

Doi: 10.52341/20738080_2024_131_4_49

СИНДРОМ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ВОЗМОЖНОСТИ ВАЗОПРОТЕКТИВНОГО ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ



СВИСТУНОВ А.А.,

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор РАН, первый проректор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования, svistunov_a_a@staff.sechenov.ru



ОСАДЧУК М.А.,

академик АМН России, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заслуженный деятель науки Российской Федерации, osadchuk.mikhail@yandex.ru



ВАСИЛЬЕВА И.Н.,

к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), innica77@mail.ru



МИРОНОВА Е.Д.,

к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), yek.mironova1995@yandex.ru

Метаболические нарушения вносят свой вклад в преждевременное развитие ригидности артериальных сосудов, формируют фенотипические модуляции ремоделирования сердца и сосудов. Выявлено неблагоприятное влияние метаболических нарушений на сосудистую гемодинамику. Фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина определила положительное влияние на динамику параметров сосудистой жесткости у больных с артериальной гипертензией: индексов ригидности сосудов, максимальной скорости нарастания артериального давления dP/dt_{max} , уровня центрального давления в аорте SYS_{ao} . В то же время вопрос о продолжительности лечения в рамках ангиопротекции требует дальнейшего изучения и детального анализа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, синдром сосудистого старения, периндоприл, амлодипин.

VASCULAR AGING SYNDROME IN CASE OF METABOLIC DISORDERS AND ARTERIAL HYPERTENSION. VASOPROTECTIVE ROLE OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Svistunov A., Osadchuk M., Vasilyeva I., Mironova E.

Metabolic disorders contribute to the premature development of arterial stiffness and form phenotypic modulations of heart and vessel remodeling. Adverse effect of metabolic disorders on hemodynamics of the cardiovascular system has been detected. Fixed combination of perindopril and amlodipine determined positive effect on the dynamics of vascular stiffness parameters in patients with arterial hypertension: vascular stiffness index, maximal arterial pressure increase rate

dP/dtmax, central pressure in the aorta SYS-a0. At the same time the issue of duration of the treatment in the framework of angio-protection needs further study and detailed analysis.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, vascular aging syndrome, perindopril, amlodipine.

Введение

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС) является сложным гемодинамическим процессом, реализуемым через различные физические, биохимические, биологические и генетические компоненты. Научные работы последних лет определили возможные фенотипические модуляции ремоделирования сердца и сосудов при различных клинических состояниях, опосредованных атеросклеротическим и неатеросклеротическим процессами [1].

Особая роль в процессах патологического ремоделирования ССС принадлежит метаболическим нарушениям, формирующим сосудистую жесткость [2]. Развитие артериальной жесткости инициирует *синдром раннего сосудистого старения* (Early Vascular Aging – синдром EVA) [3–7], интерес к изучению которого возрастает с каждым годом.

Уже сформирована концепция *сосудистого возраста* и *сосудистого старения* при метаболическом синдроме (МС) [1, 3, 8], однако воздействие отдельных его компонентов на параметры сосудистой гемодинамики требует уточнения. Открыт вопрос о профилактике *преждевременного сосудистого старения*, хотя фармакотерапевтические возможности управления сосудистым возрастом активно изучаются [9, 10, 11, 12].

Одним из пилотных исследований по изучению вазопротективного влияния антигипертензивной терапии (АГТ) на ССС стало исследование Conduit Artery Function Evaluation (SAFE) [13], результаты которого показали преимущества применения антагонистов кальция (АК) в степени снижения центрального АД в центральной части аорты в сравнении с β -блокаторами и диуретиками. Продолжают накапливаться сведения о значительном вазопротективном влиянии гиполипидемических противодиабетических и антигипертензивных препаратов [10, 11, 13, 14, 15, 16, 17]. Представлены доказательства в пользу значимого АД-независимого влияния блокаторов ренин-ангиотензин-альдостеро-

роновой системы (РААС) на артериальную ригидность и их способность замедлять EVA; показаны возможности отдельных их представителей в увеличении сосудистой эластичности [12, 14, 18].

Подчеркивая стратегическую значимость в замедлении процессов преждевременного сосудистого старения у пациентов с АГ и МС, эксперты, помимо достижения целевых уровней АД, выделили еще одну важнейшую задачу АГТ – обеспечение органопротективного эффекта [19, 20]. Авторы полагают, что результаты данной работы позволят дополнить представление о вазопротективном влиянии антигипертензивных препаратов, общим свойством которых является высокая липофильность в отношении сосудистой стенки.

Цель исследования

Оценить вазопротективное влияние комбинированной терапии липофильным ингибитором ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) периндоприлом и вазоселективным антагонистом кальция амлодипином на показатели ригидности артериальных сосудов и аортальную (центральную) гемодинамику у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

Материалы и методы

В исследование включены 58 амбулаторных пациентов среднего возраста (60,9 \pm 12,8 лет), страдающих АГ.

Критерии включения:

- пациенты со 2-й и 3-й степенями АГ, не достигшие целевого АД на фоне предшествующей комбинированной АГТ;
- возраст \geq 18 лет;
- подписанное информированное согласие на участие.

Критерии исключения:

- АГ, требующая монотерапии;
- вторичная АГ;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- пороки развития сердца и сосудов;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- сахарный диабет (СД) 1 типа;
- декомпенсация СД 2 типа;
- злокачественные новообразования;
- психические заболевания;
- беременность;
- тяжелая патология почек и печени;
- чувствительность к любому из исследуемых препаратов и ложная гипертензия, подтвержденная анализом пульсовых волн при осциллометрии.

Диагностировали АГ на основании клинических рекомендаций по АГ (2020) [19], разработанных Российским кардиологическим обществом. МС устанавливали согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2009) при наличии основного его признака – абдоминального (центрального) типа ожирения (с окружностью талии для женщин более 80 см и мужчин – более 94 см) в сочетании с двумя и более дополнительными критериями: АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.; уровень триглицеридов (ТГ) $>1,7$ ммоль/л; концентрация холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности ЛВП $<1,0$ ммоль/л (для муж.) или $<1,2$ ммоль/л (для жен.); содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $>3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак при уровне глюкозы $>6,1$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), характеризующаяся уровнем глюкозы натощак в пределах $\geq 6,1$ и $\leq 7,0$ ммоль/л, а после проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) – $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Подтверждение наличия у пациентов СД проводилось на основании лабораторного определения уровня гликемии натощак более 7,0 ммоль и/или после проведения ПГТТ более 11,1 ммоль/л и/или ранее установленного диагноза СД 2 типа.

Всем участникам проводили физикальное обследование с оценкой антропометрических данных (окружность талии, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ)).

Лабораторное исследование включало определение уровня глюкозы, мочевого кислоты, общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ.

Офисное трехкратное измерение АД проводили осциллометрическим методом тонометром OMRON M2 Basic (HEM-7121-RU; Япония). Принимали во внимание среднее значение АД на доминантной руке.

Особенности сосудистой гемодинамики пациентов с АГ (параметров жесткости артериальных сосудов различного диаметра и центрального аортального давления) определяли неинвазивным способом комплексом программно-аппаратного суточного мониторирования АД «БиПи.ЛАБ» с технологией VASOTENS, позволяющей проводить анализ пульсовых волн осциллометрическим методом.

Признаки ригидности (жесткости) артериальных сосудов оценивали по времени распространения отраженной волны в аорте – Reflected Wave Time (RWTT), амбулаторному индексу жесткости артерий – Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI),

индексу ригидности артерий (ASI), максимальной скорости нарастания АД ($dp/dt \max$), скорости распространения пульсовой волны в аорте Pulse Wave Velocity (PWVao).

Анализ параметров центральной гемодинамики (аортальной) проводили по величине центрального систолического и диастолического АД в аорте (SYSao, DYSao), индексу аугментации в аорте Augmentation Index (AIxao), амплификации пульсового давления Pulse Pressure Amplification (PPA), суточным значениям вариабельности аортального давления (VarСАдо, VarДАдо).

Оценку миокардиального кровотока определяли по индексу субэндокардиального кровотока SubEndocardial Viability Ratio (SERV) или Buckberg index.

Рандомизация участников проводилась согласно выявленным нарушениям углеводного обмена.

Группа 1 (сравнения) включала пациентов с АГ без МС/ожирения ($n=23$), *группа 2* – с АГ и ожирением/МС ($n=35$).

Среди участников группы 2 были выделены две подгруппы с учетом признаков СД:

- *1-я подгруппа* – АГ с ожирением и без СД ($n=25$),

- *2-я подгруппа* – АГ с ожирением и СД ($n=10$).

Всем участникам исследования была предложена в вечернее время фиксированная комбинация (ФК) липофильных АК и ИАПФ в стартовой дозе 5/4 мг с возможным последующим повышением дозы до 10/8 мг (амлодипин+периндоприл; производство Россия). В случае недостаточного антигипертензивного эффекта терапии в начале исследования больным рекомендовалось применение короткодействующих форм АК, диуретиков, ИАПФ.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием методов аналитической и описательной статистики программы «StatSoft Analyst». Качественные переменные представлялись в виде абсолютных значений, количественные переменные – в виде средних значений и стандартных их отклонений ($M \pm SD$) с расчетом 95% ДИ. Оценка нормальности распределения определялась по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение качественных переменных проводилось с помощью критерия χ^2 . Количественные переменные сравнивались по U-критерию Манна–Уитни при ненормальном распределении переменных, при нормальном распределении – по t-критерию. За достоверность полученных различий принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

В общей популяции 39,7% не имели ни МС, ни СД, 17,2% участников страдали СД. Представители с СД были гораздо старше (63,6±9,8 лет), с большей длительностью АГ (12,6±9,0 лет), явными признаками абдоминального ожирения (окружность талии – 96,4±5,9 см), более высокими исходными показателями офисного АД (p<0,05).

Через 12 недель терапии ФК снижение офисного значения САД и ДАД в группах сравнения оказалось статистически значимым (p<0,000). К концу наблюдения у пациентов с АГ без МС и с сочетанием АГ и МС снижение САД/ДАД, по сравнению с исходным уровнем, было сопоставимым (-30/-13 мм рт. ст. и -26/-12 мм рт. ст.). При этом в подгруппе лиц с СД 80,0% больным во время второго визита потребовалось назначение максимальных терапевтических доз ФК (против 34,8% пациентов с АГ без МС и 48,0% пациентов подгруппы с АГ и МС).

Исходно параметры СМАД пациентов АГ с СД различались от значений участ-

ников АГ без МС и подгруппы лиц с АГ и МС по усредненным показателям суточного САД (165,8±13,7 мм рт. ст. против 161,1±12,6 и 162,0±15,3 мм рт. ст.; p<0,005), суточного пульсового АД (64,8±8,8 против 60,8±9,2 (p=0,002) и 63,1±10,6 мм рт. ст. (p=0,343)), ночного САД (142,8±8,2 мм рт. ст. против 140,2±9,7 и 139,8±9,3 мм рт. ст.; p<0,005), ночного ДАД (93,1±10,4 мм рт. ст. против 88,5±9,8 и 91,2±9,3 мм рт. ст.; p<0,001).

Применение АК и ИАПФ в ФК способствовало значимому снижению показателей СМАД у больных всех групп (табл. 2 на с. 53). Более высокая степень достоверности ночных значений САД и ДАД объясняла хронобиологический аспект приема ФК в вечернее время и дозозависимый эффект терапии.

У пациентов с СД более ярко дозозависимый эффект к концу периода наблюдения (табл. 3 на с. 54) отразился на показателях амбулаторного индекса ригидности сосудов ААСИ (Δ= -13,8%; p=0,0001), индекса жесткости артерий ASI (Δ= -10,9%; p=0,0001), максимальной скорости нарастания АД dP/

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Показатель	Группа 1 (АГ без МС)	Группа 2 (АГ с МС)	
		1-я подгруппа (АГ без СД)	2-я подгруппа (АГ с СД)
Количество, n	23	35	
		25	10
Возраст, лет	60,3±12,2	61,4±10,0	
		58,9±10,3	63,6±9,8 ^{Δ*}
Женщины, n (%)	12 (52,2)	24 (68,6)	
		14 (56,0)	10 (100,0)
Менопауза, n (%)	9 (75,0)	15 (42,9)	
		7 (58,3)	8 (80,0)
Табакокурение, n (%)	6 (26,1)	12 (34,3)	
		11 (44,0)	1 (10,0)
ИМТ, кг/м ²	26,1±4,2	32,9±1,6 [#]	
		32,3±1,7	33,6±1,6 ^Δ
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	0 (0)	35 (100)	
		25 (100)	10 (100)
Компоненты метаболического синдрома			
Окружность талии (муж.), см	90,3±5,5	101,6±7,5 [#]	-
Окружность талии (жен.), см	77,6±5,8	89,3±6,7 [#]	96,4±5,9 ^Δ
Глюкоза базальная, ммоль/л	5,07±0,61	5,18±0,73	7,42±1,07 ^{Δ*}
Триглицериды, ммоль/л	1,54±0,07	1,91±0,10	2,02±0,09 ^Δ
ХС ЛВП, ммоль/л	1,28±0,06	1,16±0,08 [#]	0,98±0,07 ^Δ
ХС ЛНП, ммоль/л	3,09±0,47	3,38±0,44 [#]	3,71±0,36 ^Δ
ХС-нелВП, ммоль/л	3,89±0,35	5,13±0,31 [#]	4,78±0,24 ^Δ
САД, мм рт. ст.	162,7±8,8	163,2±10,5	166,2±12,5 ^{Δ*}
ДАД, мм рт. ст.	95,6±6,4	98,7±8,3 [#]	99,7±8,4 ^Δ

Примечания: [#] – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ без МС и АГ с МС; ^Δ – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ без МС и АГ с СД; * – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ и МС и АГ и СД.

Сравнительная оценка параметров СМАД у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии

Показатели	Группа 1 / АГ без МС	Группа 2 / АГ с МС	
	М (95% ДИ)	АГ без СД М (95% ДИ)	АГ с СД М (95% ДИ)
САД сут., мм рт. ст.: - исходно - в конце наблюдения	161,1 (150,0–176,3) 133,7 (110,0–149,4)**	163,7 (147,5–178,9) [#] 136,3 (114,8–150,7)**	
		162,0 (149,5–173,4) 136,0 (114,8–149,3)**	165,8 (147,5–178,9) ^{Δ*} 139,2 (116,6–150,7)** ^{Δ*}
ДАД сут., мм рт. ст.: - исходно - в конце наблюдения	94,7 (89,1–98,3) 82,0 (64,6–86,8)**	96,2 (87,4–99,3) [#] 84,3 (69,8–93,8)**	
		96,2 (89,0–98,7) 82,7 (70,7–93,8)**	96,3 (87,4–99,3) 86,8 (69,8–89,0)** ^{Δ*}
САД день, мм рт. ст.: - исходно - в конце наблюдения	161,9 (150,9–172,6) 137,2 (118,6–149,4)**	166,8 (148,3–179,5) [#] 138,2 (120,7–151,8)**	
		165,3 (156,2–178,7) 138,2 (120,7–151,8)**	168,9 (148,3–179,5) ^{Δ*} 138,9 (121,6–152,3)** ^{Δ*}
ДАД день, мм рт. ст.: - исходно - в конце наблюдения	96,8 (89,6–98,3) 83,0 (65,7–88,2)**	97,9 (89,4–104,4) 83,7 (65,2–94,5)**	
		97,8 (90,0–98,7) 83,4 (71,2–94,5)**	98,0 (89,4–104,4) 83,9 (65,2–89,0)**
САД ночь, мм рт. ст.: - исходно - в конце наблюдения	140,2 (120,7–175,0) 127,8 (110,5–141,3)**	140,6 (108,8–178,5) 130,9 (104,6–135,9)**	
		139,8 (108,8–159,2) 130,3 (118,6–132,5)**	142,8 (115,3–178,5) ^{Δ*} 131,8 (104,6–135,9)** ^{Δ*}
ДАД ночь, мм рт. ст.: - исходно - в конце наблюдения	88,5 (76,0–96,5) 79,8 (62,6–85,9)**	92,4 (76,8–99,3) [#] 82,5 (65,6–90,2)**	
		91,2 (76,8–97,1) 82,4 (73,7–90,2)**	93,1 (77,3–99,3) ^{Δ*} 82,8 (65,6–84,7)** ^{Δ*}

Примечания: [#] – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ без МС и АГ и МС; ^Δ – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ и СД и АГ без МС; * – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ и МС и АГ с СД; ** – p<0,05 при внутригрупповом сравнении (исходно и в конце исследования).

dtmax ($\Delta = -10,3\%$; p=0,003), уровня САД в аорте SYSao ($\Delta = -11,2\%$; p=0,001) и времени распространения отраженной волны в аорте RWTТ ($\Delta = +6,4\%$; p=0,002).

Динамика AASI у пациентов с АГ и МС составила -9,3% (p=0,002), ASI = -10,5% (p=0,001), dP/dtmax = -7,7% (p=0,003), SYSao = -12,2% (p=0,0001), RWTТ = +12,2% (p=0,001) соответственно. Вклад СД в сосудистую жесткость продемонстрировал статистическую разницу значений индекса аугментации аорты AI_{хао}, центрального аортального давления SYSao, DYSao у пациентов с АГ без МС и подгруппы АГ с СД как исходно, так и в конце исследования. Скорость распространения пульсовой волны в аорте PWVao уменьшилась во всех группах, установив большую степень снижения ($\Delta = -13,3\%$; p=0,001) в группе лиц с АГ без МС в сравнении со значениями пациентов с сочетанием АГ и МС ($\Delta = -8,5\%$; p=0,021АГ) и СД ($\Delta = -7,2\%$; p=0,021).

Обсуждение

Физические свойства сосудистой стенки при различных патологических состо-

яниях являются предметом активного изучения на протяжении многих лет. Известно, что повышенное АД способствует изменениям структурных и механических свойств артериальной стенки, приводя к утрате главной способности кровеносного сосуда – демпфировать пульсовые колебания [3]. Под влиянием устойчивых метаболических нарушений потенцируются явления эндотелиальной дисфункции, приводящие к изменению регуляции сосудистого тонуса в сторону вазоспазма, что подтверждено в данной работе более высокими показателями PWVao, AI_{хао} у больных АГ с МС и АГ с СД.

Установленные межгрупповые различия показателей AASI и dP/dt участников с изолированной АГ и подгруппы пациентов с СД косвенно свидетельствовали о патологической пролиферации в неоинтима, фиброзировании и, возможно, кальцификации артерий у лиц с СД, что согласуется с результатами R.W. Salomaa et al, изучавших ассоциативную связь между гипергликемией и индексами жесткости артерий [21]. Вклад диабета в процессы патологического

Таблица 3

Сравнительная оценка параметров жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии

Показатели	АГ без МС	АГ с МС	
	М (95% ДИ)	АГ без СД М (95% ДИ)	АГ с СД М (95% ДИ)
PWV _{ao} , м/с: - исходно - в конце наблюдения	10,5 (8,5–12,3) 9,1 (7,6–10,4)''	11,1 (8,3–13,7) [#] 10,1 (4,0–12,0)'' [#]	
		10,6 (8,8–13,0) 9,7 (4,0–9,5)''	11,4 (8,3–13,7) 10,4 (10,4–12,0)'' ^{аб}
RWTT, мс: - исходно - в конце наблюдения	130 (124–136) 139 (127–145)''	129,4 (117–140) 135,5 (123–156)''	
		132 (128–140) 140 (135–156)»	127 (117–133) [*] 131 (123–146)'' ^{*к}
AI _{хао} пр., %: - исходно - в конце наблюдения	-6,8 (-19,0–(+15,8)) -8,3 (-56–(+4,2))''	-1,2 (-20,1–(+24,2)) -2,3 (-35–(+21))'' [#]	
		-4,5 (-20,1–(+17,0)) -5,6 (-32–(+10))''	+2,2 (-12,6–(+24,2)) ^Δ +1 (-35–(+21))'' ^{Δа}
ASI, мм. рт. ст.: - исходно - в конце наблюдения	142,7 (123,3–186,7) 123,4 (109,6–137,0)''	145,0 (129,0–217,7) 129,4 (108,3–171,3)'' [#]	
		144,5 (130,1–203,4) 129,3 (116,5–163,8)''	145,4 (129,0–217,7) ^Δ 129,5 (108,3–171,3)'' ^{Δа}
dP/dt, мм. рт. ст./с: - исходно - в конце наблюдения	549,1 (510,8–677,3) 465,3 (412,2–605,6)''	590,2 (507,8–739,3) [#] 542,7 (432,2–622,0)'' [#]	
		560,6 (507,8–693,7) 517,2 (432,2–566,4)» [#]	632,3 (587,7–739,3) ^{Δ*} 567,3 (544,8–622,0)'' ^{Δа*}
AASI, у.е.: - исходно - в конце наблюдения	0,360 (0,218–0,607) 0,307 (0,167–0,454)''	0,375 (0,202–0,746) 0,339 (0,190–0,532)'' [#]	
		0,363 (0,202–0,597) 0,329 (0,190–0,422)	0,406 (0,284–0,746) ^{Δ*} 0,350 (0,219–0,532)'' ^{Δа*}
SYS _{ao} сут.: - исходно - в конце наблюдения	142,3 (134–151) 126,0 (119–132)''	147,8 (131–158) 130,0 (111–140)''	
		146,4 (131–158) 133,6 (111–142)''	149,3 (133–157) ^Δ 138,6 (115–145)''
DYS _{ao} сут.: - исходно - в конце наблюдения	88,7 (83–96) 77,6 (63–82)''	90,1 (82–97) 85,2 (67–91)'' [#]	
		89,3 (82–95) 83,5 (69–87)''	90,7 (84–99) ^Δ 86,4 (67–91)'' ^{Δа*}
SEVR сут., %: - исходно - в конце наблюдения	118,8 (116–129) 128,8 (120–135)''	116,7 (101–129) 125,2 (110–136)'' [#]	
		118,1 (115–129) 125,6 (120–136)''	115,9 (101–122) ^Δ 124,7 (120–131)''
PPA сут., %: - исходно - в конце наблюдения	134,8 (130–135) 130,3 (123–136)''	134,9 (131–138) 128,0 (119–134)''	
		134,4 (132–137) 127,7 (119–134)''	136,0 (131–138) 128,3 (121–134)''
VarCADA _{ao} , сут., мм: - исходно - в конце наблюдения	12 (10–15) 11 (9–15)	14 (10–17) [#] 11 (7–15)''	
		14 (10–16) 11 (9–15)''	15 (12–17) 10 (7–12)''
VarDADA _{ao} , сут., мм: - исходно - в конце наблюдения	13 (10–15) 12 (9–13)''	14 (10–16) 11 (7–16)''	
		14 (10–15) 12 (9–16)	14 (9–16) 10 (7–14)''

Примечания: [#] – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ и МС и АГ без МС; ^Δ – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ и СД и АГ без МС; * – p<0,05 при сравнении пациентов с АГ и МС и АГ и СД; '' – p<0,05 при внутригрупповом сравнении (исходно и в конце исследования).

сосудистого ремоделирования подтвердили статистические отличия скоростных характеристик – времени распространения ударной волны и отраженной волны, что способствовало, в конечном итоге, повышению значений центрального давления SYS_{ao} и DYS_{ao} в подгруппе пациентов с АГ и СД. Эти патофизиологические механизмы предопределили высокую гемодинамическую постнагрузку на ЛЖ, ухудшение коронарной перфузии с формированием начальной ишемии миокарда при метаболических нарушениях, что объясняло более низкие значения индекса SEVR у пациентов с СД. Показатель SERV, отражающий соотношение потребности и потребления миокардом кислорода, оказался предиктором субэндокардиальной ишемии у больных с сочетанием АГ и СД.

В недавних исследованиях изучалось прогностическое значение жесткости аорты у пациентов с СД [22, 23], которые показали высокую ассоциативную связь жесткости аорты с ранним снижением скорости клубочковой фильтрации, возникновением диабетической нефропатии и периферической нейропатии, что необходимо учитывать при выборе АГТ. Именно с позиции обеспечения надежной органопротекции для пациентов с СД/МС, вероятно, целесообразна стратегия более высоких терапевтических доз.

На уменьшение артериальной ригидности и жесткости аорты влияние оказывают ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, АК [3, 4, 11, 12, 17, 19]. Через 12 недель терапии ФК амлодипином и периндоприлом отмечалось регрессирование параметров жесткости сосудистой стенки во всех группах сравнения. Снижение скоростных характеристик PWV_{ao} , $dP/dt \max$ и PPA на фоне АГТ способствовало нормализации уровня САД, что повлияло на уменьшение гемодинамической постнагрузки ЛЖ. Однако межгрупповые различия в показателях AASI и AI_{hao} пациентов с изолированной АГ и пациентов с сочетанием АГ и СД свидетельствовали о сохранении усиленной амплификации артерий, поддерживающей высокий уровень диастолического АД у больных с метаболическими нарушениями. Следовательно, 12-недельная продолжительность наблюдения оказалась недостаточной для оценки возможного корректирующего влияния проводимой терапии на параметры сосудистой гемодинамики в силу более глубоких ее нарушений при СД и МС. Однако этого периода было достаточно для улучшения суточного профиля и нормализации АД.

В пользу как можно более продолжительного назначения больших терапевтических доз АГТ при метаболических нарушениях свидетельствовала и меньшая динамика показателей центрального аортального давления SYS_{ao} , DYS_{ao} и индекса Buckberg у пациентов 2-й группы, отражающих гемодинамическую постнагрузку ЛЖ и функциональный коронарный резерв. О повышении коронарного резерва на фоне незначительного, но достоверного снижения жесткости сосудистой стенки свидетельствовало увеличение параметра SEVR, значение которого исходно было самым низким у пациентов с СД. В связи с этим SERV (как косвенный маркер состояния коронарного кровотока) целесообразно применять в клинической практике для определения вероятной субэндокардиальной ишемии у больных с метаболическими нарушениями, а также использовать в качестве дополнительного скринингового параметра общего сердечно-сосудистого риска.

Следует отметить, что применение средств, повышающих чувствительность рецепторов клеток к инсулину, а также контролирующих уровень мочевой кислоты, параметры углеводного и липидного обменов на этапе инициации АГТ, позволит сдерживать темпы сосудистого старения и интенсивность хронического системного воспаления. Это учитывалось авторами в последующих рекомендациях пациентам по завершении исследования.

Выводы

Метаболические нарушения вносят значительный вклад в ускорение процессов сосудистого ремоделирования и определяют целесообразность раннего назначения лекарственных препаратов, обладающих вазопроактивными свойствами.

Формирующаяся ригидность сосудистой стенки при метаболических нарушениях, вероятно, является не следствием повышения уровня АД, а ее ведущей причиной.

У пациентов с АГ и СД снижение субэндокардиальной перфузии ассоциировано с высокими значениями параметров сосудистой жесткости (индексом ригидности артерий, максимальной скоростью нарастания АД, скоростью распространения пульсовой волны в аорте) и более низкими значениями показателя SEVR.

Параметр SEVR как неинвазивный маркер состояния коронарного кровотока целесообразно применять в рутинной клинической практике для определения субэндокардиальной ишемии у пациентов с метаболическими нарушениями.

Назначение фиксированной комбинации липофильных АК и ИАПФ способствовало достижению целевых значений офисного АД у пациентов с АГ без метаболических нарушений на средних терапевтических дозах. У больных с сочетанием АГ и СД – на максимальных терапевтических дозах ФК.

Комбинация липофильных антигипертензивных препаратов определила положительное влияние на динамику па-

раметров сосудистой жесткости во всех группах сравнения (индексов AASI и индекса ASI, максимальной скорости нарастания АД dP/dt_{max} , уровня АД в аорте SYSao, времени распространения отраженной волны в аорте RWTT).

В то же время вопрос по продолжительности лечения ФК в рамках ангиопротекции требует детального изучения и дальнейшего анализа.

Литература

1. Ротарь О.П., Бояринова М.А., Толкунова К.М. и др. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции – биологические и социально-поведенческие детерминанты // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 2970. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2970
2. Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов в различных возрастных группах больных с артериальной гипертензией // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2019. – № 4: 86–96. doi: 10.38109/2225-1685-2019-4-86-96
3. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G. et al. Concept of Extremes in Vascular Aging // *Hypertension*. – 2019; 74(2):218–28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
4. Starzak M., Stanek A., Jakubiak G.K. et al. Arterial stiffness assessment by pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and its components: is it a useful tool in clinical practice? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19, 10368. doi: 10.3390/ijerph191610368
5. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. – 2017; 960:345–379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15
6. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. – 2001; 37(5):1236–41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236
7. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome // *J Hypertens*. – 2008; 26(6):1049–57. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e
8. Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э. и др. Концепция раннего сосудистого старения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 1, № 5. – С. 742–749. doi: 10.20996/1819-6446-2019-1-5-742-749
9. Абзалова Г.Ф., Маянская С.Д., Латипова З.К. и др. Анализ показателей ремоделирования сосудов после коронарного шунтирования в зависимости от факторов риска и сопутствующей патологии // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 7–12. doi: 10.20969/vskm.2016.9(1).7-12
10. Osadchuk M.A., Vasil'eva I.N., Mironova E.D. et al. Corrective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the daily profile of blood pressure and somnological characteristics in elderly patients with combined cardiac pathology // *Medical News of North Caucasus*. – 2019; 14(3):448–453. doi: 10.14300/mnnc.2019.14108
11. Osadchuk M.A., Vasil'eva I.N., Mironova E.D. et al. Melatonin corrective effect on systemic and vascular hemodynamics parameters in patients with the first degree of arterial hypertension suffering from insomnia // *La Gaceta Médica de Caracas*. – 2022; 130(2):276–289. doi: 10.47307/GMC.2022.130.2.7
12. Недогодо С.В., Чумачек Е.В., Лебеяева А.А. и др. Возможности ангиопротекции при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме на терапии нефиксированной комбинацией периндоприл + моксонидин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 499–504. doi: 10.17116/kardio202114061499
13. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. – 2006; 113:1213–1225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
14. Kaschina E., Lauer D., Lange C. et al. Angiotensin AT2 receptors reduce inflammation and fibrosis in cardiovascular remodeling // *Biochem Pharmacol*. – 2024; 222:116062. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116062
15. Lamacchia O., Sorrentino M.R. Diabetes Mellitus, Arterial Stiffness and Cardiovascular Disease: Clinical Implications and the Influence of SGLT2i // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2021; 19(2):233–240. doi: 10.2174/1570161118666200317150359
16. Crunkhorn S. Statin therapy improves endothelial dysfunction. *Nat Rev Drug Discov*. – 2020; 19(9):588. doi: 10.1038/d41573-020-00137-6
17. Осадчук М.А., Васильева И.Н., Миронова Е.Д., Митрохина О.И., Балашов Д.В. Терапевтическая эффективность ингибитора всасывания холестерина в кишечнике в амбулаторном лечении пациентов с дислипидемией среднего и умеренного кардиоваскулярного риска // Медицинский вестник МВД. – 2022; 3(118). doi: 10.52341/20738080_118_3_39
18. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome // *J Hypertens*. – 2008; 26(6):1049–57. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e
19. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. – 2020. Режим доступа [URL]: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rek_AG_2020_unlocked.pdf
20. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Уруго-эластические и деформационные свойства миокарда – новая мишень антигипертензивной терапии // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 72–81. doi: 10.18087/cardio.2018.11.10203
21. Saloma R.W., Kark J.D., Nardo C. et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation*. – 1995; 91(5):1432–43. doi: 10.1161/01.cir.91.5.1432
22. Fantin F., Gianfranceschi A., Gasparini L. et al. Impaired subendocardial perfusion in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Vasc. Dis. Res*. – 2021; 18: 14791641211047136. doi: 10.1177/14791641211047136
23. Batzias K., Antonopoulos A.S., Oikonomou E. et al. Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. – 2018; 2018:1232583. doi: 10.1155/2018/1232