреляционную взаимосвязь количественных признаков определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0,05$ и ниже ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали сопоставимость ($p > 0,05$) групп больных АС, находящихся на различных схемах противовоспалительной терапии, по основным анамнестическим и общепрофильным данным. Все пациенты были мужского пола, в развернутой стадии болезни. Средний стаж АС составил $6,1 \pm 2,9$ лет, при этом у 46 (42,8%) больных анамнез АС составлял менее 5 лет, у 62 (57,2%) исследуемых клиника АС наблюдалась более 5 лет. Периферический артрит встречался у 47 (43,5 %) больных, при этом олигоартрит у 30 (63,8 %) исследуемых,

полиартрит – 17 (36,2 %) больных АС. Низкая степень активности АС по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) регистрировалась у 48 (44,4 %) больных, умеренная степень активности – у 60 (55,6 %) больных. Обследование показало, что функциональный класс (ФК) I наблюдался у 53 (49,1 %) больных АС, ФК II – у 55 (50,9 %) исследуемых. Ассоциация АС с HLA-B27 антигеном наблюдалась у 88 (81,5 %) больных. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска в нашем исследовании проводилась по шкале SCORE. Средние значения индекса в когорте исследуемых составили 0,87%, что соответствует низкому риску. Внутригрупповые различия в значении индекса SCORE отсутствовали ($p>0,05$).

Результаты лабораторного исследования показали (Таблица 1), что в общем анализе крови статистически значимых различий в показателях между группами установлено не было ($p>0,05$). Среди биохимических констант обращает внимание статически значимо отличающийся уровень СРБ в крови у пациентов 3 группы ($p<0,05$), получавших комбинацию диклофенака + инфликсимаба. При этом необходимо отметить, что все группы исследуемых были сопоставимы по активности АС. Анализ липидного спектра крови показал отсутствие статистически значимых различий в уровнях общего холестерина (ОХ) и его фракций между 1 и 2 группами АС. В тоже время в 3 группе показано при относительно одинаковом уровне ОХ более высокие значения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($p<0,05$) и более низкие значения триглицеридов (ТАГ) ($p<0,05$). Необходимо отметить, что у исследуемых больных нарушений функции почек, по результатам расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, выявлено не было.

Во всех группах больных АС, находящихся на различных схемах противовоспалительной терапии, были выявлены традиционные факторы сердечно-сосудистого риска. Наиболее часто встречались отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у мужчин <55 лет и у женщин <65 лет) – 37 (34,3%) больных, курильщиками были 25 (23,2 %) пациентов, воздействию психоэмоциональных стрессов подвергались 19 (17,5 %) исследуемых, гиподинамия (опросник IPAQ) встречалась у 25 (23,2 %) больных, нарушения принципов рационального питания наблюдалось более чем у половины больных АС – 77,8% (84/108).

Таблица 1

Данные общего и биохимического анализов крови у больных АС, М±m

Показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=39)	3 группа (n=28)
СРБ, мг/л	5,7±2,1	6,1±2,4	3,2±1,3*
СОЭ, мм/час	8,2±1,3	8,7±0,7	7,9±1,6
ОХ, ммоль/л	4,69±0,52	4,66±0,59	4,62±0,41
ЛПВП, ммоль/л	0,7±0,32	0,8±0,22	1,25±0,1*
ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,42	2,4±0,40	2,3±0,75
ТАГ, ммоль/л	1,6±0,67	1,5±0,45	1,2±0,28*
ИА, ед	2,24±0,76	2,14±0,82	2,0±0,83
СКФ, мл/мин/1,73м ²	92,1 ± 1,9	91,6 ± 1,7	90,5 ± 2,0

Примечание: * – $p<0,05$, непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента в сравнении с 1 и 2 группой;

Гиперхолестеринемия выявлена у 19 (17,9 %) больных АС, дислипидемия отмечалась у 53 (49,2%) исследуемых. У 35,2% (38/108) было установлено абдоминальное ожирение. Избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²) отмечалась у 38 (35,7 %) больных.

Результаты измерения уровня АД на амбулаторном приеме представлены в Таблице 2. Во всех группах исследуемых имелись пациенты с превышающими общеизвестные референсные значения уровней АД, установленные для АГ, по результатам офисного измерения. В 1 группе – 14,6% (6/41) больных АС, во 2 группе – 20,5% (8/39), в 3 группе – 7,1% (2/28) исследуемых. При этом статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 2

**Данные амбулаторного мониторингирования офисного АД
у больных АС, $M\pm m$**

Показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=39)	3 группа (n=28)
САД, мм рт.ст.	130,0±16,7	130,7±14,4	123,0±8,8*
ДАД, мм рт.ст.	81,9±6,4	81,9±5,3	80,0±4,1

Примечание: * – $p<0,05$, непарный двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента в сравнении с 2 группой;

Распределение по степени АГ (Рисунок 2) показало наличие во всех группах исследуемых АГ 1 или 2 степени ($p>0,05$). Ни в одной из групп АГ 3 степени и изолированной систолической АГ зафиксировано не было. При этом необходимо отметить, что в критериях исключения из исследования отсутствовало повышение АД любых уровней.

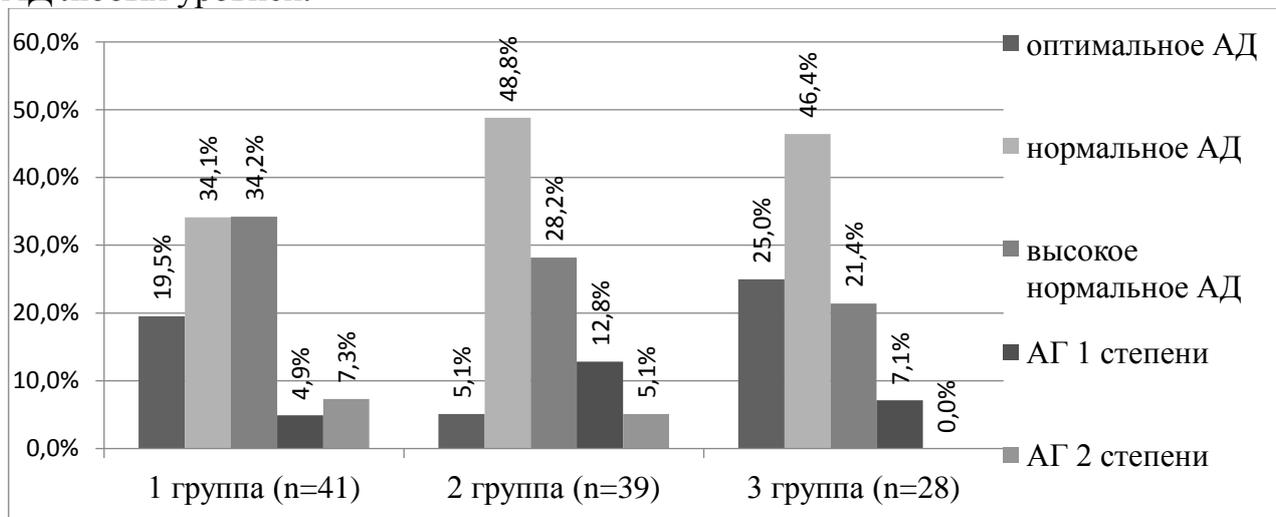


Рис. 2. Распределение уровней АД по данным офисного измерения у больных АС, %

Во всех группах, исследуемых повышение АД, определенное при офисном измерении, подтвердилось и по данным СМАД (Таблицы 3).

Данные длительности повышения АД в течение суток представлены в Таблице 4. Наибольший процент отклонений индекса времени отмечен при анализе ДАДн, при этом пациенты в 3 группе с нормальным офисным АД показали статически значимый более низкий процент времени с повышением ДАДн ($p<0,05$).

Интегральные показатели отношения уровней АД в дневной и ночной период представлены в Рисунках 3. Более выраженные отличия были установлены в отношении ДАД ($p<0,01$). Несмотря на отличающийся профиль типов суточного ритма между

1 и 2 группами (тенденция к повышению процента night-peaker, снижение процента dipper во 2 группе) статистически значимых различий установить не удалось.

Таблица 3

Данные амбулаторного СМАД у больных АС, М±m

Показатель	1 группа (n=41)		2 группа (n=39)		3 группа (n=28)	
	Офисное АД		Офисное АД		Офисное АД	
	АГ (n=6)	норма (n=35)	АГ (n=8)	норма (n=31)	АГ (n=2)	норма (n=26)
ср. САДд, мм рт.ст.	153±6,0	123±7,2*	141±9,1	124±6,6*	136±5,7	123±6,2*
ср. ДАДд, мм рт.ст.	92±5,2	83±6,4*	89±4,1	86±6,5^	88±5,3	84±5,4
ср. САДн, мм рт.ст.	143±3,2	118±8,3*	134±9,0	118±9,6*	120±7,1	115±9,4
ср. ДАДн, мм рт.ст.	87±3,5	74±9,1*	84 ±2,7	75±9,2*	80±1,9	69±7,6^^

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении с аналогичными значениями данной группы с «офисным» АГ, непарный двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента; ^ – $p < 0,05$, в сравнении с группой 1 с нормальным «офисным» АД, непарный двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента; ^^ – $p < 0,05$, в сравнении с группами 1 и 2 с нормальным «офисным» АД, непарный двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента;

Таблица 4

Данные амбулаторного СМАД у больных АС, М±m

Показатель	1 группа (n=41)		2 группа (n=39)		3 группа (n=28)	
	Офисное АД		Офисное АД		Офисное АД	
	АГ (n=6)	норма (n=35)	АГ (n=8)	норма (n=31)	АГ (n=2)	норма (n=26)
Индекс времени САДд, %	89±7,2	20±5,6	88±7,2	15±7,2	80±5,6	18±7,2
Индекс времени ДАДд, %	56±6,3	18±5,4	56±6,3	25±6,3	56±6,3	19±6,3
Индекс времени САДн, %	63±6,0	19±5,2	53±6,0	24±6,0	0	15±6,0
Индекс времени ДАДн, %	86±3,4	29±4,5	83±3,4	33±3,4	0	24±2,9*

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении с аналогичными значениями 1 и 2 групп, непарный двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента;

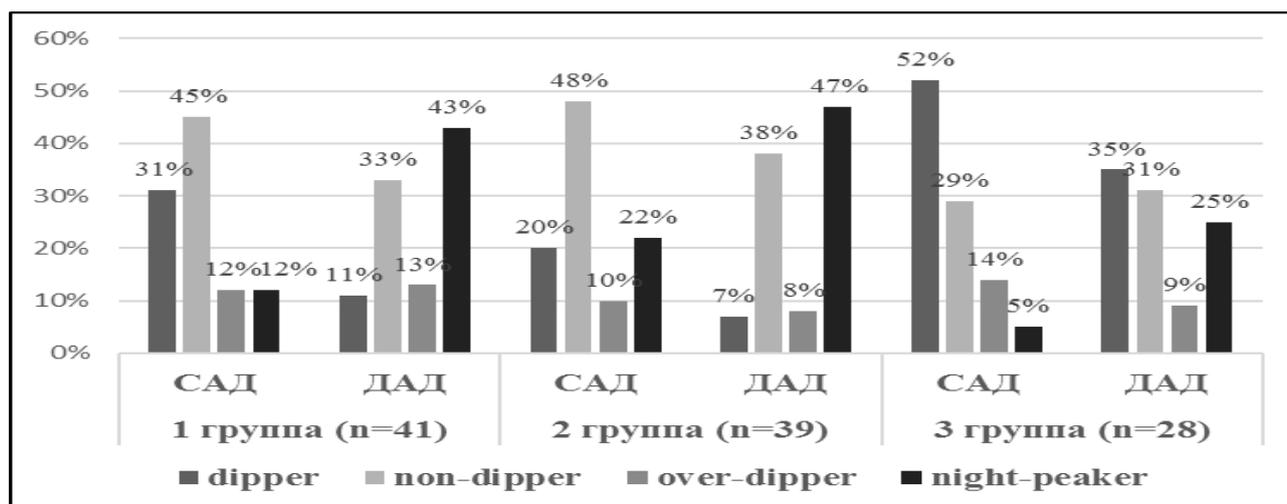


Рис. 3. Типы суточного ритма по уровню САД и ДАД у больных АС, %

Подводя итоги данного этапа исследования можно отметить, что у больных АС, получавших терапию диклофенаком + инфликсимабом по сравнению с больными, получавших терапию диклофенаком или диклофенаком + сульфасалазином наблюдалось более благоприятное ее влияние на функциональное состояние ССС

за счет лучшего суточного контроля уровня АД ($p < 0,05$), а также более выраженного снижения ДАД в ночное время ($p < 0,05$).

В результате анализа других параметров СМАД (ВАР САДд, ВАР ДАДд, ВАР САДн, ВАР ДАДн, СНС САД, СНС ДАД) установлена высокая вариабельность АД среди пациентов 2 группы, преимущественно с нормальным уровнем офисного АД (49%). Третья группа с нормальными значениями офисного АД показала низкий уровень вариабельности ($p < 0,01$) в сравнении с 1 и 2 группами (рис. 4).

Анализируя в сравнительном аспекте результаты, полученные в ходе амбулаторного измерения АД и СМАД, следует отметить, в целом, сопоставимость полученных данных (Рисунок 5).

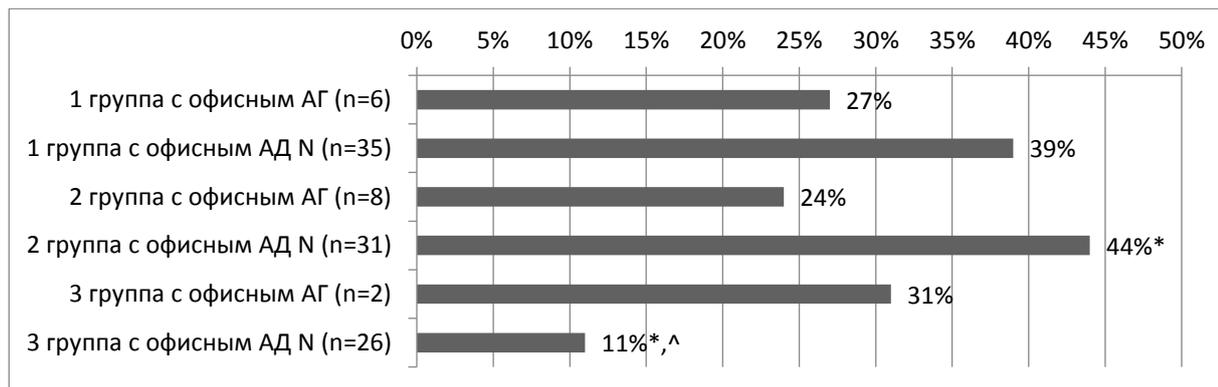


Рис. 4. Частота встречаемости высокой вариабельности АД у больных АС, %

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении со значениями этой же группы с «офисной» АД, двусторонний критерий Фишера; ^ – $p < 0,01$, в сравнении с аналогичными значениями 1 и 2 групп, двусторонний критерий Фишера;

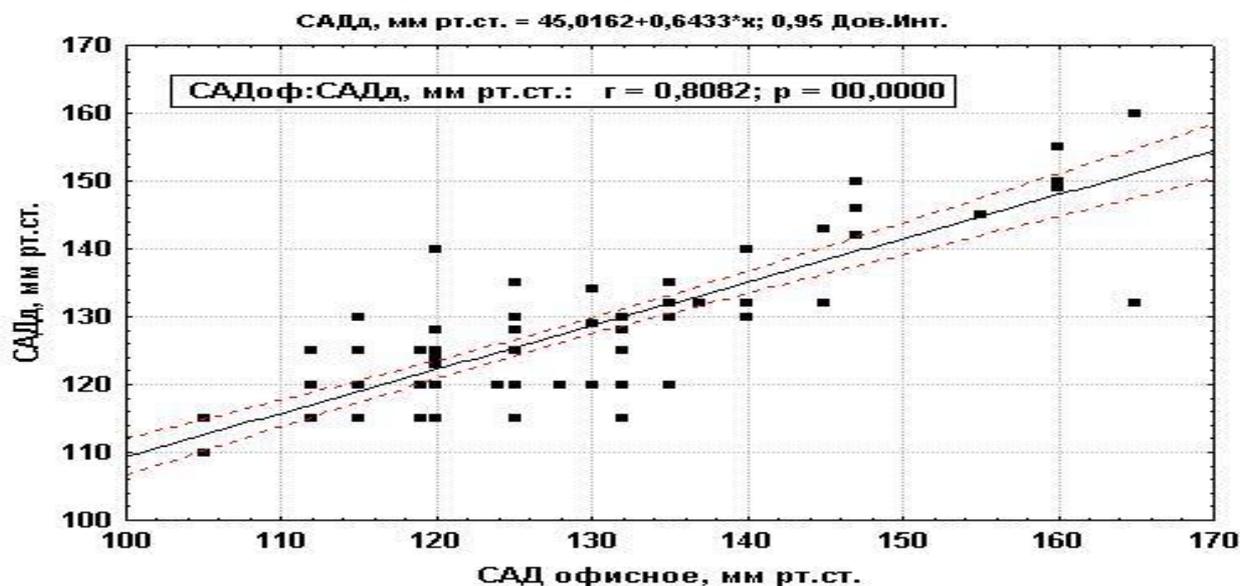


Рис. 5. Взаимосвязь значений уровней САД офисного с САДд по данным СМАД у больных АГ

Результаты Эхо-КГ исследования больных АС, находящихся на различных схемах противовоспалительной терапии представлены в Таблице 5.

Анализ типов геометрической конфигурации сердца представлен на Рисунке 6. В 1 группе количество пациентов с признаками ремоделирования или гипертрофии стенок сердца составило 68% (30/41), во 2 группе – 77% (30/39), а в 3 группе – 46% (13/28), а признаки только гипертрофии в 1 группе – 54% (22/41) больных, во 2 группе – 62% (24/39), а в 3 группе – 36% (10/28). Профиль типов геометрии сердца в 1 и 2 группе совпадал, в обеих группах на первом месте по частоте встречаемости оказалась концентрическая гипертрофия, на втором – экцентрическая гипертрофия. Высокий процент тех или иных отклонений в геометрической конфигурации сердца во всех трех группах можно объяснить большим удельным весом больных АС с повышенным АД по данным амбулаторного мониторирования уровня АД.

Таблица 5

Данные эхокардиографического исследования у больных АС, М±m

Показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=39)	3 группа (n=28)
ТМЖПд, см	1,05±0,13	1,06±0,14	0,99±0,14*
ТЗСЛЖд, см	1,02±0,13	1,03±0,11	1,01±0,10
КДд, см	4,6±0,13	4,62±0,09	4,65±0,11
КСд, см	2,9±0,08	2,88±0,09	2,79±0,12
КСО, мл	34,3±2,24	34,1±2,94	30,5±1,96
КДО, мл	102,1±4,15	101,5±5,55	105,4±6,7
ОТС ЛЖ	0,45±0,04	0,45±0,05	0,42±0,02*
УО, мл	73,2±10,62	71,8±8,46	67,1±9,76
МО, л/мин	5,44±0,51	5,2±0,78	4,9±0,42
УИ, мл/м ²	37,4±2,28	38,1±2,11	36,8±1,43
СИ, л/мин/м ²	2,99±0,49	2,85±0,24	2,79±0,19
ФИ ЛЖ, % (по Simpson)	66,6±3,96	66,8±5,02	68,1±4,77
ММЛЖ, г,	238,3±9,49	241,5±12,84	232,3±8,45*
ИММЛЖ, г/м ²	120,8±4,81	122,3±7,72	117,8±3,97*

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении с аналогичными значениями 1 и 2 групп, непарный двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента;

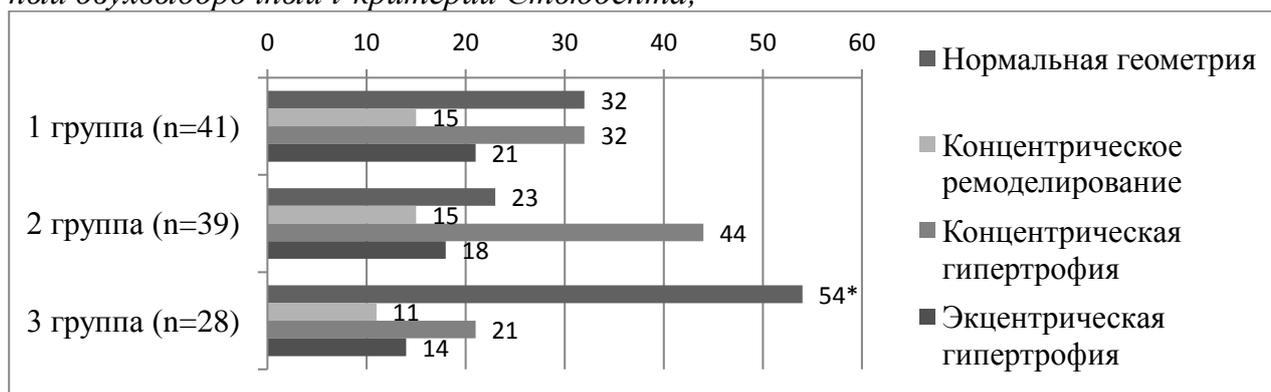


Рис. 6. Типы геометрии ЛЖ у больных АС, %

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении со 2 группой, двусторонний критерий Фишера;

Вышеуказанные данные подтверждаются результатами проведенного корреляционного анализа, в ходе которого установлена прямая корреляция средней силы между уровнем АД и частотой встречаемости нормальной геометрии сердца: для САД – $r=0,517$; $p < 0,01$; для ДАД – $r=0,573$; $p < 0,01$ и частой встречаемости концентрического типа гипертрофии: для САД – $r=0,784$; $p < 0,01$; для ДАД – $r=0,761$; $p < 0,01$. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий у 39,5% (17/43) пациентов

были диагностированы ремоделирование или гипертрофия миокарда, преимущественно эксцентрического типа: в 1 группе – 42% (8/19) исследуемых, во 2 группе – 33% (3/9), в 3 группе – 40% (6/15).

Полученные корреляционные взаимосвязи позволяют предположить, что гипертрофические изменения стенок сердца при АС могут быть связаны не только с повышенным АД, но и с активностью воспалительного процесса на фоне основного заболевания (прямое повреждающее действие воспаления и/или васкулопатия).

При анализе полученных параметров, таких как глобальная сократительная способность ЛЖ (УО, ФИ, МИ, СИ), нарушений систолической функции ЛЖ у больных АС с нормальными уровнями АД выявлено не было. Проведен корреляционный анализ параметров систолической функции ЛЖ и основных клинико–лабораторных показателей АС, на основании которого не удалось установить статистически значимые связи ($p > 0,05$).

Анализ диастолической функции ЛЖ у больных АС представлен в Таблица 6.

Таблица 6

Данные эхокардиографического исследования у больных АС, $M \pm m$

Показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=39)	3 группа (n=28)
Vmax Peak E ЛЖ, м/с	0,71±0,08	0,66±0,04 [^]	0,74±0,06
Vmax Peak A ЛЖ, м/с	0,67±0,04	0,75±0,05	0,59±0,09**
E/A ЛЖ, у.е.	0,95±0,07	0,88±0,04 [^]	1,12±0,06*
IVRT ЛЖ, мс	101,08±4,97	103,17±3,94	98,74±2,94
DT ЛЖ, мс	226,07±14,11	232,49±12,94	218,45±12,57

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, в сравнении с аналогичными значениями 1 и 2 групп, непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента; [^] – $p < 0,05$, в сравнении с аналогичными значениями 1 и 3 групп, непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента;

Нарушение диастолической функции ЛЖ исходно было выявлено у 32,4% (35/108) больных АС (Рисунок 7). При этом в 3 группе процент отклонений был значительно ниже ($p < 0,01$), чем в других группах. Все выявленные изменения были представлены первым типом нарушений – замедленной релаксацией, что согласуется с результатами, полученными в ходе изучения уровня АД в указанной когорте пациентов.

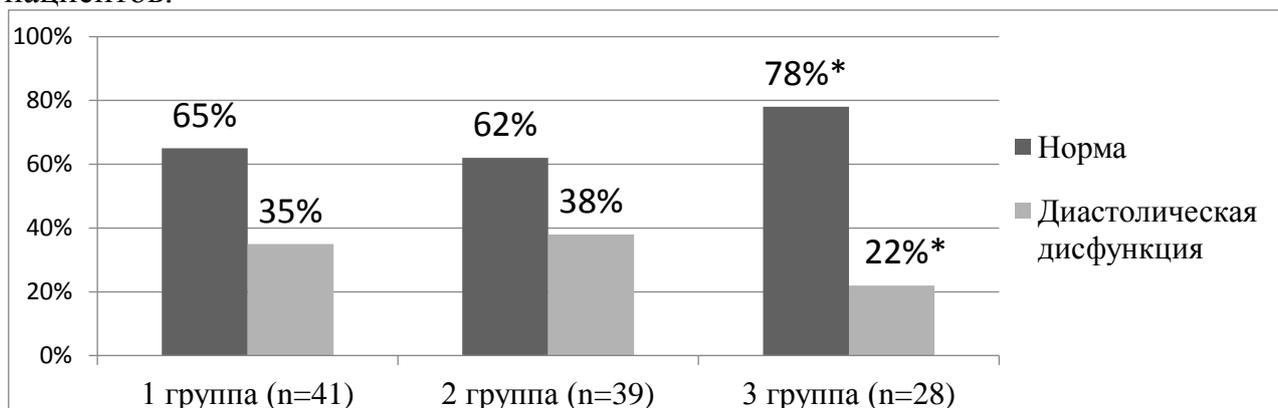


Рис. 7. Процент нарушений параметров диастолы ЛЖ сердца у больных АС, %

Примечание: * – $p < 0,01$, в сравнении с аналогичными значениями 1 и 2 групп, непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента

Корреляционный анализ показал наличие связей между клинико--лабораторными показателями АС и структурно-функциональными параметрами ССС: BASDAI и СНС САД ($r=-0,375$; $p<0,05$), BASDAI и СНС ДАД ($r=-0,429$; $p<0,05$), MASES и индексом времени САДд ($r=0,635$; $p<0,01$), MASES и индексом времени ДАДд ($r=0,414$; $p<0,01$), СРБ в крови и ВУП САД ($r=0,575$; $p<0,01$), СРБ в крови и ВУП ДАД ($r=0,532$; $p<0,01$); СРБ в крови и Vmax Peak А ЛЖ ($r=0,397$; $p<0,01$), СРБ в крови и Е/А ЛЖ ($r=0,424$; $p<0,01$). Статистически значимые связи различной силы между клинико-лабораторными параметрами АС и показателями СМАД и Эхо-КГ не раскрывают причинно-следственные связи, но показывают наличие общих патогенетических паттернов для АС и структурно-функциональных параметров ССС. Полученные закономерности демонстрируют особое значение уровня СРБ в крови, который является самостоятельным фактором, способствующим развитию АГ в будущем.

На 2 этапе исследования из общей группы пациентов с АС были выделены больные АС в сочетании с АГ (65 больных). Указанная когорта пациентов оценивалась по динамике клинических проявлений на фоне терапии периндоприлом и амлодипином через 2, 4 и 6 недель наблюдения, а также по результатам повторного клинико--инструментального исследования через 8 недель от начала антигипертензивной монотерапии.

Один из пациентов в процессе выбора лечебной тактики выбыл из исследования по причине временного отсутствия в г. Тюмени, все остальные 64 пациента были рандомизированы (метод стратификационной рандомизации) по назначаемому препарату на две группы – 32 (50%) пациентам был назначен периндоприл, 32 (50%) пациентам – амлодипин. Стратификационным критерием послужили данные обследования. Пациенты в группе периндоприла оказались с АГ 1 степени и наличием 0-2 факторов сердечно-сосудистого риска. Пациенты в группе амлодипина оказались с АГ 2 степени и наличием более 2 факторов сердечно-сосудистого риска. При наличии 1 степени и более 2 факторов риска или 2 степени с 0-1 факторами сердечно-сосудистого риска пациенты стратифицировались в наименее заполненную группу на момент назначения препарата конкретному пациенту. По структуре противовоспалительной терапии различий в указанных групп не установлено ($p>0,05$): закономерно наибольшее количество исследуемых в обеих группах составили пациенты на терапии диклофенаком + сульфасалазином: 46,88% и 43,75% на периндоприле и амлодипине соответственно.

В результате второго этапа исследования 6,3% (4/64) пациента выбыло в связи с низкой комплаентностью к медикаментозной терапии со стороны исследуемых. В итоге по окончании 8 недельного курса терапии в обеих группах оказалось по 30 исследуемых, данные которых и будут в дальнейшем представлены.

В обеих группах была отмечена хорошая переносимость препаратов. Из побочных эффектов лишь у одного пациента (3,3 %, 1/30) из группы амлодипина наблюдалось, без очевидных внешних факторов, появление отека голеней, которое самостоятельно прошло через несколько дней и не потребовало отмены препарата.

В группе периндоприла гипотензивный эффект проявлялся снижением офисного САД с $149,7\pm 2,6$ мм рт.ст. до $130,1\pm 2,7$ мм рт.ст. ($p<0,001$), офисного ДАД с $92,46\pm 2,9$ мм рт.ст. до $82,3\pm 3,2$ мм рт.ст. ($p<0,001$). Целевой уровень АД в указанной группе достигнут у 24 (80,0%) больных. В группе амлодипина снижение офисного САД с $159,1\pm 3,2$ мм рт.ст. до $133,8\pm 3,3$ мм рт.ст. ($p<0,001$), офисного ДАД с $97,3\pm 3,5$

мм рт.ст. до $84,2 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). У 29 (96,7%) больных после проведенной терапии амлодипином наблюдался целевой уровень АД – САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. Статистически значимой межгруппой разницы в уровне снижения офисного САД и ДАД не установлено.

Всем больным проведено амбулаторное СМАД в начале исследования и через восемь недель терапии амлодипином и периндоприлом (Таблицы 7).

Таблица 7

Динамика показателей амбулаторного СМАД у больных АС на фоне лечения периндоприлом и амлодипином, $M \pm m$

Показатель	До лечения (n=30)		После лечения (n=30)	
	Периндоприл	Амлодипин	Периндоприл	Амлодипин
САДд, мм рт.ст.	145,7±1,8	160,6±2,9	129,9±1,8***	135,8±2,4***
ДАДд, мм рт.ст.	90,5±1,7	96,1±1,9	82,4±2,2***	85,6±1,8***
САДн, мм рт.ст.	141,6±2,6	147,3±3,8	122,2±3,2***	131,1±2,9***
ДАДн, мм рт.ст.	84,5±1,9	86,4±1,9	74,9±2,3***	81,1±2,2***
Индекс времени САДд, %	64,7±5,5	55,6±5,2	26,1±4,9***	31,4±5,6***
Индекс времени ДАДд, %	50,5±5,3	62,2±5,6	29,6±5,4***	37,8±6,5***
Индекс времени САДн, %	88,2±3,9	80,8±4,6	44,6±7,2***	63,6±6,5***
Индекс времени ДАДн, %	85,9±4,4	88,1±3,7	60,1±6,3***	74,1±5,2***
ВАР САДд, мм рт.ст.	12,3±0,4	13,3±0,7	12,4±0,5	12,3±0,6
ВАР ДАДд, мм рт.ст.	8,8±0,2	9,7±0,4	9,3±0,3	9,4±0,4
ВАР САДн, мм рт.ст.	10,9±0,7	11,5±0,5	10,1±0,7	11,5±0,6
ВАР ДАДн, мм рт.ст.	8,6±0,3	9,1±0,5	7,5±0,5*	8,8±0,4
СНС САД, %	3,1±1,4	2,9±1,2	6,6±1,3**	5,1±1,2**
СНС ДАД, %	6,7±1,7	4,9±1,5	8,6±1,3*	8,2±1,1**
ВУП САД, мм рт.ст.	40,8±2,7	35,1±2,9	40,5±1,9	34,7±2,8
ВУП ДАД, мм рт.ст.	31,1±1,5	27,8±2,0	27,6±1,3	25,8±1,6
СУП САД, мм рт.ст./ч	18,9±0,9	17,4±8,8	14,9±2,2**	11,9±4,3**
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	10,6±3,9	13,7±1,8	6,6±2,1**	6,1±4,8**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, по сравнению с исходными данными, *t*-критерий Стьюдента для зависимых групп.

При анализе степени снижения АД в зависимости от клинико-лабораторных показателей АС были установлены следующие закономерности. При периферической форме АС (34/60) более выраженное снижение уровня как ночного, так и дневного АД было установлено при назначении периндоприла ($p < 0,05$) по сравнению с аксиальной формой АС (26/60) (Таблица 8). Сравнение уровней снижения САД и ДАД при назначении амлодипина не выявило наличие статистически значимых отклонений между аксиальной и периферической формой.

Полученные данные согласуются с результатами единичных зарубежных исследований, в которых авторы высказывают предположения о более высоком уровне активности АПФ в синовиальной жидкости у больных с воспалительным артритом, в том числе АС (n=24), по сравнению с группой контроля и пациентами с остеоартритом [Lowe J.R., 1986]. В исследовании Walsh D.A. с соавторами отмечена положительная корреляционная связь уровня АПФ в синовиальной жидкости с уровнем СРБ в крови [Walsh D.A., 2000].

Степень снижения АД (САД и ДАД) также зависела от уровня активности АС как при назначении периндоприла, так и амлодипина ($p < 0,05$). Пациенты с низкой активностью характеризовались более существенным снижением АД: САД на $4,9 \pm 0,9$ мм рт. ст., ДАД на $5,01 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Данные результаты могут быть объяснены тем, что индекс BASDAI является субъективным отражением уровня боли пациента. Следовательно, чем выше активность заболевания по индексу BASDAI, тем выше уровень болевого синдрома. В свою очередь, болевой синдром является системной ответной реакцией ноцицептивной чувствительности, запускающей активизацию симпатoadреналовой системы посредством выброса в биологические жидкости различных стероидных веществ, главным образом, глюкокортикостероидов и катехоламинов – андреналин и норадреналин, считающимися одними из основных медиаторов, принимающих участие в патогенезе АГ.

Таблица 8

Степень снижения АД у больных АС разных форм и активности по данным СМАД на фоне лечения периндоприлом и амлодипином, $M \pm m$

Показатель		Периндоприл (n=30)	Амлодипин (n=30)
Периферическая форма АС (34/60)	САД, мм рт. ст.	$\Delta 20,5 \pm 1,35^*$	$\Delta 18,8 \pm 1,32$
	ДАД, мм рт. ст.	$\Delta 10,3 \pm 1,24^*$	$\Delta 9,5 \pm 1,61$
Аксиальная форма АС (26/60)	САД, мм рт. ст.	$\Delta 12,7 \pm 1,32$	$\Delta 18,1 \pm 1,89$
	ДАД, мм рт. ст.	$\Delta 6,1 \pm 1,31$	$\Delta 9,6 \pm 1,41$
Низкая активность АС (27/60)	САД, мм рт. ст.	$\Delta 18,5 \pm 2,01^*$	$\Delta 22,9 \pm 2,71^*$
	ДАД, мм рт. ст.	$\Delta 11,1 \pm 1,18^*$	$\Delta 8,5 \pm 2,04^*$
Умеренная активность АС (33/60)	САД, мм рт. ст.	$\Delta 13,6 \pm 1,14$	$\Delta 14,8 \pm 1,54$
	ДАД, мм рт. ст.	$\Delta 6,5 \pm 1,29$	$\Delta 8,6 \pm 1,79$

Примечание: * - $p < 0,05$; по сравнению с данными аксиальной формы АС, t-критерий Стьюдента для зависимых групп.

При сравнении степени снижения АД между сопоставимыми когортами больных АС (степени активности, форма АС) статистически значимых различий не наблюдалось ($p > 0,05$).

В группе больных, получавших и периндоприл и амлодипин (Таблица 9), отмечалась положительная динамика Эхо-КГ показателей в виде тенденции (по данным средних значений показателей) к улучшению значений основных структурно-геометрических показателей: ТЗСЛЖд, ТМЖПд, ОТС ЛЖ, ММЛЖ и ее индекса, КСД ЛЖ, КДД ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ. В то же время статистически значимых различий между исходными данными и в динамике установить не удалось. В то же время была установлена тенденция и к увеличению ФИ ЛЖ и $\% \Delta S$ ЛЖ, а также уменьшение ЧСС $70,4 \pm 4,9 / 71,1 \pm 5,0$ ударов в минуту, что указывает на положительное влияние и периндоприла и амлодипина на систолическую функцию ЛЖ. При этом следует обратить внимание, что исходно все параметры систолической функции ЛЖ находились в диапазоне референсных значений.

В результате проведенного лечения в группе больных, получавших и периндоприл и амлодипин, обнаружена тенденция к улучшению параметров диастолы ЛЖ: увеличение V_{\max} Peak E ЛЖ и отношения E/A, снижение V_{\max} Peak A ЛЖ, уменьшение DT ЛЖ и IVRT ЛЖ (Таблица 10).

Вышеуказанное демонстрирует, что у больных АС и АГ, получавших в качестве гипотензивной терапии периндоприл к амлодипин, происходит формирование направленности к улучшению параметров диастолической функции.

Таблица 9

Динамика эхокардиографических параметров у больных АС на фоне терапии периндоприлом и амлодипином, М±m

Показатель	До лечения (n=30)		После лечения (n=30)	
	Периндоприл	Амлодипин	Периндоприл	Амлодипин
КСД, см	2,84±0,16	2,94±0,19	2,65±0,15	2,82±0,17
КДД, см	4,63±0,18	4,63±0,19	4,55±0,17	4,59±0,19
ТМЖПД, см	1,24±0,13	1,25±0,13	1,19±0,12	1,17±0,13
ТЗСЛЖД, см	1,14±0,12	1,16±0,13	1,08±0,12	1,12±0,13
ММЛЖ, г	239,12±9,44	243,46±12,16	224,73±7,66	234,28±9,78
ИММЛЖ, г/м ²	134,16±5,12	137,5±6,9	131,07±4,23	131,5±5,4
ОТС ЛЖ	0,51±0,03	0,49±0,04	0,49±0,02	0,47±0,03
КСО, мл	32,57±2,56	35,8±2,5	29,77±2,23	32,9±2,1
КДО, мл	102,9±3,8	101,3±5,3	101,1±3,5	99,4±4,7
ФИ, %	68,28±3,01	65,3±2,6	70,12±2,84	69,3±3,9
%ΔS, %	38,4±2,8	36,5±1,3	41,5±3,7	38,7±1,9
УО, мл	70,3±2,8	65,4±3,3	69,9±2,7	64,5±3,1
МО, л/мин	5,4±0,2	4,9±0,2	5,3±0,2	4,8±0,2

Примечание: статистически значимых различий между группами не установлено, t-критерий Стьюдента для зависимых групп.

Таблица 10

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ сердца у больных АС на фоне терапии периндоприлом и амлодипином, М±m

Показатель	До лечения (n=30)		После лечения (n=30)	
	Периндоприл	Амлодипин	Периндоприл	Амлодипин
V _{max} Peak E ЛЖ, м/с	0,79±0,08	0,76±0,08	0,91±0,10**	0,89±0,05**
V _{max} Peak A ЛЖ, м/с	0,88±0,06	0,88±0,12	0,79±0,09*	0,76±0,09*
E/A ЛЖ, у.е.	0,95±0,11	0,85±0,05	1,27±0,10**	1,32±0,06**
IVRT ЛЖ, мс	233,6±15,5	231,7±22,4	169,2±11,7**	172,3±17,3**
DT ЛЖ, мс	103,5±13,8	100,9±14,6	94,3±12,7*	86,8±12,7*

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; по сравнению с исходными данными, t-критерий Стьюдента для зависимых групп.

Таким образом, по результатам проведенного открытого когортного 8-недельного исследования больных АС и АГ наблюдалось сопоставимое положительное влияние на структурно-функциональные параметры ССС монотерапии периндоприлом в дозе 5 мг/сутки при АГ 1 степени и наличии 0-2 факторов сердечно-сосудистого риска и амлодипином в дозе 10 мг/сутки при АГ 2 степени и наличии более 2 факторов сердечно-сосудистого риска. Антигипертензивная терапия периндоприлом и амлодипином сопровождалась нормализацией уровня (p<0,001) и вариабельности ритма (p<0,05) АД, улучшением показателей диастолической дисфункции ЛЖ (p<0,05). Снижение АД оказалось более выраженным при исходно низкой активности АС независимо от назначаемого антигипертензивного препарата (p<0,05) и при периферической форме АС при назначении периндоприла (p<0,05).

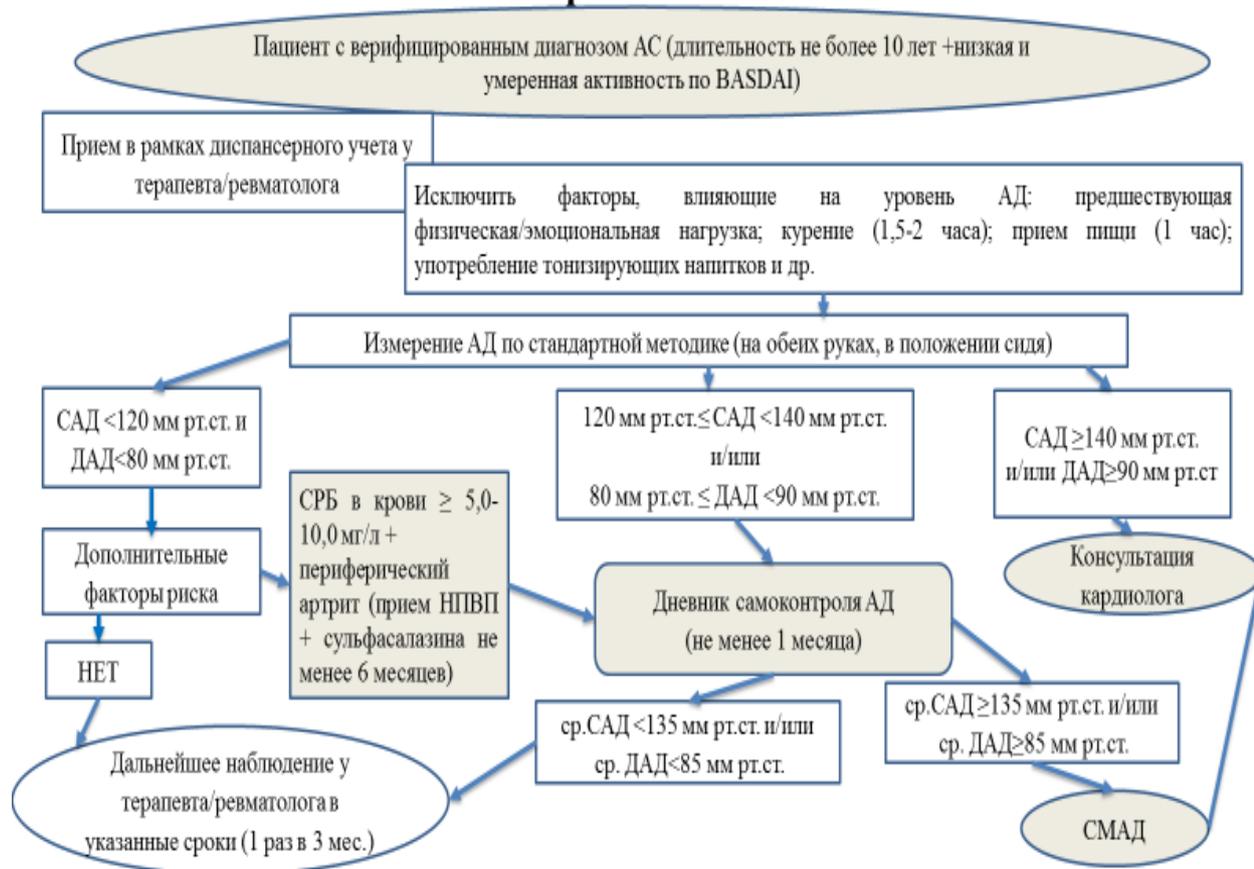
ВЫВОДЫ

1. У больных АС с низкой и умеренной активностью по индексу BASDAI и длительностью заболевания не более 10 лет по данным СМАД выявляются нарушения суточного ритма АД (60%), более выраженные на терапии диклофенаком ($p < 0,05$), комбинации диклофенака + сульфасалазина ($p < 0,05$) с преобладанием типов non-dipper для САД (45%) и night-peaker для ДАД (45%). У больных АС, получавших комбинацию диклофенака + инфликсимаба, наблюдается более выраженное снижение ДАД в ночное время ($p < 0,05$).
2. По данным эхокардиографического исследования у больных АС с низкой и умеренной активностью по индексу BASDAI и длительностью заболевания не более 10 лет на терапии диклофенаком и комбинации диклофенака + сульфасалазина выявляются более выраженные изменения ССС ($p < 0,05$) в виде нарушения диастолической функции ЛЖ по 1 типу замедленной релаксации (36%) и гипертрофии миокарда ЛЖ преимущественно концентрического типа (37,5%).
3. Корреляционный анализ показал наличие связей между клинико-лабораторными показателями АС и структурно-функциональными параметрами ССС: BASDAI и СНС САД ($r = -0,375$; $p < 0,05$), BASDAI и СНС ДАД ($r = -0,429$; $p < 0,05$), MASES и индексом времени САДд ($r = 0,635$; $p < 0,01$), MASES и индексом времени ДАДд ($r = 0,414$; $p < 0,01$), СРБ в крови и ВУП САД ($r = 0,575$; $p < 0,01$), СРБ в крови и ВУП ДАД ($r = 0,532$; $p < 0,01$); СРБ в крови и Vmax Peak A ЛЖ ($r = 0,397$; $p < 0,01$), СРБ в крови и E/A ЛЖ ($r = 0,424$; $p < 0,01$).
4. У больных АС с выявленным повышением уровня АД на фоне различных схем противовоспалительной терапии восьминедельная монотерапия периндоприлом в дозе 5 мг/сутки при АГ 1 степени и наличии 0-2 факторов кардиоваскулярного риска и амлодипином в дозе 10 мг/сутки при АГ 2 степени и наличии более 2 факторов кардиоваскулярного риска характеризуется сопоставимыми положительными эффектами на структурно-функциональные параметры ССС в виде нормализации уровня ($p < 0,001$) и вариабельности ритма ($p < 0,05$) АД, улучшения показателей диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,05$). Более выраженное снижение АД определяется при низкой активности АС независимо от назначаемого антигипертензивного препарата ($p < 0,05$) и при периферической форме АС под влиянием периндоприла ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным АС с длительностью заболевания не более 10 лет с низкой и умеренной активностью по индексу BASDAI, находящимся не менее 6 месяцев на противовоспалительной терапии комбинацией диклофенака + сульфасалазина, рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении СМАД при наличии субклинического повышения уровня СРБ в крови (5,0-10,0 мг/л) независимо от уровня офисного АД (Приложение).
2. У больных АС периферической формы низкой активности с АГ 1 степени и наличии 0-2 факторов кардиоваскулярного риска рекомендовано назначение периндоприла в суточной дозе 5 мг. Назначение амлодипина в суточной дозе 10 мг рекомендовано больным АС низкой активности с АГ 2 степени и наличием более 2 традиционных факторов кардиоваскулярного риска.

Приложение



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бобрикова Д.А. Параметры диастолической функции левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом / Д.А. Бобрикова, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева, И.А. Малых // *Материалы Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство. Урал – 2014».* – Тюмень. – 2014. – С. 19.
2. Бобрикова Д.А. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом / Д.А. Бобрикова, И.А. Малых, С.М. Кляшев // *Теоретические и практические аспекты медицины. Сборник статей Международной научно-практической конференции.* – Уфа. – 2014.- С. 5-7.
3. Бобрикова Д.А. Изменения сердечной и почечной гемодинамики у больных анкилозирующим спондилитом / Д.А. Бобрикова, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева, И.А. Малых, В.Л. Калинина, Е.Н. Кузьмина // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – №1. – С. 1321-1324.
4. Малых И.А. Оценка эффективности амлодипина в коррекции нарушений внутрисердечной и почечной гемодинамики у больных анкилозирующим спондилитом с наличием артериальной гипертензии / И.А. Малых, Д.А. Бобрикова, Е.Н. Кузьмина, Ю.М. Кляшева // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2015. – № 2(вып.1). – С. 78-80.
5. Бобрикова Д.А. Функциональное состояние почек, внутрисердечная и почечная гемодинамика у больных анкилозирующим спондилоартритом / Д.А. Бобрикова // *Материалы II научно-практической конференции с международным*

- участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов». – Тюмень. – 2015.- С. 234-235.
6. Бобрикова Д.А. Ремоделирование миокарда левого желудочка и изменения внутрисердечной гемодинамики у больных анкилозирующим спондилитом / Д.А. Бобрикова, С.М. Кляшев, И.А. Малых // Тезисы докладов VI международного конгресса «Кардиология на перспективе наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно- практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень. – 2015.-С. 40.
 7. Бобрикова Д.А. The effects amlodipine on cardiac and renal hemodynamics in patients with ankylosing spondylitis with the presence of arterial hypertension / D.A. Bobrikova, I.A. Malykh, E.N. Kuzmina, S.M. Klyashev, Y.M. Klyasheva // Therapy. Abstracts of the ESCIM 2015-14th European Congress of Internal Medicine “Internal Medicine without borders”. – Moscow. – 2015. – P. 11.
 8. Бобрикова Д.А. Влияние амлодипина на суточный профиль артериального давления, функцию и гемодинамику почек у больных анкилозирующим спондилитом с наличием артериальной гипертензии / Д.А. Бобрикова, Е.Н. Кузьмина, Ю.М. Кляшева, И.А. Малых // Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов». – Тюмень. – 2016. – С. 167-168.
 9. Бобрикова Д.А. Изменение показателей сердечной и почечной гемодинамики у больных анкилозирующим спондилитом с наличием артериальной гипертензии на фоне терапии амлодипином / Д.А. Бобрикова, И.А. Малых, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева // Тезисы докладов VIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень. – 2017. – С. 55-56.
 10. Бобрикова Д.А. Амлодипин в коррекции артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом / Д.А. Бобрикова, И.А. Малых, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева // Сборник материалов. Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной». Всероссийская конференция молодых терапевтов. – Москва. – 2017. – С. 14.
 11. Бобрикова Д.А. Оценка антигипертензивной эффективности амлодипина у больных анкилозирующим спондилитом / Д.А. Бобрикова, И.А. Малых, Е.Н. Кузьмина, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева // Сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия». – Уфа. – 2017. – С. 90.
 12. Бобрикова Д.А. Лечение артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом: опыт применения амлодипина / Д.А. Бобрикова, И.А. Малых, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 2017.- С.122.
 13. Бобрикова Д.А. Опыт применения периндоприла у больных анкилозирующим спондилитом и артериальной гипертензией / Д.А. Бобрикова, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева, И.А. Малых // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27513>.

14. Бобрикова Д.А. Особенности влияния различной противовоспалительной терапии анкилозирующего спондилита на сердечно-сосудистую систему / Д.А. Бобрикова, И.А. Малых, А.Ю. Евенко, Н.В. Кнауб // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2018. – №3. – С. 132-136.
15. Бобрикова Д.А. Влияние различных схем противовоспалительной терапии анкилозирующего спондилита на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы / Д.А. Бобрикова, И.А. Малых, А.Ю. Евенко, Н.В. Кнауб // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28128>.
16. Бобрикова Д.А. Применение амлодипина и периндоприла у больных анкилозирующим спондилитом и артериальной гипертензией / Д.А. Бобрикова, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева, И.А. Малых // Сборник статей по материалам VII международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». – Москва. – 2018. -№1(6).- С. 13-18.
17. Бобрикова Д.А. Опыт применения амлодипина и периндоприла аргинина в разных режимах дозирования у больных анкилозирующим спондилитом и артериальной гипертензией / Д.А. Бобрикова, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева, И.А. Малых // Университетская медицина Урала. – 2018. – № 1(12).- С. 10-11.
18. Бобрикова Д.А. Влияние амлодипина и периндоприла аргинина в разных режимах дозирования на внутрисердечную гемодинамику у больных анкилозирующим спондилитом и артериальной гипертензией / Д.А. Бобрикова, С.М. Кляшев, Ю.М. Кляшева, И.А. Малых // Сборник тезисов IX международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» с XIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень. – 2018. – С. 27-29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АПФ	– ангиотензин–превращающий фермент
АС	– анкилозирующий спондилит
ВАР	– вариабельность
ВУП	– величина утреннего подъема
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИА	– индекс атерогенности
ИМТ	– индекс массы тела
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КДД	– конечно-диастолический диаметр левого желудочка
КДО	– конечно-диастолический объем левого желудочка
КСД	– конечно-систолический диаметр левого желудочка
КСО	– конечно-систолический объем левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МО	– минутный объем
ОТС ЛЖ	– относительная толщина стенок левого желудочка

ОХ	– общий холестерин
САД	– систолическое артериальное давление
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
ССС	– сердечно–сосудистая система
СНС	– степень ночного снижения
СУП	– скорость утреннего подъема
СРБ	– С–реактивный белок
ТАГ	– триглицериды
ТЗСЛЖд	– толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
ТМЖПд	– толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
УО	– ударный объем
ФИ	– фракция изгнания
ФК	– функциональный класс
DT	– время замедления потока в фазу раннего наполнения
Е/А	– отношение Vmax Peak E к Vmax Peak A
IVRT	– время изоволюмического расслабления
Vmax Peak A	– пиковая скорость предсердного диастолического наполнения
Vmax Peak E	– пиковая скорость раннего диастолического наполнения
% ΔS	– степень укорочения левого желудочка в систолу

БОБРИКОВА Дарья Андреевна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 05. 04. 2019 г.
Формат 60x84 1/16. Тираж 100 экз. Заказ № ____
Печатных листов 1,0
Отпечатано в РИЦ «Айвекс», ИП Батулин А. В.
Тюмень, ул. Проезд 7-й Губернский, д. 43
тел. 8-908-869-84-89, E-mail: aiveks@mail.ru