

На правах рукописи

**СМИРНОВА
Виктория Олеговна**

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ КОМПОНЕНТОВ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРЕПАРАТОМ
МЕЛАТОНИНА**

14.01.04 Внутренние болезни

*Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Волгоград 2018

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

Научный руководитель:

Недогода Сергей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, профессор и член-корреспондент РАН.

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней.

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

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://www.volgmed.ru/ru/dsovet/browse/9/>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь совета,
доктор медицинских наук

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность гормонально-метаболических нарушений, объединенных общим патофизиологическим механизмом - инсулинорезистентностью (ИР). МС в среднем встречается у каждого 5-го взрослого человека, проживающего в развитых странах, причем в большинстве это популяция людей активного трудоспособного возраста. Практически все компоненты, составляющие МС, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений и заболеваний, а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивает опасность их развития.

В современных условиях стандартные терапевтические мероприятия при МС, как медикаментозные, так и немедикаментозные, направлены на борьбу с абдоминальным ожирением, коррекцию углеводного и липидного обмена (К. Khuti, at al., 2010), улучшение эластичности артерий и функции эндотелия (Michel E. Safar, at al., 2013), снижение выраженности низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и ИР – факторов, лежащих в основе патогенеза МС. Однако используемые на сегодняшний день схемы терапии МС не всегда позволяют достичь желаемого результата. В этой связи становится актуальной разработка новых фармакотерапевтических подходов.

Сравнительно недавно было установлено, что одной из причин развития МС может являться десинхроноз, формирующийся вследствие нарушений цикла «сон-бодрствование» и снижения синтеза естественного биосинхронизатора – мелатонина - в ночные часы. Известно, что мелатонин обладает рядом эндотелий-протективных свойств: он увеличивает биодоступность NO, активирует антиоксидантные защитные ферменты, связывает свободные радикалы, оказывать положительное влияние на углеводный, липидный обмен и профиль артериального давления (АД), уменьшает ИР, ускоряет снижение массы тела (L. Rogan, at al., 2002). В качестве механизмов вышеперечисленных эффектов рассматривают активацию периферических рецепторов к инсулину путем фосфорилирования тирозинкиназы, а также нормализацию суточного ритма секреторной активности жировой ткани (E. Mühlbauer, at al., 2009). Не остается сомнений в том, что мелатонин обладает эндотелий-протективным потенциалом, однако все еще не ясно, способен ли мелатонин корректировать уже установившуюся эндотелиальную дисфункцию при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Малочисленность исследований по эффективности и безопасности комбинации терапии препаратами мелатонина пролонгированного высвобождения

и общепринятых методов лечения МС, а также влияния различных режимов терапии на состояние сосудистой стенки, функцию эндотелия, антропометрические, биохимические показатели, качество сна и степень выраженности психоэмоциональных нарушений, сопутствующих диссомнии, обуславливают актуальность проблемы и ее научно-практическое значение.

Цель исследования

Оценить возможности коррекции различных компонентов МС препаратом мелатонина, а также провести сравнение эффективности лечения мелатонином и стандартной терапии МС на качество сна, степень выраженности метаболических нарушений и изменения эластичности сосудов у пациентов с МС и диссомнией.

Задачи исследования

1. Выявить особенности течения МС у лиц с диссомнией, оценив ее влияние на эластичность сосудистой стенки, эндотелиальную функцию, антропометрические и биохимические показатели, адипоцитокиновый статус и психоэмоциональное состояние данной категории пациентов.
2. Оценить клиническую эффективность, безопасность и влияние на различные компоненты МС добавления мелатонина пролонгированного высвобождения к стандартной терапии МС у пациентов с нарушениями сна.
3. Оценить клиническую эффективность и возможности коррекции изменений суточного профиля АД у пациентов с МС и диссомнией при добавлении мелатонина к различным режимам гипотензивной терапии.
4. Разработать алгоритм оптимальной медикаментозной терапии МС у пациентов с нарушениями сна для применения в реальной клинической практике.

Научная новизна

Новизна данного исследования заключается в проведении комплексной сравнительной оценки сосудистой жесткости, функции эндотелия, параметров центральной гемодинамики и суточного профиля АД, сомнологического и адипокинового статуса, метаболических параметров, психоэмоционального состояния у пациентов с МС и нарушениями сна.

Установлено, что добавление мелатонина к стандартной терапии МС пациентов, у которых есть нарушения, обеспечивает улучшение качества сна, нормализацию циркадного профиля колебаний уровня АД, повышение циркадного индекса (ЦИ), нормализацию центрального аортального давления (цСАД) и индекса аугментации (ИА), способствует снижению скорости распространения пульсовой волны (СПВ), росту скорости поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) на плечевой артерии, снижению инсулинорезистентности и уровня провоспалительных адипоцитокинов, нормализации липидного спектра.

Показано, что при недостижении целевого уровня АД на фоне любой предшествующей гипотензивной терапии, перевод пациентов с МС, артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями сна на комбинацию периндоприла с индапамидом клинически более оправдан, т.к. помимо положительного гипотензивного эффекта, способствует эффективной нормализации суточного профиля АД.

Установлено, что комбинированная терапия мелатонином и метформином является оптимальной у пациентов с МС и нарушениями сна, т.к. обеспечивает нормализацию ритма «сон-бодрствование», циркадного профиля колебаний АД, в большей степени, чем стандартная медикаментозная и немедикаментозная терапия МС, обеспечивает улучшение антропометрических, гемодинамических и метаболических показателей.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

1. В процессе исследования получены данные об особенностях течения МС у пациентов с нарушениями сна, включающие неблагоприятные изменения в суточном профиле АД с преобладанием «найт-пикеров» и «нон-дипперов», дислипидемию, ИР, хроническое низкоинтенсивное неинфекционное воспаление, увеличение жесткости сосудов, эндотелиальную дисфункцию, психоэмоциональные нарушения, снижение качества жизни. Выявлены патогенетически обоснованные медикаментозные пути коррекции компонентов МС в данной ситуации.

2. Показано, что добавление мелатонина к общепринятым методам лечения лиц с диссомнией, АГ и МС приводит к увеличению эффективности гипотензивной терапии у данной категории пациентов, улучшению суточного профиля АД и показателей эластичности сосудов, метаболических параметров и адипокинового статуса, снижению ИР, а также нормализации режима «сон-бодрствование» за счет улучшения качества сна.

3. Комбинация периндоприла с индапамидом для коррекции АГ у пациентов с МС и нарушениями сна обладает выраженным положительным эффектом на суточный профиль АД, ЦИ, режим «сон-бодрствование», адипокиновый статус, а также параметры углеводного и липидного обмена, в отличие от комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом (ГХТЗ), не оказавшей положительного влияния на вышеперечисленные показатели при сходном уровне гипотензивной эффективности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. МС у лиц, имеющих нарушения сна, характеризуется изменением суточного профиля АД с преобладанием «найт-пикеров» и «нон-дипперов», а также ассоциирован с более выраженной дислипидемией, ИР, снижением эластично-

сти сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией, увеличением уровня адипоцитокинов и маркеров хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления в крови, ухудшением психоэмоционального статуса со склонностью к развитию депрессии.

2. Добавление препарата мелатонина пролонгированного высвобождения к терапии метформинотерапии сопровождается достоверным улучшением качества сна пациентов с МС, благоприятно влияет на антропометрические параметры, способствует снижению выраженности хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению эндотелиальной функции и эластичности сосудов.

3. У лиц с МС и нарушениями сна в анамнезе, исходно не достигших целевого уровня АД на стабильной монотерапии любым классом гипотензивных препаратов, клинически обоснован перевод на терапию фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида (П+И), а не эналаприла и ГХТЗ (Э+ГХТЗ), поскольку при сходном гипотензивном эффекте, комбинация П+И оказывает благоприятное действие на метаболические параметры, эндотелиальную функцию и показатели эластичности сосудов.

4. Добавление препарата мелатонина пролонгированного высвобождения к гипотензивной терапии пациентов с МС, исходно не достигших целевого уровня АД на стабильной монотерапии любым классом гипотензивных препаратов, ведет к улучшению качества сна пациентов, позволяет более эффективно корректировать нарушения суточного профиля АД, снижает выраженность хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, повышает чувствительность тканей к инсулину, улучшает функцию эндотелия.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на X Международном конгрессе ISSAM (Ереван, 2016), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016), конференции «День эндокринолога – Ожирение. Коморбидная патология в практике врача-эндокринолога» (Волгоград, 2016).

Публикации результатов работы

По теме диссертации опубликовано 7 статей, отражающие основное содержание работы, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 234 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, пять глав собственных исследований, обсуждение,

выводы, практические рекомендации, приложения и список литературы, включающий 30 отечественных и 349 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 50 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры терапии и эндокринологии ФУВ (зав. кафедрой профессор С.В. Недогода) в период с 2014 по 2017 год.

В исследование были включены 293 человека (159 женщин и 134 мужчины; средний возраст $53,9 \pm 6,9$ лет), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 г. было выявлено наличие МС, диагностирована АГ 1-2 степени и зарегистрированы нарушения сомнологического статуса по данным анкетирования (суммарный балл менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (АБОСХС)), а также 30 практически здоровых добровольцев (15 мужчин и 15 женщин; средний возраст $53,1 \pm 4,7$ лет) без МС и нарушений сна в качестве группы контроля.

Исследование было открытым проспективным сравнительным контролируемым рандомизированным в параллельных группах.

Первая группа пациентов, достигших целевого АД на фоне предшествующей гипотензивной терапии, составила 238 человек. Вторая группа, в которой оказались лица, не достигшие целевого АД, насчитывала 55 человек. Пациенты обеих групп были поделены на подгруппы в зависимости от назначенных режимов терапии.

Пациенты первой группы методом конвертов были рандомизированы на три подгруппы. Пациенты, у которых коррекцию МС проводили путем изменения образа жизни, составили 1А группу контроля (80 человек, средний возраст $52,3 \pm 6,3$ лет). Пациенты группы 1В (80 человек, средний возраст $53,1 \pm 6,7$ лет) помимо рекомендаций по модификации образа жизни на визите рандомизации был назначен метформин (Мф) 1000 мг (препарат Глюкофаж®, Merck Sante, Франция) 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина в течение 1-й недели исследования), со 2-й недели и до окончания периода наблюдения суточная доза Мф была повышена до 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина). Пациенты группы 1С (78 человек, средний возраст $52,4 \pm 5,4$ лет) в дополнение к терапии Мф в аналогичной схеме, что и в группе 1В, также получали препарат мелатонина (МЛТ) пролонгированного высвобождения (Циркадин®, SwissCo Services, AG, Швейцария) в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

Пациенты второй группы были рандомизированы методом конвертов на две подгруппы. Пациентам группы 2А (28 человек, средний возраст $56,5 \pm 6,5$ лет) рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, а в качестве гипотензивной терапии назначалась фиксированная комбинация периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в сутки (Нолипрел® А Би-форте, Les Laboratoires Servier, Франция) на 12 недель. Пациенты группы 2В (27 человек, средний возраст $55,6 \pm 9,7$ лет), помимо рекомендаций по модификации образа жизни, в качестве гипотензивной терапии получали фиксированную комбинацию эналаприла 20 мг и гидрохлортиазида (ГХТЗ) 12,5 мг в сутки на протяжении 12 недель исследования (Энап®-НЛ 20, KRKA (Словения)).

В качестве показателя эффективности оценивалась динамика нижеперечисленных параметров под влиянием различных режимов терапии: антропометрические показатели (вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс массы тела (ИМТ)), индекс висцерального ожирения, показатели офисного АД и результаты суточного мониторирования АД (СМАД) и ЭКГ (ЦИ), параметры сосудистой жесткости (СПВ, ИА, цСАД и цПД) и эндотелиальной функции (ПЗВД), показатель толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ), липиды крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ЛПВП, ЛПНП), показатели углеводного обмена (тощаковая гликемия, HbA1c), ИР (НОМА-IR), сосудистый возраст (СВ), уровни провоспалительных маркеров и адипоцитокинов (гомоцистеин, лептин, адипонектин, С-реактивный белок (вчСРБ)), качество сна оценивалось по результатам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, т.к. данная шкала наиболее удобна для оценки нарушений сна в условиях реальной клинической практики. Ограничением данного исследования являлся тот факт, что в связи с отсутствием технической возможности не производился скрининг синдрома обструктивного апноэ сна при помощи пульсоксиметрии. Однако пациенты заполняли Берлинский опросник и шкалу Эпворта на этапе скрининга и при наличии признаков синдрома обструктивного апноэ сна исключались из наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Непрерывные количественные данные выражались в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – среднеквадратическое отклонение. Для сравнения двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 1.

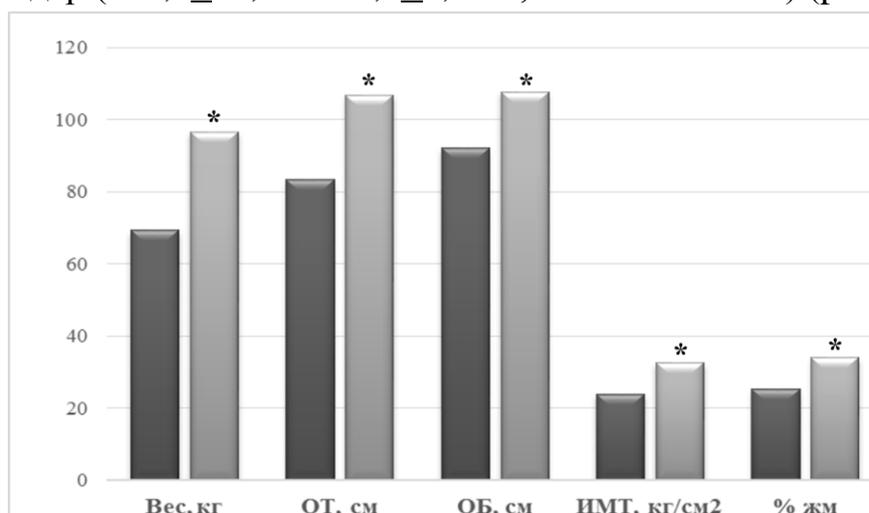
Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп.

Показатель	Коррекция образа жизни (n=80)	Метформин (n=80)	Мелатонин + Метформин (n=78)	Периндоприл + Индапамид, (n=28)	Эналаприл + ГХТЗ, (n=27)
Возраст, годы	52,3±6,3	53,1±6,7	52,4±5,4	56,5±6,5	55,6±9,7
Пол (М/Ж)	34/46	37/43	36/42	15/13	12/15
Рост, см	174,6±5,3	172,8±5,4	170,3±8,2	173,7±7,9	171,4±8,6
Вес, кг	99,7±10,1	101,3±11,5	99,6±16,8	93,6±12,9	87,8±10,8
ИМТ, кг/м ²	32,7±3,0	33,9±2,9	34,3±4,9	31,0±3,4	29,8±2,3
ОТ, см	110,3±8,3	111,5±10,0	107,3±12,0	104,1±11,7	102,1±11,5
% жировой массы	33,6±3,8	34,2±5,7	34,5±5,6	34,1±4,5	33,4±5,9
САД, мм рт. ст.	137,3±4,3	139,8±6,9	140,8±9,5	159,8±11,4	152,9±11,6
ДАД, мм рт. ст.	90,5±6,1	89,4±6,1	87,2±7,8	93,7±12,0	86,6±7,3
АБОСХС, баллы	16,2±2,2	16,4±2,1	16,3±2,0	16,7±2,0	16,2±2,2

Примечание:
* - $p < 0.05$ при сравнении групп между собой

Анализ антропометрических данных выявил достоверно более высокие значения массы тела и ИМТ в группе пациентов с верифицированным МС по сравнению со здоровыми добровольцами. Статистически значимое отклонение от нормальных значений зарегистрировано и у средних показателей окружности талии и бедер (106,9±11,3 и 107,7±9,6 см, соответственно) ($p < 0,05$). (Рис.1.)

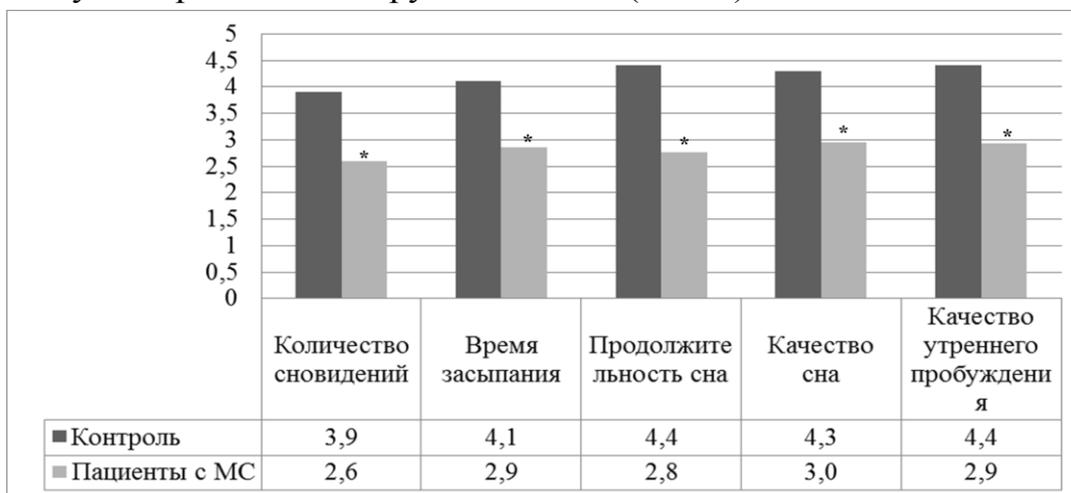


* $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Рисунок 1. Сравнительная оценка антропометрических показателей в группе пациентов с МС и в группе здоровых лиц.

Одним из критериев включения в проводимое исследование было наличие диссомнии (по критериям Международной классификации расстройств сна

2005 г., МКРС-2), проявлявшейся наличием трудностей засыпания или поддержания сна, трудностей дневного функционирования, связанных с плохим сном, или вышеперечисленных жалоб в любых сочетаниях. По результатам заполнения АБОСХС, средний балл, зафиксированный в группе пациентов с МС, оказался достоверно ниже, чем в группе контроля, и составил $16,4 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), что соответствует выраженным нарушениям сна (Рис.2.)



* $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

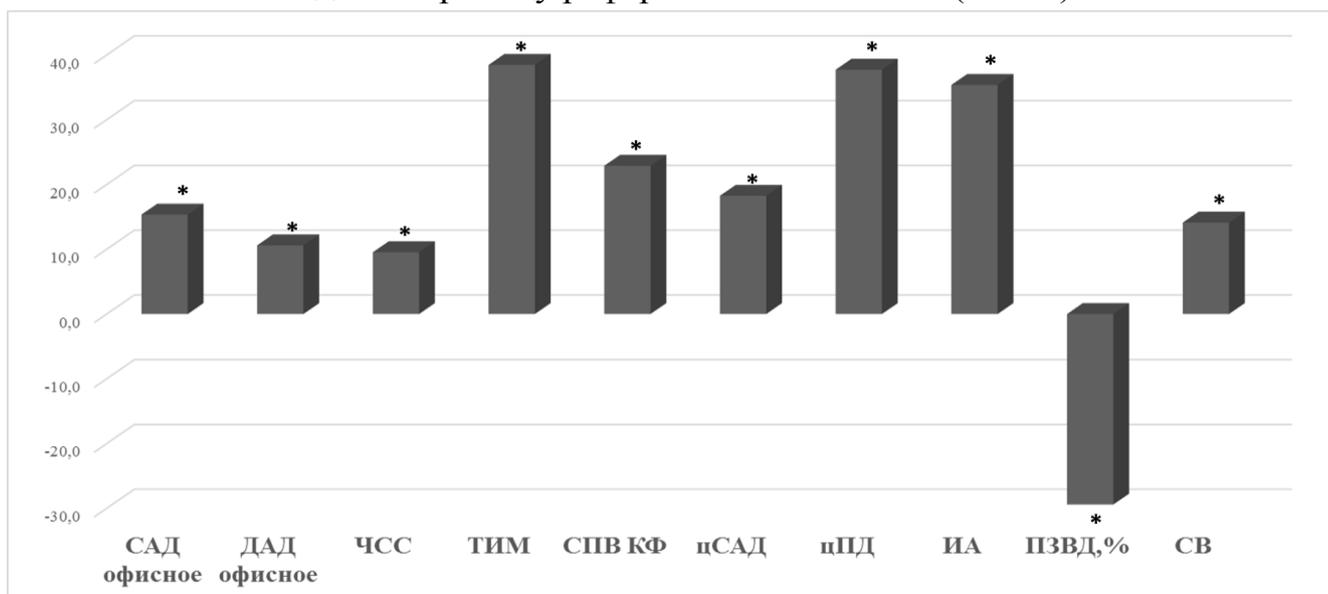
Рисунок 2. Субъективная оценка качества сна пациентами с МС и лицами контрольной группы, баллы.

При проведении корреляционного анализа в исследуемой группе пациентов с МС и нарушениями сна, обнаружена достоверная отрицательная связь между возрастом и средним баллом по шкале АБОСХС ($r = -0,67$, $p < 0,05$). Кроме того, выраженность нарушений сна прямо коррелировала с уровнем лептина ($r = 0,70$, $p < 0,05$), соотношением ОТ/ОБ ($r = 0,53$, $p < 0,05$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,74$, $p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил выраженную связь между снижением качества сна у пациентов с МС и уровнем депрессии по данным опросника HADS ($r = 0,77$, $p < 0,05$), а также менее сильную, но тем не менее отчетливую, – с уровнем тревоги ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Качество жизни, по данным опросника SF-36, достоверно отрицательно коррелировало со степенью нарушений сна ($r = -0,81$, $p < 0,05$).

Показатели офисного АД и ЧСС оказались достоверно выше у пациентов с МС и диссомнией по сравнению с контрольной группой (САД – на 15,3%, ДАД – на 10,6%, ЧСС на 9,5% ($p < 0,05$)). (Рис.3.)

В процессе анализа параметров эластичности сосудов выявлено статистически значимое повышение уровня таких показателей, как СПВ на 22,8%, цСАД на 18%, цПД на 37,7%, ИА на 35% в группе пациентов с МС и нарушениями сна относительно здоровых лиц ($p < 0,05$). Скорость ПЗВД плечевой артерии была достоверно ниже на 29% у пациентов с МС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Несмотря на то, что показатель ТИМ был статистически

значимо выше в группе больных МС ($p < 0,05$), у большинства пациентов этот показатель не выходил за границу референсных значений. (Рис.3.)



* $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

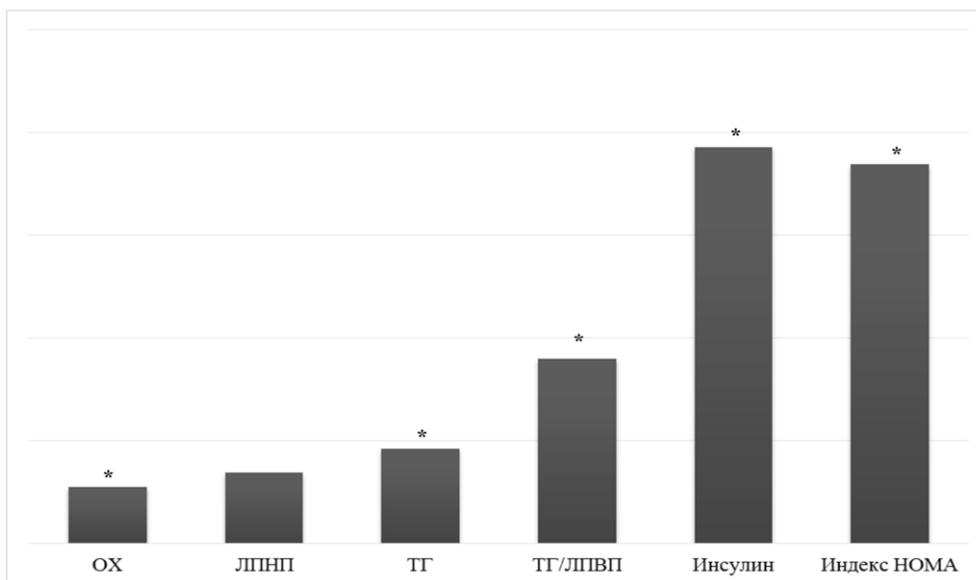
Рисунок 3. Разница показателей АД, ЧСС и состояния сосудистой стенки в группе лиц с МС и диссомнией и в группе контроля, (%).

Проведенный корреляционный анализ обнаружил выраженную отрицательную связь между степенью нарушения сна у исследуемой группы пациентов и скоростью ПЗВД плечевой артерии ($r = -0,65$, $p < 0,05$).

Сопоставление показателей биологического и СВ в группе пациентов с МС и группе выявило статистически значимое превышение СВ в среднем на 3,5 лет относительно биологического у пациентов с МС ($p < 0,05$).

В группе пациентов с МС регистрировался достоверно более высокий уровень ОХ, чем в контрольной группе: $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л против $4,4 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,05$). Кроме того, пациенты с МС имели достоверно более высокий уровень ТГ - $1,9 \pm 0,9$ ммоль/л – по сравнению с $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л у здоровых лиц ($p < 0,05$), причем у 42,8% больных МС значение ТГ превышало 1,7 ммоль/л. (Рис.4.)

Соотношение ТГ/ЛПВП, являющееся значимым маркером ИР, было достоверно выше в исследуемой группе пациентов с МС и нарушениями сна, чем у здоровых лиц, составив $1,9 \pm 1,3$. При корреляционном анализе была установлена корреляционная зависимость между этим показателем и значением индекса НОМА ($r = 0,72$, $p < 0,05$). При анализе параметров углеводного обмена статистически значимых различий между уровнями тощаковой гликемии и HbA1c у больных МС и группы контроля зафиксировано не было. Тем не менее, у 36,5% обследованных пациентов с МС встречались нарушения углеводного обмена (HbA1c 6,0-6,4%). (Рис.4.)

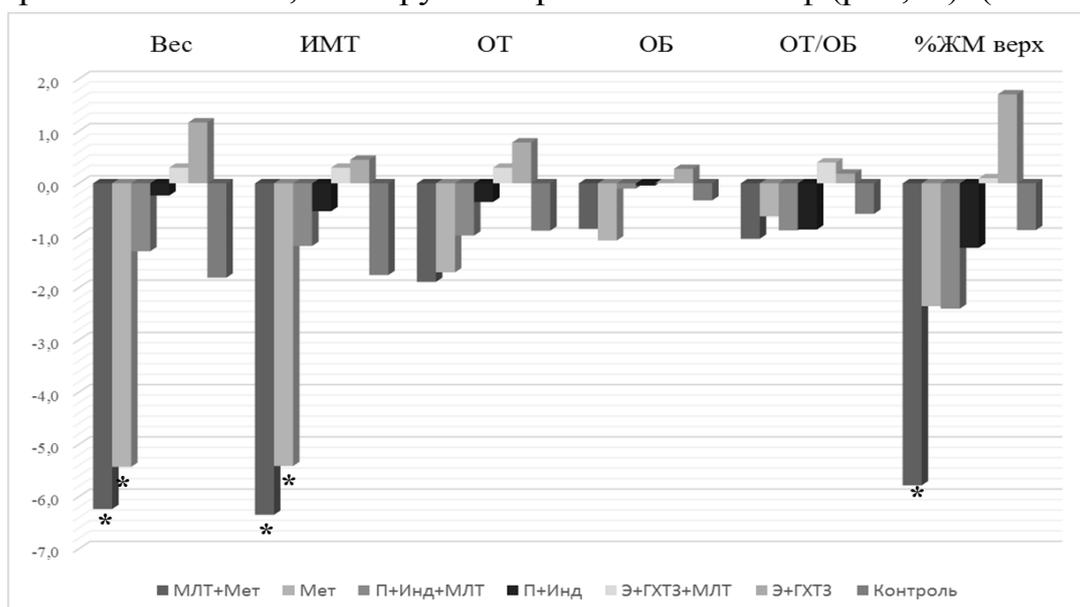


* $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Рисунок 4. Разница биохимических показателей в группе пациентов с МС и нарушениями сна по сравнению с группой контроля, (%).

Несмотря на отсутствие нарушений углеводного обмена у пациентов с МС, у 78% представителей этой группы наблюдалась гиперинсулинемия. Индекс НОМА-IR превышал 2,7 у 72% больных.

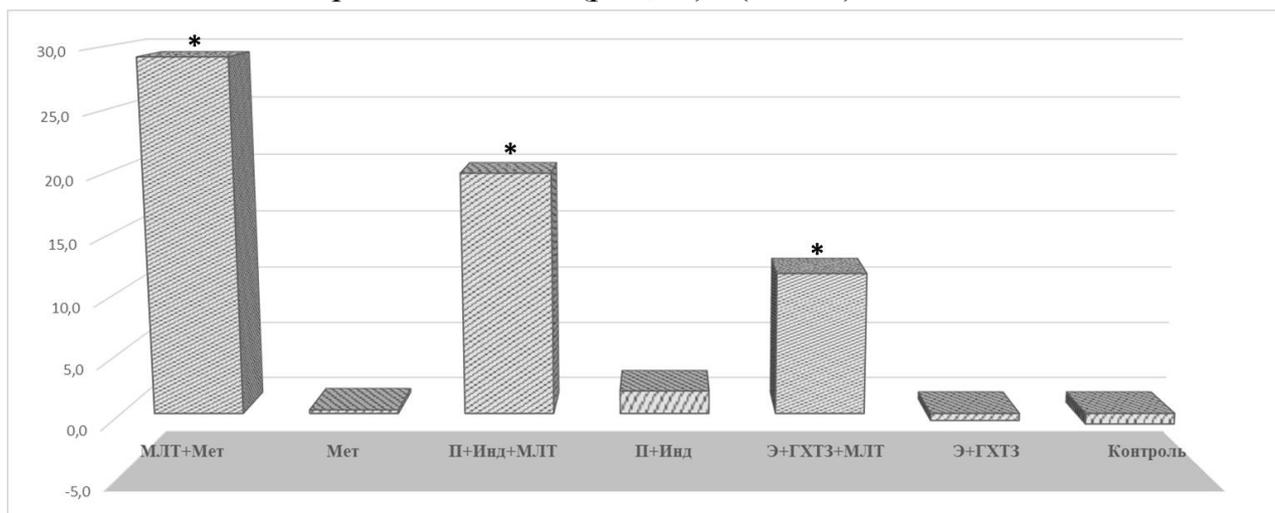
Через 12 недель терапии, согласно дизайну исследования, было изучено влияние различных режимов лечения на компоненты МС у пациентов, имеющих нарушения режима «сон-бодрствование». У пациентов в группе комбинированной терапии МЛТ и Мф масса тела достоверно уменьшилась в среднем на 6,2% ($p < 0,05$), в группе Мф снижение веса было так же статистически достоверным, но составило 5,4% ($p < 0,05$). При анализе результатов биоимпедансометрии выявлено достоверное снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 5,8% в группе терапии МЛТ и Мф ($p < 0,05$). (Рис.5.)



*** $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.**

Рисунок 5. Динамика антропометрических показателей на различных режимах терапии, (%).

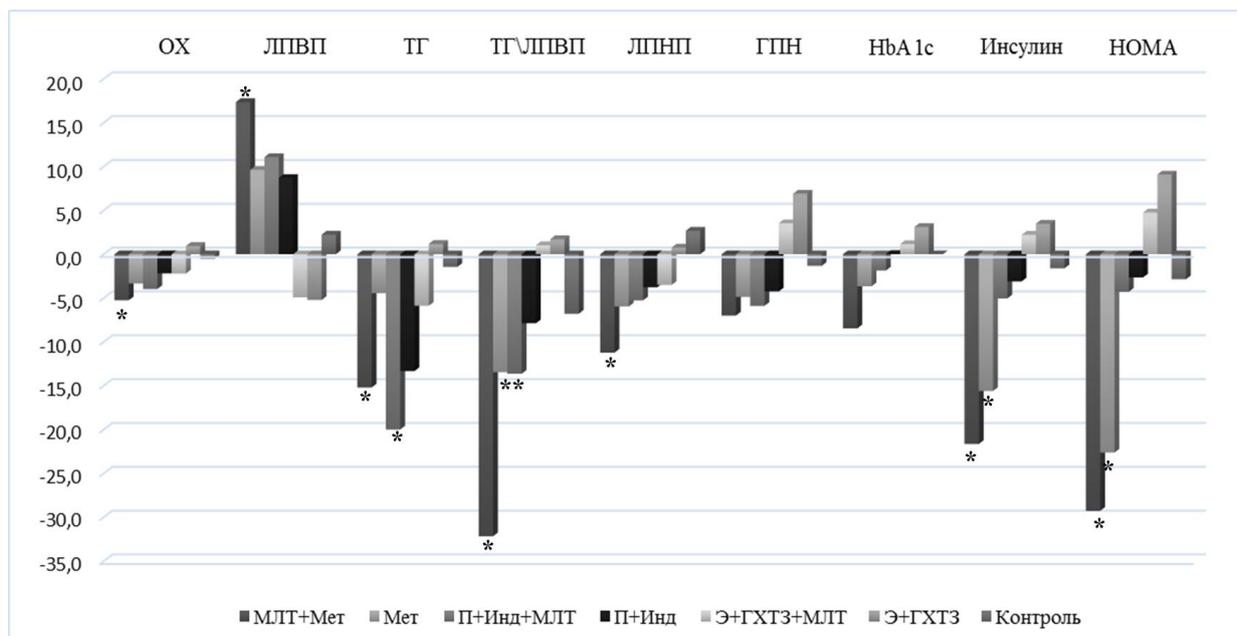
Добавление МЛТ к терапии пациентов с МС и клиническими проявлениями десинхроноза привело к достоверному улучшению качества сна и нормализации ритма «сон-бодрствование» по результатам АБОСХС на 29% в группе пациентов, исходно достигших целевого АД, так и исходно не достигших - на 19,9% в группе П+И, на 11,7% в группе Э+ГХТЗ, что дает преимущества в лечении данной категории пациентов ($p < 0,05$). (Рис.6.)



*** $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.**

Рисунок 6. Влияние различных режимов терапии на качество сна, (%).

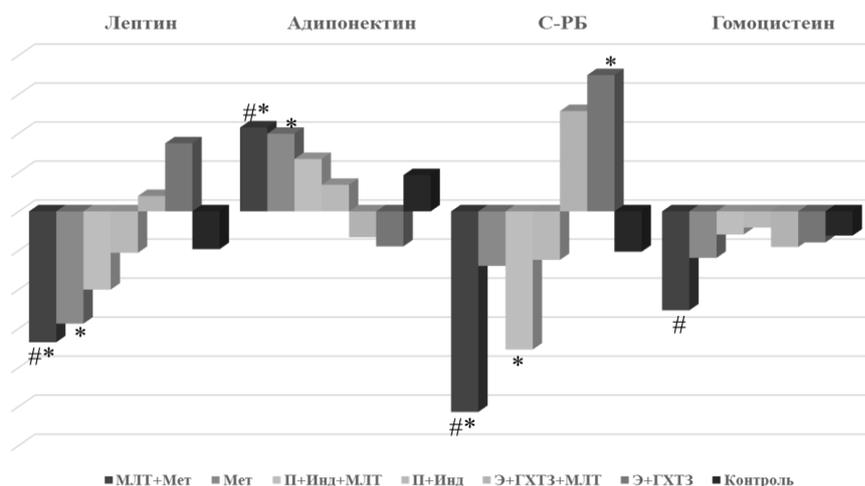
При оценке влияния на липидный спектр к концу периода наблюдения в группе МЛТ и Мф отмечено незначительное, однако достоверное, снижение уровня ОХС и ЛПНП крови. Кроме того, выявлено достоверное повышение ЛПВП на 17,4% против 9,6% в группе Мф ($p < 0,05$). В группе комбинированной терапии МЛТ и Мф отмечено более выраженное снижение уровня ТГ на 15,2% ($p < 0,05$), что, по-видимому, является проявлением гиполипидемического действия МЛТ. Комбинация МЛТ и Мф оказалась более эффективна в борьбе с ИР, как ведущим патогенетическим фактором развития МС. При оценке влияния различных режимов терапии на углеводный обмен обнаружено выраженное статистически значимое снижение индекса НОМА и базальной инсулинемии в группе, получающей МЛТ и Мф (Рис.7.).



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Рисунок 7. Влияние сравниваемых режимов терапии на липидный и углеводный обмен у пациентов с МС и нарушениями сна, (%).

При оценке изменений, произошедших за время лечения с маркерами ожирения (Рис.8) наибольшее статистически значимое снижение уровней лептина и вчСРБ зафиксировано в группе комбинации МЛТ и Мф. Уровень лептина снизился на 16,8%, а уровень вчСРБ на 25,7% ($p < 0,05$). Наибольшее достоверное повышение адипонектина было отмечено в группе МЛТ+Мф - на 10,8% ($p < 0,05$).



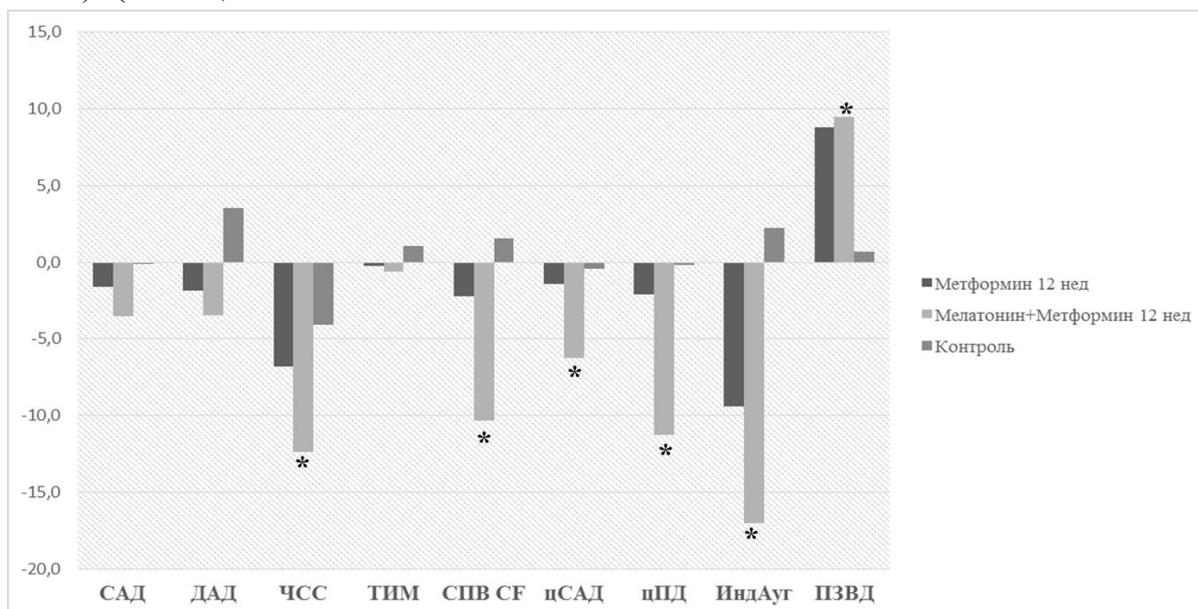
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

$p < 0,05$ при сравнении групп между собой

Рисунок 8. Влияние сравниваемых режимов терапии на адипоцитокинный статус у пациентов с МС и нарушениями сна, (%).

Анализ влияния терапии на гемодинамические параметры и состояние сосудистой стенки проводилось отдельно в группах, получавших исследуемые гипотензивные препараты, и в группах с исходно достигнутым целевым АД.

В нашем исследовании на фоне добавления к традиционной терапии МС препарата МЛТ отмечалось не только снижение среднесуточных цифр САД и ДАД, а также времени нагрузки давлением, но и нормализация суточного профиля АД: отмечен статистически значимый прирост числа «дипперов» с 15,8% до 57,9% в общей структуре группы, снижение количества «нон-дипперов» с 57,9% до 31,5% и «найт-пикеров» - с 23,7% до 5,3% ($p < 0,05$). Коррекция неблагоприятных факторов образа жизни и патогенетическая терапия обменных нарушений способствовали улучшению показателей эндотелиальной функции в большей степени в группе комбинированной терапии МЛТ и Мф, кроме того, терапия данной комбинацией способствовала улучшению эластичности сосудов, что проявилось достоверным снижением СПВ на 10,3% и ИА на 17% ($p < 0,05$). (Рис.9.)



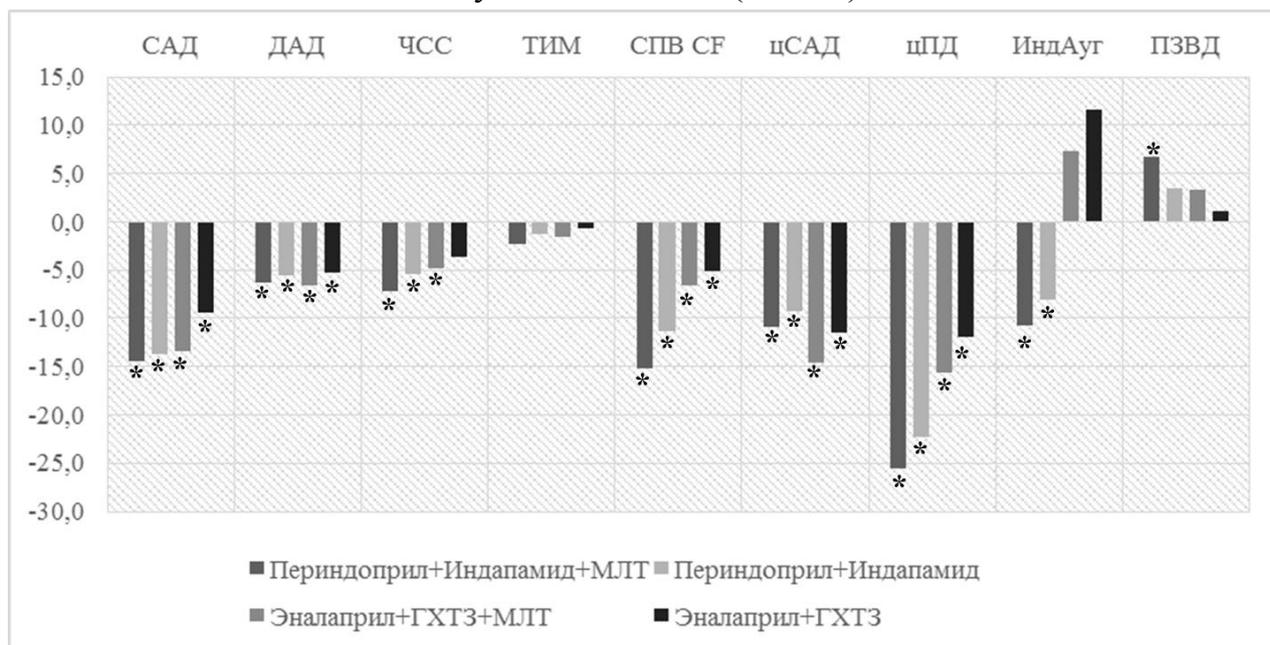
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Рисунок 9. Динамика АД, ЧСС и состояния сосудистой стенки у пациентов, исходно достигших целевого АД, (%).

Применение МЛТ в комплексном лечении больных МС привело к более выраженному снижению СВ на 7,7%, что в целом свидетельствует об общем уменьшении сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов.

При оценке влияния на АД различных режимов гипотензивной терапии на пациентов, исходно не достигших целевого АД, не выявлено достоверных различий между группами по снижению САД и ДАД, что подтверждено данными СМАД. В нашем исследовании обнаружено, что оба режима терапии, как комбинацией П+И, так и Э+ГХТЗ, одинаково эффективно снижают показатели центральной гемодинамики – цСАД и цПД. Кроме того, максимальное положи-

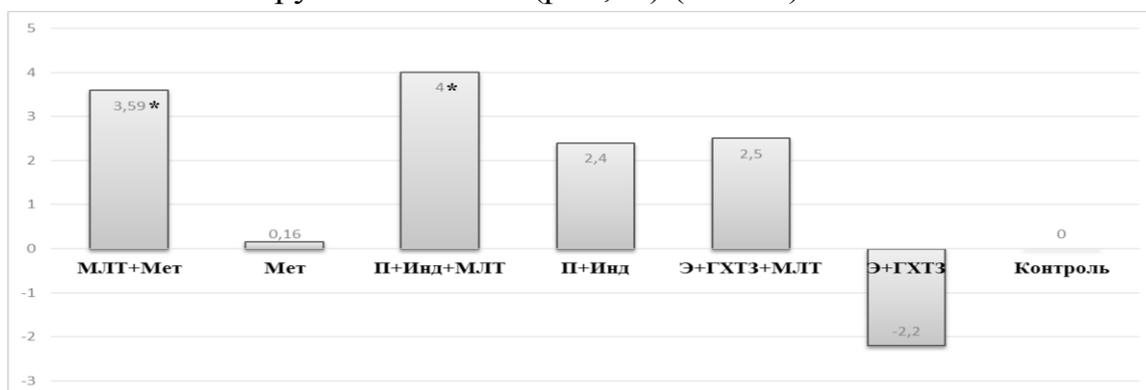
тельное влияние терапии П+И на упруго-эластические свойства сосудов по сравнению с влиянием, оказываемым Э+ГХТЗ, оказалось достоверно более выраженным в подгруппах, получавших дополнительно МЛТ – СПВ КФ снизилась на 15,2% против 6,7%, ИА – снизился на 10,7% против недостоверного повышения на 7,2%, динамика ПЗВД в группе П+И и МЛТ была положительной и составила 6,7% ($p < 0,05$), в группе Э+ГХТЗ данный показатель также увеличился на 3,4% ($p < 0,05$), что подтвердило органопротективные свойства данной комбинации в отношении сосудистой стенки (Рис.10).



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Рисунок 10. Динамика АД, ЧСС и состояния сосудистой стенки на различных режимах терапии в группе пациентов, исходно не достигших целевого АД, (%).

В группах, получавших комбинированную терапию МЛТ и Мф, а также в группе комбинированной терапии П+И и МЛТ отмечено достоверное повышение значения ЦИ на 3,6% и на 4,0%, соответственно, что свидетельствует в пользу положительного влияния данного режима терапии на циркадные ритмы пациентов с МС и нарушениями сна ($p < 0,05$) (Рис.11).



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Рисунок 11. Динамика циркадного индекса в различных группах терапии, (%).

Через 12 недель терапии у группы пациентов, получавших МЛТ в дополнение к стандартному лечению МС, достоверно улучшились субъективные характеристики сна: сократилась длительность засыпания, уменьшилось количество ночных пробуждений, что привело к статистически значимому увеличению суммарной балльной оценки с $16,3 \pm 2,0$ до $21,1 \pm 2,6$ балла, причем этот показатель достиг нормальных значений у 73,6% пациентов ($p < 0,05$).

Динамика параметров эмоционального состояния пациентов показала статистически достоверное уменьшение клинически значимой тревоги на 5% и депрессии на 8% по соответствующим шкалам опросника HADS в группе активной терапии с добавлением МЛТ ($p < 0,05$). В группе контроля, несмотря на небольшое уменьшение в структуре психоэмоциональных расстройств доли субклинических тревоги и депрессии, клинически значимая тревожность не уменьшилась, а депрессия даже возросла на 5%.

Таким образом выявлено, что МС у лиц с нарушениями сна характеризуется выраженными расстройствами углеводного и липидного обмена, активацией низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, ухудшением состояния сосудистой стенки, эндотелиальной функции и психоэмоционального статуса. Применение комбинированной терапии метформином и мелатонином, а также гипотензивная терапия П+И позволяет существенно улучшить состояние пациентов.

На основании этих данных практическому врачу может быть предложен следующий алгоритм действий при терапии МС у пациентов, имеющих в анамнезе указания на нарушения сна:

Алгоритм лечения пациентов с МС, АГ и нарушениями сна



Выводы

1. Диссомния при МС ассоциирована с ИР (индекс НОМА-ИР выше 2,7 мкЕд/мл у 72% больных), дислипидемией и хроническим низкоинтенсивным неинфекционным воспалением (повышение уровня лептина на 159,9%, вчСРБ на 189,8%, снижение уровня адипонектина на 36,5% ($p < 0,05$)).
2. Сочетание МС и диссомнии характеризуется дисфункцией эндотелия со снижением ПЗВД на 29% ($p < 0,05$) и нарушением упруго-эластических свойств сосудистой стенки (в частности, с повышением СПВ на 22,8%, цСАД на 18%, цПД на 37,7%, ИА на 35% ($p < 0,05$)). Выявлена выраженная корреляционная связь между показателями, отражающими степень диссомнических расстройств и выраженностью ИР и эндотелиальной дисфункции.
3. Расстройствам сна при МС сопутствуют нарушения суточного профиля АД (снижение числа «дипперов» ниже на 42% при повышении «нон-дипперов» на 41% и «найт-пикеров» на 16% ($p < 0,05$)).
4. Диссомния при МС ухудшает качество жизни пациентов и повышает у них частоту психоэмоциональных расстройств в сравнении с общей популяцией (чаще отмечаются проявления субклинической (на 15%) и клинической (на 30%) депрессии).

5. Комбинированная терапия МЛТ и Мф пациентов с МС и нарушениями сна высокоэффективна и безопасна. Коррекция диссомнических расстройств препаратом МЛТ сопровождается улучшением качества сна пациентов, увеличением суммарной балльной оценки субъективных характеристик сна с $16,3 \pm 2,0$ до $21,1 \pm 2,6$ балла с достижением нормальных значений у 73,6% пациентов ($p < 0,05$)), что повышает их приверженность к проводимой терапии, а также способствует снижению массы тела на 6,2% ($p < 0,05$), содержания висцеральной жировой ткани на 5,8% ($p < 0,05$), выраженности хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (снижение лептина на 16,8%, вчСРБ на 25,7%, повышение адипонектина на 10,8% ($p < 0,05$)), повышает чувствительность тканей к инсулину (снижение индекса НОМА-IR на 29% и соотношения ТГ/ЛПВП на 32% ($p < 0,05$)) оказывает положительное влияние на эндотелиальную функцию (повышение ПЗВД на 9% ($p < 0,05$)) и эластичность сосудов (снижение СПВ на 10%, ИА на 17% ($p < 0,05$)).

6. Коррекция диссомнических расстройств препаратом МЛТ в дополнение к гипотензивной терапии улучшает контроль АД у лиц с МС и нарушениями сна (снижение дневных индексов времени САД и ДАД на 27% и 35,5%, ночных – на 34,4% и 31,4%, а суточных – на 30,6% и 35,5 %, по результатам СМАД соответственно ($p < 0,05$)).

7. Гипотензивная терапия пациентов с МС и нарушениями сна, изначально не достигших целевого уровня АД на терапии любым классом АГП при назначении фиксированных комбинаций периндоприла с индапамидом или эналаприла с ГХТЗ улучшает степень контроля на 14,5% и 13,4% по САД и на 6,3% и 6,6% по ДАД, соответственно.

8. Выявлено более выраженное положительное влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом на суточный профиль АД и ритм «сон-бодрствование», эндотелиальную функцию, метаболические параметры, суточный профиль АД показатели эластичности резистивных и амортизирующих сосудов, при наличии нарушений сна у пациентов с МС.

Практические рекомендации

1. Обследование пациентов с МС должно включать в себя активное выявление нарушений сна при помощи стандартизированных опросников.

2. Рекомендовано назначение комбинированной терапии мелатонином и метформинном при выявлении хронических диссомнических расстройств у пациентов с МС, так как препараты в составе данной комбинации потенцируют положительные эффекты друг друга.

3. Пациентам с нарушением сна рекомендовано обязательное проведение СМАД для выявления скрытых нарушений суточного профиля АД.

4. Пациентам с МС и нарушениями сна, а также АГ, нарушением суточного профиля АД по данным СМАД, повышением показателей эластичности резистивных и амортизирующих сосудов, показано назначение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом, а не комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Смирнова В.О. Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома / Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Смирнова В.О. // Альманах клинической медицины. - 2015. - № S1. - С. 51-59.**
- 2. Смирнова В.О. Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции симптомов метаболического синдрома / Смирнова В.О., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю. Палашкин Р.В., Недогода С.В. // Российский кардиологический журнал. – 2016. –№ 6(134). – С. 61–67.**
- 3. Смирнова В.О. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Недогода С.В., Палашкин Р.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю.// Доктор.Ру. – 2016. – № 11(128). – С. 5-9.**
- 4. Смирнова В.О. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией / Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. // Кардиология– 2017. – № 57:2. – С. 5–11.**
- 5. Смирнова В.О. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна / Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. Палашкин Р.В., Попова Е.А. // Артериальная гипертензия. - 2017. - № 23(2). - С. 150-159.**
- 6. Смирнова В.О. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны / Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк**

А.С., Юдина Ю.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. // Кардиология. - 2017. - Т. 57. - № 3. - С. 31-38.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AIx – индекс аугментации

IDF - International Diabetes Federation

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности НОМА

АБОСХС – анкета балльной оценки субъективных характеристик сна

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МКРС – международная классификация расстройств сна

МЛТ - мелатонин

МС – метаболический синдром

Мф - метформин

НГН – нарушенная гликемия натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОБ - окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ПЗВД –поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПВкф – скорость распространение пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТГ – соматотропный гормон
ТГ – триглицериды
ТИМ - толщина комплекса интима-медиа сонной артерии
УО – углеводный обмен
ЖМ – жировая масса
ЦИ – циркадный индекс
цСАД – центральное систолическое артериальное давление
цПД - центральное пульсовое давление
ЧСС – частота сердечных сокращений

Смирнова Виктория Олеговна

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ КОМПОНЕНТОВ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРЕПАРАТОМ
МЕЛАТОНИНА**

14.01.04 Внутренние болезни

*Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Подписано в печать . .2018.

Формат 60x84/16. Тираж 100 экз.
Бумага офс. Уч.-печ. л. 1,0. Заказ № .

Волгоградский государственный медицинский университет.
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.
Издательство ВолГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.