На правах рукописи

ДЕЕВ
Денис Андреевич

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У МУЖЧИН

3.3.3 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НОВОСИБИРСК – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) (Новосибирск)

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук

Пинхасов Борис Борисович

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии спортивной медицины
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Беспалова Инна Давидовна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований
терапевтических и эндокринных заболеваний
Научно-исследовательского института терапии и профилактической
медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Мустафина Светлана Владимировна

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Новосибирск, Красный проспект, 52, 630091, тел: 8 (383) 222-32-04.

Защита состоится «15» марта 2022 г. в 10-00 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.242.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по адресу: ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117.
Тел./факс: 8(383) 333-64-56.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».
Автореферат диссертации разослан «___» января 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук Пальчикова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются ведущей причиной смертности среди взрослого населения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации (Оганов Р.Г., 2015; Fernandes J.C. et al., 2018; Kyu H.H. et al., 2018). Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах мира. ГБ является мультифакториальным, полиэтиологическим заболеванием. Важную роль в развитии и патогенезе данной болезни играют генетические, средовые, поведенческие, социально-экономические факторы (Gauer R., 2017; Rossitto G. et al., 2020). В последние годы отмечается неуклонный рост частоты её встречаемости среди лиц молодого возраста. ГБ крайне редко бывает изолированной и её отличительной особенностью является высокая частота коморбидности с другими хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) (Чесникова А.И. и др., 2016; Климов А.В. и др., 2018; Brouwers S. et al., 2021).

Патогенез ГБ и ассоциированных с ней осложнений на сегодняшний день остается предметом активных исследований, несмотря на то, что основные механизмы регуляции артериального давления детально были изучены и описаны ранее (Шляхто Е.В. и др., 2016). В последние годы публикуется всё больше данных о ведущей роли ожирения в патогенезе ГБ (Jiang S.Z. et al., 2016; Lahera Juliá V. et al., 2017; Дружилов М.А. и др., 2019; Chrysant S.G., 2019). Интерес к ожирению связан, прежде всего, с тем, что его рассматривают как независимый фактор риска сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний (Ройтберг Г.Е. и др., 2015; Воевода М.И. и др., 2016; Ostrihoňová T. et al., 2017).

Всё больше появляется данных о патогенетической значимости эпикардиального жира (ЭЖ), который является разновидностью висцеральной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальность исследования ЭЖ определяется его анатомической близостью к сердцу и отсутствием фасциальных границ, поэтому ЭЖ оказывает местное воздействие на коронарные сосуды, играя важную роль в развитии ССЗ (Villasante Fricke A. C. et al., 2019).

Ожирение является ведущим компонентом так называемого «метаболического синдрома» (МС), являющегося кластером ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза (Grundy S. M. et al., 2005; Pinkhasov B.B., et al., 2012; Лутов Ю.В. и др., 2017; McCracken E. et al., 2018). Экспертами разных отраслей медицины было предложено несколько различных систем критериев верификации МС, основанных на выявлении его отдельных компонентов и определении необходимого их числа и набора (Grundy S.M. et al., 2005; Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007; Alberti K.G.M.M. et al., 2009). Продолжаются активные дискуссии в поиске наиболее специфичного и чувствительного маркера абдоминального ожирения как ключевого компонента МС (Шляхто Е.В. и др., 2009). Однако исследование роли МС и его отдельных компонентов в патогенезе ГБ и её осложнений, несмотря на значительный объем проведенных в мире исследований,

далеко от завершения, как в плане диагностики, так и в плане профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Степень разработанности темы исследования

Научные исследования предыдущих десятилетий отдавали приоритет изучению центральных и периферических механизмов регуляции артериального давления (АД) и лишь в последние годы исследовательский интерес в данном вопросе сместился на выявление роли жировой ткани и синтезируемых ею адипокинов в патогенезе ГБ (Воевода М.И. и др., 2016; Carey R. M. et al., 2018; Zhao S. et al., 2021). Также активно изучается роль МС как патогенетического звена, участвующего в развитии большинства ССЗ (Antoniolli L.P. et al., 2018; Симонова Г.И. и др., 2020). К числу основных компонентов МС относят абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию и пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Все компоненты МС могут быть измерены количественно, что позволило разработать способ оценки риска развития и тяжести МС (Лутов Ю.В. и др., 2012). Однако возможность использования количественной оценки частоты встречаемости и тяжести как самого МС, так и его компонентов, учитывая их роль в патогенезе ГБ, для оценки эффективности лечения ГБ практически не рассматривается. В то же время для клинической медицины крайне важна проблема разработки объективных подходов к оценке эффективности проводимого лечения, поскольку в настоящее время она является в большей степени субъективной, а в истории болезни отражается лишь исход заболевания. Все эти моменты предопределили цель, задачи, научную и практическую значимость настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить частоту и структуру метаболического синдрома, а также ассоциированных гормонально-метаболических и психоэмоциональных нарушений у мужчин с гипертонической болезнью в зависимости от возраста и стадии заболевания для разработки подходов к оценке эффективности ее лечения.

Задачи исследования

1. Изучить антропометрические, гормонально-метаболические характеристики, структурно-функциональные параметры сердца, особенности накопления эпикардиального жира и психоэмоциональный статус у мужчин – пациентов терапевтической клиники, в зависимости от возраста и стадии гипертонической болезни.
2. Определить патогенетическую значимость маркеров, характеризующих выраженность абдоминального ожирения – ключевого компонента метаболического синдрома.
3. Исследовать ассоциацию тяжести метаболического синдрома с тяжестью кардиоваскулярных нарушений у мужчин с гипертонической болезнью.
4. Разработать подходы к оценке эффективности проводимой терапии гипертонической болезни, основанные на определении риска развития и степени тяжести метаболического синдрома у мужчин.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гормонально-метаболические нарушения, объединенные в рамках метаболического синдрома, играют роль пускового механизма в патогенезе развития гипертонической болезни, в то время как дальнейшее прогрессирование заболевания и его ассоциация с ишемической болезнью сердца обусловлены увеличением толщины эпикардиального жира, снижением уровня адипонектина и нарастанием признаков клинически выраженной депрессии.

Впервые показано, что возраст мужчин и стадия гипертонической болезни в большинстве случаев не влияют на высокую частоту встречаемости у них метаболического синдрома, но прямо ассоциированы со степенью тяжести этого синдрома.

Полученные данные о зависимости тяжести кардиоваскулярных нарушений от степени тяжести метаболических нарушений, ассоциированных с метаболическим синдромом, позволили впервые провести количественную оценку эффективности лечения гипертонической болезни у мужчин – пациентов терапевтической клиники.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые знания о роли метаболического синдрома в патогенезе и прогрессировании гипертонической болезни у мужчин. Результаты исследования свидетельствуют о том, что гормонально-метаболические нарушения и инсулинорезистентность играют роль пускового механизма в развитии гипертонической болезни, а увеличение эпикардиальных жировых депо и снижение уровня адипонектина предопределяют развитие ишемической болезни сердца у мужчин с гипертонической болезнью.

У мужчин с гипертонической болезнью определен наиболее чувствительный маркер ключевого компонента метаболического синдрома - абдоминального ожирения, представленный отношением окружности талии к окружности бедер, который характеризует гетерогенность жировых депо и ассоциирован с выраженностью метаболических нарушений.

Выявлена экспоненциальная зависимость тяжести кардиоваскулярных нарушений от выраженности проявлений метаболического синдрома у мужчин с гипертонической болезнью, что позволило обосновать возможность использования балльной оценки риска развития и степени тяжести метаболического синдрома для количественной оценки эффективности проводимой терапии гипертонической болезни. С целью внедрения в клиническую практику предлагаемого метода оценки эффективности терапии разработаны, апробированы и зарегистрированы в Реестре программ для ЭВМ 2 программы: «Программа оценки риска и степени тяжести метаболического синдрома» (2018); «Программа оценки степени тяжести кардиоваскулярной патологии» (2019).

Методология и методы исследования

Работа является одноцентровым, поперечно выборочным клиническим исследованием. Для решения поставленных задач были проведены

антропометрическое, стандартное общеклиническое и инструментальное обследования; гормонально-биохимическое исследование содержания метаболитов, гормонов и адипокинов в сыворотке крови; тестирование психоэмоционального статуса. Субъектами исследования были мужчины разных возрастных групп с гипертонической болезнью, а также мужчины с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца; объектами исследования – антропометрические, гормонально-метаболические, структурно-функциональные изменения сердца; оценка риска развития и степени тяжести МС у мужчин с гипертонической болезнью на разных стадиях заболевания. Достоверность полученных результатов подтверждена адекватными методами статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гипертоническая болезнь у мужчин, вне зависимости от их возраста и тяжести заболевания, ассоциирована с высокой частотой наличия метаболического синдрома с доминированием абдоминального ожирения, за которым по убывающей частоте встречаемости следуют такие компоненты как: гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП и гипергликемия натощак; в свою очередь повышение возраста и возрастание стадии гипертонической болезни ассоциированы с увеличением степени тяжести метаболического синдрома и изменением морфологических и функциональных характеристик сердца.

2. В патогенезе гипертонической болезни абдоминальное ожирение, гормонально-метаболические нарушения и инсулинорезистентность играют роль пускового механизма ее развития, а прогрессирование гипертонической болезни и ее ассоциация с ишемической болезнью сердца обусловлены увеличением толщины эпикардиального жира и снижением уровня адипонектина, а также повышением частоты клинически выраженной депрессии.

3. У мужчин с гипертонической болезнью тяжесть кардиоваскулярных нарушений экспоненциально зависит от степени тяжести метаболических нарушений, ассоциированных с метаболическим синдромом, что дает основания для использования балльной оценки риска и степени тяжести метаболического синдрома в определении эффективности лечения гипертонической болезни и ее сердечно-сосудистых осложнений.

Апробация результатов исследования

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, обсуждены на 23st European Congress on Obesity (Gothenburg, Sweden, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, Россия, 2017); 24st European Congress on Obesity (Porto, Portugal, 2017); 25st European Congress on Obesity (Vienna, Austria, 2018); 6th World Congress in Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (Tel Aviv, Israel, 2018); Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, Россия, 2018); 26st European Congress on Obesity (Glasgow, Scotland, 2019); European and International

Congress on Obesity (Dublin, Ireland, 2020). Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, Россия, 2020).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликована 21 научная работа, из которых 6 статей в научно-медицинских журналах (5 статей в отечественных рецензируемых журналах из списка ВАК и 1 статья в зарубежном журнале, индексируемом в международной базе данных Web of Sciences); получено 3 свидетельства на программы для ЭВМ; зарегистрирована 1 база данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы; главы, посвященной описанию материала и методов исследования; главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Материал диссертации изложен на 151 странице машинописного текста, содержит 22 таблицы, 9 рисунков. Список цитированной литературы включает 87 отечественных и 242 иностранных источника.

Личный вклад соискателя

Автором проведен анализ научно-медицинской литературы по изучаемой проблеме и написан литературный обзор; разработаны протокол исследования и первичная документация. Автор участвовал в отборе пациентов, проведении клинического и антропометрического обследования, осуществлении лечебных мероприятий. Самостоятельно сформированы базы данных и проведена статистическая обработка полученных результатов, написаны все разделы диссертационной работы. Автор участвовал в подготовке публикаций по материалам исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При выполнении диссертационного исследования обследовано 308 мужчин – пациентов клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), г. Новосибирск, в период с 2015 по 2019 годы. Исследование было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ и соответствовало этическим стандартам и принципам Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования, от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского пола в возрасте от 22 до 68 лет, госпитализированные с основным диагнозом – гипертоническая болезнь; пациенты без гипертонической болезни, составили группу сравнения. Критерии исключения: возраст больных менее 22 лет и более 68 лет; вторичный генез

артериальной гипертензии; злокачественные новообразования и гемобластозы в анамнезе; туберкулез в активной форме; острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения; органические заболевания центральной нервной системы; острые гепатиты в стадии обострения; хроническая печеночная и почечная недостаточности; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, определяющих неблагоприятный прогноз.

Пациенты, у которых анамнестически и документально отсутствовала ГБ, составили группу 1 (сравнения), средний возраст – 41,9±10,7 лет, n=50. Эти пациенты были госпитализированы в связи с обострениями хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта: *К81.1* Хронический холецистит, *К29.3* Хронический поверхностный гастрит, *К29.5* Хронический гастрит неуточненный, *К 21.9* Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита; заболеваниями опорно-двигательного аппарата: *М53.9* Дорсопатия неуточненная, *М17.9* Гонартроз неуточненный.

Всех пациентов с диагнозом ГБ, разделили на три группы: группу 2 составили пациенты младшего возраста с ГБ II стадии (*I11.9* Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности), чей средний возраст был сопоставим с возрастом пациентов группы сравнения – 44,2±5,6 лет, n=117; группу 3 – пациенты старшего возраста с ГБ II стадии, средний возраст – 55,8±2,5 лет, n=89; группу 4 – пациенты старшего возраста с ГБ III стадии и документально подтвержденной ИБС (*I11.9* и *I20.8* Другие формы стенокардии; *I11.9* и *I25.2* Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда), чей возраст был сопоставим с возрастом пациентов группы 3 – 54,9±6,1 лет, n=52.

Все пациенты с ГБ получали гипотензивную терапию, предложенную Российским кардиологическим обществом и описанную в клинических рекомендациях по артериальной гипертензии у взрослых (Кобалава Ж. Д. и др., 2020). Терапия, направленная на коррекцию АД, включала основные 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики (тиазидные, и тиазидоподобные), а также их комбинации. Все пациенты групп 2, 3 и 4 по объёму получаемой терапии не различались.

Пациентам проводили расширенное антропометрическое обследование, включающее измерение массы тела, роста, продольных и поперечных костных параметров, окружностей туловища и конечностей. Биохимическое исследование сыворотки, включающее определение содержания триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), проводили ферментативными и колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i», ThermoElectronCorp. (Финляндия). Содержание глюкозы определяли в крови с использованием ферментативного метода на анализаторе «Photometer 5010», BoehringerMannheim (Германия). С использованием иммуноферментного анализа определяли в сыворотке крови пациентов содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ), а также адипокинов - лептина и адипонектина.

Измерение толщины эпикардиального жира проводили при ультразвуковом исследовании сердца на аппарате GE Vivid E 9 с использованием матричного секторного датчика M5S (1,5–4,6 МГц), М-анатомическом, В-режимах с синхронизацией с ЭКГ в стандартных эхографических позициях совместно с врачом отделения функциональной диагностики клиники ФИЦ ФТМ Мациевской Т.Р.

МС определяли по согласованным критериям Консенсуса международных экспертов в областях кардиологии и эндокринологии - Joint Interim Statement (JIS), 2009 г. (Alberti K. et al., 2009). Также оценивали риск развития и степень тяжести МС с использованием способа диагностики метаболического синдрома (патент РФ №2444298), в основе которого лежит балльная оценка отклонения выраженности компонентов МС от референсных значений (Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., 2012). После проведения терапии повторно оценивали исследуемые показатели, подсчитывали количество баллов и сравнивали исходные с конечными. На основе полученной разницы проводили оценку эффективности лечения.

Определение интегральной оценки степени тяжести сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин проводили с использованием разработанной программы для ЭВМ «Программа оценки степени тяжести кардиоваскулярной патологии». Индекс кардиоваскулярных нарушений (ИКВН) рассчитывали на основании наличия и/или выраженности сердечно-сосудистых нарушений, оцениваемых клиническими, лабораторными и инструментальными методами посредством анализа историй болезни пациентов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 9.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента и Н-критерий Краскела – Уоллиса для множественного сравнения, при обнаружении статистически значимых различий между группами далее проводили апостериорные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков в группах использовали критерий $\chi 2$ Пирсона (для двух групп с поправкой Йейтса). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана (r). Для анализа взаимодействия чувствительности и специфичности маркера проводили ROC-анализ. Результаты представлены как средняя величина показателя и его среднеквадратичное отклонение (M±SD), частота случаев в процентах. Вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антропометрические, гормонально-метаболические характеристики и структурно-функциональные параметры сердца у мужчин в зависимости от возраста и стадии гипертонической болезни

Сравнительный анализ антропометрических показателей между мужчинами из групп 1 и 2, не различающихся по возрасту, показал достоверные различия по массе

тела, ИМТ, отношению ОТ/ОБ, относительному и абсолютному содержанию жира в организме (Таблица 1). Пациенты с ГБ из групп 2 и 3, разделенных по принципу возраста, не различались по ИМТ. Пациенты из группы 3 имели более выраженное АО, определенное по показателю отношения ОТ/ОБ, а также большее относительное количество жира в организме. Аналогичное достоверное различие по показателю ОТ/ОБ было выявлено у пациентов с ГБ групп 3 и 4, разделенных по принципу отсутствия или наличия ИБС, которые, в свою очередь, не различались по возрасту и ИМТ. Полученные данные свидетельствуют о роли избыточного количества жира и его абдоминальных депо в патогенезе развития и течения ГБ, что согласуется с данными других авторов (Беспалова И.Д. и др., 2013; Чумакова Г.А. и др., 2018). Известно, что ОТ считается наиболее часто используемым антропометрическим показателем (Alberti K. G. et al., 2009; Чумакова Г.А. и др., 2018), отражающим выраженность висцерального ожирения, однако при проведении сравнительного анализа величин показателей ОТ и ОТ/ОБ между пациентами групп 1–4, показатель ОТ оказался менее чувствительным по сравнению с показателем ОТ/ОБ, для которого были выявлены более значимые межгрупповые различия.

Сравнительный анализ результатов биохимического обследования показал, что между группами 1 и 2 были выявлены достоверные различия по уровням ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, причем уровни ОХС и ХС ЛПНП были выше у пациентов из группы 1, а уровень ТГ – у пациентов из группы 2. Полученные данные указывают на то, что различные варианты дислипидемий могут встречаться у пациентов, как с ГБ, так и без нее (Таблица 2). Пациенты из группы сравнения имели достоверно лучшие показатели липидного обмена, нежели пациенты с ГБ, хотя многие пациенты с ГБ получали терапию статинами, особенно пациенты группы 4. В связи с этим достоверных различий по уровням ХС ЛПВП, ОХС и ТГ между исследуемыми группами 2, 3, 4 выявлено не было. Сравнительный анализ исследуемых показателей между пациентами групп 2 и 3 показал, что они не различались по большинству показателей, за исключением уровня глюкозы.

У всех пациентов с ГБ, в отличие от пациентов из группы сравнения, выраженность абдоминального ожирения (АО) и относительного содержания жировой ткани были связаны с нарушением жирового обмена. Среди пациентов с ГБ фактор возраста влиял преимущественно на выраженность нарушений углеводного обмена, в то время как увеличение АО не влияло на выраженность нарушений жирового обмена.

При анализе частоты встречаемости компонентов МС было установлено, что у пациентов из группы 2 относительно пациентов из группы 1 такие компоненты, как АО - 70% против 87,2% (χ^2 = 5,9, p =0,015), повышение уровня ТГ – 74,4% против 54% (χ^2 = 5,8, p =0,016) встречались достоверно чаще. Сравнительный анализ компонентов МС пациентов 2 и 3 групп достоверных различий не выявил. Частота встречаемости компонента низкий уровень ХС ЛПВП оказалась достоверно выше у пациентов из группы 4, по сравнению с пациентами из группы 3 - 50% и 19,1% (χ^2 = 13,3, p =0,000).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей у мужчин в исследуемых группах (M ± SD)

Показатель	**Группа 1, сравнения**	**Группа 2, младшего возраста с ГБ**	**Группа 3, старшего возраста с ГБ**	**Группа 4 старшего возраста с ГБ + ИБС**	**p 1 - 2**	**p 2 - 3**	**p 3 - 4**
	n=50	**n=117**	**n=89**	**n=52**			
Возраст, лет	41,9 ± 10,7	44,2 ± 5,6	55,8 ± 2,5	54,9 ± 6,1	0,115	***0,000***	0,414
ИМТ, кг/м2	29,3 ± 3,8	31,5 ± 4,4	31,3 ± 4,0	32,3 ± 5,0	***0,007***	0,647	0,774
ОТ, см	100,9 ± 11,5	105,0 ± 10,0	105,7 ± 10,2	107,8 ± 12,2	0,075	0,353	0,631
ОТ/ОБ, у.е	0,96 ± 0,07	0,99 ± 0,07	1,01 ± 0,07	1,04 ± 0,08	***0,014***	***0,038***	***0,040***
Жир, %	25,9 ± 5,5	28,6 ± 4,9	30,8 ± 4,3	30,2 ± 5,1	***0,023***	***0,008***	0,343
Жир, кг	25,1 ± 8,6	29,0 ± 8,8	30,1 ± 7,1	30,2 ± 9,6	***0,039***	0,165	0,573

Таблица 2 – Биохимические показатели сыворотки крови у мужчин в исследуемых группах (M ± SD)

Показатель	**Группа 1, сравнения**	**Группа 2, младшего возраста с ГБ**	**Группа 3, старшего возраста с ГБ**	**Группа 4 старшего возраста с ГБ + ИБС**	**p 1 - 2**	**p 2 - 3**	**p 3 - 4**
	n=50	**n=117**	**n=89**	**n=52**			
Глюкоза натощак,	5,0 ± 0,6	5,1 ± 1,2	5,5 ± 1,6	5,8 ± 2,1	0,393	***0,040***	0,563
ОХС, ммоль/л	5,8 ± 1,0	5,4 ± 1,2	5,6 ± 1,2	5,6 ± 1,3	***0,018***	0,166	0,808
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,334	0,136	0,462
ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 0,8	3,0 ± 0,9	3,0 ± 0,7	3,2 ± 1,1	***0,002***	0,548	0,688
Триглицериды, ммоль/л	2,0 ± 1,1	2,4 ± 1,3	2,7 ± 1,7	2,3 ± 1,3	***0,042***	0,168	0,401

Наличие достоверной разницы между частотой встречаемости данного компонента и отсутствием различия абсолютных показателей уровня ХС ЛПВП обусловлена тем, что при выявлении данного компонента учитывали проводимую гиполипидемическую терапию.

В целом установлено, что у пациентов группы 1 МС встречался достоверно реже, по сравнению с пациентами группы 2. При оценке частоты встречаемости МС в группах 2 и 3, а также 3 и 4 показано, что данные группы не различались по частоте встречаемости МС (Рисунок 1).

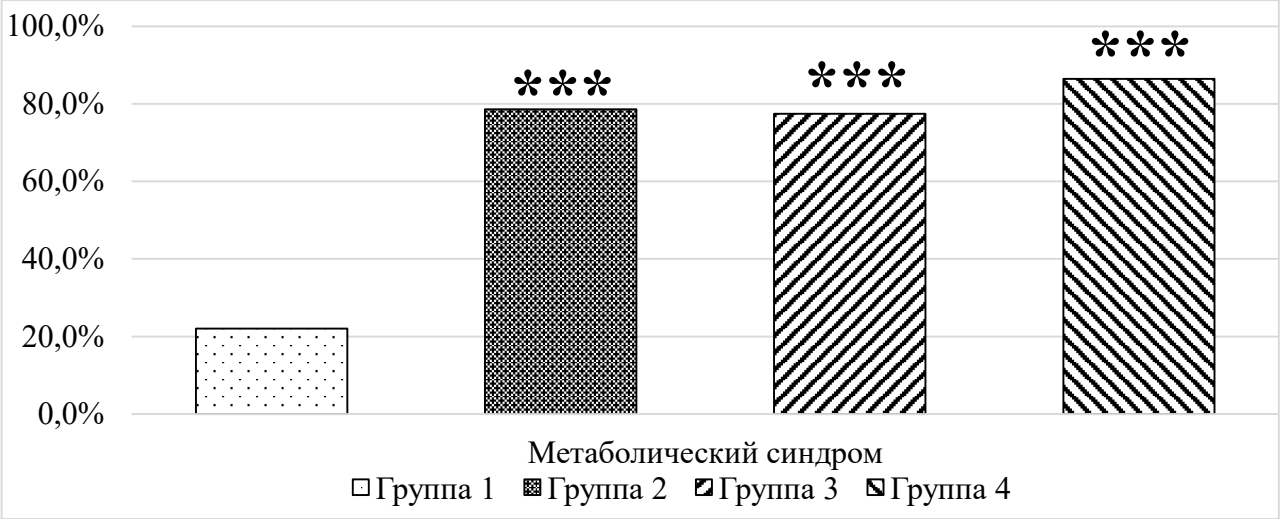

Рисунок 1 – Частота встречаемости метаболического синдрома по системе критериев JIS, 2009 г. у мужчин в исследуемых группах.

*Примечание. *** – p<0,001 достоверность различий при сравнении группы 1 с группами 2, 3, 4*

Анализ уровня АД у пациентов 2, 3 и 4 групп показал, что практически у всех пациентов показатели АД существенно превышали показатели целевого уровня. Приверженность к гипотензивной терапии не всегда отражала ее эффективность. Например, пациенты из группы 3 имели достоверно большие значения АД, чем пациенты из группы 2, несмотря на тот факт, что приверженность к гипотензивной терапии у них была достоверно выше (Таблица 3). Наиболее высокая приверженность к терапии была выявлена у пациентов из группы 4, при этом уровень АД у пациентов этой группы также превышал рекомендуемые целевые значения.

Таким образом, за исключением компонента АГ, который встречался у 100% пациентов с ГБ, структура компонентов МС не различалась во всех исследуемых группах пациентов, включая и группу сравнения. Во всех группах доминировало АО, за ним следовали следующие компоненты: повышение уровня ТГ, снижение ХС ЛПВП и гипергликемия натощак. При этом частота встречаемости всех перечисленных компонентов у пациентов с ГБ была выше относительно группы сравнения. Частота встречаемости самого МС в группах 2, 3 и 4 относительно группы сравнения также была выше в 3,6, 3,5 и 3,9 раза, соответственно.

Таблица 3 – Результаты ультразвукового исследования сердца и уровня АД у мужчин (M±SD)

Показатель	**Группа 1, сравнения**	**Группа 2, младшего возраста с ГБ**	**Группа 3, старшего возраста с ГБ**	**Группа 4 старшего возраста с ГБ + ИБС**	**p 1 - 2**	**p 2 - 3**	**p 3 - 4**
	n=50	**n=117**	**n=89**	**n=52**			
САД, мм.рт.ст.	122,7 ± 8,0	154,0 ± 23,8	161,0 ± 21,9	155,1 ± 24,6	***0,000***	***0,009***	0,354
ДАД, мм.рт.ст.	80,2 ± 4,2	95,2 ± 12,6	94,4 ± 15,1	93,8 ± 13,3	***0,000***	0,860	0,688
Проводимая терапия АГ	0 (0,0%)	74 (63,2%)	70 (78,7%)	45 (83,6%)	***0,000***	***0,021***	0,573
Показатели значения массы миокарда и геометрии ЛЖ							
Масса миокарда ЛЖ, г	193,5 ± 39,8	255,9 ± 59,0	245,9 ± 51,6	270,7 ± 77,3	***0,000***	0,446	0,157
Индекс массы миокарда, г/м2	96,7 ± 16,6	118,8 ± 27,4	117,4 ± 22,4	127,7 ± 39,2	***0,001***	0,871	0,438
Толщина МЖП,	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	***0,001***	0,871	0,438
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	***0,000***	0,907	0,825
Показатели значений размеров и объёмов ЛЖ							
КДР, мм	5,0 ± 0,3	5,1 ± 0,3	5,0 ± 0,3	5,2 ± 0,5	0,198	0,064	***0,044***
КДО, мл	117,4 ± 17,6	125,9 ± 17,4	123,8 ± 15,6	131,5 ± 28,0	0,153	*0,561*	***0,036***
КСО, мл	36,7 ± 8,2	39,4 ± 9,9	39,3 ± 14,7	45,1 ± 18,4	0,520	0,338	0,100
КСР, мм	3,0 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,0 ± 0,3	3,4 ± 0,6	0,934	0,349	***0,017***
Показатели функции ЛЖ							
Фракция укорочения, %	42,1 ± 14,0	39,1 ± 4,3	40,3 ± 9,4	35,1 ± 7,1	0,827	0,907	***0,008***
Фракция выброса, %	69,1 ± 4,4	69,0 ± 5,4	69,2 ± 5,2	63,2 ± 10,1	0,962	0,914	***0,003***

Особенностью клинического течения ГБ у пациентов с МС является раннее поражение органов-мишеней чаще в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), приводящей к дисфункции миокарда (Таблица 3). По данным ЭхоКГ все показатели, характеризующие долгосрочную адаптацию к повышенному АД: масса миокарда, индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), толщина межпредсердной перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, оказались выше у пациентов группы 2 относительно пациентов группы 1. Данная закономерность распространялась и на пациентов 3 и 4 групп. Однако в дальнейшем, как с увеличением возраста, так и с увеличением тяжести ГБ, значимых изменений миокарда в сторону его гипертрофии не отмечено.

Несмотря на наличие ГЛЖ у пациентов с ГБ размеры и объёмы ЛЖ существенно не отличались от лиц без ГБ. В то время как осложнение ГБ за счет ассоциации с ИБС отразилось на том, что объемы и размеры ЛЖ (КДО, КДР, КСР) у пациентов из группы 4 достоверно увеличивались относительно пациентов из группы 2 и 3. Данные изменения у пациентов из группы 4 проявились систолической дисфункции ЛЖ в виде достоверно значимого снижения фракции укорочения и фракции выброса относительно пациентов из группы 3. При этом изменения систолической функции ЛЖ между группами 1 и 2, а также 2 и 3 не было обнаружено.

Таким образом, можно утверждать, что значимые изменения миокарда в виде ГЛЖ у пациентов с ГБ начинают проявляться при отсутствии достижения целевого уровня АД, а структурно-функциональные в виде изменения объема и размеров ЛЖ, а также систолической дисфункции ЛЖ лишь при наличии ассоциации ГБ и ИБС.

В ходе исследования также изучали другие факторы, способствующие развитию ГБ и ее ассоциации с ИБС. В качестве такого фактора была выбрана толщина эпикардиального жира (ТЭЖ). Установлено, что у пациентов из группы 1 ТЭЖ оказалась достоверно меньше, чем у пациентов такого же возраста из группы 2. У пациентов 2 и 3 групп достоверно значимых различий обнаружено не было, в то время как у мужчин из группы 4 ТЭЖ оказалась достоверно больше, относительно мужчин из группы 3 (Рисунок 2А).

Также в качестве факторов, влияющих на развитие и тяжесть ГБ, исследовали гормонально-адипокиновые показатели, регулирующие углеводно-жировой обмен. Проведенный нами анализ показал, что пациенты группы 2 имели достоверно большие уровни инсулина и значение индекса HOMA, а, соответственно, и более выраженную инсулинорезистентность (ИР), по сравнению с пациентами группы 1. Уровень инсулина и величина показателя индекс HOMA в группах 2, 3 и 4 достоверно не различались (Рисунок 2Б). Таким образом, можно говорить о том, что по мере увеличения возраста и стадии ГБ, обусловленной её ассоциацией с ИБС, существенного усугубления ИР у лиц с ГБ не происходит.

В то же время показано, что уровень адипонектина у пациентов 2 и 3 групп оказался достоверно ниже относительно пациентов из группы 1, а его уровень у пациентов из группы 4 достоверно ниже относительно пациентов из группы 3 (Рисунок 2В). Уровень лептина был достоверно меньше у пациентов из группы 1 относительно

группы 2, при этом в группах пациентов с ГБ уровень данного адипокина не различался (Рисунок 2Г).

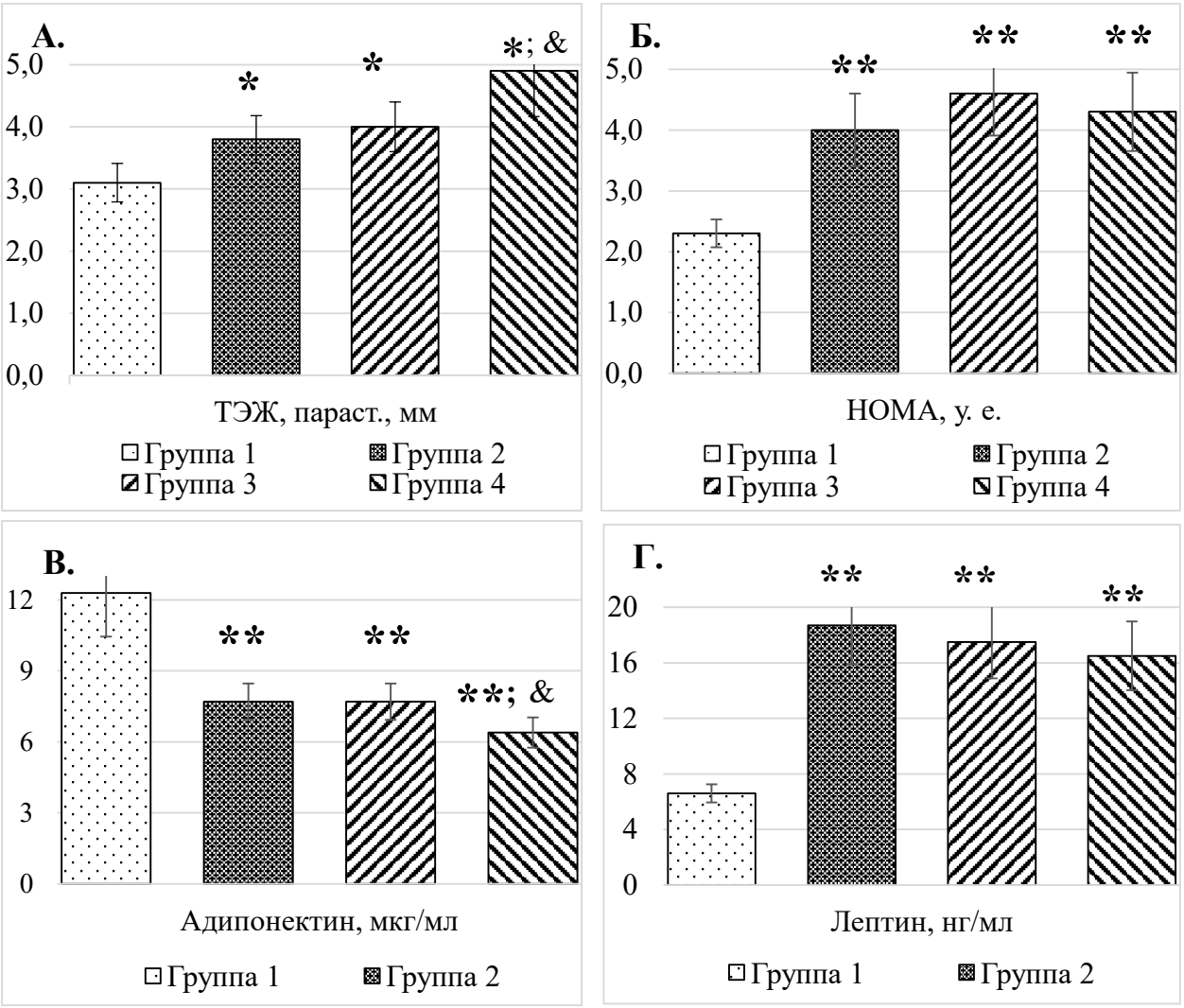

Рисунок 2 – Выраженность ТЭЖ, НОМА, уровня адипонектина и лептина у мужчин в исследуемых группах

А – ТЭЖ мм, **Б** – Индекс НОМА у.е., **В** – Адипонектин, мкг/мл, **Г** – Лептин, нг/мл

*Примечание. * – p<0,05,** – p<0,01 достоверность различий при сравнении: группы 1 с группами 2, 3, 4; & – p<0,05 при сравнении группы 4 с группами 2 и 3.*

Полученные результаты позволяют говорить о том, что увеличение выраженности ТЭЖ связано с развитием ГБ, но в большей мере с её прогрессированием в виде ассоциации с ИБС, патогенез которой, вероятно, обусловлен паракринным действием синтезируемых адипо- и цитокинов, поддерживающих местный атерогенный и воспалительный процесс. Таким образом, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, гиперлептинемия и гипоадипонектинемия являются важными факторами в развитии ГБ; при этом в развитии ассоциации ИБС с ГБ,

определяющей прогрессирование ГБ, а именно III стадию, значимая роль отводится продолжающемуся увеличению ТЭЖ и снижению уровня адипонектина.

Еще одним фактором, влияющим на развитие и течение ГБ, является психоэмоциональное состояние пациента. Анализ психоэмоционального состояния показал, что тревожно-депрессивные нарушения у пациентов с ГБ выявляются существенно чаще и выраженность их выше относительно пациентов из группы сравнения (Рисунок 3).

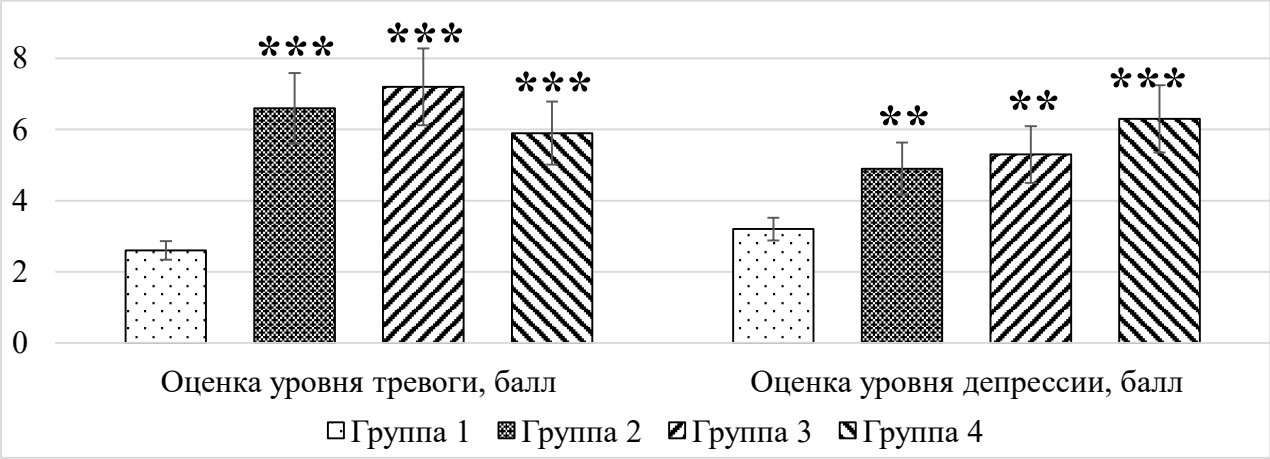

Рисунок 3 – Выраженность тревоги и депрессии в исследуемых группах

*Примечание. Достоверность различий при сравнении группы 1 с группами 2, 3, 4:** – p<0,01, *** – p<0,001.*

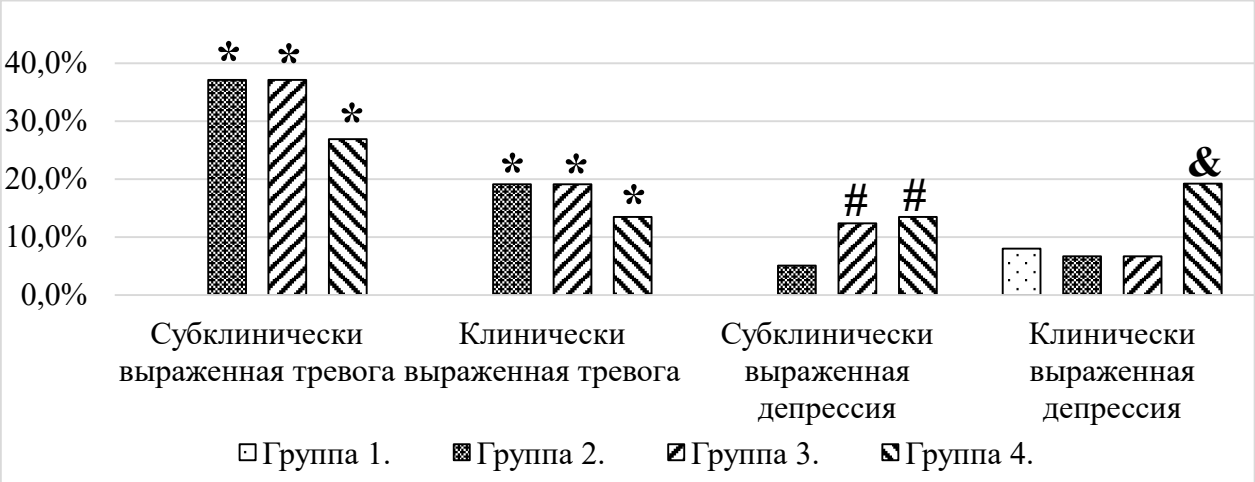

Рисунок 4 – Частота встречаемости тревожно-депрессивных нарушений

*Примечание. * – p<0,05 достоверность различий при сравнении группы 1 с группами 2, 3, 4; # – p<0,05 при сравнении групп 1 и 2 с группами 3 и 4; & – p<0,05 при сравнении группы 4 с группами 1, 2, 3.*

Установлено, что субклинически и клинически выраженная тревога достоверно чаще выявлялась у пациентов из группы 2, по сравнению с пациентами из группы 1 (Рисунок 4), а у пациентов групп 3 и 4 субклинически выраженная депрессия выявлялась чаще, чем у пациентов из групп 1 и 2. Наиболее выраженные аффективные

нарушения отмечены у пациентов группы 4, у которых клинически выраженная депрессия встречалась достоверно чаще относительно пациентов из группы 3.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что психоэмоциональные нарушения играют важную роль, как в развитии, так и в течение ГБ. Зачастую именно нарушение психоэмоционального фона пациента снижает эффективность гипотензивной терапии и вызывает обострение болезни.

Сравнительный анализ эффективности маркеров выявления абдоминального ожирения у мужчин

Среди всех компонентов МС одним из самых дискуссионных является АО. В этой связи для оценки специфичности и чувствительности большинства маркеров, на основании которых выявляют АО, нами был проведен сравнительный анализ. На первом этапе был проведен корреляционный анализ величин исследуемых показателей с возрастом, гормонально-метаболическими нарушениями, а также со структурно-функциональными показателями ССС, который выявил наиболее высокие коэффициенты корреляции и наибольшее количество статистически значимых корреляционных связей у двух маркеров: отношение ОТ/ОБ (15 связей из 24 возможных) и ОТ (14 связей из 24 возможных). Следующую позицию среди оцениваемых маркеров занимала ТЭЖ, измеренная из парастернальной позиции (12 связей). Промежуточную позицию среди оцениваемых маркеров занимали ОТл и ОТбпжк, у которых выявлены 11 связей. Наименьшее количество корреляционных связей выявлено для сагиттального абдоминального диаметра (8 связей) и ТЭЖ, измеренной из апикальной позиции (6 связей).

В дальнейшем для сравнения чувствительности и специфичности показателей, продемонстрировавших наиболее количество корреляционных связей (отношение ОТ/ОБ, ОТ, ТЭЖ), был проведен ROC-анализ. (Рисунок 5 и 6).

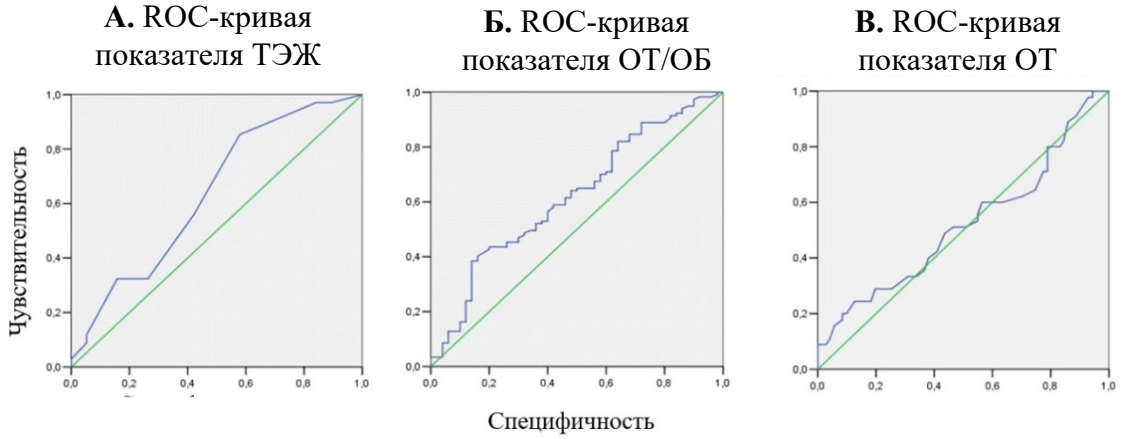

Рисунок 5 – ROC-кривая модели прогнозирования наличия ГБ.

Примечание: А – для показателя ТЭЖ; Б – для показателя отношения ОТ/ОБ; В – для показателя ОТ.

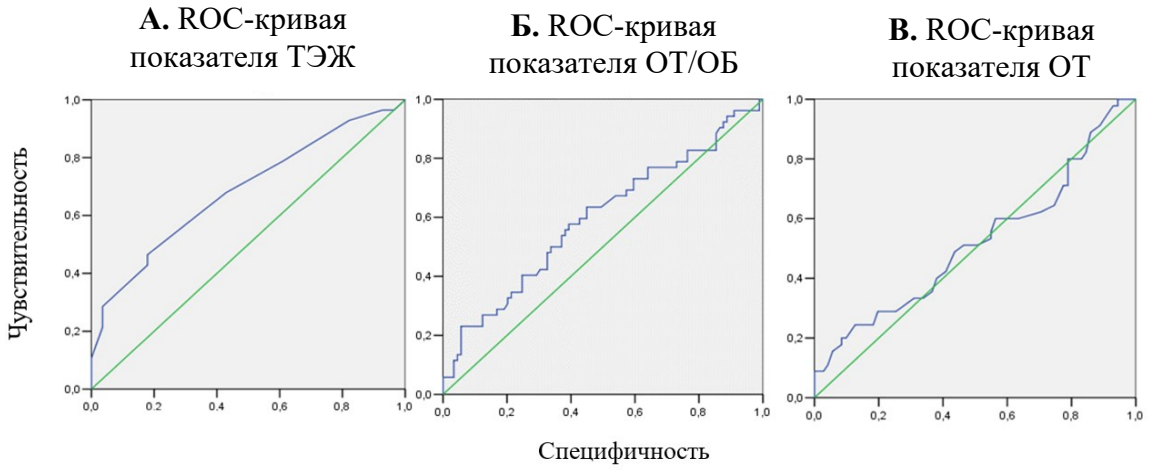

Рисунок 6 – ROC-кривая модели прогнозирования наличия ИБС.
Примечание: А – для показателя ТЭЖ; Б – для показателя отношения ОТ/ОБ; В – для показателя ОТ.

Площадь под ROC-кривой была проанализирована для изучения клинической значимости теста: связи маркёров АО и наличием ГБ в 1–2 группах сопоставимого возраста. Среднее качество модели было выявлено с показателями: ТЭЖ – AUC=0,684 (SE=0,071, p=0,017) (Рисунок 5А) и ОТ/ОБ – AUC=0,621 (SE=0,047, p=0,014) (Рисунок 5Б). У маркёра ОТ статистическая значимость оказалась на уровне тенденции – AUC=0,595 (SE=0,054, p=0,074) (Рисунок 5В). Также площадь под ROC-кривой была проанализирована для изучения клинической значимости теста: связи маркёров АО и наличием ИБС у пациентов 3–4 групп. Среднее качество модели выявлено только с показателем ТЭЖ – AUC=0,685 (SE=0,071, p=0,017), что свидетельствует о взаимосвязи между ТЭЖ и развитием коронарного атеросклероза (Рисунок 6А). У маркёра отношение ОТ/ОБ статистическая значимость оказалась на уровне тенденции – AUC=0,594 (SE=0,050, p=0,060) (Рисунок 6Б). У маркёра ОТ площадь под кривой составила AUC=0,519 (SE=0,056, p=0,725) (Рисунок 6В).

Полученные результаты дают основания для скрининговых исследований предложить в качестве наиболее чувствительного и специфичного маркёра, характеризующего выраженность АО у пациентов с ГБ, показатель ОТ/ОБ. Для углубленных исследований, посвященных изучению особенностей развития, течения и лечения ИБС, может быть использован ТЭЖ как высокочувствительный и специфичный маркер, ассоциированный с данным заболеванием.

Стратификация риска развития и степени тяжести метаболического синдрома у мужчин с гипертонической болезнью

Несмотря на широкое использование выявления МС в эпидемиологических исследованиях, для клиницистов информация о наличии или отсутствии МС у пациента имеет довольно ограниченное значение, поскольку она свидетельствует лишь о наличии синдрома, но не отражает степень выраженности метаболических нарушений. Ранее в лаборатории эндокринологии ФИЦ ФТМ был разработан способ

определения риска развития и степени тяжести МС на основе балльной оценки отклонения величин основных и дополнительных компонентов МС от нормативных значений (Лутов Ю.В. и др., 2012). На основании данного способа была проведена оценка риска развития и степени тяжести МС у пациентов внутри обследуемых групп (Таблица 4). Поскольку выше было показано, что показатель ОТ/ОБ проявляет большую чувствительность и специфичность при определении абдоминального ожирения, для расчета частоты и тяжести МС был использован именно этот показатель.

Таблица 4 – Частота встречаемости риска развития и различной степени тяжести МС, n (%)

Группа	**Группа 1, сравнения**	**Группа 2, младшего возраста с ГБ**	**Группа 3, старшего возраста с ГБ**	**Группа 4 старшего возраста с ГБ + ИБС**	**p 1 - 2**	**p 2 - 3**	**p 3 - 4**
Низкий риск МС	7 (14%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	**0,000**	-	-
Средний риск МС	12 (24,0%)	6 (5,1%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	**0,001**	0,237	0,785
Высокий риск МС	13 (26,0%)	11 (9,4%)	5 (5,6%)	4 (7,7%)	**0,006**	0,742	0,897
Легкая степень МС	11 (22,0%)	33 (28,2%)	27 (30,3%)	6 (11,5%)	0,521	0,858	**0,019**
Средняя степень МС	6 (12,0%)	33 (28,2%)	18 (20,2%)	14 (26,9%)	**0,039**	0,250	0,479
Тяжёлая степень МС	1 (2,0%)	34 (29,1%)	38 (42,7%)	28 (53,8%)	**0,002**	**0,059**	0,269

Установлено, что у большинства пациентов – 64,0% из группы 1 был выявлен только риск развития МС, а МС различной степени тяжести лишь у 36,0%, который в большинстве случаев был представлен лёгкой и средней степенями тяжести. В группе 2 количество пациентов с риском развития МС составило 14,5%, а 85,5% пациентов имели МС различной степени тяжести. В группе 3 риск высокий развития МС составил лишь 6,7%, а МС различной степени тяжести – до 93,3%. В группе 4, так же, как и в группе 3, частоты риска развития и тяжести МС практически совпадали, но внутренняя структура показала, что в группе 4, относительно группы 3, пациентов с легкой степенью тяжести оказалось меньше (χ^2=5,5, p=0,019), с тяжелой степенью МС – больше (χ^2=1,3, p=0,247).

Таким образом, показано, что стратификационный подход к выявлению МС, основанный на бальной оценке, позволяет выделять группы пациентов с различным риском и степенью тяжести МС. Несмотря на практически одинаковую частоту выявления МС, в группах пациентов с ГБ показано, что фактор возраста и наличия ИБС ассоциирован со степенью тяжести МС, данное обстоятельство кардинально отличает данный подход от выявления МС по другим системам критериев.

Ассоциация тяжести метаболического синдрома со степенью тяжести кардиоваскулярных нарушений у мужчин с гипертонической болезнью

МС большинством исследователей рассматривается как кластер факторов риска кардиометаболических нарушений и их осложнений. Пациент с МС, как правило, имеет несколько заболеваний. Наиболее частыми из них являются АГ и ИБС, СД 2 типа, НАЖБП, хроническая болезнь почек, атеросклеротические поражения сонных, бедренных и почечных артерий (Оганов Р. Г., 2015; Dommermuth R. et al., 2018). Общий патогенетический механизм, лежащий в основе большинства ХНИЗ, во многом предопределяет их коморбидность. Большинство существующих на сегодняшний день шкал и классификаторов являются рискометрами (Van den Ham H.A., et al., 2015; Николаев Ю.А., 2016; Берштейн Л.Л. и др., 2019). Для определения интегральной оценки степени тяжести кардиоваскулярных нарушений (КВН), а также коморбидных состояний, связанных с патологией ССС, нами была разработана и апробирована методика оценки тяжести КВН.

Оценка степени выраженности КВН, в зависимости от риска развития и степени тяжести МС, представлена на Рисунке 7. Видно, что по мере увеличения выраженности метаболических нарушений и прогрессирования степени тяжести МС индекс КВН значимо увеличивается, достигая максимальных значений у пациентов с тяжелой степенью МС.

Оценка коморбидной патологии в группах пациентов с МС и без него представлена в Таблице 5. Показано, что у всех пациентов с МС выявляется как минимум одно КВН, в то время как у 28% пациентов без МС нет ни одного КВН. Половина пациентов без МС имела одно КВН, в то время как у мужчин с МС наличие одного КВН выявлялось достоверно реже. Сочетание из двух КВН определено почти в два раза чаще у лиц с МС, чем у пациентов без МС. Сочетание трех и более КВН в группе без МС не обнаружено ни у одного пациента, в то время как у лиц с МС данное количество КВН определялось у четверти больных.

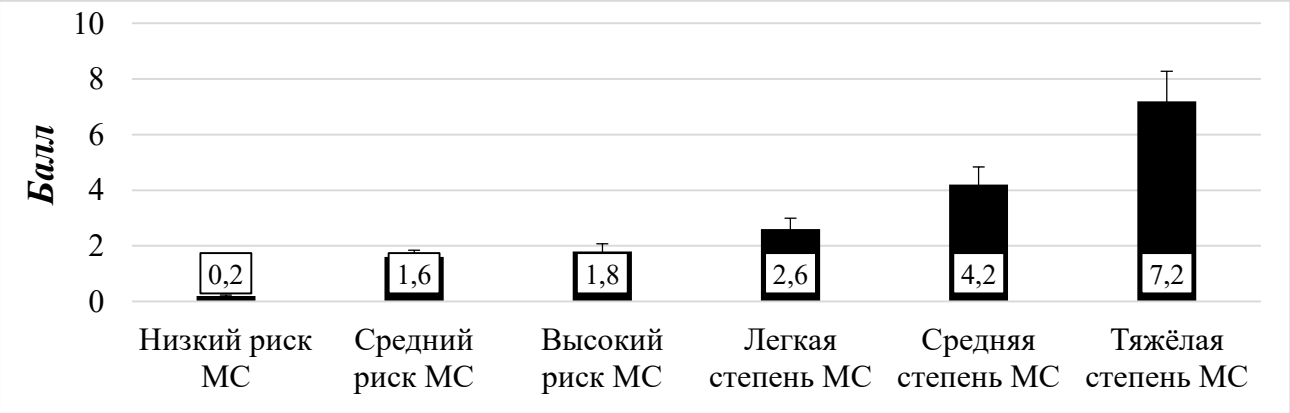

Рисунок 7 – Выраженность кардиоваскулярных нарушений в зависимости от выраженности степени выраженности метаболических нарушений, n=171.

Установлено, что у пациентов с наличием МС достоверно чаще выявлялись следующие заболевания: ГБ, ИБС, увеличение ТЭЖ и нарушение углеводного обмена

(χ^2=76,3, p=0,0001; χ^2=4,15, p=0,041; χ^2=24,5, p=0,0001; χ^2=15,8, p=0,0001, соответственно).

Полученные результаты объективно и количественно демонстрируют экспоненциальную связь выраженности КВН со степенью тяжести МС, описываемую формулой $y=0,2133e^{0,6166x}$ ($R^{\wedge 2}$=0,87). Это позволило использовать подход, основанный на выраженности метаболических нарушений (стратификацию МС), для оценки эффективности лечения ГБ.

Таблица 5 – Частота встречаемости коморбидной патологии у обследованных пациентов, n = 171

Количество КВН	**МС, n=139**	**без МС, n=32**	**X^2**	**p**
Отсутствие КВН	–	9 (28,1%)	34,7	***0,000***
Одно КВН	27 (19,4%)	16 (50,0%)	13,8	***0,000***
Сочетание из двух КВН	45 (32,3%)	7 (21,9%)	0,9	0,341
Сочетание трех КВН	36 (25,9%)	0 (0,0%)	9,0	***0,002***
4 и более КВН	31 (22,3%)	0 (0,0%)	7,3	***0,007***
Примечание: КВН – кардиоваскулярное нарушение.				

Подходы к оценке эффективности лечения гипертонической болезни на основании определения риска развития и степени тяжести метаболического синдрома у мужчин

В таблице 6 представлены пациенты, стратифицированные по риску и тяжести МС при поступлении и после проведенного курса лечения. Видно, что исходно 28 (22,8%) из 123 обследованных пациентов имели средний и высокий риск развития МС, а 95 (77,2%) из 123 – непосредственно МС различной степени тяжести. Через 14 дней проведения комплекса лечебных мероприятий количество пациентов с риском развития МС увеличилось до 46 (37,4%), а количество пациентов с МС снизилось до 77 (62,6%) из 123 пациентов (χ^2=5,59; p=0,081). То есть, в результате лечения 14,6% пациентов из категории лиц с МС перешли в категорию лиц с риском его развития, что свидетельствует о том, что в целом по выборке отмечено улучшение оцениваемых клинических, антропометрических и гормонально-биохимических показателей, характеризующих МС и его компоненты.

На Рисунке 8 представлена динамика изменения основных и дополнительных компонентов и самого МС в процентах у 123 пациентов после курса лечения. Наибольшее количество случаев улучшения выявлены по компоненту АГ. У 57,7% из 123 пациентов в ходе проведенного курса достоверно снизились уровень систолического артериального давления (САД) с 153,2 [140,0; 160,0] мм.рт.ст. до 125,6 [120,0; 130,0] мм.рт.ст. (p=0,0000) и уровень диастолического артериального давления (ДАД) с 97,4 [90,0; 105,0] мм.рт.ст. до 82,3 [80,0; 90,0] мм.рт.ст. (p=0,0000). У 42,3% из 123 пациентов уровень АД снизился менее выражено: САД с 131,8 [120,0; 140,0] мм.рт.ст. до 126,9 [120,0; 137,5] мм.рт.ст. (p=0,0004) и ДАД с 85,9 [80,0; 90,0] мм.рт.ст. до 83,3 [80,0; 90,0] мм.рт.ст. (p=0,0309).

Таблица 6 – Частота встречаемости риска и степени тяжести метаболического синдрома у обследованных мужчин в %, n=123.

Группа	До начала лечения	Через 14 дней после лечения	Динамика	X^2	p
Низкий риск МС	0 (0,0%)	9 (7,3%)	↑	7,4	***0,007***
Средний риск МС	11 (8,9%)	16 (13,0%)	↑	0,1	0,816
Высокий риск МС	17 (13,8%)	21 (17,1%)	↑	0,3	0,596
Легкая степень МС	42 (34,1%)	38 (30,9%)	↓	0,2	0,683
Средняя степень МС	32 (26,0%)	29 (23,6%)	↓	0,1	0,767
Тяжёлая степень МС	21 (17,1%)	11 (8,9%)	↓	0,3	0,571
Метаболический синдром	95 (77,2%)	77 (62,6%)	↓	5,6	***0,081***

В ходе лечения также было выявлено улучшение и по другим компонентам МС, хотя у части пациентов существенных изменений не отмечали, а в ряде случаев выявляли ухудшение показателей, которое имело место для ИР, ГТГ, ГХС и НАЖБП.

Анализ эффективности проведенного лечения на индивидуальном уровне на основании оценки основных и дополнительных компонентов МС показал, что значительное улучшение в результате проведенной терапии (подгруппа 1) было выявлено у 17,9% пациентов, улучшение (подгруппа 2) – у 39,0%, отсутствие изменений (подгруппа 3) – у 37,4% и ухудшение (подгруппа 4) – у 5,7% из 123 обследованных пациентов. У пациентов подгруппы 1 улучшение чаще всего имело место по показателям, характеризующим ГТГ, АГ, ГХС и ИР; ухудшение отмечено в единичных случаях по ИР, ГУ, ГХС и НАЖБП.

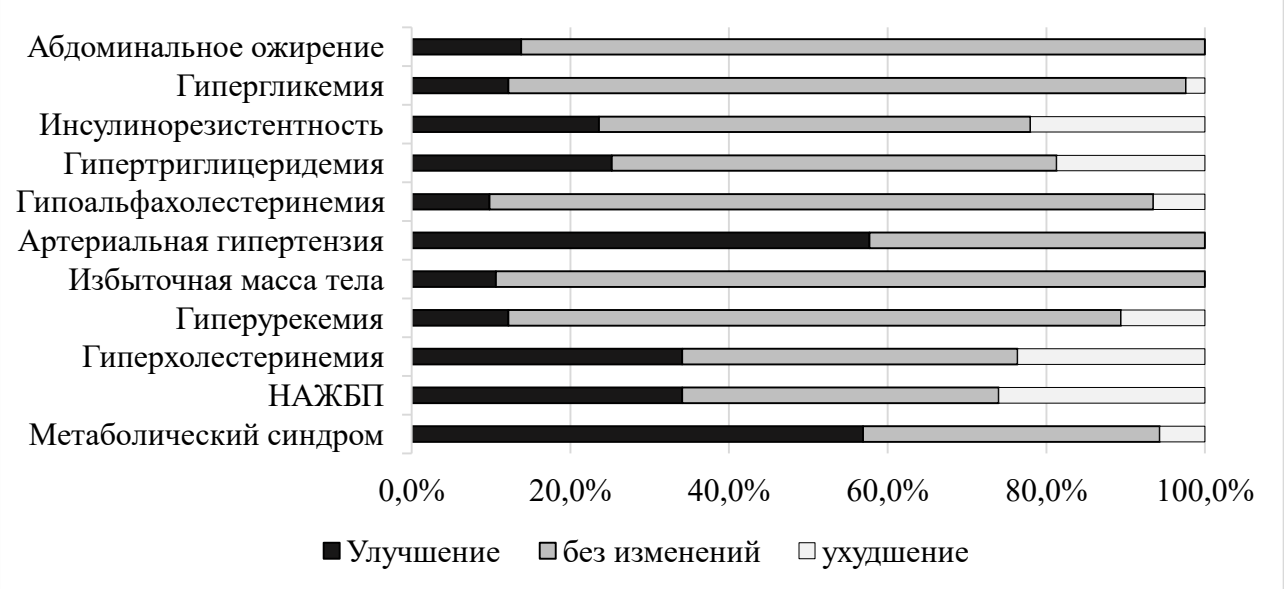

Рисунок 8 – Изменение основных и дополнительных компонентов метаболического синдрома у пациентов после лечения, n = 123

У пациентов подгруппы 2 наибольшее число случаев улучшения также было связано с теми же показателями, что и в подгруппе 1, а также НАЖБП; к выявленным

в подгруппе 1 компонентам с ухудшением добавились ГГ и ГТГ. У пациентов подгрупп 3 и 4 не отмечено случаев улучшения по гипергликемии, но увеличилось число случаев ухудшения по ИР.

Таким образом, патогенетический подход, основанный на балльной оценке параметров, характеризующих МС у пациентов с ГБ, позволил количественно оценить эффективность проводимой терапии на стационарном этапе и индивидуализировать схемы лечения.

ВЫВОДЫ

1. Гипертоническая болезнь у мужчин вне зависимости от их возраста и тяжести заболевания, ассоциирована с высокой частотой наличия метаболического синдрома с доминированием абдоминального ожирения, за которым по мере убывания следуют такие компоненты метаболического синдрома как гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП и гипергликемия натощак.
2. Повышение возраста и возрастание стадии гипертонической болезни у мужчин ассоциированы с увеличением степени тяжести метаболического синдрома.
3. Изменения массы миокарда в виде гипертрофии левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью проявляются при отсутствии достижения целевого уровня артериального давления, а структурно-функциональные нарушения в виде изменения объема и размеров левого желудочка, а также его систолической дисфункции, в виде снижения фракции выброса и фракции укорочения, определяются при наличии гипертонической болезни III стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца.
4. Абдоминальное ожирение, гормонально-метаболические нарушения и инсулинорезистентность в патогенезе гипертонической болезни играют роль пускового механизма ее развития.
5. Прогрессирование гипертонической болезни и ее ассоциация с ишемической болезнью сердца обусловлены увеличением толщины эпикардиального жира и снижением уровня адипонектина, а также повышением частоты встречаемости признаков клинически выраженной депрессии.
6. Наиболее чувствительным и специфичным среди ряда антропометрических маркёров абдоминального ожирения как компонента метаболического синдрома, является отношение окружности талии к окружности бедер.
7. Зависимость тяжести кардиоваскулярных нарушений и их коморбидность у мужчин с гипертонической болезнью от риска развития и степени тяжести метаболического синдрома носит экспоненциальный характер.
8. Балльная оценка риска развития и степени тяжести метаболического синдрома дает возможность количественно оценить эффективность проводимой терапии гипертонической болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления абдоминального ожирения и более эффективного прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГБ рекомендовано использовать показатель отношение ОТ/ОБ.

2. Для определения тяжести ГБ и риска развития ИБС рекомендовано определение толщины эпикардиальной жировой ткани, измеренной в парастернальной позиции.

3. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для объективизации тяжести состояния рекомендовано оценивать степень тяжести кардиоваскулярных нарушений и их коморбидность с использованием разработанной и апробированной системы оценки кардиоваскулярных нарушений.

4. У пациентов терапевтического профиля рекомендовано проводить выявление МС не только при первичном обращении, но и после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий, что позволит оценить степень имеющихся метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, и динамику их изменения, на основании чего можно будет оценить эффективность проводимого лечения, а также при необходимости провести коррекцию назначений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи

1. Лутов, Ю. В. Ассоциация инсулинорезистентности дисфункции висцеральной жировой ткани с компонентами метаболического синдрома у мужчин западно-якутского промышленного района / Ю. В. Лутов, В. Г. Селятицкая, **Д. А. Деев** // Якутский медицинский журнал. – 2016. – №. 2. – С. 32-34. **(Список ВАК).**

2. Связь метаболических нарушений с уровнем тестостерона у мужчин с терапевтической патологией / **Д. А. Деев**, Б. Б. Пинхасов, О. В. Васильева, В. Г. Селятицкая // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №. 5. – С. 72-72. **(Список ВАК).**

3. Стратификация риска развития и тяжести метаболического синдрома у пациентов терапевтического профиля / Б. Б. Пинхасов, Ю. В. Лутов, **Д. А. Деев,** В. Г. Селятицкая // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – №. 5. **(Список ВАК).**

4. Метаболический синдром и его компоненты как критерии оценки эффективности лечения гипертонической болезни / Б. Б. Пинхасов, В. Г. Селятицкая, Ю. В. Лутов, **Д. А. Деев** // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – №. 4. **(Список ВАК).**

5. Hormonal regulation of carbohydrate and fat metabolism in women with different obesity types in the food deprivation test / B. B. Pinkhasov, V. G. Selyatitskaya, **D. A. Deev**, O. I. Kuzminova, E. L. Astrakhantseva // Acta Endocrinologica (Bucharest). – 2019. – V. 15. – №. 3. – P. 355. **(Список Web of Science, Scopus).**

6. Сравнительный анализ эффективности маркеров выявления висцерального ожирения у мужчин с метаболическим синдромом / **Д. А. Деев,** Б. Б.

Пинхасов, В. Г. Селятицкая, Т. Р. Мациевская, И. Г. Мохова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39. – №. 4. – С. 110-118. **(Список ВАК).**

Свидетельства о регистрации программы для ЭВМ

7. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2018619745 «Программа оценки риска и степени тяжести метаболического синдрома» (2018), авторы: Пинхасов Б. Б., Деев Д. А., Быков И. С., Селятицкая В. Г., Лутов Ю. В.

8. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2019617636 «Программа оценки степени тяжести кардиоваскулярной патологии» (2019), авторы: Пинхасов Б. Б., Деев Д. А., Быков И. С., Селятицкая В. Г.

9. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2020662593 «Комплексная оценка нутриционного статуса пациента» (2020), авторы: Пинхасов Б. Б., Деев Д. А., Быков И. С., Михайлова Н. И., Селятицкая В. Г.

Базы данных

10. Свидетельство о регистрации базы данных №2017620787 «Оценка частоты и структуры метаболического синдрома по разным системам критериев у мужчин г. Новосибирска» (2017), авторы: Пинхасов Б. Б., Селятицкая В. Г., Лутов Ю. В., Деев Д. А.

Материалы конференций

11. Deev, D. A. Assessment of metabolic risk and severity / **D. A. Deev,** B. B. Pinhasov, Yu. V. Lutov, A. R. Karapetyan, V. G. Selyatitskaya // Obesity Facts. European Obesity Summit Gothenburg, Sweden 2016. – V. 9. № S1. P. 93-94.

12. Pinhasov, B. B. Age dynamic of metabolic syndrome in men with different types of obesity / B. B. Pinhasov, V.G. Selyatitskaya, A.R. Karapetyan, **D. A. Deev,** Yu. V. Lutov, E. L. Astrakhantseva, N. G. Minina // Obesity Facts. European Obesity Summit Gothenburg, Sweden 2016. – V. 9. № S1. P. 92.

13. Деев, Д. А. Особенности накопления эпикардиального жира у пациентов разного пола с метаболическим синдромом / **Д. А. Деев,** Б. Б. Пинхасов, Т. Р., Мациевская, В. Г. Селятицкая // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – №. S4. – С. 21

14. Deev, D. A. Testosterone level at android and gynoid types of obesity in men / **D. A**. **Deev**, O. V. Vasileva, E. G. Novikova, E. A. Epanchintseva, B. B. Pinkhasov, V. G. Selyatitskaya // Obesity Facts. 24th European Congress on Obesity. Porto, Portugal. – 2017. – V. 10. – №. S1. – P. 97

15. Pinkhasov, B. B. Age dynamics of adipose tissue accumulation and obesity types formation on men and women / B. B. Pinkhasov, **D. A. Deev,** Lutov Yu. V., I. G. Mohova, O. I. Kuzminova, V. G. Selyatitskaya // Obesity Facts. 24th European Congress on Obesity. Porto, Portugal. – 2017. – V. 10. – №. S1. – P. 56

16. The features of eating behavior and nutrition among women depending on the body mass index and carbohydrate metabolism disorders / I. Mokhova, **D. A. Deev,** B. B.

Pinkhasov, V. G. Selyatitskaya // Obesity Facts. 25th European Congress on Obesity. Vienna, Austria. – 2018. – V. 11. – №. S1. – P. 127-127.

17. Gender features of accumulation of epicardial fat in patients with metabolic syndrome / **D. A. Deev,** T. Matsiyevskaya, B. B. Pinkhasov, E. G. Novikova, V. G. Selyatitskaya // Obesity Facts. 25th European Congress on Obesity. Vienna, Austria. – 2018. – V. 11. – №. S1. – P. 275

18. Деев, Д. А. Взаимосвязь уровня тестостерона и толщины эпикардиального жира у мужчин с абдоминальным ожирением / **Д. А. Деев,** Т. Р. Мациевская, Б. Б. Пинхасов, В. Г. Селятицкая // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: Материалы Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. В.А. Шкурупия. – 2018. – С. 31-33.

19. Деев, Д.А. Связь эпикардиального жира с инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани у мужчин с метаболическим синдромом / **Д. А. Деев,** Т. Р. Мациевская, Б. Б. Пинхасов, В. Г. Селятицкая // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: Материалы Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. В.А. Шкурупия. – 2018. – С. 33-34.

20. Deev, D. The type of fat distribution and urological pathology in men / **D. Deev,** E. Novikova, B. Pinkhasov, N. Shilina, V. Selyatitskaya // Obesity Facts. 26th European Congress on Obesity. Glasgow, Scotland. – 2019. – V. 12. – №. S1. – P. 250

21. Деев, Д. А. Определение граничных значений маркера выделения метаболически здорового и метаболически нездорового фенотипов ожирения / **Д. А. Деев** // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2020. - Т. 9. - №. S1. – С. 20

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АО – абдоминальное ожирение
ГГ – гипергликемия
ГТГ – гипертриглицеридемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КВН – кардиоваскулярные нарушения.
ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ТГ – триглицериды
ТЭЖ – толщина эпикардиального жира

Соискатель Д.А. Деев