

На правах рукописи

Сучкова Екатерина Игоревна

**КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В
АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: АНАЛИЗ, ДИСТАНЦИОННЫЙ
МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, КОРРЕКЦИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Низов Алексей Александрович**

Официальные оппоненты:

Колбасников Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В течение последних лет в нашей стране заболеваемость болезнями системы кровообращения не только сохраняется на достаточно высоком уровне, но и продолжает расти (Бойцов С.А. и др., 2018; Якушин С.С. и др., 2018). Не вызывает сомнений ведущая роль артериальной гипертензии в развитии ряда кардиоваскулярных заболеваний, при этом, предлагается рассматривать ее и как отдельное заболевание – гипертоническую болезнь (ГБ) (Чазов И.Е. и др., 2015; Кобалава Ж.Д. и др., 2018). В условиях реальной клинической практики отличительной особенностью ГБ является высокая частота встречаемости коморбидности, представляющей собой сочетание двух и более заболеваний-состояний-синдромов-осложнений, связанных общими патогенетическими механизмами развития (Беялов Ф.И. и др., 2009; Оганов Р.Г. и др., 2019).

Необходимо отметить, что в реальной клинической практике ГБ часто связана с такими значимыми предикторами атеросклероза, как дислипидемия, гипергликемия и абдоминальное ожирение общим патогенетическим механизмом – инсулинорезистентностью (ИР), которой предшествует дисбаланс автономной нервной системы (Мамедов М.Н., 2005; Esler M. et al., 2001; McGarrah R.W., 2019). В своей совокупности эти факторы риска усугубляют атерогенное действие друг друга и образуют частный вариант кардиальной коморбидности, обозначенный в литературе, как метаболический синдром (МС) (Верткин А.Л. и др., 2008; Комиссаренко И.А., 2012). При этом, эндотелиальная дисфункция (ЭД) помимо того, что выступает в качестве инициатора атерогенеза, может играть роль одного из ключевых факторов риска развития атеросклеротических заболеваний, являясь при этом независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Bohm F. et al., 2007; Park K.H. et al., 2015). Важно отметить, и тесную связь ЭД с компонентами МС (Шишкин, А.Н. и др., 2009; Reriani M.K. et al., 2010; Panayiotou A.G. et al., 2013).

По данным литературы, наиболее эффективным способом контроля ГБ может стать применение дистанционного мониторинга артериального давления (АД) (Бойцов С.А., 2018; Mileski M. et al., 2017). Для восстановления целостности сосудистой выстилки у больных ГБ при МС, может использоваться модификация образа жизни и терапия метформином, ввиду его эндотелиопротективных свойств и позитивных эффектов в отношении коррекции компонентов МС (Vitale C. et al., 2005; Cadeddu C. et al., 2013).

Цель исследования

У амбулаторных больных гипертонической болезнью проанализировать сердечно-сосудистую коморбидность и сопутствующие заболевания, оценить возможности диетической и медикаментозной коррекции метаболического синдрома, эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма, а также изучить эффективность дистанционного мониторинга АД.

Задачи исследования

1) У амбулаторных больных гипертонической болезнью изучить частоту сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующих заболеваний, а также выявить наиболее значимые факторы риска, способствующие формированию кардиоваскулярных форм коморбидности.

2) Оценить полноту и эффективность медикаментозной антигипертензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии, проводимой амбулаторным больным гипертонической болезнью.

3) Исследовать у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, эффективность и безопасность контролируемой комплексной диетической и медикаментозной коррекции метформином с учетом клинико-лабораторных показателей и эндотелиальной дисфункции.

4) Изучить у больных гипертонической болезнью и метаболическим синдромом влияние комплексной диетической и медикаментозной коррекции метформином на адаптационные резервы организма на основании данных анализа вариабельности сердечного ритма.

5) Определить возможности и преимущества дистанционного мониторинга АД в лечении больных гипертонической болезнью.

Научная новизна

1) Впервые в условиях реальной амбулаторной практики у больных ГБ установлен ряд факторов риска, имеющих наибольшую значимость в развитии различных форм сердечно-сосудистой коморбидности.

2) Впервые у амбулаторных больных ГБ, ассоциированной с МС, изучено влияние контролируемой комплексной диетической и медикаментозной коррекции метформином на ЭД, диагностированную по уровню эндотелина-1 (ЭТ-1) и показателям фотоплетизмографического исследования.

3) Впервые на территории г. Рязани в рамках организованной в стране Национальным медицинским исследовательским центром профилактической медицины (ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ) программы оптимизации ведения больных артериальной гипертензией проведено дистанционное наблюдение за параметрами АД. В ходе исследования удалось скорректировать недочеты медикаментозной антигипертензивной терапии, выявленные при предварительном анализе эффективности и полноты лекарственной терапии.

Теоретическая значимость работы

Результаты настоящего исследования позволяют проанализировать распространенность сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующих заболеваний у амбулаторных больных ГБ, а также изучить влияние на формирование сердечно-сосудистых форм коморбидности ряда факторов риска. Исследование дает возможность объективно оценить эффективность и выявить дефекты медикаментозной терапии больных ССЗ в амбулаторных условиях.

Работа углубляет знания о диетической и медикаментозной коррекции у больных ГБ компонентов МС и ЭД, играющих роль важных предикторов развития ССЗ. Результаты исследования дают возможность оценить вариабельность сердечного ритма в процессе комплексного диетического и медикаментозного лечения МС и ЭД у больных ГБ. Полученные в ходе

исследования данные открывают новые перспективы коррекции АД с использованием технологии дистанционного наблюдения.

Практическая значимость работы

Выявлена высокая частота распространенности сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующих заболеваний у больных ГБ. В качестве независимых факторов риска развития кардиоваскулярной коморбидности у амбулаторных больных ГБ по результатам исследования установлены: мужской пол, ассоциирующийся с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и мозговым инсультом/транзиторной ишемической атакой (МИ/ТИА); нарушения углеводного обмена, связанные с ишемической болезнью сердца (ИБС); хроническая болезнь почек (ХБП), ассоциирующаяся с ИБС, ПИКС и МИ/ТИА.

Определены недостатки ведения ССЗ больных: несоответствие назначаемой больным медикаментозной антигипертензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии актуальным клиническим рекомендациям. Установлена хорошая переносимость и эффективность диетических и медикаментозных (метформин) методов коррекции МС у больных ГБ, позволяющих снизить степень ЭД, улучшить клинико-лабораторные показатели и повысить адаптационные резервы организма.

Работа показала высокую эффективность телемедицинских технологий, внедрение которых позволило увеличить долю пациентов с контролируемыми цифрами АД.

Степень достоверности результатов

Обоснованность и достоверность результатов исследования базируется на достаточном объеме исследуемой выборки, строгом соблюдении и адекватном применении методик, глубоком анализе подлинного материала и тщательной статистической обработке полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1) У амбулаторных больных ГБ широко распространены сердечно-сосудистая коморбидность, представленная разнообразными сочетаниями ССЗ (89,7 %), и сопутствующие заболевания (91 %).

2) В качестве факторов риска, способствующих формированию кардиоваскулярной коморбидности, у больных ГБ выступают: мужской пол, ассоциирующийся с ПИКС и МИ/ТИА; нарушения углеводного обмена, связанные с ИБС; ХБП, ассоциирующаяся с ИБС, ПИКС и МИ/ТИА.

3) Больные ГБ в условиях реальной амбулаторной практики не в полной мере получают антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромбоцитарную медикаментозную терапию, что не соответствует требованиям «Национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у взрослых» (2016) и «Диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., 2014).

4) В условиях амбулаторной практики возможна эффективная коррекция компонентов МС и ЭД у больных ГБ. Лечение проявлений МС и ЭД должно включать комплекс контролируемых немедикаментозных и медикаментозных мероприятий. Рациональное сочетание диетотерапии, дозированных физических нагрузок и фармакологической коррекции достоверно улучшает клинико-лабораторные показатели, адаптационные резервы организма и снижает степень ЭД у больных ГБ, ассоциированной с МС.

4) Выбор лекарственных средств для коррекции ЭД и компонентов МС у больных ГБ должен быть патогенетически обоснованным. Целесообразно включать в терапевтический комплекс метформин, как препарат, улучшающий состояние эндотелия и позитивно влияющий на клинико-лабораторные показатели и адаптационные резервы организма.

5) Использование технологии дистанционного мониторинга АД у больных ГБ значительно повышает эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии, что позволяет достичь целевых цифр АД у 70 % пациентов.

Внедрение результатов в практику

Итоги исследования внедрены в образовательный процесс кафедры внутренних болезней и кафедры поликлинической терапии и профилактической

медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, а также в лечебную практику терапевтических отделений ГБУ РО «ГКБ № 11».

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены на: III Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск, 2017), XI Международной конференции «Профилактическая кардиология 2018» (Москва, 2018), IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с международным участием «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2018), врачебной конференции ГБУ РО «ГКБ № 11» (Рязань, 2018), межкафедральном совещании кафедр внутренних болезней и поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 2019).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 11 рисунками. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений, списка литературы, включающего 116 отечественных источников и 124 иностранных, и приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась в три этапа и была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (№ 3 от 9.10.2016 г.).

На первом этапе исследования осуществлялся анализ встречаемости кардиоваскулярной коморбидности и сопутствующих заболеваний у амбулаторных больных ГБ, оценка факторов риска, способствующих формированию кардиоваскулярных форм коморбидности, а также исследовалась полнота и эффективность медикаментозной терапии. В исследование было включено 1000 больных ГБ, находящихся на диспансерном

наблюдении у врачей терапевтов муниципальной поликлиники ГБУ РО «ГКБ № 11». Информация о больных извлекалась из амбулаторных карт. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, были старше 18 лет, имели данные осмотра терапевта в 2016 г., результаты обследований на уровень общего холестерина сыворотки крови и глюкозы плазмы крови, проведенных в течение последнего года. На данном этапе работы не предусматривались критерии исключения, и больные не подписывали информированное согласие.

На втором этапе у больных ГБ и МС проводилась контролируемая комплексная диетическая и медикаментозная коррекция метформинотерапией клиничко-лабораторных показателей, ЭД и адаптационных резервов организма.

В исследование включены 53 больных ГБ с МС, отобранных из числа лиц, исследованных на первом этапе работы. Все больные были в возрасте от 18 до 65 лет, имели верифицированный диагноз МС, стабильные показатели АД, липидного и гликемического профиля в течение последних 6 месяцев.

Критерии исключения: наличие у больных ИБС, ПИКС, тяжелых нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности ФК 2-4 по NYHA, сахарного диабета, МИ/ТИА в анамнезе, дыхательной, почечной или печеночной недостаточности; получение медикаментозной терапии с целью коррекции дислипидемии и гипергликемии в течение 6 месяцев, предшествовавших исследованию; необходимость применения рентгеноконтрастных веществ, известную непереносимость метформина; любые заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могли бы препятствовать проведению терапии. На этом этапе все участники подписывали информированное согласие.

Всем больным рекомендовалась ежедневная дозированная ходьба со скоростью 6-8 км/ч продолжительностью не менее 40 минут в день и умеренно гипокалорийная диета с ограничением квоты углеводов с высокой гликемической нагрузкой в рационе. Калорийность диеты рассчитывалась с поправкой на физическую активность: величина удельного основного обмена умножалась на коэффициент умеренной физической нагрузки (1,3) и из

полученной величины вычиталось 600 ккал. В зависимости от суточных затрат энергии пациенту назначалась унифицированная диета, в которую входили продукты, скомпонованные по группам с рассчитанной энергетической ценностью каждого приема пищи. Все больные вели дневники питания.

Методом простой рандомизации больные были разделены на две группы: исследуемую (28 пациентов, получающих диетотерапию, дозированную физическую нагрузку и метформин в дозе 2000 мг/сутки) и контрольную (25 больных, соблюдающих рекомендации по модификации образа жизни). Пациенты исследуемой группы дополнительно к программе модификации образа жизни получали метформин (начальная доза составила 500 мг/сутки и под контролем глюкозы крови увеличивалась каждые 5-7 дней на 500 мг с нарастанием до 2000 мг/сутки). Длительность наблюдения составила 3 месяца.

Все лабораторные и инструментальные исследования проводились на старте и по завершению лечения. Оценивались антропометрические показатели (масса тела (МТ), окружность талии (ОТ) и индекс массы тела (ИМТ)), проводились общеклинические лабораторные и инструментальные обследования [электрокардиография; общий анализ мочи; общий анализ крови; биохимический анализ крови; оценка показателей липидного обмена (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ)) и показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы крови, гликозилированный гемоглобин (HbA1c), пероральный тест толерантности к глюкозе (ПГТТ) и ИР, определенная, согласно NCEP-АТРИ (2001), как отношение ТГ к ХС ЛПВП)].

Нарушение функции эндотелия диагностировалось по уровню ЭТ-1 в сыворотке крови и параметрам фотоплетизмографического исследования. ЭТ-1 определялся количественным иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Biomedica». Референсное значение медианы – 0,26 фмоль/мл. Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивалось неинвазивным фотоплетизмографическим методом с помощью диагностического аппаратно-

программного комплекса «АнгиоСкан-01М», регистрирующего посредством оптического датчика пульсовую волну объема.

Оценка автоматизированного контурного анализа пульсовой волны в рамках данного исследования включала в себя определение: индекса жесткости (SI) – показателя, характеризующего вязко-эластичные свойства крупных резистивных сосудов (в условиях сохранения эластичности аорты его значения от 5 до 8 м/с); расчетного индекса аугментации AIp75 (зависит от жесткости аорты и ассоциируется с повышением риска общей смертности от ССЗ); индекса отражения (RI) – показателя тонуса мелких резистивных артерий (в норме не превышает 30 %).

Оценка системных неспецифических механизмов адаптации проводилась при помощи анализа вариабельности сердечного ритма с использованием комплекса «Варикард». Определялись показатели, увеличение которых связано с усилением парасимпатической регуляции: SDNN (допустимые значения 40-80 мс) и RMSSD (норма 20-50 мс); индексы, увеличение которых свидетельствует об усилении активности симпатического звена регуляции автономной нервной системы: IS – индекса стресса (нормальные значения – 80-150 у.е.) и IC – индекса централизации (допустимые значения IC – 1,3-2,5 у.е.); значения ПАРС – показателя активности регуляторных систем, позволяющие разграничить уровни напряжения регуляторных систем и провести оценку адаптационных возможностей организма. ПАРС оценивается в баллах от 1 до 10. Нормальному напряжению регуляторных систем соответствуют значения 1-2 балла.

Биоимпедансный анализ проводился на аппарате ABC-01 «Медасс» по общепринятой методике. В настоящем исследовании определялись удельный основной обмен и тканевой состав тела (ЖМТ – масса всех липидов; ТМТ – обезжиренная масса тела; СММ – масса скелетно-мышечной мускулатуры; МОЖ – масса внеклеточной и внутриклеточной жидкости).

На третьем этапе исследования проводился дистанционный мониторинг АД у 100 больных ГБ с неудовлетворительным уровнем контроля АД. Больных отбирали из числа лиц, участвовавших в первом этапе работы. Дистанционное

наблюдение за параметрами АД у больных ГБ проводилось при участии ГБУ РО «ГКБ № 11» и ООО «Дистанционная медицина», которая предоставила 100 электронных приборов для измерения АД (тонометров) с функцией автоматической передачи данных по GSM-каналу в центр дистанционного мониторинга, располагавшийся на базе ООО «Дистанционная медицина». Центр обеспечивал контроль назначенной программы, сбор, хранение и обработку результатов измерений, а также свободный доступ по средствам Web-интерфейса врачей к информационной системе дистанционного обслуживания.

Со стороны ГБУ РО «ГКБ № 11» координация мониторинга проводилась лечащим доктором (исследователем), а со стороны центра – оператором. В функции врача входило прикрепление больного на телемедицинское наблюдение и принятие решений относительно стратегии ведения пациента на основании полученных данных измерений АД. Целевыми считались показатели амбулаторного АД $<135/85$ мм рт. ст. и $>110/70$ мм рт. ст. Критическим значениям соответствовали цифры амбулаторного АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. и $\leq 80/50$ мм рт. ст. При критических цифрах АД оператор связывался с больным по телефону и рекомендовал принять назначенные врачом лекарственные антигипертензивные средства, либо вызвать скорую неотложную медицинскую помощь. Исследователь в течение 1-2 дней принимал решение по тактике ведения пациента. Коррекция антигипертензивной лекарственной терапии могла осуществляться на очных приемах или дистанционно с использованием телефонной связи. При отсутствии фактического проведения измерений АД оператор связывался с больным по телефону.

В исследование включались прикрепленные к муниципальной поликлинике ГБУ РО «ГКБ № 11» согласно полису обязательного медицинского страхования больные ГБ с цифрами амбулаторного АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. в возрасте 25-75 лет. Все пациенты могли самостоятельно проводить измерения АД с использованием приборов с функцией автоматической передачи данных и обладали технической возможностью для передачи результатов измерений.

Критерии исключения: наличие у больного форм и/или особенностей течения основного или сопутствующих заболеваний, которые не позволяли получать информацию о состоянии здоровья пациента во время дистанционного наблюдения, отсутствие фактического проведения измерений АД больным, а также невыполнение пациентом рекомендаций, полученных при телемедицинском мониторинге. Участники ежедневно в вечернее и утреннее время трехкратно измеряли АД, используя приборы с механизмом автоматической дистанционной передачи данных. Программа телемедицинского наблюдения за параметрами АД у больных ГБ продолжалась в течение 6 месяцев. Больные подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием персонального компьютера под управлением операционной системы Microsoft Windows 7, программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и StatSoft Statistica 6.0. Нормальность распределения признаков оценивалась согласно критерию Шапиро-Уилка.

Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлялось как $M \pm m$, где M – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего. Признаки, имеющие ненормальное распределение, описывались в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, а $Q25$ и $Q75$ – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Сравнение двух групп больных по количественным признакам при нормальном распределении проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном – с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона.

Для сравнения относительных показателей по качественному признаку в двух независимых группах применялся критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. При проверке статистических гипотез достоверными считались различия, выявленные при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ коморбидности и проводимой медикаментозной терапии

Среди включенных в исследование больных ГБ (n=1000) преобладало число женщин (348 мужчин и 616 женщин). Средний возраст женщин составлял $65,8 \pm 12$ лет, мужчин – $61,9 \pm 12,6$ лет; $p < 0,001$.

У 91 % (n=910) участников исследования помимо ГБ встречалось, как минимум, еще одно заболевание. Изолированная ГБ диагностировалась только у 10,3 % (n=103) обследованных, а у 89,7 % (n=897) пациентов помимо ГБ имелось, как минимум, еще одно ССЗ (ИБС, сердечная недостаточность, ПИКС или фибрилляция предсердий). Установлено, что у больных ГБ мужской пол являлся значимым фактором риска, предрасполагающим к развитию ПИКС и МИ/ТИА. Острый инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе достоверно чаще встречались у мужчин, чем у женщин. Острый инфаркт миокарда перенесли в прошлом 15,6 % (n=60) мужчин и 5,5 % (n=34) женщин; $p > 0,001$. Нарушение мозгового кровообращения – 13 % (n=50) мужчин и 5,5 % (n=34) женщин; $p > 0,001$.

Установлено, что ХБП у обследуемых пациентов статистически значимо была ассоциирована с развитием ИБС, ПИКС и МИ/ТИА. У больных с нарушением функции почек ИБС встречалась в 83 % (n=108) случаев, а у пациентов с сохраненной функцией почек – в 33 % (n=287); $p > 0,001$. Обследованные с ХБП доказательно чаще страдали ПИКС (15,4 %, n=20), чем участники исследования без ХБП (8,5 %, n=74); $p=0,02$. МИ/ТИА перенесли в прошлом 16,2 % (n=21) больных ГБ с нарушением функции почек и 6,8 % (n=63) больных ГБ с сохраненной функцией почек; $p=0,002$.

Нарушения углеводного обмена были ассоциированы с ИБС: диагноз ИБС установлен 53,9 % (n=181) пациентов с гипергликемией и 43,4 % (n=288) лиц с нормогликемией; $p=0,04$.

По результатам наших исследований количество пациентов, достигших целевых цифр офисного АД $< 140/90$ мм рт. ст., составило 39,3 % (n=393). Пациенты с неконтролируемой ГБ (n=607) в 10,5 % (n=64) случаев не получали

антигипертензивные лекарственные препараты. В 12 % (n=73) случаев им назначался один препарат, в 32,7 % (n=198) – два препарата, в 32 % (n=194) – три, в 12,8 % (n=75) – более четырех. Фиксированные комбинации препаратов рекомендовались только 11,4 % (n=114) пациентов. Значения общего холестерина <5,0 ммоль/л диагностировались только у 35,9 % (n=359) больных, а гиполипидемическая лекарственная терапия назначалась 50,6 % (n=506). Удалось установить, что 45,3 % (n=406) коморбидных кардиальных больных (n=897) получали антитромбоцитарную терапию.

Диетическая и медикаментозная коррекция метаболических нарушений, эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма

В исследование было включено 53 пациента (10 мужчин и 43 женщины). Возраст больных не имел достоверных различий в наблюдаемых группах (51,4±4 лет в исследуемой группе и 49,1±6 лет в группе контроля; p=0,96). На момент включения пациенты обеих групп были репрезентативны по полу, антропометрическим и клинико-лабораторным показателям, значениям ЭТ-1, показателям фотоплетизмографического и биоимпедансного исследования, а также индексам вариабельности сердечного ритма. Пациенты обеих групп получали схожую антигипертензивную лекарственную терапию согласно клиническим рекомендациям и имели стабильные значения АД в течение всего периода наблюдения. Все участники завершили программу лечения, хорошую переносимость метформина отметили 79,2 % (n=20), удовлетворительную – 20,8 % (n=8). Динамика анализируемых показателей представлена в таблице 1.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, в обеих группах произошло достоверное снижение МТ и ИМТ. При этом, у пациентов, получающих метформин, доля сниженного веса и ИМТ была статистически более значима, чем у больных группы контроля (**p=0,004** и **p=0,03** соответственно). В исследуемой группе у женщин и мужчин достоверно снизились значения ОТ, а в группе контроля положительная динамика значений ОТ зарегистрирована только у женщин. При этом, достоверно более значимо величина ОТ уменьшилась у женщин, получающих метформин; **p=0,02**.

Таблица 1 – Динамика исследуемых показателей у больных ГБ и МС

Показатель, Me [Q25;Q75]	Исследуемая группа, n=28			Группа контроля, n=25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
МТ, кг	91 [77;100]	85 [74;93]	< 0,001	85 [77;102]	84 [76;99]	< 0,001
	Доля снижения МТ; (p=0,004)					
	6,6 [4;7,8] %			3,8 [2,4;5,5] %		
ИМТ, кг/м ²	32,2 [29,1;34,7]	30,5 [27,6;33]	< 0,001	34 [29,7;38,3]	33,7 [28,1;37,3]	0,01
	Доля снижения ИМТ; (p=0,03)					
	4,8 [3,7;8,3] %			3,6 [1,9; 4,5] %		
ОТ у мужчин, см	113 [110;116]	109 [102;109]	0,04	102,5 [96;110]	100,5 [93,5;102]	0,07
ОТ у см женщин,	99 [89;104]	96 [84;99]	< 0,001	103 [95;110,5]	100,5 [93,5;109,5]	0,01*
САД, мм рт.ст.	144 [132;145]	140 [130;143]	0,002	140 [130;145]	138 [130;145]	0,32
ДАД, мм рт.ст.	85 [80;90]	82 [80;87]	0,03	81 [78;90]	82 [80;87]	0,87
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2 [3,4;4,9]	3,5 [3,2;4,2]	< 0,001	3,9 [2,9;4,2]	3,3 [2,7;3,8]	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1;1,5]	1,5 [1,2;1,7]	0,19	1,3 [1,2;1,5]	1,4 [1,2;1,7]	0,22
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,4;2,4]	1,6 [1,1;1,8]	0,03	1,7 [1,1;2,2]	1,5 [1;2,1]	0,8
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,4;6,9]	5,5 [5;5,9]	0,01	5,7 [5,2;5,9]	5,5 [5,1;5,8]	0,69
ПГТТ, ммоль/л	8 [7,7;9,8]	6,9 [6,7;7,4]	< 0,001	8,2 [7,1;8,8]	7,8 [6,9;8,9]	0,47
НbA1c, %	6,5 [5,9;6,8]	5,2 [5,1;5,6]	< 0,001	6,4 [6,2;6,8]	5,9 [5,5;6,1]	0,004*
ИР	1,36 [0,95;1,91]	1,17 [0,63;1,54]	0,02	1,27 [0,79;1,62]	1,09 [0,65;1,82]	0,66
ЭТ-1, фмоль/мл	0,36 [0,22;0,58]	0,21 [0,14;0,39]	0,01	0,52 [0,28;1,12]	0,42 [0,3;0,74]	0,54
SI, м/с	7,8 [7,2;8,2]	7,5 [7,1;7,8]	0,03	7,6 [7,3;7,9]	7,1 [7;7,6]	0,02
Alp75, %	14,2 [10,8;21,5]	12 [6,9;17,5]	0,03	16,5 [7,4;24,6]	13,7 [4,6;21,8]	0,33
RI, %	31,8 [28,6;45,4]	31,9 [27,8;43,5]	0,53	33,6 [27,5;44,3]	34,7 [26,4;38,1]	0,62
SDNN, мс	71 [30;163]	170 [119;271]	0,01	36 [24;121]	116 [46;178]	0,01*
RMSSD, мс	39 [16,5;127]	156 [111;281]	0,003	34 [18,5;111]	125 [67,5;315]	0,01
IS, у.е.	388 [146;668]	297 [182;673]	0,05	502 [178;804]	428 [275;802]	0,65
IC, усл. ед.	5,5 [2,1;8,1]	2,4 [1,5;5,1]	0,03	3,1 [1,03;5,1]	2,1 [0,9;9,4]	0,29
ПАРС	5 [5;6]	4,5 [4;5]	0,03	5 [4;6]	5 [4;7]	0,69
ЖМТ, кг	34,2 [28,4;43,6]	30,5 [22,8;38,1]	0,002	40,9 [27,7;51]	39 [30,1;48,4]	0,01*
ТМТ, кг	54,4[47,4;58,4]	54,2[47,6;57,5]	0,53	50,4[46,9;58,2]	50,6[47,2;57,1]	0,08
СММ, кг	23,7[19,9;26,3]	23[20,3;27,1]	0,4	20,8[19,4;24,9]	21,2 [19;25,3]	0,5
МОЖ, кг	40,5[34,9;42,8]	40 [34,9;42,4]	0,08	36,9[34,4;41,5]	37,1[34,5;41,8]	0,66

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию Вилкоксона; * – достоверное различие ($p < 0,05$) между показателями исследуемой группы и группы контроля после лечения согласно критерию Манна-Уитни

Статистически значимое снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) наблюдалось только у пациентов исследуемой группы. В обеих группах больных достоверно снизился уровень ХС ЛПНП, но не зафиксировано различия между группами; $p=0,07$. У пациентов, получающих метформин, статистически значимо снизились показатели ТГ, глюкозы плазмы крови натощак, ПГТТ и ИР. Значения HbA1c имели значимую положительную динамику в исследуемой группе и в группе контроля, однако, более достоверно уменьшились у пациентов, получающих метформин; $p=0,01$.

Только на фоне терапии метформином отмечено достоверное снижение значений ЭТ-1 и Alр75. В обеих группах доказательно снизились значения SI, но достоверных различий между группами не зафиксировано; $p=0,09$. После лечения увеличились показатели вариабельности сердечного ритма, свидетельствующие об усилении активности парасимпатического звена автономной регуляции (SDNN и RMSSD). При этом, величина SDNN более значимо возросла у пациентов исследуемой группы; $p=0,03$. Только в группе больных, получающих метформин, зарегистрировано достоверное снижение значений IC и ПАРС. В процессе терапии у пациентов обеих групп снижение МТ произошло преимущественно за счет уменьшения значений ЖМТ (показатели ТМТ, СММ и МОЖ изменились незначительно). При этом, значения ЖМТ достоверно более значимо снизились у больных исследуемой группы; $p=0,04$.

Дистанционный мониторинг артериального давления

В исследовании приняли участие 100 пациентов: 27 мужчин (средний возраст $59,2 \pm 9,6$ лет) и 73 женщины (средний возраст $60,1 \pm 8,2$ лет) с верифицированным диагнозом ГБ. На момент включения у больных не были достигнуты целевые значения амбулаторного АД $< 135/85$ мм рт. ст. Все пациенты, включенные в работу, имели хотя бы одно сопутствующее ГБ

заболевание, а 84 % (n=84) – сердечно-сосудистую коморбидность. Динамика значений АД представлена в таблице 2.

Таблица 2 –Динамика АД на старте и при завершении исследования

Категории ГБ	Все больные, n=100				p
	Стартовый визит		+6 месяцев		
	n	%	n	%	
Целевые значения АД	-	-	70	70	-
Высокое нормальное АД	10	10	19	19	0,7
ГБ 1 степени	33	33	9	9	<0,001
ГБ 2 степени	54	54	3	3	<0,001
ГБ 3 степени	3	3	1	1	0,7

Примечание: здесь p – значение вероятности согласно критерию, хи-квадрат/критерию Фишера между количеством больных на стартовом визите и через 6 месяцев наблюдения

Таким образом, посредством применения дистанционного наблюдения в течение 6 месяцев достигли целевых значений амбулаторного АД 70 % (n=70) больных. В ходе лечения доказательно увеличилось количество пациентов, получающих 3 антигипертензивных препарата (**p=0,001**), а также 4 и более (**p=0,003**) (рисунок 1).

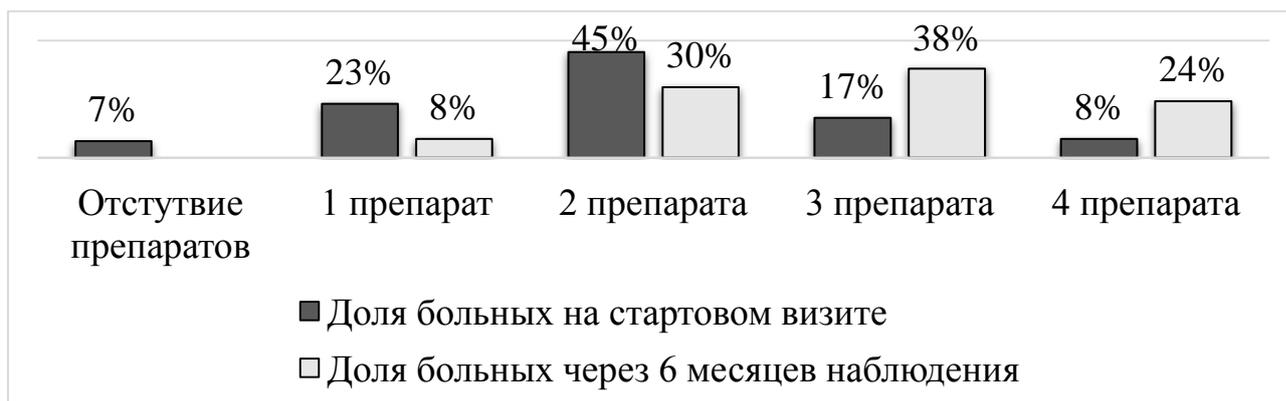


Рисунок 1 – Число назначенных антигипертензивных препаратов у больных ГБ на старте и при завершении исследования

По завершению мониторинга статистически значимо увеличилась доля рекомендованных к приему диуретиков [с 38 % (n=38) до 59 % (n=59); **p=0,001**], блокаторов кальциевых каналов [с 36 % (n=36) до 52 % (n=52); **p=0,001**] и бета-

адреноблокаторов [с 28 % (n=28) до 53 % (n=53); **p=0,001**]. За период проведения мониторинга достоверно увеличилось количество пациентов, которым назначались фиксированные комбинации лекарственных препаратов [с 19 % (n=19) до 33 % (n=33); **p=0,02**].

ВЫВОДЫ

1) У амбулаторных больных гипертонической болезнью широко распространена сердечно-сосудистая коморбидность (89,7 %) и сопутствующие заболевания (91 %). В качестве наиболее значимых факторов риска, способствующих формированию кардиоваскулярных форм коморбидности, у амбулаторных больных гипертонической болезнью выступают мужской пол, ассоциирующийся с развитием инфаркта миокарда и мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки; нарушения углеводного обмена, ассоциирующиеся с развитием ИБС; ХБП, ассоциирующаяся с развитием ИБС, инфаркта миокарда и мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки.

2) Медикаментозная антигипертензивная, гиполипидемическая и антитромбоцитарная терапия на амбулаторном этапе почти у 2/3 пациентов не соответствует актуальным клиническим рекомендациям. Так 39,3 % больных гипертонической болезнью достигают целевых цифр АД (офисное АД <140/90 мм рт. ст.). Гиполипидемическую лекарственную терапию получают 50,6 % кардиоваскулярных больных, однако, уровнем общего холестерина <5,0 ммоль/л обладают только 35,9 %. Антитромбоцитарная медикаментозная терапия назначается 45,3 % коморбидных больных.

3) А. Исследование показывает безопасность и эффективность трехмесячной контролируемой диетической терапии эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома у больных гипертонической болезнью: статистически значимо уменьшаются окружность талии у женщин, индекс массы тела, масса тела, масса общего жира, значения холестерина липопротеидов низкой плотности, гликозилированного гемоглобина, и SI – индекса, отражающего вязко-эластичные свойства крупных резистивных сосудов.

Б. Установлена безопасность и эффективность метформина в составе трехмесячной комплексной коррекции метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: статистически более значимо, чем в контрольной группе, снижаются окружность талии у женщин, индекс массы тела, масса тела, масса общего жира и значения гликозилированного гемоглобина, а также статистически достоверно уменьшаются окружность талии у мужчин, систолическое и диастолическое АД, значения холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, постпрандиальной гликемии, глюкозы плазмы крови, инсулинорезистентности и эндотелина-1, а также показатели вязко-эластичных свойств крупных резистивных артерий (SI) и жесткости аортальной стенки (ApI75).

4) Исследование вариабельности сердечного ритма при контролируемой диетотерапии и дозированных физических нагрузках у больных гипертонической болезнью при метаболическом синдроме показывает статистически достоверное усиление активности показателей парасимпатического контура регуляции автономной нервной системы (SDNN, RMSSD). Включение метформина приводит к статистически более значимому, нежели у больных группы контроля, увеличению значений SDNN, к статистически достоверному снижению индекса симпатического контура регуляции автономной нервной системы (IC) и показателя активности регуляторных систем (ПАРС), а также достоверному увеличению RMSSD.

5) Активный телемедицинский мониторинг, проводимый в течение 6 месяцев, способствует достижению целевых цифр АД (амбулаторное АД <135/85 и >110/70 мм рт. ст.) у 70 % больных гипертонической болезнью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) При ведении амбулаторных больных гипертонической болезнью необходимо учитывать высокую распространенность сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистой коморбидности, а также факторы риска,

способствующие развитию сердечно-сосудистых форм коморбидности: мужской пол, нарушения углеводного обмена и ХБП.

2) Метформин рекомендуется использовать при лечении гипертонической болезни, сопряженной с метаболическим синдромом, в дозе 2000 мг/сутки в течение 3 месяцев, не только как лекарственное средство, благоприятно влияющее на антропометрические показатели, липидный и углеводный обмен, но и в качестве препарата, оказывающего позитивное влияние на эндотелиальную дисфункцию и адаптационные резервы организма.

3) С целью улучшения контроля за показателями АД у амбулаторных больных гипертонической болезнью рекомендуется использовать дистанционный мониторинг АД, как один из перспективных и эффективных способов ведения пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сердечно-сосудистая коморбидность в практике врача первичного звена здравоохранения. Регистровое исследование территориальной поликлиники города Рязани / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, О.В. Дашкевич. – Текст : непосредственный // Материалы Всероссийского молодежного форума с Международным участием «Неделя науки – 2017». – Ставрополь, 2017. – С. 138-140.

2. Структура полиморбидности у больных с гипертонической болезнью. Регистровое исследование территориальной поликлиники города Рязани / А. А. Низов, **Е. И. Сучкова**, О. В. Дашкевич, Т. П. Трунина. – Текст : непосредственный // Материалы IX терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 29-30 ноября 2017 г.). – Тюмень, 2017. – С. 98.

3. Частота встречаемости нарушений углеводного обмена среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Регистровое исследование территориальной поликлиники города Рязани / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, О.В. Дашкевич, О.Н. Селявина. – Текст : непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2017. – Дополнительный выпуск. – С. 76-77. –

(Содерж.: Материалы научных трудов «III межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов» (Саранск, 28-29 ноября 2017 г.)).

4. Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области / Н.С. Асфандиярова, О.В. Дашкевич, Е.В. Заикина [и др.]. – Текст : непосредственный // **Клиницист**. – 2017. – Т.11, № 3-4. – С. 65-72. – (Соавт.: **Е.И. Сучкова**, Н.В. Хотееенкова, А.Н. Якубенко, И.А. Прокудина, Т.С. Волхонцева, А.Е. Печенкина, Е.В. Красильникова, О.А. Маркина, М.Н. Алексеева).

5. Взаимосвязь дисфункции эндотелия, нарушений липидного и углеводного обмена с показателями композитного состава тела у больных с метаболическим синдромом / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, С.Н. Селивёрстова [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы IV Всерос. науч. конф. молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 11-12.10.2018 г.). – Рязань, 2018. – С. 93-95. – (Соавт.: О.И. Оскольдович, И.Н. Миллер).

6. Кардиальная коморбидность среди амбулаторных больных. Сравнительное регистровое исследование в городе Рязани / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, О.В. Дашкевич, Т.П. Трунина. – Текст : непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2018. – Доп. вып. – С. 22-23. – (Содерж. журн.: Материалы научных трудов XI международ. конф. «Профилактическая кардиология 2018» (Москва, 5-6 июня 2018 г.)).

7. Коморбидность и 12-месячная выживаемость кардиоваскулярных больных по данным амбулаторно-поликлинического регистра города Рязани / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, Т.А. Климова [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы XIII Национального конгресса терапевтов (Москва, 21-23 ноября 2018 г.). – Москва, 2018. – С. 96-97. – (Соавт.: М.В. Леонова, Н.И. Головачева).

8. Сахарный диабет 2 типа в структуре множественных хронических заболеваний / Н.С. Асфандиярова, О.В. Дашкевич, **Е.И. Сучкова**, Е.В. Красильникова. – Текст : непосредственный // Материалы XIII Национального конгресса терапевтов (Москва, 21-23 ноября 2018 г.). – Москва, 2018. – С. 8-9.

9. Сахарный диабет 2 типа и множественные хронические заболевания / Н.С. Асфандиярова, О.В. Дашкевич, Н.В. Дорошина, **Е.И. Сучкова**. – Текст : непосредственный // **Сахарный диабет**. – 2018. – Т. 21, №. 6. – С. 455-461.

10. Сопутствующая патология в структуре кардиоваскулярной коморбидности больных амбулаторно-поликлинического звена в городе Рязани / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, О.В. Дашкевич, Т.П. Трунина. – Текст : непосредственный // Сборник научных трудов по материалам Междунар. науч. конф., посвящ. 83-летию Курского государственного медицинского университета «Университетская наука: взгляд в будущее». – Курск, 2018. – Т. 1. – С. 366-369.

11. **Сучкова, Е.И.** Эффективность лечения артериальной гипертензии на территории города Рязани по данным регистрового исследования. Возможности использования дистанционного мониторинга артериального давления / Е.И. Сучкова. – Текст : непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2018. – Доп. вып. – С. 79-80. – (Содерж. журн.: Материалы IV межрегион. конф. кардиологов и терапевтов (Рязань, 28-29 ноября 2018 г.)).

12. Хроническая болезнь почек при заболеваниях сердечно-сосудистого континуума. Регистровое исследование территориальной поликлиники города Рязани / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, О.В. Дашкевич [и др.]. – Текст : непосредственный // Одышка и ассоциированные синдромы: межрегион. сб. науч. тр. – Рязань, 2018. – №6. – С. 62-67. – (Соавт.: Н.А. Крышталь, Т.А. Климова, М.В. Леонова, Н.И. Головачева).

13. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, О.В. Дашкевич, Т.П. Трунина. – Текст : непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 70-75.

14. Возможности применения метформина для коррекции эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма у больных метаболическим синдромом / А.А. Низов, **Е.И. Сучкова**, А.И. Гиривенко, Л.В.

Никифорова – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.** – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 458-467.

15. Перспективы использования дистанционного диспансерного наблюдения за параметрами артериального давления у больных гипертонической болезнью на территории Рязанской области / Аксенова Н.В., Низов А.А., Селявина О.Н., Сучкова Е.И., Филиппов Е.В. – Текст : непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 795-801.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ССЗ – сердечно-сосудистые
ГБ – гипертоническая болезнь	заболевания
ДАД – диастолическое АД	ТГ – триглицериды
ЖМТ – масса всех липидов	ТИА – транзиторная ишемическая
ИБС – ишемическая болезнь сердца	атака
ИМТ – индекс массы тела	ТМТ – обезжиренная масса тела
ИР – инсулинорезистентность	ХБП – хроническая болезнь почек
МИ – мозговой инсульт	ХС ЛПВП – холестерин
МС – метаболический синдром	липопротеидов высокой плотности
МТ – масса тела	ХС ЛПНП – холестерин
ПГТТ – пероральный тест	липопротеидов низкой плотности
толерантности к глюкозе	ЭД – эндотелиальная дисфункция
ПИКС – постинфарктный	ЭТ-1 – эндотелин-1
кардиосклероз	AIp75 – расчетный индекс
САД – систолическое АД	аугментации
СММ – масса скелетно-мышечной	ИС – индекса централизации
мускулатуры	IS – индекса стресса
	RI – индекс отражения
	SI – индекс жесткости