

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

**СТУПАКОВА КИРА АЛЕКСЕЕВНА**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С  
ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ, ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

14.01.04 – внутренние болезни

**Диссертация**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель -

доктор медицинских наук, профессор

Мухин Игорь Витальевич

Донецк 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	3
РАЗДЕЛ 1. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы).....	9
1.1. Факторы, влияющие на формирование метаболического синдрома.....	9
1.2. Диагностика метаболического синдрома .....	11
1.3. Принципы лечения метаболического синдрома .....	24
РАЗДЕЛ 2. Материалы и методы.....	33
2.1. Характеристика обследованных больных.....	33
2.2. Методы исследования.....	42
РАЗДЕЛ 3. Особенности клинического течения метаболического синдрома, ассоциированного с генетическим полиморфизмом.....	51
РАЗДЕЛ 4. Гендерные различия клинических проявлений метаболического синдрома, ассоциированного с генетическим полиморфизмом.....	78
РАЗДЕЛ 5. Динамика клинических и лабораторных параметров годичного лечения метаболического синдрома, ассоциированного с генетическим полиморфизмом .....	95
РАЗДЕЛ 6. Результаты лечения и прогноз у больных метаболическим синдромом, ассоциированным с генетическим полиморфизмом.....	117
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	126
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	146
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	147

## ВСТУПЛЕНИЕ

**Актуальность темы.** Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических факторов риска развития коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [81; 167; 171], ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью [17; 31; 55; 160]. Он регистрируется у 20-30% населения развитых стран мира и характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие комплекса нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ) [9; 18; 64; 172].

МС существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который независимо от возраста возрастает в 2–4 раза [226]. Патогенез МС представляется сложным и многоуровневым с множеством вовлеченных компонентов [86; 97; 192; 206]. Важность подробного изучения МС заключается как в том, что это состояние во многом потенциально обратимо, так и с тем, что он предшествует возникновению сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и атеросклероза, являющихся ведущими причинами смертности [207; 209]. Вместе с тем, существуют принципиальные различия клинических проявлений и прогноза у представителей разного возраста и разного пола [105; 125; 147; 170].

В последние годы генетические исследования позволили установить более тяжелое течение синдрома и неблагоприятный исход у подавляющего числа больных с генетически индуцированным вариантом болезни [161; 184].

Медикаментозное лечение может включать коррекцию каждого фактора риска в отдельности, например, комбинацию гиполипидемических препаратов, антигипертензивных препаратов и глюкозонормализующей терапии [149; 159]. К сожалению, по мере прогрессирования МС, только один корректирующий медикаментозный препарат часто уже не обеспечивает эффективного комплексного контроля соответствующего фактора риска,

поэтому требуется несколько лекарственных препаратов [160; 176; 215]. Проблема усложняется, когда для контроля нескольких факторов риска требуется множество медикаментозных препаратов, усугубляя, с одной стороны проблему полипрагмазии, а с другой - низкую приверженность к лечению таких пациентов [208]. В связи с этим, продолжаются активные поиски новых направлений коррекции метаболических нарушений [163; 187; 208].

Гипокси-гиперокситерапия (ГГТ) является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений, которое можно использовать для коррекции комплекса липидных и не липидных метаболических нарушений в условиях комбинированного медикаментозного лечения [25; 26; 135; 146].

**Цель исследования.** Изучить общность патогенетических механизмов формирования метаболического синдрома, гендерные особенности его течения, оптимизировать лечение и улучшить прогноз путем использования в комплексном продолжительном лечении сеансов ГГТ.

#### **Задачи исследования.**

1. Оценить основные клиничко-лабораторные отличия генетически индуцированного варианта МС от аналогичного, но без генетического полиморфизма.
2. Проанализировать особенности клинического течения МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом.
3. Выяснить роль метаболических, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, эндотелиальных механизмов в патогенетических построениях у больных генетически индуцированным МС.
4. Установить гендерные различия клинических и лабораторных изменений у больных генетически индуцированным МС.
5. Проследить динамику клинических и лабораторных параметров годичного лечения МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом.

6. Оценить результаты годовичного лечения больных с генетически индуцированным вариантом МС при стандартной медикаментозной терапии и стандартном в сочетании с ГГТ.

7. Выяснить влияние двух терапевтических режимов (с ГГТ и без нее) на годовичную выживаемость больных с МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом.

**Научная новизна исследования.** Впервые детализированы и систематизированы представления об особенностях клинических и лабораторных проявлений МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов (метаболических, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, эндотелиальных) формирования и взаимного усугубления МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом. Впервые оценены гендерные различия клинических и лабораторных проявлений при МС, ассоциированном с генетическими нарушениями. Впервые оценена динамика клинических и лабораторных параметров годовичного лечения таких больных. Впервые проанализированы результаты лечения и прогноз у больных МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом. Впервые проанализирована эффективность комплексного лечения с включением сеансов ГГТ.

#### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов.**

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного и инструментального исследования у больных генетически индуцированным МС, установлены и систематизированы ранее малоизученные механизмы, выяснена их общность в патогенетических построениях при формировании метаболической мультиморбидности, оценена их динамика в процессе продолжительного периода лечения с использованием сеансов ГГТ, проанализированы критерии, позволяющие оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий и их влияние на прогноз.

**Методы исследования:** клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерения систолического и диастолического АД, подсчет частоты сердечных сокращений); биохимические (определение мочевой кислоты, инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1C), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и фракций липопротеидов крови); ангиотензин-альдостероновые (ангиотензин-2 и альдостерон крови); адреналовые (адреналин и норадреналин мочи); иммуноферментное (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана А2 (ТхА2) и оксида азота (NO); инструментальные (ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование, вариабельность сердечного ритма (ВСР), суточная вариабельность АД, эхокардиография (ЭхоКГ); статистические (параметрические и непараметрические).

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Генетический вариант МС характеризуется более агрессивным и прогрессирующим течением гипертензивных, дис- и гиперлипидемических и углеводных нарушений.

2. Особенности клинического течения МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом являются: сочетание гипертензивного (с преобладанием ночного варианта АГ, осложненных гипертензивных кризов с кровотечениями и нарушениями ритма сердца), аритмического (с суправентрикулярными, смешанными и желудочковые нарушения ритма в том числе и высоких градаций), кардиального (стенокардитического и кардиалгического, признаками миокардиального ремоделирования, симпатической и ангиотензин-альдостероновой гиперактивности), сосудистого (периферического сосудистого спазма и эндотелиальной дисфункции), почечного (никтурического и уратного), липидного (гипертриглицеридемия), углеводного (гипергликемия и инсулинорезистентность) проявлений.

3. Гендерные различия течения метаболического синдрома у больных с генетическим полиморфизмом характеризовались клинически более тяжелым

и более агрессивным течением компонентов МС у представителей мужского пола.

4. Динамика годовичного лечения у больных с генетическим полиморфизмом на фоне включения в комплексную терапевтическую программу ГГТ характеризовалась более активным воздействием на базовые патогенетические механизмы МС и его основные клинические проявления.

5. Включение в комплексную лечебную программу сеансов ГГТ позволило улучшить суммарные результаты лечения и годовичную выживаемость больных с генетическим индуцированным вариантом МС.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Используются авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на Международной научно-практической конференции «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА» (Луганск, 2017); Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА» (Луганск, 2018); 80-м Медицинском Конгрессе «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 2018); 82-м Медицинском Конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 2020); II Международной

научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (Донецк, 2020).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ: 6 статей – 6 из которых, включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и 6 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. 3 работы написаны без соавторов.

## РАЗДЕЛ 1

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (обзор литературы)

#### 1.1. Факторы, влияющие на формирование МС

Выделяют несколько категории факторов, оказывающих влияние на формирование МС. Формирование МС генетически детерминировано [184]. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена [161]. Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД 2 типа. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что инсулинорезистентность может быть генетически обусловлена [31; 49; 117; 204]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2 типа [2; 3; 4; 7]. Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, является избыточное употребление пищи, содержащей жиры и низкая физическая активность [55; 64; 86; 97; 105]. В основе накопления жировых масс в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты [125; 147; 149; 159]. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения [42; 197; 210]. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующей проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы - по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи. Снижение физической активности - второй по значимости после переизбытка фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и

инсулинорезистентности [160; 170; 172; 223]. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани, и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию инсулинорезистентности [206; 208; 215].

Имеется высокая частота сочетания синдрома обструктивного апноэ во время сна и МС, при этом ожирение рассматривается в качестве основного фактора, связывающего синдромы. С другой стороны, если синдром ночного апноэ развивается в связи с наличием других факторов риска (любые причины, приводящие к нарушению нормального носового дыхания), МС может быть следствием нарушений дыхания во время сна [230]. При этом в результате хронической гипоксии во время сна отсутствуют ночные пики выделения соматотропного гормона, что приводит к развитию инсулинорезистентности [10].

Эффект изменения веса на течение синдрома ночного апноэ был широко изучен в клинических исследованиях. Уровень глюкозы натощак и после нагрузки возрастал в зависимости от тяжести синдрома ночного апноэ. Чувствительность тканей к инсулину уменьшалась также с увеличением тяжести апноэ [10].

Отношение между синдромом ночного апноэ и нарушением толерантности к глюкозе - независимо от ожирения и возраста. АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие МС [8; 11; 14; 15]. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС [193]. Длительная не леченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительному гиперинсулинизму [54; 59; 70; 88; 89] и инсулинорезистентности [78; 104].

## 1.2. Диагностика МС

В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных критериев (WHO World Health Organization; EGIR-European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEPATP III-National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; AACE-American Association of Clinical Endocrinologists; IDF-International Diabetes Federation; Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК») диагностики МС [192; 206; 208; 215]. В этой связи сегодня приходится опираться на эпидемиологические данные и прогностические исследования, проведенные в странах Америки и Западной Европы и единичные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности МС в Российской Федерации. При этом практически отсутствуют какие-либо прогностические данные, касающиеся преимуществ различных критериев постановки диагноза МС [160; 172]. В этой связи очевидна необходимость гармонизации и адаптации существующих диагностических критериев для Российской Федерации, поскольку необходимо учитывать этнические и генетические отличия [55; 54].

Основной критерий МС - центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [42].  
Дополнительные критерии: уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л); снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы  $\geq 7.8$  и < 11.1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7.0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6.1$  и < 7.0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч

составляет менее 7.8 ммоль/л; комбинированное нарушение - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6.1$  и  $< 7.0$  ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч  $\geq 7.8$  и  $< 11.1$  ммоль/л [97]. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных. Такой подход на данном этапе позволяет максимально возможно гармонизировать различные существующие рекомендации по отдельным компонентам МС и повысить эффективность выявления лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и СД 2 типа [117; 175; 198].

Первый принцип диагностики МС был использован в рекомендациях Рабочей группы ВОЗ (1999 г). За основной критерий МС была принята инсулинорезистентность в сочетании с двумя перечисленными ниже компонентами (принцип «ИР+2»). Этими дополнительными компонентами являются: 1) АГ  $> 140/90$  мм рт. ст., 2) общее ожирение с индексом массы тела  $> 30$  кг/(м)<sup>2</sup> или признак - отношение окружность талии/ окружность бедер  $> 0,9$  для мужчин и  $> 0,85$  для женщин, 3) дислипидемия – повышение уровня триглицеридов (ТГ) в плазме  $> 1,7$  ммоль/л и/или низкий уровень ХС ЛПВП  $< 0,9$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,0$  ммоль/л для женщин, 4) микроальбуминурия  $> 20$  мкг/мин, 5) нарушение углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе или СД-2 [2; 3; 47; 48]. Вторым принципом диагностики разработан экспертами образовательной программы США по холестерину в третьем отчете (АТР III – Adult Treatment Panel III) в 2001 г. Для выявления МС нет необходимости определять инсулинорезистентность. Наличие трех из пяти перечисленных ниже компонентов позволяет поставить диагноз МС: 1) окружность талии как маркер абдоминального ожирения  $> 102$  см у мужчин и  $> 88$  см у женщин, 2) АГ  $> 130/85$  мм рт. ст., 3) снижение уровня ХС ЛПВП ниже 1,04 ммоль/л для мужчин и ниже 1,23 ммоль/л для женщин, 4) повышение уровня ТГ  $> 1,69$  ммоль/л [20; 45; 153; 158; 214], 5) гипергликемия натощак  $> 6,1$  ммоль/л [222]. Впервые было показано, что измерение окружности талии является надежным маркером МС. Эти критерии рекомендованы для широкого использования в клинко-амбулаторной

практике экспертами Европейского общества кардиологов в 2003 г и экспертами Всероссийского научного общества кардиологов в 2004 г. В связи с этим предлагается план действия врача условно разделить на три этапа [49; 129; 137].

Этап I. Первичный врачебный осмотр в поликлинике или в стационаре: жалобы, образ жизни, характер питания, наследственная отягощенность, сопутствующие заболевания (учет эндокринных заболеваний, СД-2), физикальное обследование, определение АД, частота сердечных сокращений, объем талии [97]. Признаки (объем талии > 88 см у женщин и >102 см у мужчин) в сочетании с АГ (>130/85 мм рт. ст.) - достаточный повод для предварительной диагностической версии МС, особенно, если у пациента имеются любые проявления атеросклероза. Следует иметь ввиду, что общее ожирение может существовать длительное время только как фактор риска МС [17].

Этап II. Дополнительное обследование с целью уточнения вида ожирения или МС: липиды плазмы крови (общий холестерин (ОХ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), определение глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, индекс массы тела, ЭКГ, ЭхоКГ. Диагностическими критериями нарушения толерантности к глюкозе является содержание глюкозы < 7,0 ммоль/л в плазме венозной крови и < 6,1 ммоль/л в капиллярной крови натощак и >7,8 - <11,1 ммоль/л в плазме и в капиллярной крови через 2 часа после нагрузки. Диагностические критерии сахарного диабета: натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л в плазме и  $\geq 6,1$  ммоль/л в капиллярной крови; через 2 часа после нагрузки  $\geq 11,1$  ммоль/л глюкозы в плазме и в капиллярной крови [48; 137; 174]. При нормальной толерантности содержание глюкозы натощак < 6,1 ммоль/л в плазме венозной крови и < 5,6 ммоль/л в капиллярной крови; через 2 часа после нагрузки <7,8 ммоль/л глюкозы и в плазме, и в капиллярной крови точно одного дополнительного лабораторного показателя, подтверждающего нарушение липидного или углеводного обмена. Дополнительные исследования в расширенном варианте необходимы в тех редких случаях, когда у пациентов нет очевидных проявлений ожирения (преимущественно у лиц восточных этнических групп) [197].

Этап III. Оценка

результатов, степени риска, определение тактики лечения: низкий риск - пограничная АГ, ИМТ < 30 кг/(м)<sup>2</sup>, мягкая дислипидемия; высокий риск - мягкая и умеренная АГ, индекс массы тела > 30 кг/(м)<sup>2</sup>, умеренная дислипидемия, наличие нарушения толерантности к глюкозе или СД-2, ИБС, перенесенные инфаркт миокарда, инсульт [142]. Варианты клинических проявлений МС. Несмотря на свойственное МС клиническое многообразие, ряд исследователей выделяют наиболее часто встречающиеся его варианты [86]. Критерии оценки и количество таких вариантов у разных авторов не одинаковое. Вместе с тем заслуживает внимания выделение трех клинических вариантов МС на основе отсутствия или наличия дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе (или СД 2-го типа) [174; 204]. 1. Сочетание абдоминального ожирения с АГ и с дислипидемией [20; 45; 136; 153; 224]. 2. Сочетание абдоминального ожирения с АГ, дислипидемией и с нарушением толерантности к глюкозе (или СД-2) [49; 129; 222]. 3. Сочетание абдоминальное ожирение с АГ и с нарушением толерантности к глюкозе (или СД-2) [8; 11; 14; 15; 89]. Следует подчеркнуть, что абдоминальное ожирение и АГ при МС являются наиболее частым сочетанием. Особенности же биохимических сдвигов необходимо учитывать, как в диагностике, так и в определении программы лечения.

Одним из компонентов МС является гиперурикемия, которая в последние годы рассматривается в качестве маркера высокого кардиоваскулярного риска, особенно у мужчин с МС. Доля больных с хронической гиперурикемией, у которых развивается клинически значимая подагра, не превышает 10-15%, что также, хотя и косвенно подчеркивает, патогенетическое значение урикемии в неблагоприятном прогнозе такой категории больных [166]. К тому же, в одном из исследований, на популяции из 6000 человек показано, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления гиперурикемии и развитием коронарных болезней. Среди пациентов с подагрой частота ожирения крайне высока [164]. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных с подагрой, а 30% - у 57%.

Считается, что при МС гиперурикемия формируется как в результате избыточного синтеза мочевой кислоты, так и за счет, преимущественно, нарушения ее элиминации [180; 228]. К механизмам, участвующим в задержке мочевой кислоты в организме относят снижение почечного капиллярного кровотока, активацию процессов канальцевой реабсорбции и гиперсимпатикотонию [115; 127; 188] (рисунок 1.1).

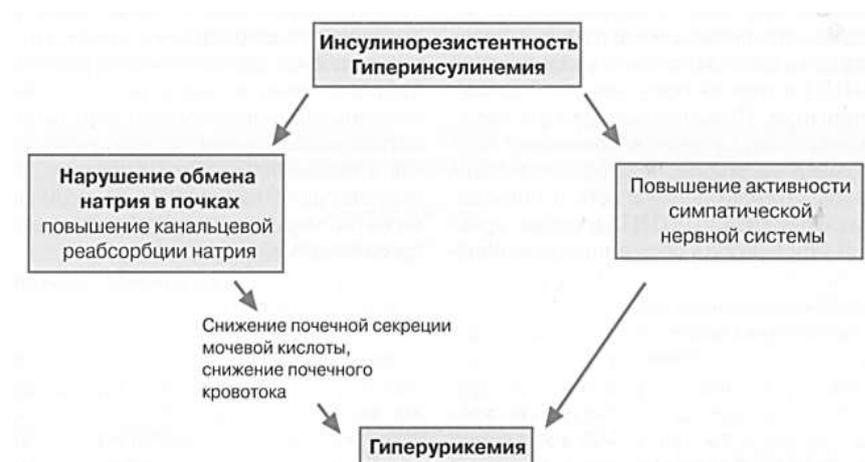


Рисунок 1.1 - Механизмы формирования гиперурикемии у больных МС

К тому же, у больных с гиперурикемией наблюдается значительное увеличение количества внутриклубочковых лимфоцитов, что можно расценивать в качестве проявления активности локального (почечного) иммунно-воспалительного процесса и тубулярного воспаления, финалом которого является дистрофия и слущивание клеток канальцевого аппарата, ведущие к нарушению процессов почечной элиминации уратов и усилению урикемии [221].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения составляют в среднем 59,2% и 24,1% соответственно [42; 210]. В 2018 году Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8%. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года распространенность ожирения в популяции составила

29,7% [17]. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50% среди взрослых и детей соответственно. Сегодня ожирение рассматривается не только как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (по данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, 17-23% случаев ишемической болезни сердца, 17% - артериальной гипертензии, 30% - желчнокаменной болезни, 14% - остеоартрита, 11% - злокачественных новообразований), но и нарушения репродуктивной функции и повышенного риска развития онкологических заболеваний. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза.

При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия [33; 213]. Эндотелиальная дисфункция, таким образом, воспринимается как проявление прогрессирования диффузного атеросклеротического процесса [56; 72; 173; 182]. У пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как возраст, гипер-/дислипидемия, АД, СД и курение, отмечено повреждение эндотелийзависимой вазодилатации [112]. У части пациентов на ранних стадиях процесса дисфункция носит обратимый характер [93; 99; 162]. На более поздних этапах в период органической перестройки артерий (атеросклеротической, фибротической, гипертензивной) такая реверсия становится невозможной [103; 141].

NO вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, макрофагальную активность. Снижение/ухудшение его синтеза эндотелиальными клетками может быть



пульсовой волны от возраста при эссенциальной гипертензии отмечена во многих исследованиях.

При МС развиваются сложные патогенетические механизмы взаимосвязующие гиперсимпатикотонию с тахикардальным синдромом, нарушением сердечного ритма и АГ [168; 179; 189; 203] (рисунок 1.3).

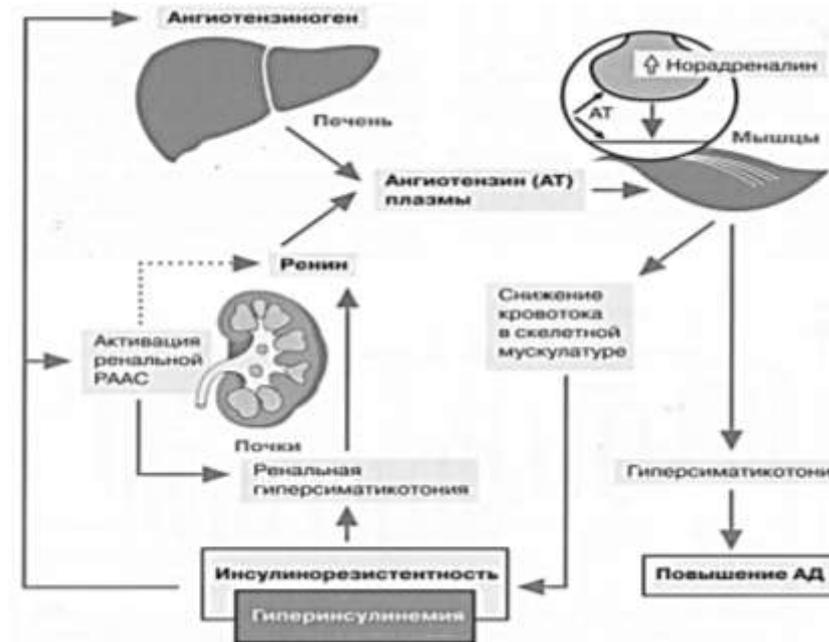


Рисунок 1.3 - Роль симпатикотонии у больных МС

Для инсулина, как «атерогенного гормона», одним из наиболее вероятных точек воздействия является эндотелий сосудистой стенки, который представляет собой в норме мощную метаболическую систему, выполняющую ряд важнейших функций по сохранению гомеостаза [229]. Эндотелий обеспечивает регуляцию тонуса гладких мышц сосудов, поддержание оптимальной структуры сосудистой стенки (пролиферации ее клеток и формирования внеклеточного матрикса). Функция сосудистого эндотелия во многом поддерживается при помощи секретируемых им биологически активных соединений, среди которых ведущую роль играет монооксид азота (NO). Снижение его уровня в эндотелиальных клетках в силу разных причин резко ограничивает их функционирование. Многими исследователями показано, что инсулиновая резистентность и сопутствующая гиперинсулинемия запускают каскад патологических реакций, тесно

ассоциированных с дисфункцией эндотелия и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим заболеваниям [86]. При гипергликемии в результате экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов происходит скопление активированных лейкоцитов, продуцирующих свободные радикалы, что вызывает нарушение микроциркуляции и может явиться причиной расширения зоны некроза у инфарктных больных. ИБС сопровождается оксидативным стрессом, прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией, приводящих к гиперпродукции биологически активных веществ, таких как фактор Виллебранда, NO, С-реактивный белок, ферменты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза) [114; 157; 202]. У больных с ИБС, протекающим на фоне СД 2-го типа, наблюдается увеличение секреции NO и малонового диальдегида, что сопровождается снижением доставки кислорода к тканям [123]. Усиление генерации активных форм кислорода предшествует и способствует прогрессированию таких заболеваний, как атеросклероз, ИБС, АГ, СД 2-го типа [159].

Одной из основных мишеней окислительного стресса является эндотелий. Избыточная генерация активных форм кислорода неминуемо ведет к неспособности эндотелия адаптироваться к меняющимся условиям гемодинамики, что, прежде всего, выражается в усилении вазоконстрикции. Основой для этого является снижение синтеза и окислительная деградация NO [99]. Под воздействием активных форм кислорода уменьшается экспрессия эндотелиальной NO-синтазы, снижается концентрация необходимых кофакторов NO-синтазы, повышается утилизация NO в стенке сосудов [173]. Рост продуктов свободнорадикальных реакций в циркулирующей крови и модифицированных липопротеинов при МС влияет на риск развития инфаркта миокарда. При оксидативном стрессе, с одной стороны, NO теряет антиатерогенные свойства, с другой стороны, окисленные липиды снижают активность эндогенного NO, а также стимулирует секрецию вазоконстрикторов [33]. Важным фактором развития эндотелиальной

дисфункции является апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируемый супероксид-анионами, которые образуются при взаимодействии свободных радикалов с ядерной и митохондриальной ДНК, и пероксинитритом, возникающим при окислении NO [213]. Гипергликемия и оксидативный стресс сопровождаются образованием модифицированных форм липопротеидов низкой плотности, при взаимодействии которых с воспалительными клетками (моноцитами и/или лимфоцитами), эндотелиоцитами происходит их активация и образование медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1, фактора некроза опухоли. Секретируемый в жировой ткани адипоцитами и клетками стромы фактор некроза опухоли преимущественно реализует свои эффекты локально в местах синтеза: снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, стимулирует липогенез и рост адипоцитов, опосредованно вызывает и системные эффекты [210]. Данный фактор принимает участие в развитии воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения при различных заболеваниях как инфекционной, так и не инфекционной природы. Его высокий уровень положительно коррелирует со степенью инсулиновой резистентности, что обуславливает способность данного цитокина быть ранним маркером развития диабета.

Установлено, что довольно ранним проявлением МС является эндотелиальная дисфункция и она может иметь прогностическое значение, поскольку предшествует развитию клинических проявлений заболевания [103]. Существует устоявшееся мнение, что основой патогенеза практически всех компонентов МС, а также предиктором его сердечно-сосудистых осложнений, является инсулинорезистентность и сопутствующая ей компенсаторная гиперинсулинемия [141]. Эти факторы ведут к развитию дислипидемии, активации симпатoadреналовой системы, ряду гормональных и метаболических нарушений, тесно ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, при этом оказывая как прямое, так и опосредованное

атерогенное воздействие на стенки сосудов [33]. Установлено, что у пациентов с МС эндотелий участвует в механизмах стимуляции синтеза адипокинов и провоспалительных цитокинов, повышении уровня неэстерифицированных свободных жирных кислот, которые вызывают окислительный стресс и приводят к понижению уровня фактора релаксации эндотелия – оксида азота. Также связь между МС и эндотелиальной дисфункцией осуществляется косвенно через участие эндотелия в патогенезе развития составляющих МС компонентов: СД 2-го типа, АГ и гиперлипидемии. Есть все основания полагать, что ЭД и МС в патогенетическом аспекте являются прочно ассоциированными состояниями и роль дисфункции эндотелия в порочном круге формирования МС бесспорна. Дисфункция эндотелия по праву является одним из основных патогенетических факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, рассматриваемых в аспекте МС. Все его компоненты (АГ, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, факторы воспаления) усугубляют дисфункцию эндотелиальных клеток, значительно увеличивая риск сердечно-сосудистой патологии, а устранение или даже коррекция этих факторов, безусловно, будут способствовать улучшению функции эндотелия [33]. Роль эндотелиальных маркеров продемонстрирована на рисунке 1.4.

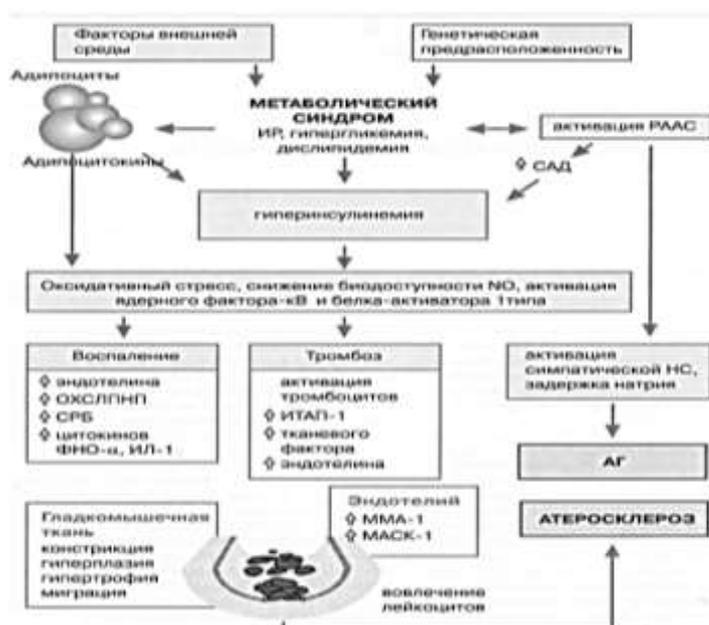


Рисунок 1.4 - Роль эндотелиальных маркеров в формировании МС

Эндотелин-1 (ЭТ-1) или вазопрессорный пептид играет ключевую роль не только в вазоконстрикции, но и в нарушении адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов и лейкоцитов крови [141]. Исследования показали, что ЭТ-1 способствует ряду и других патологических явлений, включая воспаление, фиброз и ГЛЖ, пролиферацию ГМК и фибробластов посредством стимуляции освобождения митогенных факторов (PDGF – фактора роста тромбоцитарного происхождения и FGF – фактора роста фибробластов) в 3–10 раз.

Факторы активации/торможения секреторной способности сосудистого эндотелия показана на рисунке 1.5.

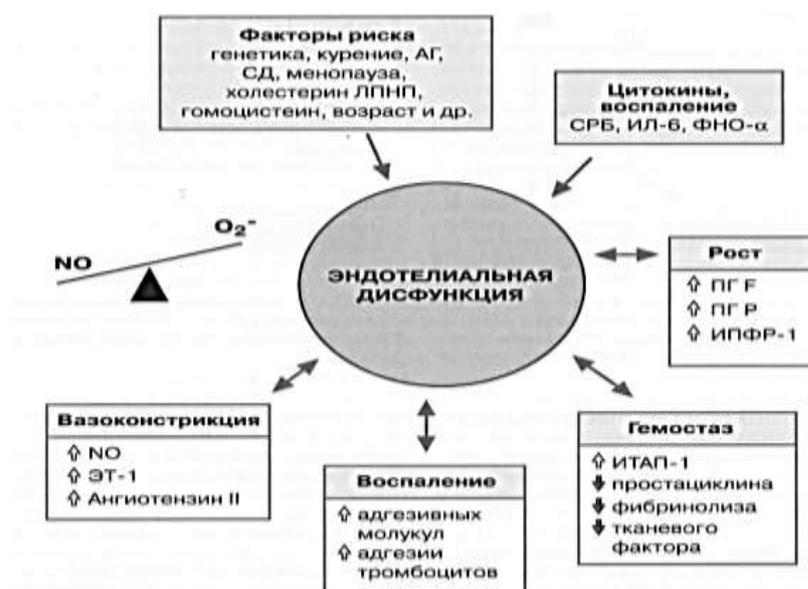


Рисунок 1.5 - Активация/торможение секреции сосудистого эндотелия

Инсулин имеет следующее действие на кровеносные сосуды: он индуцирует ЭТ-1 опосредованную вазоконстрикцию, но только при ингибировании NO-синтетазы [72]. Активация рецепторов инсулина 1-го типа приводит к выделению ЭТ-1, который достоверно усиливает инсулинорезистентность, увеличивает оксидативный стресс, снижает биодоступность NO и способствует атерогенезу. Исследования такого рода убедительно свидетельствуют о причастности ЭТ-1 к развитию и прогрессированию МС. В ходе клинических наблюдений установлено, что повышение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови достоверно коррелирует с

известными компонентами МС: повышенным систолическим АД, абдоминальным ожирением, сниженным уровнем ХС ЛПВП и нарушенным уровнем глюкозы в крови натощак или СД 2-го типа.

С одной стороны, полагают, что инсулинорезистентность вызывает развитие АГ, с другой – АГ является причиной инсулинорезистентности. Вместе с тем, нельзя исключить, что инсулинорезистентность и АГ являются параллельными следствиями общей причины. Повышение АД сопровождается снижением периферического кровотока и дисфункцией эндотелия, что может привести к уменьшению чувствительности скелетной мускулатуры к инсулину и развитию инсулинорезистентности [11]. В последние годы все больше сторонников приобретает гипотеза, по которой АГ и инсулинорезистентность являются параллельными следствиями одной общей причины - генетически обусловленного нарушения ионотранспортной функции мембран клеток [46]. В этом смысле, изучение генетически индуцированных вариантов МС представляет собой новую и еще в сущности неизученное направление.

Хроническая гиперинсулинемия воздействует на АД по следующим механизмам: стимулирует активность симпатико-адреналовой системы, что приводит к увеличению ЧСС, повышению сосудистого тонуса, спазму артерий среднего и мелкого (артериолы) калибра, в том числе к почечной гиперсимпатикотонии, которая реализуется активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперфльтрацией, задержкой натрия и формированием гиперволемии, что в условиях ожирения при МС является еще одним направлением воздействия диуретиков; блокирует трансмембранные ионообменные механизмы (Na-K-АТФазы и Ca-Mg-АТФазы), повышая содержание внутриклеточного натрия и кальция и уменьшая содержание калия, что приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным веществам; стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки за счет прямого и опосредованного митогенного действия, приводящую к сужению артериол и

повышению ОПСС [124].

В последнее время рассматриваются еще два механизма, имеющие большое значение в формировании АГ при МС. Это роль лептина - синтезируемого в адипоцитах жировой ткани гормона, который усиливает активность симпатической нервной системы [115]. Вторым механизмом - влияние гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в почечной ткани в условиях инсулинорезистентности, что приводит к усилению почечной гиперсимпатикотонии. В норме инсулин подавляет стимулирующее влияние гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек и препятствует увеличению секреции ангиотензиногена. При инсулинорезистентности подавление инсулином глюкозостимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, экспрессия гена растормаживается, и секреция ангиотензиногена усиливается [127].

### **1.3. Принципы лечения МС**

Основной целью лечения МС следует считать снижение суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний путем коррекции его составляющих – снижение абдоминального ожирения, АГ, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, показателей нарушения жирового, углеводного обмена [105]. Поскольку избыточное накопление жировой ткани является одним из основных патогенетических факторов формирования гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, ведущее место в комплексном лечении МС должны занять мероприятия, направленные на уменьшение массы тела и абдоминального ожирения, на коррекцию питания и увеличение физической активности [64; 86; 87; 125]. Такая модификация образа жизни считается первой, основной линией лечения как при МС, так и при общем ожирении без признаков МС [197].

Программа уменьшения массы тела и абдоминального ожирения включает два комплекса мероприятий [192; 206; 208; 215].

### 1. Немедикаментозные мероприятия:

- обучение пациентов, психологическая подготовка, ведение дневника питания,
- диета,
- изменение пищевых привычек, отказ от вредных привычек,
- физические тренировки.

### 2. Медикаментозное лечение.

Немедикаментозные мероприятия могут сочетаться с медикаментозным лечением на любой стадии заболевания. При начальных проявлениях МС (коэффициент массы тела  $< 30 \text{ кг}/(\text{м})^2$ , пограничная АГ, мягкая дислипидемия) также как и при избыточной массе тела (без признаков МС) лечение целесообразно начинать с немедикаментозных средств: малокалорийное питание, дозированные физические нагрузки, здоровый образ жизни, отказ от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем) [230]. Этому предшествует психологическая подготовка пациента, суть которой заключается в объяснении сущности патологии и роли самого пациента в дальнейшем развитии событий [31; 64; 86; 97]. Следует убедить пациента в том, что при МС, ожирении, как и при другие хронических заболеваниях, требуется соблюдение определенного режима в течение многих лет или всей жизни [17]. Необходимо адаптировать пациентов к стрессовому воздействию пищевых ограничений и к не свойственному им повышению физической активности, что позволит предупредить нарушения режима или отказ от лечения [172; 187; 230]. При определении рациональной малокалорийной диеты нужно исходить из следующих положений [129; 174]: 1). Диета составляется с учетом возраста, массы тела, пола, уровня физической активности, пищевых привычек пациента; 2). Ограничение потребления рафинированных, быстроусвояемых углеводов (сахар, мёд, конфеты, пирожное). Сложные углеводы (овощи, фрукты) должны составлять не менее 50% рациона; 3). Ограничение потребления жиров до 25-30% суточной нормы калорий; 4). Введение в суточный рацион не менее 25 г клетчатки (хлеб из

муки грубого помола, бобы, овес) [3-7]. Клетчатка способствует выделению с калом нейтральных стеаринов и снижению уровня холестерина в плазме; 5). Ограничение суточного потребления поваренной соли до 4-5 г. Длительное ограничение соли способствует снижению АД при гипертензии и регрессу гипертрофии ЛЖ. Следует иметь в виду, что при выраженной АГ и гипертриглицеридемии употребление алкоголя ухудшает течение МС. В иных случаях допускается прием 20-40 г чистого алкоголя в сутки (примерно 50 г водки или 150 г сухого вина). Малые дозы алкоголя повышают уровень антиатерогенного ХС ЛПВП [20; 43]. Планируя стиль питания, не следует допускать голодания. При голодании используется альтернативный источник энергии – собственные депонированные жиры, распад которых способствует накоплению свободных жирных кислот с образованием кетоновых тел. Нецелесообразно резко ограничивать калорийность пищи на короткий срок [3]. Этот прием не помогает изменить в нужном направлении стереотип питания на длительное время и приводит вскоре к компенсаторному увеличению массы тела. Важно научить пациента изменить нерациональные привычки и образ жизни. Этому способствует ведение дневника питания [42; 197; 210; 223]. Регистрация потребления пищи дисциплинирует пациента, формируя осознанное отношение к изменениям режима и качества питания. Дневник помогает также врачу корректировать режим и диету. Изменение стиля питания, как правило, сочетаются с физическими тренировками. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют, что уменьшение массы тела приводит к снижению АГ, дислипидемии и общей смертности [136].

Известно, что в развитых странах примерно 70% жителей относятся к категории лиц, «ведущих сидячий образ жизни». Низкая физическая активность рассматривается как фактор, способствующий развитию МС [176; 192; 208; 230]. Систематические же физические нагрузки благоприятно влияют на метаболические факторы риска. При этом отмечается снижение массы тела и снижение инсулинорезистентности [21]. Успешность физтренировок во многом зависит от организации этого сложного процесса

(учет индивидуальных особенностей личности, возраста, профессии, физического состояния). Необходимый уровень нагрузки определяется с учетом пороговой мощности и физической работоспособности по данным велоэргометрии [7; 29; 35; 49; 66]. Предпочтительнее использовать динамические нагрузки 5-6 раз в неделю по 20-40 минут. Сохранить режим физической активности может помочь включение в течение дня многократных коротких (по 10-15 мин.) периодов нагрузок (напр. быстрая ходьба, тренажеры и др.). Имеются данные, что строгое соблюдение диеты и режима физтренировок даже в течение короткого времени (трех месяцев) у пациентов с МС приводило к снижению массы тела, объема талии, уровня ХС ЛПНП, ТГ, инсулинорезистентности; при пятилетнем наблюдении отмечалось достоверное снижение числа сердечно-сосудистых событий по сравнению с контрольной группой [153].

При МС диету, физические нагрузки следует рассматривать не как курс лечения, а как образ жизни [125; 147]. Необходимо учесть, что большинству пациентов без помощи специалистов по ряду объективных и субъективных причин образ жизни изменить не удастся. Такое положение в значительной мере объясняется недостаточной подготовленностью как пациентов, так и медицинской службы в деле реализации долгосрочных лечебных программ. Нужна система, которая предусматривала бы не только диспансерное наблюдение, обучение пациентов лечащим врачом, но и организацию квалифицированного контроля в последующем за реализацией долгосрочных оздоровительных программ с участием диетолога, специалиста по ЛФК (особенно в первые 6 месяцев). Решающую роль в этом деле могли бы играть реабилитационные, оздоровительные центры [17; 31; 159]. Если правильно реализуемое немедикаментозные мероприятия через 3 месяца не приводит к стабильному снижению массы тела более чем на 5%, то в таком случае дополнительно показана медикаментозная терапия [158]. Препараты, снижающие абдоминальное ожирение, массу тела как при МС, так и при общем ожирении без МС, делятся на две группы [197; 210; 223]: а) анорексика

центрального действия, б) средства локального воздействия на ЖКТ (орлистат, акарбоза) [64]. Препараты первой группы (в частности - меридиа) уменьшают абдоминальное ожирение, но при этом повышают АД и ЧСС, что может осложнить течение МС [4]. Более перспективны препараты второй группы. Орлистат (ксеникал) является ингибитором желудочной и панкреатической липаз вследствие чего 30% ТГ, поступающего с пищей, не всасывается в кишечнике, что снижает общую калорийность пищи [224]. Орлистат не только снижает массу тела, но и положительно влияет на липиды крови, АД, уровень глюкозы и инсулина. Акарбоза – представитель ингибиторов  $\alpha$ - глюкозидазы, задерживает всасывание глюкозы в верхнем отделе тонкого кишечника и предотвращает гипергликемию [129; 137]. Акарбоза широко используется в лечении СД-2, при этом, наряду со снижением гипергликемии, наблюдается уменьшение массы тела, инсулинорезистентности, ТГ, АД, а также уменьшение числа инсультов и сердечной смертности [207]. В настоящее время появилось новое направление в лечении абдоминального ожирения – использование блокаторов специфических рецепторов эндоканнабиноидной системы (ЭКС). ЭКС – это нейрорегуляторная система ответственная за баланс между аппетитом и чувством насыщения, за контроль энергетического гомеостаза путем регуляции количества потребленных, сохраненных и израсходованных жиров. При нарушении баланса развивается ожирение [42]. Открыты два типа рецепторов ЭКС – СВ-1 и 2.

Наиболее изучены блокаторы рецепторов СВ-1 (римонабант). Результаты исследований показали, что этот препарат (в сочетании с гипокалорийной диетой) значительно снижает массу тела и улучшает состояние больных с СД-2 [29]. Антигипертензивные препараты по воздействию на метаболизм можно разделить на 3 группы [8; 11; 15; 46; 89]: а) с положительным действием - ИАПФ и селективные  $\alpha^1$ -адреноблокаторы; б) с нейтральным действием - антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II и агонисты имидазолиновых рецепторов; в) с

неблагоприятным действием – неселективные  $\beta$ -блокаторы и диуретики [8; 11; 14; 15]. В настоящее время ингибиторы АПФ признаны оптимальным классом для лечения АГ в рамках МС [120]. Их действие направлено на снижение активности ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем, на уменьшение гипертрофии миокарда и фиброзных изменений в стенке артерий, улучшение чувствительности тканей к инсулину, на снижение воспаления путем торможения миграции моноцитов/макрофагов и нормализацию дисфункции эндотелия [70; 74; 88; 106; 109]. Положительный эффект ИАПФ связан с блокадой АПФ, при которой снижается концентрация в крови ангиотензина II – мощного вазоконстриктора и повышается содержание брадикинина и почечных простагландинов, оказывающих вазодилатирующее действие, в результате чего снижается ОПСС. ИАПФ обладают не только гипотензивным, кардиопротекторным, но и нефропротекторным действием, что особенно важно при проявлении диабетической нефропатии у пациентов с МС и СД-2 [131; 155; 225]. Блокируя синтез АП, ИАПФ восстанавливают баланс эндотелиальных вазоактивных факторов (оксида азота, эндотелина-I) [57; 71; 78; 104], способствуя нормализации тонуса сосудов, снижает риск развития острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности, СД-2 [46]. Селективные  $\alpha^1$ -адреноблокаторы сейчас не используются поскольку выявилась их способность повышать риск сердечно-сосудистых событий [41, 57, 71]. Из группы препаратов с нейтральным действием на метаболизм используются при МС антагонисты кальция пролонгированного действия (амлодипин, фелодипин) [119; 121; 145]. Они вызывают выраженную артериальную вазодилатацию в результате активации кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудистой стенки и снижают общее периферическое сопротивление, т.е. блокируют один из механизмов АГ [119; 121; 145; 151]. Кроме того, препараты этой группы обладают слабым липидснижающим эффектом и улучшают реологию крови [119]. Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на течение МС изучено недостаточно. Что касается агонистов имидазолиновых рецепторов [152; 154;

165; 185], то, учитывая роль гиперактивации симпатoadреналовой системы в патогенезе МС, их применение можно считать оправданным и перспективным. Показана высокая эффективность представителя этой группы - моксонидина при менопаузальном метаболическом синдроме [9; 18; 41]. Механизм его действия отличается от других антигипертензивных препаратов - гиперсимпатикотония корригируется путем непосредственного воздействия на высшие центры симпатической нервной системы, что приводит не только снижению АД, общего периферического сопротивления, но и к снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей углеводного обмена, к нормализации системы эндотелиального гемостаза, снижению активности ренина, к нефропротекторному действию [121; 145]. Препараты третьей группы, оказывающие неблагоприятное действие на метаболизм, оцениваются неоднозначно [8; 11; 14-16]. С одной стороны, показано, что эти препараты снижают частоту мозгового инсульта и сердечно-сосудистых осложнений [151], с другой стороны - их длительное применение приводит к ухудшению показателей углеводного и липидного обмена, хотя при этом не получено доказательств негативных последствий [152]. Во всяком случае применение селективных бета-блокаторов (небиволол, бисопролол, бетаксолол) признаётся оправданным для коррекции гиперсимпатикотонии, имеющейся при МС [165]. Тиазидные, петлевые и калийсберегающие диуретики нежелательны в связи с их диабетогенным эффектом и неблагоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен [152]. Как препараты выбора при МС могут применяться тиазидоподобные диуретики (индапамид) с нейтральным метаболическим эффектом [185]. Рекомендованные фармакологические группы могут применяться в виде комбинированных лекарственных форм [41; 78; 104; 119]. Одним из перспективных препаратов этой группы является низкодозовая комбинация ИАПФ (периндоприла) и диуретика (индапамида) [57]. Таким образом для достижения успеха в лечении пациентов с МС и ожирением необходимо, наряду с мероприятиями по уменьшению массы тела, добиваться целевого уровня АД [151; 165; 185].

Для коррекции инсулинорезистентности обычно используется метформин (из группы бигуанидов), который положительно влияет на тканевую инсулинорезистентность, усиливая потребление глюкозы скелетными мышцами [32; 47; 137; 174]. Он обладает способностью: а) уменьшать скорость всасывания углеводов в тонком кишечнике, б) снижать аппетит, в) улучшать внутриклеточный транспорт глюкозы. Применяется метформин у пациентов с МС как без СД-2, так и при выявлении СД-2 [49]. В последние годы, наряду с метформином, применяется акарбоза, которая показала хорошую эффективность и безопасность у больных с нарушением толерантности к глюкозе [2]. К новым препаратам, улучшающим чувствительность клеток к инсулину, относят группу агонистов PPAR- $\gamma$  рецепторов [204]. Наряду с уменьшением инсулинорезистентности эти препараты способствуют нормализации АД, обладают эндотелийпротекторным, противовоспалительным и антитромботическим действием [129; 137; 225]. Следующее поколение препарата - агонист PPAR- $\alpha$  рецепторов – активируют оксидацию жирных кислот, способствует снижению гипертриглицеридемии [3]. Клинические испытания этих препаратов еще не завершены.

Наряду с модификацией образа жизни пациентам с МС и дислипидемией рекомендуются статины и фибраты [218]. Современные статины (ловастатин, симвастатин, правастатин), которые рассматриваются как «золотой стандарт», помимо снижения уровня ХС ЛПНП, достоверно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛПВП [83]. Показано, что длительный (в течение 5 лет) прием статинов при СД-2 приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности на 30-42% [224]. К перспективным препаратам для лечения МС относятся и фибраты. Они не только снижают уровень ТГ, ХС ЛПНП, увеличивают содержание ХС ЛПВП, но и обладают поливалентным действием на метаболизм – снижают концентрацию мочевой кислоты, фибриногена [105; 125; 147; 159; 160]. Отмечено при этом снижение сердечно-сосудистой смертности [207; 209]. Протромботическое состояние

характеризуется повышенным уровнем фибриногена, ИТАП-1 (ингибитора тканевого активатора плазмина), а провоспалительное - повышенным уровнем цитокинов и реактантов острой фазы (СРБ и фибриногена) [68; 75; 113]. Содержание СРБ  $\geq 3$  мг/л рассматривается как нетрадиционный фактор риска коронарного тромбоза [20]. Практические действия в обоих вариантах после установления риска ИБС по Фремингемской шкале  $\geq 10\%$  - это назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и интенсификация мероприятий по модификации образа жизни [45]. В процессе лечения при любом варианте требуется контроль за АД, ЧСС, а также за показателями липидного спектра крови, уровня гликемии, альбуминурии (каждые 2-3 месяца) [7; 29; 49; 66; 96; 117].

## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Характеристика обследованных больных

Обследовано 145 больных МС, которым выполнено генетическое обследование. В зависимости от выявления/не выявления генов-кандидатов, пациенты были распределены в основную группу (70 человек) с позитивными тестами генотипирования и группу сравнения (75 человек) с отрицательными результатами (рисунок 2.1).

Критериями включения явились: полный/неполный МС, возраст от 18 до 60 лет; лица европеоидной расы; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями невключения/исключения из исследования были: тяжелая неконтролируемая АГ; митральная, трикуспидальная или аортальная регургитация более II степени; аортальный стеноз с трансаортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст.; кардиомиопатии; наличие диагностированной ИБС, перенесенных инфарктов миокарда, нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности [94]; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе или настоящем статусе; онкологические заболевания и болезни крови; клинически манифестные заболевания щитовидной железы; наличие тяжелых нарушений функции почек в анамнезе, сопровождающихся снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/минуту (рассчитанной по формуле СКД–ЕPI); наличие нарушений функции печени, сопровождавшихся повышением уровня печеночных ферментов и/или общего билирубина более чем в 3 раза выше верхней границы нормы; хронический алкоголизм, психические расстройства; беременность и период лактации.

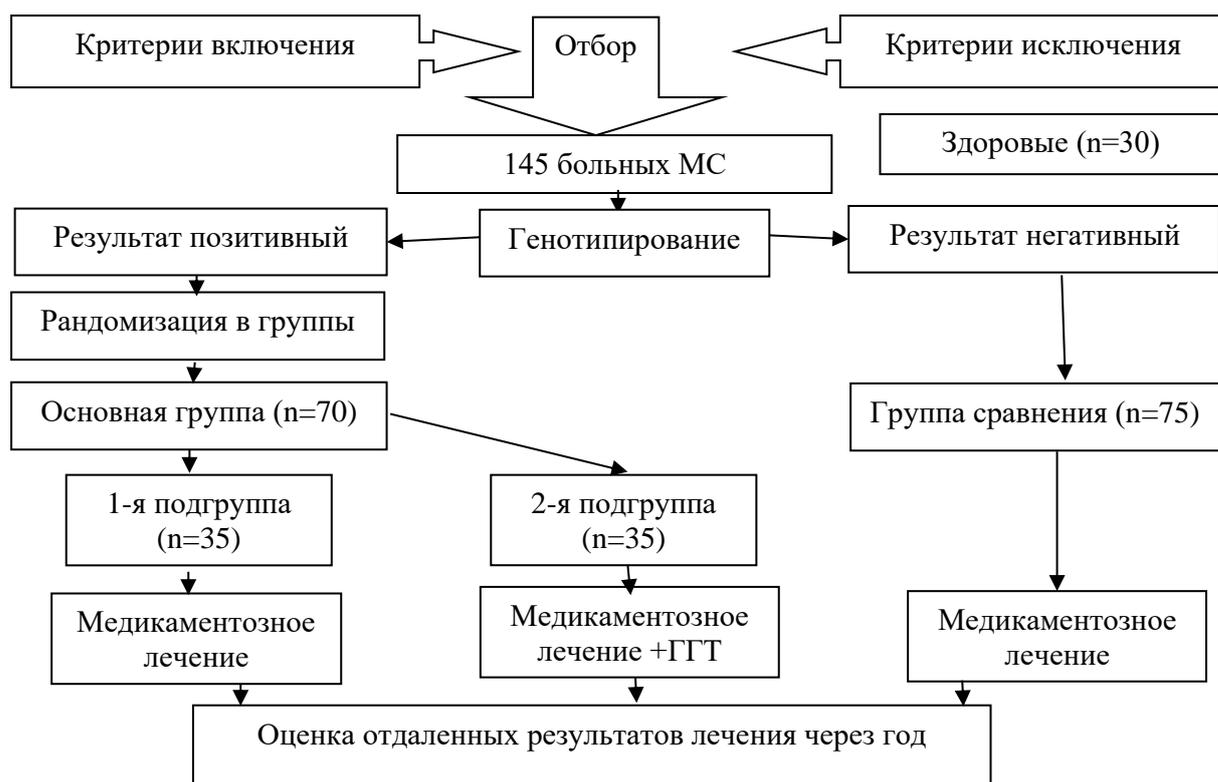


Рисунок 2.1 - Распределение больных и здоровых в группы наблюдения

Методом случайной выборки представители основной группы распределены в две однотипные подгруппы наблюдения (по 35 человек в каждой). Подгруппы 1 и 2 были статистически однородными по возрасту ( $t=3,1$ ,  $p=0,08$ ), полу ( $\chi^2=0,3$ ,  $p=0,70$ ), длительности и числу компонентов МС ( $t=3,1$ ,  $p=0,11$  и  $t=0,4$ ,  $p=0,69$  соответственно). 1-я и 2-я подгруппы основной группы статистически не различались от группы сравнения, а также от группы условно здоровых людей по возрасту ( $\chi^2=0,7$ ,  $p=0,68$ ) и полу ( $\chi^2=1,3$ ,  $p=0,24$ ).

В 1-ю из них вошли лица, которые получали только медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан,  $\beta$ -адреноблокатор, и/или антагонист медленных кальциевых каналов, метформин/бигуанид/акарбоза, ингибитор ГМГ-Ко редуктазы в среднесуточных дозах 20-40 мг по аторвастатину, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). Пациентам 2-ой подгруппы в дополнении к аналогичному медикаментозному лечению проводили ежедневные 10-ти дневные сеансы ГГТ (гипокси-гипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия) [95]. Пациенты группы сравнения получали аналогичную медикаментозную терапию. Группа контроля состояла из 30 условно здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Характеристика больных и особенностей течения компонентов МС представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Характеристика больных и особенностей течения компонентов метаболического синдрома

Показатели	Основная группа		Группа сравнения (n=75)
	1-я подгруппа (n=35)	2-я подгруппа (n=35)	
Средний возраст больных, (M±m, годы)	52,5±1,4	52,9±0,9	56,4±1,5 <sup>12</sup>
Пол больных (мужчины/женщины), абс.	21/14	22/13	46/29 <sup>12</sup>
Стадия АГ:			
- I	5(14,3%)	6(17,1%)	19(25,3%) <sup>12</sup>
- II	30(85,7%)	29(82,6%)	56(74,7%) <sup>1</sup>
Степень АГ:			
- I	18(51,4%)	18(51,4%)	49(65,3%) <sup>12</sup>
- II	17(48,6%)	17(48,6%)	40(34,7%) <sup>12</sup>
Длительность АГ, (M±m, годы)	12,2±1,4	12,7±1,3	8,8±0,6 <sup>12</sup>
Длительность нарушений углеводного обмена, (M±m, годы)	8,6±0,2	8,7±0,4	5,1±0,3 <sup>12</sup>
Длительность липидных нарушений, (M±m, годы)	12,2±0,7	12,3±0,3	10,0±1,1 <sup>12</sup>
Длительность избыточной массы тела/ожирения, (M±m, годы)	24,8±0,5	29,0±1,3	13,5±1,3 <sup>12</sup>
Тяжесть нарушений углеводного обмена:			
- нарушение толерантности к углеводам	7(20,0%)	7(20,0%)	18(24,0%)
- СД легкой степени тяжести	6(17,1%)	6(17,1%)	22(29,3%) <sup>12</sup>
- СД средней тяжести	22(62,9%)	22(62,9%)	35(46,7%) <sup>12</sup>
Частота достижения целевых значений (компенсации) компонентов МС на предшествующих этапах лечения:			
- АГ	13(31,1%)	12(34,3%)	34(45,3%) <sup>12</sup>
- нарушения углеводного обмена	17(48,6%)	18(51,4%)	45(60,0%) <sup>12</sup>
- нарушения липидного обмена	7(20,0%)	7(20,0%)	24(32,0%) <sup>12</sup>

Примечание (здесь и в таблицах 2,2-2.4). <sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между представителями 1-ой подгруппы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между представителями 2-ой подгруппы и группой сравнения статистически достоверны.

Основным критерием МС был центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительными критериями служили: уровень АД  $>140$  и  $90$  мм рт.ст. или лечение АГ лекарственными препаратами, повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин;  $<1,2$  ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки  $75$  г безводной глюкозы  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее  $7,0$  ммоль/л, нарушенная гликемия натощак - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч составляет менее  $7,8$  ммоль/л, комбинированное нарушение углеводного обмена. Достоверным МС считали наличие 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [17; 31; 55].

Наблюдение было поделено на этапы. На этапе I выявляли жалобы, проводили объективное исследование, выполняли комплекс лабораторных (метаболических) и инструментальных исследований, на этапе II – оценивали отдаленные результаты через год. В течение годовичного периода наблюдения 10-ти дневные сеансы ГГТ повторяли дважды (2 курса в год).

Из таблицы следует, что средний возраст представителей основной группы наблюдения был статистически достоверно меньше ( $p<0,05$ ), чем у представителей группы сравнения. Если в основной группе соотношение мужчин и женщин равнялось 2:1 с преобладанием мужчин, то в группе сравнения 2:1,5. Среди представителей как основной группы, так и группы сравнения преобладала 2-я стадия АГ, однако в основной группе достоверно с меньшей частотой встречалась 1-я стадия гипертензивного синдрома ( $p<0,05$ ). Степень АГ в основной группе наблюдения представлена и 1-ой и 2-ой степенью АГ без преобладания. В группе сравнения, напротив, преобладающей является степень 1. Длительность гипертензивного синдрома также отличалась в основной группе и группе сравнения. Так, если в основной группе величина данного показателя равнялась 12 годам, то в группе сравнения – 9,0 (различия между группами статистически достоверны). Длительность нарушений

углеводного обмена также разная. Так, если в основной группе она равняется 9,0 лет, то в группе сравнения только 5,0 (различия между группами статистически достоверны). Анамнестические данные относительно длительности липидных нарушений показали преобладание представителей основной группы с разницей 2,0 года (различия статистически достоверны). Продолжительность избыточной массы тела или ожирения в основной группе с двукратной разницей превосходили группу сравнения.

При анализе тяжести углеводных нарушений оказалось, что в основной группе больных преобладали пациенты со среднетяжелым течением СД. Второе и третье места занимали нарушения толерантности к углеводам и СД легкой степени тяжести соответственно. В группе сравнения частота СД средней тяжести была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в основной за счет более высокой частоты СД легкого течения и нарушения углеводного обмена.

При анализе частоты достижения целевых значений показателей (компенсации) оказалось, что целевые (оптимальные) цифры АД были достигнуты в 32% случаев у больных с генетическим полиморфизмом и в 45% - без такового. Компенсация углеводного обмена установлена в 49% случаев представителей основной группы и в 60,0% - представителей группы сравнения. Достижение целевых значений нарушений липидного обмена были существенно реже. Так в основной группе частота данного показателя достигла 20,0, тогда, как в группе сравнения 32,0%.

Частота отдельных компонентов МС представлена в таблице 2.2, из которой следует, что в основной группе АГ и ожирение/избыточная масса тела имели 100% встречаемость, тогда, как в группе сравнения 93,3 и 86,7% соответственно. Следующее место по частоте занимает дис- гиперлипидемия, частота встречаемости которой в основной группе составила 83%, а в группе сравнения 45,3%. Частота гиперурикемии равнялась в основной группе 84,0%, в группе сравнения - 80,0%. Нарушения углеводного обмена зарегистрированы в основной группе с частотой 68,6%, тогда как в группе сравнения с частотой 44,0%.

Таблица 2.2 - Частота отдельных компонентов МС на этапе включения в исследование

Показатели	Основная группа		Группа сравнения (n=75)
	1-я подгруппа (n=35)	2-я подгруппа (n=35)	
АГ	35(100%)	35(100%)	70(93,3%) <sup>12</sup>
Липидные нарушения	30(85,7%)	29(82,9%)	34(45,3%) <sup>12</sup>
Углеводные нарушения	24(68,6%)	24(68,6%)	33(44,0%) <sup>12</sup>
Избыточная масса тела/ожирение	35(100%)	35(100%)	65(86,7%) <sup>12</sup>
Гиперурикемия	30(85,7%)	29(82,9%)	60(80,0%)

Таблица 2.3 содержит информацию о «полноте» МС. Как оказалось, «полный» (т.е. МС с полным набором компонентов) установлен у 21,0% больных основной группы и только у 17,3% - группы сравнения. Напротив, «неполный» (т.е. с наличием лишь некоторых компонентов МС) имел место у 79,0% больных основной группы и у 72,7% представителей группы сравнения.

Таблица 2.3 - Частота полного и не полного МС на этапе включения в исследование

Метаболический синдром	Основная группа		Группа сравнения (n=75)
	1-я подгруппа (n=35)	2-я подгруппа (n=35)	
Полный	7(20,0%)	8(22,8%)	13(17,3%) <sup>12</sup>
Не полный	28(80,0%)	27(77,1%)	62(72,7%) <sup>12</sup>

По результатам генетического анализа в подгруппах основной группы, наиболее частыми вариантами генов-кандидатов, участвующих в формировании комплекса патогенетических механизмов являются [184]:

синтаза окиси азота 894 G>T (100 и 100% соответственно); синтаза окиси азота 786 T>C (94,3 и 97,1% соответственно); цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T (80,0 и 77,1% соответственно); рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A (77,1 и 80,0% соответственно); ангиотензиноген 704 T>C (68,6 и 71,4% соответственно) (таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Частота типов генетического полиморфизма у пациентов с МС

Генетические маркеры	Основная группа	
	1-я подгруппа (n=35)	2-я подгруппа (n=35)
Альфа-аддуктин 1378 G>T	2(5,7%)	2(5,7%)
Ангиотензиноген 704 T>C	24(68,6%)	25(71,4%)
Ангиотензиноген 521 C>T	10(28,6%)	10(28,6%)
Рецептор 1-го типа для ангиотензин 2 1166 A>C	17(48,6%)	18(51,4%)
Рецептор 2-го типа для ангиотензин 2 1675 G>A	27(77,1%)	28(80,0%)
Альдостеронсинтаза 344 C>T	28(80,0%)	27(77,1%)
Гуанин-связывающий белок 825 C>T	1(2,9%)	1(2,9%)
Синтаза окиси азота 786 T>C	33(94,3%)	34(97,1%)
Синтаза окиси азота 894 G>T	35(100%)	35(100%)

Таблица 2.5 содержит информацию о частоте заболеваний, ассоциированных с МС. Наиболее частыми из них явились: остеоартроз, атеросклероз с минимальными изменениями сонных артерий по данным сонографии и доплерографии и варикозная болезнь вен нижних конечностей. Столь большая распространенность остеоартроза у больных МС обусловлена, прежде всего, избыточной массой тела и физической перегрузкой основных крупных суставов, к которым относятся, прежде всего, коленные, тазобедренные и в меньшей степени голеностопные суставы и позвоночник.

Таблица 2.5 - Ассоциированная патология, абс (%)

Ассоциированная патология	Основная группа		Группа сравнения (n=75)
	1-я подгруппа (n=35)	2-я подгруппа (n=35)	
Остеоартроз суставов/позвоночника	24(68,6%)	23(65,7%)	33(44,0%) <sup>12</sup>
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	7(20,0%)	7(20,0%)	11(14,7%) <sup>12</sup>
Атеросклероз экстракраниальных сосудов (зона бифуркации общей сонной артерии, наружная сонная артерия):			
- нарушение соотношения толщины интима-медиа сонной артерии	18(51,4%)	19(54,3%)	46(61,3%) <sup>12</sup>
- атеросклеротическое поражение до 50% просвета диаметра сонной артерии	13(37,1%)	11(31,4%)	24(45,3%) <sup>12</sup>
- атеросклеротическое поражение от 50 до 70% просвета диаметра сонной артерии	1(2,9%)	2(5,7%)	5(6,7%) <sup>12</sup>
- атеросклеротическое поражение более 70% просвета сонной артерии	3(8,5%)	3(8,5%)	-
ХОЗЛ/синдром Пиквика/синдром обструктивного апноэ во сне	4(11,4%)	5(14,3%)	11(14,7%) <sup>12</sup>
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5(14,3%)	5(14,3%)	10(13,3%) <sup>12</sup>
Неалкогольная жировая болезнь печени	18(51,4%)	18(51,4%)	24(32,0%) <sup>12</sup>
Психоэмоциональные нарушения	12(34,3%)	12(34,3%)	19(25,3%) <sup>12</sup>
Среднее количество ассоциированных с МС патологий из расчета на одного человека	7,2±0,5	7,3±0,4	4,0±0,9 <sup>12</sup>

Именно физический фактор, связанный, прежде всего с увеличением массы тела является основным фактором, лежащим в основе механического изнашивания хрящевой ткани, причем это в равной степени касается и суставного хряща, и межпозвонковых дисков [42; 210]. Вторым фактором, безусловно, в плотную примыкающим к первому, является малоподвижный образ жизни. Третьим – возраст, нарушения характера питания и разнообразные метаболические факторы и активность системной воспалительной реакции.

Следует отметить, что практически у половины больных основной группы имел место субклинический атеросклероз сонных артерий, у 35,0% - гемодинамически значимый (более 65% просвета сонных артерий), что безусловно является одним из ведущих механизмов формирования энцефалопатии, обусловленной как комплексом метаболических нарушений, так и гемодинамическими изменениями основных артерий, осуществляющих кровоснабжение передней и средней части мозга [43]. Следует отметить, что частота атеросклеротического поражения артерий от 50 до 70% просвета сосуда и более среди обследованной категории больных была редкой, а в группе сравнения последняя вообще отсутствовала.

Респираторный синдром, обусловленный присутствием ХОЗЛ, синдрома Пиквика, синдрома обструктивного апноэ во сне имеет двойное патогенетическое происхождение. С одной стороны, присутствие ХОЗЛ обуславливает бронхообструктивные нарушения, а, с другой, избыточная масса тела, уменьшение объема грудной клетки за счет высокого стояния диафрагмы и гепатомегалии (стеатогепатит), является причиной рестриктивных нарушений у данной категории больных. Таким образом, у больных МС патологические изменения функции внешнего дыхания касаются как скоростных (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду), так и объемных параметров. Из сказанного вытекает, что наиболее частым, при данной патологии встречается смешанные нарушения дыхания по обструктивно-рестриктивному типу.

Как следует из таблицы 2.5 респираторные изменения и гепатомегалия вследствие стеатогепатита имели совершенно разную частоту. Так, если респираторные нарушения встречались лишь у 13,0% больных основной группы и у 14,7 – группы сравнения, то стеатогепатит у 51,4 и 32,0% соответственно. Именно существенное и достоверное превалирование жировой болезни печени неалкогольной этиологии подчеркивает более значимую роль печеночных размеров в формировании рестриктивных нарушений.

Гастроэзофагеальная болезнь является одним из спутников МС, что поясняется прежде всего высоким внутрибрюшным давлением, гепатомегалией, относительным уменьшением грудной полости и нарушением функции пищеводно-желудочного сфинктера.

Считается, что психоэмоциональная сфера у больных МС нарушена, что объясняется комплексом факторов, среди которых, гиперактивация симпатической нервной системы, гипоксия, тахикардальный синдром, тревога, явления метаболической энцефалопатии. Мы установили довольно высокую частоту данного симптомокомплекса среди больных основной группы (34,3%) и несколько меньшую среди группы сравнения (25,3%).

Среднее количество одновременно присутствующих заболеваний/состояний, ассоциированных с МС в основной группе, равнялось 7,2, а в группе сравнения только 4,0 (различия статистически достоверны).

## **2.2. Методы исследования**

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований использовали комплекс следующих методов: общеклинические (расспрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, изменение АД, подсчет частоты сердечных сокращений); клинический анализ крови и мочи, анализ мочи на микроальбуминурию; биохимические (концентрация в крови мочевой кислоты, ее клиренс, исследование сывороточного уровня креатинина и мочевины, липидограммы, маркеров эндотелиальной дисфункции, иммуноферментные (исследование уровня маркеров системного воспаления, активности ренин-ангиотензиновой системы и активности симпатoadrenalовой активности), тромбоагрегационные, спектрофотометрические, инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай), доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование ВСР и АД

(кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчётные, социологические, статистические.

Пациентам 2-ой группы перед началом курса ГГТ определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста [60-63] (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом (SaO<sub>2</sub>) [16]. Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча) [19; 21]. Пробу оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса [84; 85; 111]. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха [23-24]. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие значения ПР свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O<sub>2</sub> (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении интервальной нормобарической

гипокситерапии) [84; 85; 114; 134]. При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси [135; 146; 200]. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо», тренировки начинаются с подачи 12%-11% гипоксической смеси [95].

Измерение роста производили с помощью ростомера с точностью до 0,5 см; массу тела измеряли на электронных весах BOSCH (Германия) с точностью до 0,1 кг.

В процессе диагностики нарушений углеводного обмена и СД пользовались критериями Американской диабетической ассоциации (2013 г.) [196].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела, (кг)} / \text{рост, (м)}^2$ . При  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  ставили диагноз ожирения: ИМТ от 30 до 39,9 – I-II степень ожирения; ИМТ от 40 и выше - III и более степень ожирения [42].

Для измерения объема талии использовалась сантиметровая лента, шкала которой представлена от 0 до 180 см, с шагом минимального деления 0,5 см. Объем талии измеряли в положении стоя, на больных было только нижнее белье. Точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер (она необязательно должна находиться на уровне пупка) [17; 31; 55; 64]. Мерную ленту держали горизонтально. Объем бедер измеряли в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку. Абдоминальный тип ожирения косвенно определялся при значениях индекса объема талии/объема бедер больше 0,9.

АД измеряли по методу Короткова с соблюдением соответствующих рекомендаций ВНОК (2010) [68; 75; 113]. Перед измерением давления пациент отдыхал на протяжении 5 минут. Во время измерения пациент сидел на стуле, рука лежала на подлокотнике (уровень сердца). Измерение проводилось, ртутным манометром с точностью до 2 мм рт. ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в

положении сидя. Систолическое давление фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое АД – при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину из двух измерений.

В 8 часов утра, после 12-и часового голодания, проводили забор крови из поверхностных вен локтевой ямки, в объеме 10 мл, с использованием одноразовых стерильных инъекционных игл. Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистые сухие пробирки, с последующим центрифугированием при частоте 3000 оборотов в минуту - 10 минут [47-48].

Полученную сыворотку крови использовали для определения глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности.

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле: ХС ЛПНП = ОХ - (ТГ/2,2 - ХС ЛПВП), (данная формула применима, при концентрации ТГ не более 4,4 ммоль/л). Далее проводили расчет ХС ЛПОНП по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХ - ХС ЛПНП - ХС ЛПВП.

Наличие инсулинорезистентности определяли с помощью малой модели гомеостаза, определением параметра НОМА-IR (The Homeostasis Model Assesment, усл. ед.), вычисляемого по формуле: уровень гликемии натощак (ммоль/л) x уровень инсулина натощак (мкЕд/мл) / 22,5.

Определение гликированного гемоглобина производили методом аффинной хроматографии на фотометре КФК 3 (Россия). Референтные величины HbA1c 3,5-7,0 мкмоль фруктозы/г Hb.

С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови в реакции с фосфорно-вольфрамового реактивом. Наличие гиперурикемии считали при сывороточных уровнях мочевой кислоты >0,42 ммоль/л для мужчин и >0,36 ммоль/л для женщин.

Содержание инсулина в сыворотке крови определяли при помощи набора Insulin Elisa KIT № 104-2935 производства компании DRG (США).

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.).

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови эндотелина 1 (ЭТ1) и тромбоксана А2 (ТхА2). Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ–56» (Россия).

Для оценивания состояния функции ангиотензин-альдостероновой системы исследовали содержания ангиотензина-2 и альдостерона при помощи наборов “Peninsula Laboratories, LLC” (США) и “Diagnostics Biochem Inc.” (Канада).

Состояние симпатoadренальной системы изучали при помощи определения содержания в моче адреналина и норадреналина флуориметрическим триоксииндоловым методом.

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T). Для этого использована методика полимеразной цепной реакции (ПЦР), которую проводили по схеме: денатурация 94°C - 5 мин, 35 циклов амплификации

включающей в себя денатурацию 94°C - 30 сек., отжиг праймеров 65°C - 45 сек, элонгация 72°C - 30 сек и окончательной элонгации 72°C - 7 мин. ПЦР амплификаты разделяли с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Гель фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете, в результате чего получали фрагмент длиной 319 пары нуклеотидов (п.н.) имеющий генотип D/D, генотип II имел длину 597 п.н. Наличие двух фрагментов 319 и 597 п.н. – соответствовало гетерозиготному генотипу I/D. Дорожки 1,8: ПЦР с фрагментами 319 и 597 п.н. гетерозиготный генотип I/D. Дорожки 2,6,7: ПЦР фрагмент 597 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу II. Дорожки 3,4,5: ПЦР фрагмент длиной 319 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу D/D. Дорожка 9: отрицательный контроль. Дорожка 10: маркер длин фрагментов от 100 до 1000 п.н.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы “Meditech”, Венгрия) [45]. С целью выявления циркадного варианта колебаний АД, рассчитывали циркадный индекс. При его величине от 10 до 20% устанавливали так называемый тип Dipper, при индексе менее 10% - тип Non-dipper, при значении более 20% - тип Over-dipper, а при негативных значениях – тип Night-peaker [178].

Параметры вариабельности сердечного ритма (BCP) получали на основании суточного кардиомониторирования (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия) [132]. Мы получали следующие значения: RRNN - среднюю продолжительность интервалов RR; SDNN - стандартное отклонение нормальных интервалов RR; RMSSD - стандартное (среднеквадратичное) отклонение различий последовательных интервалов RR; PNN50 – процент последовательных интервалов RR, различия которых превышает 50 мс; CV – коэффициент вариации; TP – общая мощность спектра в исследуемом диапазоне; LF — мощность спектра на частоте 0,05–0,15 Гц; HF – мощность спектра на частоте 0,15–0,4 Гц; LF/HF – соотношение низко- и высокочастотного компонентов ритма [5;36;40;58].

Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. и Wolf M. в модификации Ryan M. (1975 р.).

Сонографию и доплерографию сонных артерий проводили при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай. Сонографическое исследование сердца проводили на этом же аппарате по стандартной методике из трансторакального доступа [4; 122; 126; 143]. Для выявления диастолической дисфункции левого желудочка измеряли пиковую скорость раннего (E) и позднего (A) потоков, их соотношение (E/A), время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка - DT и время его изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании полученных данных оценивали трансмитральный поток и классифицировали варианты диастолической дисфункции [142; 156; 181]. При  $E/A < 1,0$ ;  $IVRT > 100$  мс и  $DT > 230$  мс считали наличием релаксационного типа диастолической дисфункции [96; 100; 108; 150]. При значениях  $E/A 1,0-2,0$ ,  $IVRT 90-100$  мс;  $DT > 160$  мс и при проведении пробы Вальсальвы  $E/A < 1,0$ ,  $DT > 230$  мс - псевдонормального [169, 177, 212, 216]. При  $E/A > 2,0$ ,  $IVRT < 90$  мс и  $DT < 60$  мс – считали наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции [186; 199; 217; 220].

Для верификации гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ-исследования, пользовались индексами Корнела и Соколова.

Для выявления и оценивания выраженности ГЛЖ в ходе ЭхоКГ-исследования в автоматическом режиме при помощи интегрированного в эхокардиограф программного обеспечения получали величину массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [32]. При величине индекса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)  $> 125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $> 110$  г/м<sup>2</sup> – для женщин считали наличием ГЛЖ. С целью установления геометрической модели ЛЖ использовали показатель относительной толщины ЛЖ (ОТС). При отсутствии признаков ГЛЖ считали наличием нормальной геометрии (ОТС  $< 0,45$ ). При значениях ОТС  $> 0,45$  – считали наличие концентрического ремоделирования [50; 51; 102]. В случаях наличия ГЛЖ при ОТС  $\geq 0,45$  определяли

концентрическую, а при  $OTC < 0,45$  – эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

Величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) рассчитывали по формуле:

$$ОПСС = АД_{ср} \cdot 79,92 / МОК \text{ (дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2) \quad (2.1)$$

де  $АД_{ср}$  – среднее АД, МОК – минутный объем крови.  $АД_{ср}$  получали после мониторингования АД. МОК получали по формуле:

$$МОК = УО \cdot ЧСС, \quad (2.2)$$

де УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований проводили до начала рандомизации в группы наблюдения и через год от начала наблюдений.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения. Критерий «значительное улучшение» включал стойкую нормализацию АД, исчезновение гипертензивных кризов, физиологический биологический ритм вариабельности АД, исчезновение всех жалоб, стойко нормальные показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Под критерием «улучшение» подразумевали снижение АД до оптимальных величин, уменьшение частоты жалоб, снижение частоты гипертензивных кризов на 50%, состояние компенсации/субкомпенсации углеводного обмена, достоверное снижение состояния инсулинорезистентности, уровня мочевой кислоты и атерогенных фракций липопротеидов, реверсия ГЛЖ. Критерий «без изменений» подразумевал отсутствие изменений в течение компонентов МС. Критерий «ухудшение» характеризовался прогрессирующим/ухудшением показателей МС, поражением висцеральных органов, декомпенсацией липидного, углеводного, пуринового обмена, появление «новых» признаков поражения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, безболевая ишемия миокарда, нарушения ритма сердца).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0» [116]. Проверку на нормальность

распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t). Сопоставление количественных показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей определяли величину  $\chi^2$ . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину  $p < 0,05$ .

## РАЗДЕЛ 3

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕНЕТИЧЕСКИМ  
ПОЛИМОРФИЗМОМ**

При МС выявлены значительные изменения в миокарде прежде всего ишемического характера, связанные с дисбалансом между резко возросшими потребностями в кислороде и субстратах метаболизма, гипертрофированных кардиомиоцитов и сниженным уровнем кровоснабжения, однако с увеличением гипертрофии кардиомиоцитов нарастает несоответствие между массой мышечных волокон и дефицитом системы микроциркуляции, что приводит к срыву адаптационных механизмов [7; 35; 49]. Физические нагрузки и гипоксическое воздействие оказывают оптимизирующее воздействие на механизмы инсулиновой резистентности за счет активизации гормональной регуляции метаболических реакций и процессов перекисного окисления липидов, оказывают выраженное положительное влияние на патогенетические механизмы абдоминального ожирения и уменьшают проявления МС [66-67], что обуславливает формирование целого каскада обменных и регуляторных нарушений, которые прямо или опосредованно влияют на систему гемостаза, реологические свойства крови, в частности, ее кислородсвязывающие характеристики [30]. Оценка функциональной способности системы транспорта кислорода и выявление факторов, ответственных за ее ограничение, являются основной задачей при обследовании больных с МС, а знание механизмов адаптации и резервных возможностей сердечно-сосудистой системы у больных с этой патологией является важной задачей для лечащего врача [96].

Проведенное сравнение жалоб больных с наличием генетического полиморфизма и без такового показало статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) превалирование таких проявлений, как: головная боль (различия 12,4%), сердцебиение (различия 12,1%), боль ангинозного характера (различия 4,7%),

боль в прекардиальной области, возникающая при повышении АД (различия 6,0%), страх/тревога (различия 17,6%), нарушения сна (различия 10,4%), наличия багровых/синюшных стрий (различия 9,3%) в основной группе наблюдения (таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Жалобы больных МС

Жалобы	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Головная боль/головокружение	19(27,1%)	11(14,7%)*
Одышка	22(31,4%)	21(28,0%)
Ухудшение зрения	5(7,1%)	5(5,7%)
Сердцебиение	29(41,4%)	22(29,3%)*
Прекардиальная боль:		
- стенокардитического характера	8(11,4%)	5(6,7%)*
- кардиалгического характера	12(17,1%)	11(14,7%)
- при повышении АД/при гипертензивном кризе	7(10,0%)	3(4,0%)*
Тревога/страх	31(44,3%)	20(26,7%)*
Ощущение перебоев в работе сердца	13(18,6%)	12(16,0%)
Нарушения сна	25(35,7%)	19(25,3%)*
Ортостатические обмороки/головокружения	4(5,7%)	4(5,3%)
Стрии багровые/синюшные	27(38,6%)	22(29,3%)*
Тяжесть в правом подреберье	15(21,4%)	16(21,3%)
Жажда	6(8,6%)	6(8,0%)
Полиурия	4(5,7%)	2(2,7%)
Никтурия	8(11,4%)	8(10,7%)
Кожный зуд	2(2,9%)	2(2,7%)
Отсутствие жалоб	7(10,0%)	13(17,3%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Известно, что стенокардия возникает при недостатке снабжения коронарными артериями соответствующих зон миокарда адекватным объемом обогащенной кислородом крови и потребностью миокарда в кислороде. Ангинозный приступ при стенокардии – непосредственное проявление ишемии миокарда, вследствие которой происходит накопление в сердечной мышце недоокисленных метаболитов [27; 101; 128]. По мере прогрессирования ишемии миокарда происходит снижение рН крови в коронарном синусе, потеря внутриклеточного калия, а вместо утилизации лактата начинается его повышенная выработка. В большинстве случаев это имеет отражение на ЭКГ в виде патологических изменений, нарушается механическая производительность желудочков. Основными факторами, определяющими кислородную потребность миокарда, являются частота сердечных сокращений (ЧСС), сократимость миокарда и систолическое напряжение или систолическое АД. При возрастании любого из этих показателей на фоне сниженного коронарного кровотока развивается приступ стенокардии. Таким образом, практически любое физическое напряжение у пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий вызывает приступ стенокардии. При наличии МС втрое увеличивается вероятность смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы [144; 148]. Известно, что пациенты, страдающие СД, имеют более выраженное атеросклеротическое изменение коронарного русла с преобладанием многососудистого поражения [28]. Показано, что при окклюзии коронарных артерий у лиц с МС по сравнению с лицами без МС и СД степень развития коллатерального русла меньше ( $p=0,005$ ) [69]. Инсулин, так называемый атерогенный гормон, ускоряет формирование атеросклеротических бляшек на тканевом уровне [110]. Ряд исследований показывают, что ИБС у пациентов с МС протекает более злокачественно, приводя к развитию инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности [133]. К особенностям течения атеросклероза при ИБС и МС относятся более частое развитие различных осложнений, в частности нарушений ритма. Нарушения ритма также чаще

встречаются при сочетании ИБС и МС [190-192]. В настоящее время все больше научных исследований подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС, является специфическая гормональная активность висцеральной жировой ткани, адипоциты которой в норме располагаются не только в абдоминальной области, но и вокруг сердца, почек, печени, сосудов, и имеется ее избыточное развитие у данной категории пациентов [136].

Основными органами-мишенями для действия инсулина являются печень, мышечная и жировая ткань. Связываясь со специфическими рецепторами, расположенными на наружной поверхности мембраны клеток указанных тканей, молекулы инсулина активируют их, что становится пусковым моментом для каскада внутриклеточных процессов, через которые реализуются все биологические эффекты инсулина. Только при сохранности сложнейшей многоступенчатой цепи ферментативных реакций, начинающейся с момента связывания молекулы инсулина с рецептором, посредством специфического инсулинчувствительного белка-транспортёра глюкозы GLUT 4 в полном объёме и с необходимой скоростью осуществляется трансмембранный и внутриклеточный транспорт глюкозы и её адекватный метаболизм в клетках инсулинчувствительных тканей организма человека. Поэтому дефект одного или нескольких генов, определяющих количественные или качественные характеристики субстратов или ферментов углеводного обмена и других связанных с ним биохимических процессов и механизмов гормональной регуляции, может быть причиной или существенным предрасполагающим наследственным фактором развития инсулинорезистентности. Сегодня известны мутации десятков таких генов (например, гены инсулина, субъединиц инсулиновых рецепторов 1 и 2 типа, гликогенсинтетазы, GLUT-4 и т.д.). В качестве доказательства генетической основы инсулинорезистентности приводятся результаты ряда семейных и этнических исследований. Причины инсулинорезистентности могут локализоваться на трёх уровнях относительно мембранного рецептора к

инсулину. На дорецепторном уровне развитие инсулинорезистентности может быть обусловлено продукцией изменённой молекулы инсулина, неполной конверсии проинсулина в печени, образованием антител к инсулину и инсулиновым рецепторам. На рецепторном уровне факторами формирования инсулинорезистентности могут быть уменьшение количества рецепторов или их концентрации на поверхности гипертрофированного адипоцита, а также синтез рецепторов с изменённой структурой или функциональным состоянием. Пострецепторный уровень инсулинорезистентности связан с нарушением внутриклеточной транслокации инсулинчувствительных транспортёров глюкозы (в первую очередь, GLUT-4) и дефектами различных внутриклеточных ферментов, задействованных в инсулинзависимых метаболических циклах. Предполагают, что у лиц с нормальным углеводным обменом и больных с начальными стадиями инсулинорезистентности выражена относительно слабо и обусловлена она, в большей степени, снижением числа рецепторов к инсулину, в то время как у пациентов с СД 2 типа, высокой гипергликемией и длительным стажем заболевания инсулинорезистентности имеет более тяжёлую степень выраженности и связана, в основном, с пострецепторными дефектами. Иначе говоря, по мере усиления инсулинорезистентности нарастает выраженность и значимость пострецепторных механизмов формирования этого биологического феномена. Важнейшая роль инсулинорезистентности в патогенезе ведущих сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 не вызывает сомнений, однако только генетическими факторами, определяющими тканевую чувствительность к инсулину, объяснить эпидемический характер распространённости кардиоваскулярных болезней, ассоциированных с системным атеросклерозом, СД 2, ожирения и МС в целом нельзя [42]. Сегодня установлено, что на чувствительность адипоцитов, миоцитов и гепатоцитов к инсулину влияет, кроме генетических, ряд физиологических (пожилой возраст и беременность) и патогенных (гиподинамия, избыточное потребление насыщенных жиров и рафинированных углеводов, нарушения продолжительности сна, курение,

злоупотребление алкоголем, психоэмоциональное напряжение, хронические соматические заболевания, приём лекарственных препаратов) факторов, присущих современному человеческому обществу и урбанизированному образу жизни.

МС включает в себя следующие компоненты: инсулинорезистентность с относительной гиперинсулинемией, нарушение толерантности к глюкозе/СД 2-го типа, абдоминальное (висцеральное) ожирение, АГ, атерогенную дислипидемию.

За последние годы критерии МС пересматривались не однократно. В этих определениях рассматриваются одни и те же компоненты, однако есть расхождения по выделению главного фактора, а также их комбинации, достаточной для диагностики МС.

Одним из наиболее важных последствий МС является ИБС и связанные с нею состояния. Это обусловлено тем, что МС увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-4 раза [128]. Частота встречаемости МС у больных с инфарктом миокарда до 45 летнего возраста возрастает и составляет около 66%, в то время, как у лиц более старшей возрастной группы, превышает 75% [148]. При анализе влияния каждого из компонентов этого синдрома на риск развития осложнений инфаркта миокарда установлено, что гипергликемия является независимым предиктором развития кардиогенного шока, а гипергликемия и низкие значения холестерина, липопротеидов высокой плотности – острой сердечной недостаточности [133]. Наличие МС у инфарктных больных увеличивает риск развития смертельного исхода в течение ближайших 3-х лет на 29%. Стресс, вызванный как соматическими (инфекции, ишемия, голодание, боль и т.п.), так и психосоциальными (депрессии, тревожное состояние) стимулами, играет важную роль в развитии метаболического дисбаланса в организме [76; 198; 218]. Работы по изучению причин развития МС, определению диагностических критериев заболевания, его осложнений и выработке оптимальных путей лечения в настоящее время проводятся в различных

областях клинической медицины, однако отсутствие систематизированного подхода, позволившего бы создать интегративную модель этой патологии, не дает возможности объединить их результаты в единую последовательную концепцию [82; 117; 175].

Наиболее частыми проявлениями МС являются: АГ, гипертриглицеридемия, гипергликемия/нарушение толерантности к углеводам. Мы оценили их частоту у представителей основной группы и группы сравнения. Оказалось, что в первой из групп достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладали все представленные в таблице 3.2 признаки: гипертриглицеридемия (на 10,3%), тощачовая гипергликемия (на 9,1%), нарушение толерантности к углеводам (на 7,0%).

Таблица 3.2 - Наиболее частые проявления МС

Проявления МС	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
АГ (АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст.)	70(100%)	75(100%)
Повышение уровня триглицеридов ( $\geq$ 1,7 ммоль/л) снижение уровня ХС ЛПВП ( $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин) повышение уровня ХС ЛПНП $>$ 3,0 ммоль/л	24(34,3%)	18(24,0%)*
Гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq$ 6,1 ммоль/л)	26(37,1%)	21(28,0%)*
Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq$ 7,8 и $\leq$ 11,1 ммоль/л)	18(25,7%)	14(18,7%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Сегодня принято подразделять МС на так называемый «полный» (с наличием все компонентов) и так называемый «не полный» (с наличием 2-3 компонентов синдрома). При анализе частоты комбинаций симптомов

оказалось, что первое место по частоте занимает комбинация АГ+ожирение+гипер- дислипидемия+гипергликемия+гиперурикемия, второе - АГ+ожирение+гипер- дислипидемия+гипергликемия и третье - АГ+ожирение+гипер- дислипидемия (таблица 3.3). При этом, если два последних статистически достоверно чаще встречаются в группе сравнения, то первый – в основной группе наблюдения ( $p<0,05$ ). Эти данные указывают на то, что, учитывая преобладание численности компонентов МС среди пациентов с генетически индуцированным вариантом течения заболевания, следует предполагать более тяжелое течение синдрома как с клинической, так и с прогностической точки зрения.

Таблица 3.3 - Наиболее частые клинические сочетания у больных МС

Клинические сочетания	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
АГ+ожирение+гипер- дислипидемия	18(25,7%)	25(33,3%)*
АГ+ожирение+гипер- дислипидемия+гипергликемия	20(28,6%)	30(40,0%)*
АГ+ожирение+гипер- дислипидемия+гипергликемия+гиперурикемия	32(45,7%)	20(26,7%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

При анализе частоты типов гипертензивных кризов, оказалось, что частота неосложненных вариантов в основной группе составила  $\frac{1}{4}$  всех зафиксированных событий, в то время, как в группе сравнения – лишь 17,3% (различия составили 8,4%) (таблица 3.4). Варианты осложненного криза в основной группе также встречались чаще, чем в группе сравнения. Так, криз с носовыми кровотечениями был на 9,4%, а с желудочковыми аритмиями – на 6,0% чаще. Достоверной разницы между частотой гипертензивных кризов с фибрилляцией предсердий не зафиксировано ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.4 - Типы гипертензивных кризов у больных МС

Типы гипертензивных кризов	Группы больных	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Неосложненный	18(25,7%)	13(17,3%)*
Осложненный:		
- носовое кровотечение	15(21,4%)	9(12,0%)*
- пароксизм фибрилляции предсердий	10(14,3%)	10(13,3%)
- желудочковые нарушения ритма сердца	7(10,0%)	3(4,0%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Первопричина формирования МС остается неизвестной. Согласно основной гипотезе G. Reaven, МС вызывается неблагоприятным сочетанием генетических факторов и образа жизни, причем при МС принято проводить комплексную оценку генов-кандидатов, поскольку при МС наблюдается комплекс патогенетических механизмов, взаимосвязанных между собой на разных этапах развития болезни [97; 105; 147]. Пусковым механизмом в цепи метаболических нарушений является инсулинорезистентность, которая подразумевает нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [42]. Таким образом, в зависимости от природы действия инсулина в трех важных системах организма формируется патологическая основа для развития клинических проявлений МС [17]. Инсулинорезистентность - это снижение чувствительности тканей-мишеней к воздействию инсулина при его достаточной концентрации [31]. Развитию инсулинорезистентности способствуют как генетические факторы, связанные с «поломками» на рецепторном и пострецепторном уровнях, так и внешние. Из числа экзогенных факторов, стимулирующих появление и прогрессирование

инсулинорезистентности, рассматриваются гиподинамия, избыточное, чрезмерно калорийное питание, повышение активности симпатической нервной системы (хронические стрессы), курение, но в первую очередь – висцеральное ожирение [197].

Мы оценили степени ожирения (таблица 3.5). Оказалось, что 3-я степень встречалась значительно чаще не только в обеих группах, но и с максимальной частотой при генетически индуцированном варианте МС.

Таблица 3.5 - Степени ожирения у больных МС

Степени ожирения	Группы больных	
	Основная группа	Группа сравнения
Ожирение 1 степени	12(17,1%)	20(30,8%)*
Ожирение 2 степени	18(25,7%)	20(30,8%)
Ожирение 3 степени	40(57,1%)	15(23,1%)*

Примечание. В таблице представлен % по отношению к суммарному числу больных с ожирением/избыточной массой тела в каждой из групп (n=70 и n=65 соответственно).

При этом, ее частота достоверно различалась с аналогичным показателем в группе сравнения, а различия между группами равнялись 34,0% ( $p < 0,05$ ). Ожирение 1 степени преобладало у представителей группы сравнения. Достоверных различий частоты ожирения 2 степени между группами не получено ( $p > 0,05$ ). Из этого следует, что наиболее тяжелый, а, следовательно, и наиболее прогностически неблагоприятный вариант ожирения встречается значительно чаще у представителей основной группы наблюдения. Напротив, в группе сравнения преобладают 1-я и в меньшей степени 2-я степени ожирения.

По величине индекса массы тела пациенты ранжированы в такой последовательности. В основной группе 37,1% отнесен к индексу массы тела более 40, 34,3% - 35-39,5, 28,6% - 30-34,9. Относительно группы сравнения, в

основной группе было статистически достоверно больше больных с величиной данного показателя более 40 и меньше с величиной 30-34,9 ( $p < 0,05$ ). Различий между сопоставляемыми группами по индексу массы тела от 35 и до 39,9 не установлено (таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Индекс массы тела у больных МС

Индекс массы тела	Группы больных	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
30-34,9	20(28,6%)	31(41,3%)*
35-39,9	24(34,3%)	25(33,3%)
Более 40	26(37,1%)	19(23,3%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

При анализе ЭКГ признаков у изучаемой категории больных оказалось, что блокада правой ножки пучка Гиса встречалась редко – у 8,6 и 5,3% больных основной группы и группы сравнения (таблица 3.7). Блокада левой ножки зарегистрирована значительно чаще – у 21,4% и 14,7% соответственно. Между указанными показателями имеет место статистически достоверные различия. Таким образом, у больных с генетически индуцированным вариантом МС на 6,7% частота блокады левой ножки встречалась чаще, чем в группе сравнения, что может косвенно свидетельствовать о присутствии ишемии миокарда, тем более, что при оценке жалоб больных на этапе включения их в исследования, таковые присутствовали. Известно, что ИБС у больных МС встречается в 2-3 раза чаще, чем у лиц без такового, следовательно, наиболее вероятной причиной блокадных явлений на ЭКГ и является миокардиальная ишемия, возможно и безболевая [28], поскольку

присутствие гипергликемических проявлений во многом могут обуславливать и наличие безболевого ишемии миокарда. Второй причиной является фиброз миокарда как частное проявление кардиосклероза. Частота внутрижелудочковой блокады (31,4 и 26,7% соответственно) является скорее подтверждением, чем исключением присутствия кардиосклеротических процессов [53; 194], препятствующих проведению импульсов.

Таблица 3.7 -Частота нарушений проводимости миокарда у больных МС

Нарушения проводимости	Группы больных	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Блокада правой ножки пучка Гиса	6(8,6%)	4(5,3%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	15(21,4%)	11(14,7%)*
Внутрижелудочковая блокада	22(31,4%)	20(26,7%)

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

При анализе частоты нарушений сердечного ритма оказалось, что преобладающими нарушениями были синусовая тахикардия (87,1 и 66,7% соответственно), суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолия (51,4 и 40,0% соответственно) и пароксизмальная фибрилляция предсердий (25,7 и 20,0% соответственно) (таблица 3.8). Примечательно, что частота изолированной желудочковой экстрасистолии, суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолии, синусовой тахикардии и синусовой аритмии у представителей основной группы статистически достоверно превосходили группу сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.8 - Частота нарушений возбудимости миокарда у больных МС

Нарушения возбудимости	Группы больных	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Изолированная суправентрикулярная экстрасистолия	10(14,3%)	9(12,0%)
Изолированная желудочковая экстрасистолия	22(31,4%)	13(17,3%)*
Суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолия	36(51,4%)	30(40,0%)*
Пароксизмы фибрилляции предсердий	18(25,7%)	15(20,0%)
Синусовая тахикардия	61(87,1%)	50(66,7%)*
Синусовая аритмия	7(10,0%)	2(2,7%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Среди классов желудочковых нарушений преобладали 1 (41,4 и 36,0% соответственно), 2 (27,1 и 32,0% соответственно), 3 (22,6 и 9,3% соответственно) классы (таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Частота классов желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в модификации Ryan M. у больных МС

Классы	Группы больных	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
1	29(41,4%)	27(36,0%)
2	19(27,1%)	24(32,0%)*
3	16(22,6%)	7(9,3%)*
4А	5(7,1%)	-
4В	1(1,4%)	-

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Примечательно, что среди представителей основной группы наблюдения достоверно чаще встречались 2 и 3 типы ( $p < 0,05$ ). Только у категории пациентов с генетически индуцированным вариантом МС имели место 4А и 4В варианты желудочковых нарушений ритма. Из представленных данных следует, что у больных основной группы наблюдения не только достоверно чаще встречались желудочковые экстрасистолы ( $p < 0,05$ ), но они носили жизнеопасный характер (т.н. «ранние» или R на T, парные, триплеты и пробежки желудочковой тахикардии) [191].

Изучение структурно-функционального состояния сердца показало, что для больных генетическим вариантом МС по сравнению с группой здоровых людей, характерным является левосторонняя атриомегалия, сонографические признаки гипертрофии задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки при сохранной систолической функции левого желудочка (таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Структурно-функциональные показатели сердца у больных МС и у здоровых

Структурно-функциональные показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)	
ЛПр, см	4,68±0,01 <sup>1</sup>	4,50±0,04 <sup>12</sup>	3,30±0,02
МЖП, см	1,31±0,03 <sup>1</sup>	1,20±0,06 <sup>12</sup>	0,89±0,02
ЗСЛЖ, см	1,12±0,07 <sup>1</sup>	1,02±0,02 <sup>12</sup>	0,85±0,04
ΔS, %	36,2±0,25	36,9±0,48	36,1±0,43
ФВ, %	63,7±2,30	64,2±2,24	64,4±2,50
Систолическое давление крови в легочной артерии, мм рт. ст.	21,5±0,09	21,4±0,04	20,2±0,03

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

При сопоставлении цифровых показателей между группами больных оказалось, что в основной группе достоверно преобладают размеры левого предсердия и признаки гипертрофии задней стенки и межжелудочковой перегородки ( $p < 0,05$ ).

При анализе частоты эхокардиографических признаков оказалось, что преобладающими патологическими изменениями являются: диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия ЗСЛЖ и МЖП, дилатация левого предсердия (таблица 3.11). Следует отметить, что в основной группе частота диастолической дисфункции была на 26,8%, гипертрофии ЗСЛЖ (на 24,6%) и дилатация левого предсердия (на 19,0%) были выше, чем в группе сравнения. К тому же, статистически достоверно чаще (на 8,7%) встречались эхокардиографические признаки уплотнения и атеросклеротического поражения аорты ( $p < 0,05$ ). Гипертрофия МЖП хотя и встречалась менее часто (только у 20,0 и 13,3% соответственно), но имела также достоверные различия с группой сравнения (на 6,7%) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.11 - Частота структурных изменений сердца у больных МС

Структурные изменения сердца	Группы больных	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Атеросклероз аорты	8(11,4%)	2(2,7%)*
Дилатация левого предсердия	39(55,7%)	26(36,7%)*
Гипертрофия МЖП	14(20,0%)	10(13,3%)*
Гипертрофия ЗСЛЖ	48(68,6%)	33(44,0%)*
Дилатация левого желудочка	4(5,7%)	1(1,3%)*
Диастолическая дисфункция	66(94,3%)	51(68,0%)*

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Мы сочли важным дать некоторые комментарии относительно полученных результатов. У представителей основной группы наблюдения

были получены данные, свидетельствующие о более тяжелых изменениях миокардиальной мышцы. Это проявляется как в виде ремоделирования левого предсердия, так и в виде гипертрофического процесса МЖП и ЗСЛЖ, а также присутствия признаков нарушения диастолических параметров и более агрессивного течения атероматозного процесса [1; 4; 13; 32; 201]. При этом, частота указанных признаков достоверно выше, чем в группе больных без генетических нарушений ( $p < 0,05$ ). В целом это может свидетельствовать о более тяжелых процессах глобального ремоделирования миокарда, касающегося как предсердий, так и желудочков.

При более детальном изучении вариантов диастолической дисфункции оказалось, что в основной группе больных по сравнению как со здоровыми, так и больными группы сравнения были отмечены статистически достоверно более высокие значения IVRT и DT, и, напротив, более низкие величины E/A (таблица 3.12). Из этого следует, что у представителей основной группы имеют место более сложные и более тяжёлые нарушения функции диастолы, которые являются в свою очередь следствием тяжелых и далеко зашедших изменений структуры миокарда [44].

Таблица 3.12 - Показатели диастолической функции левого желудочка у больных МС

Показатели	Группы больных		Здоровые (n=30)
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)	
IVRT, мс	106,5±2,8 <sup>1</sup>	85,1±2,0 <sup>12</sup>	72,4±2,5
E/A, ум. од	0,78±0,01 <sup>1</sup>	0,89±0,02 <sup>12</sup>	1,19±0,01
DT, мс	248,0±4,74 <sup>1</sup>	215,0±4,09 <sup>12</sup>	187,5±3,20

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

После типирования вариантов диастолической дисфункции оказалось, что преобладающим является так называемый релаксационный вариант, который встречался у 77,3% представителей основной группы и у 90,2% - группы сравнения (различия между группами по величине данного показателя высоко достоверны) ( $p < 0,01$ ) (таблица 3.13). Такой вариант диастолической дисфункции является с одной стороны наиболее ранним, а с другой, наиболее частым вариантом [12; 39; 65; 73].

Таблица 3.13 - Частота вариантов диастолической дисфункции у больных МС

Варианты	Группы больных	
	Основная группа	Группа сравнения
Релаксационный	51(77,3%)	46(90,2%)*
Псевдонормальный	14(21,2%)	5(9,8%)*
Рестриктивный	1(1,5%)	-

Примечания: В таблице представлен % по отношению к количеству больных с диастолической дисфункцией в каждой из групп (66 и 51 соответственно); \* - различия между аналогичными показателями у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Он отражает постепенное и диффузное увеличение жесткости миокарда и ухудшение эластичности и податливости [77]. Псевдонормальный вариант представляет собой следующую стадию миокардиального процесса и лишь частично обратимую. Различия между группами по частоте данного варианта указывают на превалирование его в основной группе наблюдения. Рестриктивный тип диастолической дисфункции является необратимым [79; 91; 92]. Он часто сочетается или предшествует систолической дисфункции левого желудочка [220; 227]. У данной категории больных имел место лишь 1 случай рестриктивных нарушений в основной группе.

Анализ суточных колебаний АД представлен в таблице 3.14. Из представленных данных вытекает, что у больных МС имеет место

систолюдиастолическая, преимущественно ночная АГ. Вместе с тем, между группами были установлены и различия. Они касаются с одной стороны статистически достоверного ( $p < 0,05$ ) более высокого среднесуточного систолического и диастолического давления с пониженным пульсовым давлением. При этом у представителей основной группы преобладали величины как систолического, так и диастолического давления ночью.

Таблица 3.14 - Суточная вариабельность АД у больных МС и у здоровых по результатам суточного кардиомониторирования ( $M \pm m$ , мм рт. ст.)

Показатели суточной вариабельности АД	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)	Здоровые (n=30)
Среднесуточное систолическое АД	162,2±2,2 <sup>1</sup>	156,7±2,9 <sup>12</sup>	127,0±2,2
Среднесуточное диастолическое АД	103,4±2,0 <sup>1</sup>	95,8±1,7 <sup>12</sup>	77,0±1,8
Среднесуточное пульсовое АД	59,4±1,7 <sup>1</sup>	73,6±1,4 <sup>12</sup>	50,6±1,3
Среднедневное систолическое АД	166,6±2,7 <sup>1</sup>	162,5±2,2 <sup>1</sup>	130,1±1,7
Среднедневное диастолическое АД	114,1±1,3 <sup>1</sup>	97,4±1,2 <sup>12</sup>	85,6±1,0
Среднедневное пульсовое АД	50,7±1,1 <sup>1</sup>	72,2±1,5 <sup>12</sup>	45,1±1,2
Средненочное систолическое АД	170,3±2,0 <sup>1</sup>	164,4±2,1 <sup>12</sup>	108,2±2,6
Средненочное диастолическое АД	128,4±1,6 <sup>1</sup>	88,7±1,3 <sup>12</sup>	70,1±1,8
Средненочное пульсовое АД	34,7±1,8 <sup>1</sup>	90,1±1,3 <sup>12</sup>	38,3±1,1

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

При анализе вариантов суточных кривых давления выявлены существенные различия. Так, если у больных основной группы преобладающим типом кривой был тип Non-dipper (58,6%) и Night-peaker (37,1%), то в группе сравнения только Non-dipper (73,3%) (таблица 3.15). При сопоставлении двух групп больных оказалось, что у больных МС с генетически индуцированным вариантом достоверно реже зафиксированы типы Dipper (на 6,4%) и Dipper (на 14,7%) и, напротив, достоверно чаще тип Night-peaker (на 21,1%) ( $p < 0,05$ ). У больных, в отличие от здоровых

полностью нарушен физиологический биоритм регуляции давления [45]. Вместо физиологического Dipper (у 76,7% здоровых), у больных имеет место либо Non-dipper (у 58,6 и 73,3% соответственно), либо Night-peaker (у 37,1 и 16,0% соответственно). Вместе с тем, у 23,3% условно здоровых людей имел место тип Non-dipper, что свидетельствует о недостаточном (не оптимальном) повышении давления ночью.

Таблица 3.15 - Типы суточной variability АД у больных МС и у здоровых

Типы суточной variability АД	Здоровые (n=30)	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Dipper	23(76,7%)	3(4,3%) <sup>1</sup>	8(10,7%) <sup>12</sup>
Non-dipper	7(23,3%)	41(58,6%) <sup>1</sup>	55(73,3%) <sup>12</sup>
Over (hyper)-dipper	-	-	-
Night-peaker	-	26(37,1%)	12(16,0%) <sup>2</sup>

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

Проведенное суточное мониторирование ЭКГ с анализом ВСР продемонстрировало существенно и статистически значимое преобладанием параметров, отражающих симпатическую активность и угнетенную парасимпатическую [5; 36] именно у представителей основной группы (таблица 3.16). В группе сравнения данные показатели также имеют аналогичную направленность, однако величина их отклонений от нормы не столь выражена, как у представителей основной группы.

Таблица 3.16 - Показатели ВСР у больных МС и у здоровых

Показатели ВСР	Группы больных		Здоровые (n=30)
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)	
RR, мс	779,2±5,33 <sup>1</sup>	760,4±5,66 <sup>12</sup>	728,4±6,78
SDNN, мс	68,5±1,05 <sup>1</sup>	62,1±1,50 <sup>12</sup>	47,7±1,55

Продолжение таблицы 3.16

SDANN, мс	89,7±2,18 <sup>1</sup>	83,1±2,32 <sup>12</sup>	69,4±2,15
RMSSD, мс	36,9±2,11 <sup>1</sup>	31,7±2,60 <sup>12</sup>	16,0±2,10
pNN50, %	12,2±1,05 <sup>1</sup>	9,4±1,14 <sup>12</sup>	5,2±1,80
tr.ind	29,8±2,19 <sup>1</sup>	25,2±2,04 <sup>12</sup>	10,4±2,62
Индекс Баевского	86,5±8,01 <sup>1</sup>	105,6±8,10 <sup>12</sup>	164,5±7,14
AMo, %	26,1±1,17 <sup>1</sup>	32,0±1,11 <sup>1</sup>	41,0±1,26
VLF, мс <sup>2</sup>	1637,1±20,10 <sup>1</sup>	1680,4±22,24 <sup>12</sup>	1940,7±20,70
LF, мс <sup>2</sup>	801,8±4,11 <sup>1</sup>	815,7±4,32 <sup>12</sup>	1149,7±3,16
HF, мс <sup>2</sup>	561,4±4,22 <sup>1</sup>	540,6±4,01 <sup>12</sup>	360,1±4,24
LF/HF	1,12±0,02 <sup>1</sup>	1,54±0,01 <sup>12</sup>	4,1±0,02
LFn, %	51,8±2,08 <sup>1</sup>	58,2±1,16 <sup>12</sup>	86,5±1,13
HFn, %	46,2±1,15 <sup>1</sup>	40,7±2,07 <sup>12</sup>	22,4±1,10

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

ОПСС представлена в таблице 3.17. Из нее следует, что у больных основной группы различия с контролем составляет 367,8 дин · с · см<sup>-5</sup> / м<sup>2</sup>, а с группой сравнения – 70,3 дин · с · см<sup>-5</sup> / м<sup>2</sup>. Представленные значения указывают на превалирование ОПСС в генезе АГ при МС, что является отражением процессов системного артериального спазма преимущественно сосудов среднего калибра и является объяснением преимущественно систоло-диастолического характера гипертензии с низким уровнем пульсового давления [124].

Таблица 3.17 - ОПСС у больных МС, а также у здоровых

ОПСС	Группы больных		Здоровые (n=30)
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)	
ОПСС, дин · с · см <sup>-5</sup> / м <sup>2</sup>	1285,2±2,40 <sup>12</sup>	1214,9±2,02 <sup>1</sup>	917,4±2,10

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

При анализе липидных параметров оказалось, что у больных как основной группы, так и группы сравнения наблюдалась умеренная гиперхолестеринемия, статистически более выраженная ( $p < 0,05$ ) в основной группе (таблица 3.18). При этом в обеих группах величины общего холестерина (ОХ) достоверно превышали аналогичные значения в группе здоровых. Концентрация ТГ крови у больных основной группы 7-микратно и в группе сравнения – 5-тикратно превышала уровень здоровых людей, что является одним из критериев МС. В обеих группах концентрация ХС ЛПВП была достоверно снижена относительно здоровых людей. Напротив, уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП были статистически достоверно увеличены ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о тяжелых и многокомпонентных нарушениях липидного обмена и характеризуются умеренно выраженной гиперхолестеринемией на фоне тяжелой гипертриглицеридемии и дислипопротеинемии в виде существенного нарушения соотношения ХС ЛПВП и ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП.

Таблица 3.18 - Показатели липидограммы крови у больных МС и у здоровых

Показатели липидограммы крови	Здоровые (n=30)	Группы больных	
		Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
ОХ (ммоль/л)	4,6±0,02	6,6±0,02 <sup>1</sup>	5,7±0,01 <sup>12</sup>
ТГ (ммоль/л)	0,9±0,03	7,1±0,02 <sup>1</sup>	5,2±0,01 <sup>12</sup>
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,8±0,02	0,50±0,04 <sup>1</sup>	0,61±0,06 <sup>12</sup>
ХС ЛПНП (ммоль/л)	1,5±0,01	6,71±0,10 <sup>1</sup>	6,09±0,13 <sup>12</sup>
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,2±0,01	0,88±0,02 <sup>1</sup>	0,71±0,05 <sup>12</sup>

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

Типирование гиперлипидемии позволило заключить, что при МС развиваются преимущественно смешанные варианты гипер/дислипидемии IIА IIВ с преобладанием III типа (таблица 3.19). Последнее в большей мере присуще именно представителям основной группы наблюдения.

Таблица 3.19 - Типы гиперлипидемии у больных МС

Типы гиперлипидемии	Группы больных	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
I	-	-
IIА	21(30,0%)	33(44,0%)*
IIВ	20(28,6%)	25(33,3%)*
III	25(35,7%)	13(17,3%)*
IV	4(5,7%)	4(5,3%)

Примечание. \* - различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

При изучении показателей углеводного обмена у больных МС оказалось, что в отличие от здоровых, у больных наблюдается гиперинсулинизм, сопровождающийся гипергликемией и инсулинорезистентностью (таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Показатели углеводного обмена у больных МС и у здоровых

Показатели	Здоровые (n=30)	Группы больных	
		Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Инсулин, мкЕд/мл	9,35±1,14	35,2±1,15 <sup>1</sup>	30,4±1,30 <sup>12</sup>
С-пептид, нг/мл	1,15±0,02	3,78±0,02 <sup>1</sup>	3,30±0,08 <sup>12</sup>
Глюкоза, ммоль/л	5,12±0,04	6,89±0,02 <sup>1</sup>	6,46±0,01 <sup>12</sup>
HbA1C, %	4,23±0,17	6,90±0,07 <sup>1</sup>	6,76±0,0 <sup>12</sup>
Индекс НОМА	1,24±0,05	3,49±0,10 <sup>1</sup>	3,18±0,06 <sup>12</sup>

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

При этом, большая концентрация эндогенного инсулина, С-пептида, глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и индекса НОМА наблюдалась у представителей основной группы.

У больных МС установлены признаки гиперактивации ангиотензин-альдостероновой системы в виде превышения в сыворотке крови как ангиотензиногена-2, так и альдостерона (таблица 3.21). При этом более тяжелые нарушения имели место у представителей основной группы наблюдения.

Таблица 3.21 - Активность ангиотензин-альдостероновой системы у больных МС и у здоровых

Показатели	Здоровые (n=30)	Группы больных	
		Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Ангиотензин-2, пмоль/л	70,8±2,9	106,7±3,0 <sup>1</sup>	97,7±3,4 <sup>12</sup>
Альдостерон, пмоль/л	165,2±2,0	221,2±2,1 <sup>1</sup>	200,7±2,6 <sup>12</sup>

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

Как показали исследования, неизменным атрибутом эндотелиальной дисфункции является гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы [9, 33]. Установлено, что на мембране эндотелиоцитов расположена основная часть ангиотензинпревращающего фермента. Его повышенная активность является катализатором распада брадикинина с формированием его относительного дефицита. При отсутствии адекватной стимуляции брадикининовых  $\beta_2$ -рецепторов клеток эндотелия снижается синтез NO и повышается тонус ГМК сосудов. С другой стороны, участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II, который сам по себе является мощным вазоконстриктором посредством стимуляции рецепторов AT-II типа 1 и, кроме того, стимулирует высвобождение эндотелина-1, являющегося

одним из основных факторов регуляции сосудистого тонуса и в диагностическом плане значимым маркером дисфункции эндотелия.

Иммунная и нейрогуморальная системы тесно связаны между собой. Взаимодействие их осуществляется посредством различных типов нервных волокон, которые высвобождают нейромедиаторы (адреналин, норадреналин, серотонин и др.) и активируют специфические рецепторы клеток-мишеней. Тесное взаимодействие нейрогуморальной и иммунной систем обеспечивает присутствие рецепторов к норадреналину на иммунных клетках [41]. Симпатическая нервная система регулирует циркуляцию и пролиферацию лимфоцитов, а также выработку ими иммунокомпетентных клеток и других биологически активных веществ посредством взаимодействия норадреналина с рецепторами иммунных клеток.

У обследованной категории больных наблюдается гиперкатехоламинурия, которая проявляется 2-х кратным увеличением уровня адреналина и норадреналина мочи (таблица 3.22). Величины этих показателей в группе сравнения статистически достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в основной группе наблюдения.

Таблица 3.22 - Почечная экскреция катехоламинов у больных МС и у здоровых

Катехоламины мочи	Здоровые (n=30)	Группы больных	
		Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Адреналин мочи, мкг/сутки	10,1±1,7	22,8±1,6 <sup>1</sup>	17,3±1,4 <sup>12</sup>
Норадреналин мочи, мкг/сутки	28,9±1,0	41,0±1,1 <sup>1</sup>	37,3±1,5 <sup>12</sup>

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

При изучении сывороточных уровней вазодилататоров и вазоконстрикторов оказалось, что у больных МС сывороточные уровни ЭТ-1 (в 3 раза) и тромбоксана А2 (ТхА2) (в 3 раза) статистически достоверно превосходят аналогичные значения у здоровых (таблица 3.23). При этом, у представителей основной группы эти значения даже достоверно больше, чем у лиц с МС без генетических мутаций. Как известно, ЭТ-1 и ТхА2 являются маркерами с одной стороны, свидетельствующие о состоянии сосудистого эндотелия и его секреторной функции, а с другой, являются прогностическими указателями риска тромботических событий. Напротив, уровень оксида азота в 2,5 раза ниже, чем в группе контроля, причем более низкие значения в основной группе. Таким образом, у обследованной категории больных установлены лабораторные признаки, свидетельствующие о выраженном дисбалансе вазодилататоров/вазоконстрикторов, что является отображением грубых нарушений физиологического состояния секреторной функции артерий.

Таблица 3.23 - Концентрация вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, секретируемых эндотелием сосудистой стенки у больных МС и у здоровых

Вазоактивные вещества	Здоровые (n=30)	Группы больных	
		Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
ЭТ-1, пг/мл	3,5±0,02	9,1±0,02 <sup>1</sup>	7,0±0,03 <sup>12</sup>
ТхА2, нг/мл	8,8±0,19	21,1±1,06 <sup>1</sup>	18,2±1,15 <sup>12</sup>
NO, мкмоль/л	12,9±0,02	4,9±0,02 <sup>1</sup>	5,6±0,03 <sup>12</sup>

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

Гиперурикемия - повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин — нередкое явление в практике клинициста [164]. Бессимптомное (без клиники подагры) увеличение уровня мочевой кислоты имеют 5–8% в популяции, и только у 5–20% из них развивается подагра.

Сочетание подагры и МС сопровождается увеличением содержания циркулирующих эндотелиальных клеток, снижением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, увеличением толщины комплекса интима-медиа, нарастающими параллельно с выраженностью гиперурикемии [221].

По нашим данным, у больных МС установлена гиперурикемия, причем достоверно более выраженная концентрация мочевой кислоты ( $p < 0,05$ ) отмечена у представителей основной группы больных (таблица 3.24). Вместе с тем, при МС активирована не только или не столько продукция мочевой кислоты, но и ее элиминация. В этом контексте нами было установлено торможение выделения с мочой уратов. Таким образом, у больных МС нарушение пуринового обмена имеет два глобальных механизма – гиперпродукция мочевой кислоты и нарушение ее выведения с мочой, причем более тяжелые нарушения при этом присущи пациентам с генетически индуцированным вариантом МС.

Таблица 3.24 - Концентрация мочевой кислоты крови и ее клиренс у больных МС и у здоровых

Показатели пуринового обмена	Здоровые (n=30)	Группы больных	
		Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	402,7±1,40	579,0±1,50 <sup>1</sup>	571,4±1,30 <sup>12</sup>
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	5,5±1,21	4,5±1,28 <sup>1</sup>	7,2±1,17 <sup>12</sup>

Примечание. <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в основной группе и группе сравнения статистически достоверны.

Таким образом, у больных с генетически индуцированным вариантом МС развивается симптомокомплекс глобальных клинических и лабораторных нарушений, который характеризуется: прекардиальной стенокардитической или кардиалгической болью, суправентрикулярно-желудочковыми нарушениями сердечного ритма с превалированием аритмий высоких градаций, ожирением 2-3 степени, признаками ремоделирования левого предсердий и желудочка с диастолической дисфункцией преимущественно релаксационного типа, умеренной систоло-диастолической АГ ночного типа с признаками выраженного периферического сосудистого спазма, признаками активации симпатической вегетативной нервной системы и ангиотензин-альдостероновой системы, смешанной гипер- и дислипидемией IА, IВ, IС типов, признаками гиперинсулинизма, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и нарушенного пуринового обмена.

РАЗДЕЛ 4

**ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С  
ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ**

При анализе гендерных особенностей клинических проявлений МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом, продемонстрировало преобладание у мужчин таких симптомов, как: стенокардитическая боль, ощущения перебоев в работе сердца, тяжесть в правом подреберье и никтурия (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Половой диморфизм жалоб у больных МС

Жалобы	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж (n=29)
Головная боль/головокружение	7(10,0%)	12(17,1%) <sup>1</sup>	5(6,7%)	6(8,0%)
Одышка	8(11,4%)	14(20,0%) <sup>1</sup>	6(8,0%) <sup>3</sup>	15(20,0%) <sup>2</sup>
Сердцебиение	8(11,4%)	21(30,0%) <sup>1</sup>	10(13,3%)	12(16,0%) <sup>4</sup>
Прекардиальная боль:				
- стенокардитическая	7(10,0%)	1(1,4%) <sup>1</sup>	3(4,0%) <sup>3</sup>	2(2,7%)
- кардиалгическая	2(2,8%)	10(14,3%) <sup>1</sup>	1(1,3%)	10(13,3%) <sup>2</sup>
- при повышении АД	2(2,8%)	5(7,1%) <sup>1</sup>	1(1,3%)	2(2,7%) <sup>4</sup>
Тревога/страх	6(8,6%)	25(35,7%) <sup>1</sup>	7(9,3%)	13(17,3%) <sup>24</sup>
Ощущение перебоев в работе сердца	10(14,3%)	3(4,3%) <sup>1</sup>	9(12,0%)	3(4,0%) <sup>2</sup>
Нарушения сна	5(7,1%)	20(28,6%) <sup>1</sup>	7(9,3%)	12(16,0%) <sup>24</sup>
Ортостатические обмороки/головокружения	-	4(5,7%)	-	4(5,3%)

Продолжение таблицы 4.1

Стрии багровые/синюшные	7(10,0%)	20(28,6%) <sup>1</sup>	7(9,3%)	15(20,0%) <sup>24</sup>
Тяжесть в правом подреберье	9(12,6%)	6(8,6%) <sup>1</sup>	8(10,7%)	8(10,7%)
Жажда	3(4,3%)	3(4,3%)	3(4,0%)	3(4,0%)
Полиурия	2(2,8%)	2(2,8%)	1(1,3%)	1(1,3%)
Никтурия	6(8,6%)	2(2,8%) <sup>1</sup>	5(6,7%)	3(4,0%)
Отсутствие жалоб	6(8,6%)	1(1,4%) <sup>1</sup>	10(13,3%) <sup>3</sup>	3(4,0%) <sup>2</sup>

Примечания: в таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Напротив, у женщин достоверно чаще встречались такие симптомы, как: головная боль, одышка, сердцебиение, кардиалгический характер боли, появление боли в области сердца при гипертензивном кризе, нарушения сна, стрии ( $p < 0,05$ ).

У женщин достоверно чаще встречались неосложненные гипертензивные кризы, а также пароксизмы фибрилляции предсердий в момент гипертензивного криза ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.2). У мужчин, в отличие от женщин достоверно чаще наблюдались носовые кровотечения и желудочковые нарушения ритма во время осложненных гипертензивных кризов ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.2 - Половой диморфизм типов гипертензивных кризов у больных МС

Типы гипертензивных кризов	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж(n=29)
Неосложненный	7(10,0%)	11(15,7%) <sup>1</sup>	6(8,0%)	7(9,3%) <sup>3</sup>
Осложненный:				
- носовое кровотечение	12(17,1%)	3(4,3%) <sup>1</sup>	4(5,3%) <sup>2</sup>	5(6,7%)
- пароксизм фибрилляции предсердий	3(4,3%)	7(10,0%) <sup>1</sup>	5(6,7%)	5(6,7%)
- желудочковые нарушения ритма сердца	6(8,6%)	1(1,4%) <sup>1</sup>	2(2,7%) <sup>2</sup>	1(1,3%)

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Нарушения сердечного ритма носили также гендерные различия. Так, у женщин статистически достоверно чаще встречались суправентрикулярные нарушения ритма (экстрасистолическая аритмия и фибрилляция предсердий), напротив, у мужчин – желудочковая экстрасистолия или сочетание наджелудочковых нарушений ритма с желудочковыми и синусовая тахикардия (таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Половой диморфизм частоты нарушений ритма сердца у больных МС

Нарушения ритма сердца	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж (n=29)
Изолированная суправентрикулярная экстрасистолия	2(2,9%)	8(11,4%) <sup>1</sup>	3(4,0%)	6(8,0%) <sup>2</sup>
Изолированная желудочковая экстрасистолия	17(24,3%)	3(4,3%) <sup>1</sup>	10(13,3%) <sub>3</sub>	3(4,0%) <sup>2</sup>
Суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолия	30(42,9%)	6(8,6%) <sup>1</sup>	20(26,7%) <sub>3</sub>	10(13,3%) <sup>24</sup>
Пароксизмы ФП	6(8,6%)	12(17,1%) <sup>1</sup>	5(6,7%)	10(13,3%) <sup>2</sup>
Синусовая тахикардия	39(55,7%)	22(31,4%) <sup>1</sup>	30(40,0%) <sub>3</sub>	20(26,7%) <sup>2</sup>

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Происхождение последнего проявления, по всей вероятности, обусловлено как активностью симпатической вегетативной нервной системы, инициирующей или потенцирующей тахикардию [219]. Кроме того, нельзя исключить такой феномен, как гипоксию [22; 134; 200; 205], возникшую вследствие высокого стояния диафрагмы и рестриктивных нарушений

дыхания именно у лиц с ожирением. В этом случае, речь идет о компенсаторной тахикардии, направленной на компенсацию недостатка кислорода.

При более детальном анализе классов желудочковых нарушений ритма, оказалось, что если в женской категории превалируют класс 1 (достоверно) и 2 (тенденционно), то в мужской статистически достоверно встречался класс 3, 4А и 4В, наличие которых с одной стороны значительно увеличивает риск фатальных нарушений ритма [140], а, с другой, порождает необходимость проведения дополнительной антиаритмической терапии, направленной на снижение риска внезапной смерти (таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Половой диморфизм классов желудочковых нарушений ритма у больных МС

Классы желудочковых нарушений	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж (n=29)
1	12(17,1%)	17(24,3%) <sup>1</sup>	13(17,3%)	14(18,7%) <sup>3</sup>
2	9(12,9%)	10(14,3%)	12(16,0%) <sup>2</sup>	12(16,0%)
3	10(14,3%)	6(8,6%) <sup>1</sup>	4(5,3%) <sup>2</sup>	3(4,0%) <sup>3</sup>
4А	4(14,3%)	1(1,4%) <sup>1</sup>	-	-
4В	1(1,4%)	-	-	-

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

При этом, в группе сравнения классы 4А и В вообще отсутствовали, а частота класса 3 была достоверно ниже, чем в группе больных с генетическими мутациями.

В таблице 4.5 представлены основные эхокардиографические нарушения, выявленные у представителей разного пола в основной группе и группе сравнения. Как оказалось, у представителей мужского пола основной группы имела место тенденция более частого выявления атеросклероза аорты. Вместе с тем, у этих больных выявлено статистически достоверное увеличение частоты дилатации левого предсердия, причем по сравнению, как с мужчинами группы сравнения, так и женщинами основной группы. Кроме того, у мужчин основной группы наблюдения статистически чаще регистрировали гипертрофию МЖП и ЗСЛЖ, причем по сравнению как с женщинами этой же группы, так и мужчинами, и женщинами группы сравнения частота данных признаков у мужчин основной группы двукратно превосходила перечисленные категории. Также, именно у мужчин основной группы частота диастолической дисфункции равнялась 58,6%, тогда, как у женщин этой же группы 35,7%, а у представителей группы сравнения 38,7 и 29,3% соответственно. Из изложенного вытекает, что структурные изменения у мужчин с генетическими мутациями имеют более значительные изменения, характеризующиеся признаками ремоделирования миокарда (дилатация левого предсердия, гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ, диастолические нарушения). Относительно утолщения МЖП в литературе [138] присутствуют сведения о возможности утолщения миокарда в данной зоне за счет липоматоза, однако верификация гипертрофии и липидных нарушений в этой зоне возможна только при проведении магнитно-резонансного исследования сердца. В представленном контексте, липоматоз МЖП рассматривается в качестве одного из ранее неизвестного варианта, неклассического висцерального отложения/инфильтрации жира.

Таблица 4.5 - Половой диморфизм частоты структурных изменений сердца у больных МС

Структурные изменения	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж(n=29)
Атеросклероз аорты	5(7,1%)	3(4,3%)	1(1,3%) <sup>3</sup>	1(1,3%)
Дилатация левого предсердия	24(34,3%)	15(21,4%) <sup>1</sup>	19(25,3%) <sup>3</sup>	7(9,3%) <sup>24</sup>
Гипертрофия МЖП	10(14,3%)	4(5,7%) <sup>1</sup>	5(6,7%) <sup>3</sup>	5(6,7%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	33(47,1%)	15(21,4%) <sup>1</sup>	16(21,3%) <sup>3</sup>	17(22,7%)
Дилатация левого желудочка	3(4,3%)	1(1,4%)	1(1,3%)	-
Диастолическая дисфункция	41(58,6%)	25(35,7%) <sup>1</sup>	29(38,7%) <sup>3</sup>	22(29,3%) <sup>24</sup>

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

При анализе вариантов диастолической дисфункции у представителей двух групп, оказалось, что в основной группе среди мужчин релаксационный вариант был самым частым (50,0%) (таблица 4.6). Второе место занимал псевдонормальный тип (12,9%), третье место – рестриктивный (1,4%). У женщин этой же группы релаксационный тип был на 27,1%, а рестриктивный – на 5,8% (статистически достоверно) реже. У мужчин группы сравнения

релаксационный тип встречался на 19,3%, а псевдонормальный на 8,9% (статистически достоверно) реже, чем у представителей мужского пола основной группы. В контексте представленных данных, можно полагать, что частота диастолических нарушений связана с полом, поскольку наибольший процент диастолических нарушений получен именно у представителей мужского пола группы, в которой МС был ассоциирован с генетическими нарушениями.

Таблица 4.6 - Половой диморфизм вариантов диастолической дисфункции у больных МС

Варианты	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж(n=29)
Релаксационный	35(50,0%)	16(22,9%) <sup>1</sup>	23(30,7%) <sup>2</sup>	23(30,7%) <sup>3</sup>
Псевдонормальный	9(12,9%)	5(7,1%) <sup>1</sup>	3(4,0%) <sup>2</sup>	2(2,7%) <sup>3</sup>
Рестриктивный	1(1,4%)	-	-	-

Примечания: в таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Изучение суточного профиля АД у представителей разного пола показало, что среди мужчин основной группы почти не встречался тип Dipper (таблица 4.7). Тип Non-dipper зарегистрирован с частотой 25,7%, хотя у женщин в этой же группе аналогичная частота составила 32,9% (различия статистически достоверны), а у представителей мужского и женского пола группы сравнения 33,3 и 26,7% соответственно. Вместе с тем, у мужчин основной группы зафиксирован самый большой процент больных с Night-

peaker типом (27,1%), в то время, как у женщин этой же группы только 10,0%, а среди мужчин и женщин группы сравнения 9,3 и 6,7% (все различия статистически достоверны). Кроме того, если у мужчин основной группы основными типами variability АД были Night-peaker и Non-dipper, первый из которых представлен преимущественно ночной гипертензией, а второй недостаточным/неоптимальным снижением давления ночью, то у женщин этой же группы доминирующим был Non-dipper тип (32,9%) и только 10,0% Night-peaker. В группе сравнения частота Night-peaker типа была еще меньше: у мужчин 9,3%, у женщин – 6,7%. Таким образом, если у больных без генетического полиморфизма доминировал тип Non-dipper, то при наличии генетических мутаций – тип Night-peaker, характеризующийся неблагоприятным прогнозом, и высокой частотой ночных (предутренних) эпизодом геморрагического инсульта.

Таблица 4.7 - Половой диморфизм типов суточной variability АД у больных МС

Типы суточной variability АД	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж(n=29)
Dipper	1(1,4%)	2(2,9%)	5(6,7%) <sup>3</sup>	3(4,0%)
Non-dipper	18(25,7%)	23(32,9%) <sup>1</sup>	25(33,3%) <sup>3</sup>	20(26,7%) <sup>24</sup>
Over (hyper)-dipper	-	-	-	-
Night-peaker	19(27,1%)	7(10,0%) <sup>1</sup>	7(9,3%) <sup>3</sup>	5(6,7%) <sup>2</sup>

Примечания: в таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

В дополнение к детальному изучению профиля АД, была оценена величина ОПСС у представителей разного пола (таблица 4.8). Как оказалось, величина ОПСС у мужчин основной группы была наибольшей. Несколько ниже значения были у женщин этой же группы. Достоверные различия получены при сравнении ОПСС между представителями разного пола разных групп, включая и практически здоровых людей. Из представленного следует, что основным механизмом, лежащим в основе преимущественно диастолического характера АГ, является выраженный периферический сосудистый спазм, максимум которого присутствует у мужчин группы генетического полиморфизма и, несколько менее выраженный, у женщин этой же группы.

Таблица 4.8 - Половой диморфизм ОПСС у больных МС

ОПСС	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)		Здоровые (n=30)	
	М (n=43)	Ж (n=27)	М (n=46)	Ж (n=29)	М (n=20)	Ж (n=10)
ОПСС, дин · с · см <sup>-5</sup> / м <sup>2</sup>	1295,2± 2,17	1280,0± 2,95 <sup>1</sup>	1219,3± 2,13 <sup>2</sup>	1214,0± 2,46 <sup>3</sup>	910,2± 2,54 <sup>46</sup>	918,9± 2,70 <sup>57</sup>

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и здоровых женщин статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин группы сравнения и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и здоровых женщин статистически достоверны.

МС рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и атерогенеза за счет инсулинорезистентности, увеличения уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, снижения ХС ЛПВП и аполипопротеина В, а также вследствие абдоминального и висцерального ожирения, нарушений углеводного обмена и АГ [54]. В этом контексте, изучение липидного профиля представляется важным элементом МС. Продолжаются дискуссии относительно патогенетической роли гипертриглицеридемии, а также предпочтения назначения при МС статинов или фибратов [83]. Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 4.9, наиболее тяжелые нарушения липидных показателей имели место у больных основной группы, преимущественно мужского пола.

Таблица 4.9 - Половой диморфизм липидных нарушений у больных МС

Липиды крови	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)		Здоровые (n=30)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж(n=29)	м(n=20)	ж(n=10)
ОХ (ммоль/л)	6,8±0,02	6,3±0,01 <sup>1</sup>	5,5±0,02 <sup>3</sup>	5,8±0,03 <sup>24</sup>	4,7±0,02 <sup>5</sup>	4,5±0,02 <sup>678</sup>
ТГ (ммоль/л)	7,9±0,01	6,8±0,03 <sup>1</sup>	5,5±0,04 <sup>3</sup>	5,1±0,02 <sup>24</sup>	1,0±0,03 <sup>5</sup>	0,8±0,03 <sup>678</sup>

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и здоровых женщин статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин группы сравнения и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>8</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин группы сравнения и здоровых женщин статистически достоверны.

Именно у них на фоне тяжелой гиперхолестеринемии зафиксирована тяжелая гипертриглицеридемия, многократно превышающая не только значения в группе сравнения, но и особенно у здоровых мужчин. Из результатов исследования липидограммы следует, что именно мужчины с наличием генетических мутаций относятся к категории максимального риска не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и фатальных осложнений атеросклероза, тем более, что таковые существуют одновременно в связке с иными факторами, существенно ухудшающими прогноз (АГ, системное воспаление, гипергликемия, ожирение).

Гендерные особенности показателей углеводного обмена приведены в таблице 4.10, из которой следует, что у всех больных имеет место гиперинсулинемия, однако максимальная концентрация его в крови зафиксирована именно у мужчин основной группы.

Таблица 4.10 - Половой диморфизм нарушений углеводного обмена у больных МС

Показатели	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)		Здоровые (n=30)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж (n=29)	м (n=20)	ж (n=10)
Инсулин, мкЕд/мл	38,8±1,20	34,2±1,31 <sup>1</sup>	30,0±1,15 <sup>3</sup>	29,7±1,08 <sup>4</sup>	9,01±1,11 <sup>57</sup>	9,56±1,21 <sup>68</sup>
С-пептид, нг/мл	3,91±0,04	3,70±0,03 <sup>1</sup>	3,31±0,05 <sup>3</sup>	3,29±0,07 <sup>24</sup>	1,20±0,01 <sup>57</sup>	1,12±0,03 <sup>68</sup>
Глюкоза, ммоль/л	6,94±0,04	6,82±0,03 <sup>1</sup>	6,48±0,02 <sup>3</sup>	6,49±0,02 <sup>4</sup>	5,13±0,03 <sup>57</sup>	5,10±0,02 <sup>68</sup>
НвА1С, %	6,92±0,06	6,89±0,04	6,80±0,03 <sup>3</sup>	6,74±0,01 <sup>24</sup>	4,22±0,15 <sup>57</sup>	4,24±0,10 <sup>68</sup>
Индекс НОМА	3,52±0,09	3,48±0,13 <sup>1</sup>	3,19±0,04 <sup>3</sup>	3,17±0,02 <sup>4</sup>	1,25±0,08 <sup>57</sup>	1,23±0,06 <sup>68</sup>

Примечания: в таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у

женщин основной группы и здоровых женщин статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин группы сравнения и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>8</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин группы сравнения и здоровых женщин статистически достоверны.

Аналогичная тенденция изменения является характерной и для уровня С пептида и тощаковой гликемии и индекса НОМА. Изменения биохимических параметров у женщин этой же группы характеризуются близкими и однонаправленными с мужчинами изменениями, хотя степень их выраженности и достоверно меньше по сравнению с мужской.

Изучение адреналовых показателей является важным моментом, поскольку концентрация адреналина и норадреналина определяет, как величину АД, так и контринсулярные механизмы, оказывающее влияние на уровень гликемии. По нашим данным, гиперкатехолюрия с максимальной концентрацией была выявлена у мужчин основной группы и несколько ниже у женщин этой же группы (таблица 4.11).

Таблица 4.11 - Половой диморфизм катехолюрии у больных МС

Катехоламины мочи	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)		Здоровые (n=30)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж (n=29)	м (n=20)	ж (n=10)
Адреналин мочи, мкг/сутки	24,8±0,8	22,1±0,9 <sup>1</sup>	18,9±1,6 <sup>3</sup>	17,0±0,9 <sup>24</sup>	11,2±1,3 <sup>5</sup>	9,8±1,2 <sup>678</sup>
Норадреналин мочи, мкг/сутки	41,9±0,3	40,5±0,6	38,8±1,1 <sup>3</sup>	37,0±1,4 <sup>4</sup>	29,5±1,9 <sup>5</sup>	27,9±1,5 <sup>678</sup>

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и здоровых женщин статистически достоверны; <sup>7</sup> –

различия между аналогичными показателями у мужчин группы сравнения и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>8</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин группы сравнения и здоровых женщин статистически достоверны.

В группе сравнения у мужчин и женщин концентрация адреналина была достоверно ниже при сохранении максимального значения у мужчин. Уровень же норадреналина в моче основной группы только тенденционно отличался от аналогичных значений группы сравнения, хотя практически двукратно превосходил нормативные значения в группе здоровых.

Наиболее тяжелые изменения функции сосудистого эндотелия установлены в основной группе наблюдения, у мужчин (таблица 4.12).

Таблица 4.12 - Половой диморфизм маркеров эндотелиальной дисфункции у больных МС

Вазоактивные вещества	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)		Здоровые (n=30)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж(n=29)	м(n=20)	ж (n=10)
ЭТ-1, пг/мл	9,8±0,01	8,9±0,03 <sup>1</sup>	7,5±0,02 <sup>3</sup>	6,9±0,04 <sup>24</sup>	3,6±0,05 <sup>57</sup>	3,5±0,04 <sup>68</sup>
ТхА2, нг/мл	21,8±1,15	20,6±1,13	18,5±1,10 <sup>3</sup>	18,0±1,41 <sup>4</sup>	8,9±0,08 <sup>57</sup>	8,7±0,09 <sup>68</sup>
NO, мкмоль/л	5,2±0,03	4,4±0,01 <sup>1</sup>	5,9±0,04 <sup>3</sup>	5,4±0,02 <sup>2</sup>	13,1±0,01 <sup>57</sup>	12,0±0,05 <sup>68</sup>

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и здоровых женщин статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин группы сравнения и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>8</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин группы сравнения и здоровых женщин статистически достоверны.

Так, у них уровень ЭТ-1 в 2,7 раза, а ТхА2 – в 3 раза превосходит референтные значения. При этом отмечается максимальный дефицит оксида азота как по сравнению с группой сравнения, так и здоровыми людьми. Таким образом, генетические вариации оказывают крайне неблагоприятное воздействие на функцию сосудистого эндотелия, способствуя и ускоряя не только процессы сосудистого ремоделирования и атеросклероз, но и способствуя прогрессированию АГ.

Помимо очевидной связи МС и инсулинорезистентности с подагрой, в последнее десятилетие изучается связь гиперурикемии с отдельными компонентами МС, в первую очередь с АГ. Так, по данным ряда исследований, АГ выявлена у 20-50% пациентов с подагрой, и на оборот, у 20-40% больных АГ имеется подагрический артрит. Накоплены данные о связи этих синдромов, однако если ранее АГ у пациентов с подагрическим артритом рассматривалась преимущественно в контексте подагрической патологии почек, то в последнее время многочисленные лабораторные и клинические данные свидетельствуют о том, что гиперурикемия, даже при отсутствии подагры, может вызывать повышение АД, инициировать эндотелиальную дисфункцию и ускорять прогрессирование атеросклероза.

Результаты исследования показали, что у мужчин уровень мочевой кислоты был статистически достоверно выше, чем у женщин, а величина клиренса мочевой кислоты, напротив – ниже ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.13). Наивысшая концентрация мочевой кислоты зафиксирована среди мужчин основной группы при наименьшем ее клиренсе. Напротив, у мужчин группы сравнения на фоне достоверно более низкой концентрации мочевой кислоты отмечен достоверно более высокий уратный клиренс. Таким образом, у всех больных МС формируется гиперурикемия на фоне снижения ее элиминации, причем у мужчин эти значения ожидаемо имели худшие значения, в особенности в группе с генетическим полиморфизмом.

Таблица 4.13 - Половой диморфизм концентрации мочевой кислоты крови и ее клиренса у больных МС и у здоровых

Концентрация	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)		Здоровые (n=30)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж(n=29)	м(n=20)	ж (n=10)
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	588,6±1,39 <sup>5</sup>	570,2±1,66 <sup>1</sup>	575,1±1,15 <sup>3</sup>	568,5±1,12 <sup>2</sup>	408,3±1,33 <sup>5</sup>	400,1±1,29 <sup>678</sup>
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	4,4±0,15 <sup>5</sup>	5,0±0,19 <sup>1</sup>	7,0±0,18 <sup>3</sup>	7,6±0,34 <sup>4</sup>	5,3±0,28	5,0±0,11 <sup>678</sup>

Примечания:

В таблице приведен процент по отношению к количеству больных в каждой из групп;

Аббревиатура: м – мужчины; ж – женщины;

<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин группы сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и группы сравнения статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин основной группы и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин основной группы и здоровых женщин статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями у мужчин группы сравнения и здоровых мужчин статистически достоверны; <sup>8</sup> – различия между аналогичными показателями у женщин группы сравнения и здоровых женщин статистически достоверны.

Гиперурикемия в большинстве публикаций считается «побочным продуктом» почечной недостаточности, инсулинорезистентности и ожирения. В последние годы произошло переосмысление ее роли среди первичных (эссенциальных) факторов риска кардиоваскулярной патологии. В частности, было показано, что присутствие гиперурикемии значительно увеличивает риск кардиоваскулярных заболеваний, причем у лиц с МС и подагрой величина риска была еще большей, чем у больных с изолированным МС [164].

Общеизвестна взаимосвязь подагры и инфаркта миокарда. Среди крупных исследований — тайваньское популяционное исследование, которое продемонстрировало связь подагры и инфаркта миокарда, диагностированного на основании данных ЭКГ, и выявило пропорциональное увеличение частоты случаев инфаркта миокарда при наличии тофусов. Показано, что подагрический артрит, сопровождающийся повышением уровня мочевой кислоты у больных МС, увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии.

Нарушение физиологической регуляции уратного обмена при МС очевидно, характеризуется отсутствием физиологического «сброса» мочевой кислоты при увеличении ее синтеза. Напротив, рост образования уратов сопровождался снижением элиминации, что по принципу порочного круга, приводило к еще большему увеличению ее в крови. По всей вероятности, именно такой принцип лежит в основе возникновения подагрического артрита. Вместе с тем, не стоит недооценивать и роль медикаментов, используемых в лечении МС, например, диуретиков или  $\beta$ -адреноблокаторов, которые способствуют увеличению уровня мочевой кислоты в крови.

Таким образом, гендерные отличия при генетически индуцированным МС характеризуются преобладанием в клинической картине ангинозной боли, перебоев в работе сердца, осложненных гипертензивных кризов с носовыми кровотечениями, желудочковых или смешанных нарушений сердечного ритма, в т.ч. и высоких градаций, синусовой тахикардии, дилатации левого предсердия, гипертрофических процессов левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка, систоло-диастолической гипертензии преимущественно ночного типа, признаков выраженного периферического сосудистого спазма, гипертриглицеридемии, признаков инсулинорезистентности, гиперсимпатикотонии, эндотелиальной дисфункции, гиперурикемии.

## РАЗДЕЛ 5

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ  
ГОДИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА,  
АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ**

Проведенная оценка жалоб больных, выполненная на этапе до лечения и через год, показала, что регресс жалоб в группе сравнения происходил интенсивно (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Динамика жалоб больных МС на фоне разных режимов лечения

Жалобы	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32	
Головная боль/головокружение	I	10(28,6%)	9(25,7%)	11(14,7%) <sup>23</sup>
	II	7(25,9%)	4(12,5%) <sup>14</sup>	2(2,7%) <sup>234</sup>
Одышка	I	12(34,3%)	10(28,6%) <sup>1</sup>	21(28,0%) <sup>2</sup>
	II	11(40,7%) <sup>4</sup>	8(25,0%) <sup>1</sup>	13(17,8%) <sup>234</sup>
Сердцебиение	I	14(54,3%)	15(28,6%)	22(29,3%) <sup>2</sup>
	II	10(37,0%) <sup>4</sup>	7(21,9%) <sup>14</sup>	14(19,1%) <sup>24</sup>
Боль стенокардитическая	I	5(14,3%)	3(8,6%)	5(6,7%) <sup>2</sup>
	II	3(11,1%) <sup>4</sup>	2(6,3%) <sup>14</sup>	1(1,4%) <sup>234</sup>
Боль кардиалгическая	I	7(20,0%)	5(14,3%) <sup>1</sup>	11(14,7%) <sup>2</sup>
	II	5(18,5%) <sup>4</sup>	4(12,5%) <sup>1</sup>	5(6,8%) <sup>234</sup>
Боль при повышении АД	I	3(8,6%)	4(11,4%)	3(4,0%)
	II	2(7,4%)	-	-
Тревога/страх	I	15(42,9%)	16(45,7%)	20(26,7%) <sup>23</sup>
	II	11(40,7%)	10(31,3%) <sup>14</sup>	5(6,8%) <sup>234</sup>
Ощущение перебоев в работе сердца	I	6(17,1%)	7(20,0%)	12(16,0%) <sup>23</sup>
	II	5(18,5%)	4(12,5%) <sup>14</sup>	4(5,4%) <sup>234</sup>
Нарушения сна	I	12(34,3%)	13(37,1%)	19(25,3%) <sup>3</sup>
	II	10(37,0%) <sup>4</sup>	8(25,0%) <sup>14</sup>	10(13,7%) <sup>34</sup>
Стрии багровые/синюшные	I	13(37,1%)	14(40,0%)	22(29,3%) <sup>23</sup>
	II	10(37,0%)	9(28,1%) <sup>4</sup>	17(22,6%) <sup>234</sup>
Тяжесть в правом подреберье	I	12(34,3%)	13(37,1%)	16(21,3%) <sup>23</sup>
	II	9(33,3%)	9(28,1%) <sup>4</sup>	12(16,4%) <sup>234</sup>

Продолжение таблицы 5.1

Жажда	I	3(8,6%)	3(8,6%)	6(6,8%) <sup>2</sup>
	II	2(7,4%)	-	2(2,7%) <sup>24</sup>
Никтурия	I	4(11,4%)	4(11,4%)	8(10,7%) <sup>3</sup>
	II	3(11,1%)	1(3,1%) <sup>14</sup>	4(5,5%) <sup>234</sup>
Отсутствие жалоб	I	3(8,6%)	4(11,4%)	13(17,3%) <sup>23</sup>
	II	6(22,2%) <sup>4</sup>	3(9,4%) <sup>14</sup>	10(13,7%) <sup>234</sup>

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II;

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны.

В подгруппе 1 основной группы не наблюдали достоверных изменений головной боли/головокружения, стенокардитической и кардиалгической боли, прекардиальной боли на фоне повышения АД, тревоги, ощущений перебоев работе сердца, стрий. Кроме того, в подгруппе 1 отсутствовала динамика и других жалоб, таких как тяжесть в правом подреберье, жажда, никтурия. В этой же подгруппе достоверно увеличилась частота отсутствия жалоб с 8,6 до 22,2%. В подгруппе 2 основной группы наблюдения отмечен достоверный регресс таких жалоб, как головная боль/головокружение, одышки, сердцебиения, стенокардитической боли, тревоги, ощущений перебоев в работе сердца, нарушений сна, стрий, тяжести в правом подреберье, жажды, никтурии. При этом частота полного отсутствия жалоб, в отличие от подгруппы 1, достоверно снизилась с 11,4 до 9,4%. Такая динамика объясняется как более эффективным регрессом гипертензивного синдрома, так и сосудистого, периферического вазоспастического. Как известно, основным эффектом ГГТ является ускоренное формирование длительной

адаптации к гипоксии, а чередующиеся эпизоды гипероксии и гипоксии приводят к активации синтеза оксида азота [214], который и опосредует как понижение АД, так и уменьшение периферического сосудистого спазма [34; 37; 38; 52]. К тому же, воздействие такого лечения на почечный кровоток проявляется в виде уменьшения феномена гиперфльтрации, который всегда присутствует у больных СД и МС за счет дилатации выносящей артериолы нефрона, так и за счет уменьшения активности симпатической активности вегетативной нервной системы, что в свою очередь проявляется, вначале приростом ЧСС, а затем длительным периодом нормосистолии. Уменьшение симпатической активности способствует уменьшению спазма как выносящей, так и приносящей артериолы клубочка [115]. Отсюда и снижение частоты такой жалобы как никтурия.

Динамика типов гипертензивных кризов на фоне лечения представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Динамика типов гипертензивных кризов у больных МС на фоне разных режимов лечения

Типы гипертензивных кризов	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32	
Неосложненный криз	I	9(25,7%)	9(25,7%)	13(17,3%) <sup>23</sup>
	II	6(22,2%)	-	10(13,6%) <sup>24</sup>
Криз, осложненный носовым кровотечением	I	7(20,0%)	8(22,9%)	9(12,0%)
	II	5(18,5%)	2(6,3%) <sup>14</sup>	3(4,1%) <sup>24</sup>
Криз, осложненный пароксизмом ФП	I	5(14,3%)	5(14,3%)	10(13,3%) <sup>23</sup>
	II	3(11,1%) <sup>4</sup>	3(9,4%) <sup>4</sup>	2(2,7%) <sup>234</sup>
Криз, осложненный желудочковыми нарушениями ритма	I	3(8,6%)	4(11,4%)	3(4,0%) <sup>3</sup>
	II	6(22,2%) <sup>4</sup>	3(9,4%) <sup>14</sup>	3(4,0%) <sup>2</sup>

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;
2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.
3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны.

Во 2-ой подгруппе основной группы наблюдения на фоне лечения неосложненные кризы не регистрировались, достоверно снизилась частота осложненных кризов с носовыми кровотечениями и пароксизмами фибрилляции предсердий и желудочковыми аритмиями. Таким образом, более интенсивная гипотензивная реакция, достигнутая сочетанным приемом медикаментозных препаратов и ГГТ, позволила добиться прекращения неосложненных кризов и существенного снижения кризов, сопровождающихся нарушениями сердечного ритма, в том числе и жизнеопасных. В подгруппе 1 основной группы динамики частоты неосложненных кризов и осложненных носовыми кровотечениями не отмечено. Имелась тенденция снижения частоты кризов с фибрилляцией предсердий. Осложненных гипертензивных кризов с желудочковыми нарушениями ритма стало даже больше.

В таблице 5.3 представлены результаты динамики нарушений ритма. В подгруппе 2 основной группы наблюдения отмечается достоверный регресс изолированной суправентрикулярной экстрасистолии с 14,3 до 6,3%, изолированной желудочковой экстрасистолии с 31,4 до 21,8%, смешанной экстрасистолии с 51,4 до 34,4%, фибрилляции предсердий с 25,7 до 15,6%, синусовой тахикардии с 85,7 до 46,9%. В подгруппе 1 динамики многих показателей не отмечено. К ним относятся: изолированная суправентрикулярная и изолированная желудочковая экстрасистолия, смешанная предсердно-желудочковая экстрасистолия, пароксизмы мерцательной аритмии. По нашему мнению, ГГТ как компонент комплексной терапии с течением времени и продолжающихся поддерживающих ежеквартальных режимов лечения позволила вначале достичь, а затем

продолжительное время сохранять толерантность к гипоксии, центральную и периферическую артериальную/артериолярную вазодилатацию (за счет уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции и восстановления синтеза оксида азота). Такой подход, по нашему мнению, позволил снизить как пред-, так и постнагрузку на миокард, увеличил коронарный и периферической кровотоки, снизил возбудимость мышечной ткани, что наряду с базисными медикаментозными противоаритмическими средствами ( $\beta$ -адреноблокаторы и амиодарон) и позволили снизить частоту как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений ритма.

Таблица 5.3 - Динамика нарушений ритма сердца у больных МС на фоне разных режимов лечения

Нарушения ритма сердца	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32	
Изолированная суправентрикулярная экстрасистолия	I	5(14,3%)	5(14,3%)	9(12,0%)
	II	4(14,8%)	2(6,3%) <sup>14</sup>	4(5,5%) <sup>24</sup>
Изолированная желудочковая экстрасистолия	I	11(31,4%)	11(31,4%)	13(17,3%) <sup>23</sup>
	II	9(33,3%)	7(21,8%) <sup>14</sup>	6(8,2%) <sup>234</sup>
Суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолия	I	18(51,4%)	18(51,4%)	30(40,0%) <sup>23</sup>
	II	13(48,1%) <sup>4</sup>	11(34,4%) <sup>14</sup>	10(13,7%) <sup>234</sup>
Пароксизмы ФП	I	9(25,7%)	9(25,7%)	15(20,0%) <sup>23</sup>
	II	7(25,9%)	5(15,6%) <sup>14</sup>	10(13,7%) <sup>234</sup>
Синусовая тахикардия	I	30(85,7%)	31(85,7%)	50(66,7%) <sup>23</sup>
	II	24(88,8%) <sup>4</sup>	15(46,9%) <sup>14</sup>	36(49,3%) <sup>234</sup>

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой

подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны.

Вместе с тем, комбинированное лечение, по нашему мнению, позволило преимущественно воздействовать на 1-3 классы желудочковых нарушений ритма, что продемонстрировано достоверным снижением частоты 1-го класса с 42,9 до 15,6%, 2-го класса с 25,7 до 18,7%, 3-го класса с 22,9 до 18,7% (таблица 5.4). При этом в подгруппе 1 достоверное снижение частоты установлено только для 1-го класса нарушений ритма, в то время как для классов 2-4В отмечен только рост частоты данных показателей.

Таблица 5.4 - Динамика классов желудочковых нарушений ритма у больных МС на фоне разных режимов лечения

Классы желудочковых нарушений	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32	
1	I	14(40,0%)	15(42,9%)	27(36,0%) <sup>23</sup>
	II	6(22,2%) <sup>4</sup>	5(15,6%) <sup>14</sup>	4(5,6%) <sup>234</sup>
2	I	10(28,6%)	9(25,7%)	24(32,0%) <sup>23</sup>
	II	8(29,6%)	6(18,7%) <sup>14</sup>	13(17,8%) <sup>24</sup>
3	I	8(22,9%)	8(22,9%)	7(9,3%) <sup>2</sup>
	II	8(29,6%) <sup>4</sup>	6(18,7%) <sup>14</sup>	4(5,4%) <sup>234</sup>
4А	I	2(5,7%)	3(8,6%)	-
	II	6(22,2%) <sup>4</sup>	3(9,4%) <sup>1</sup>	1(1,4%) <sup>23</sup>
4В	I	1(2,9%)	-	-
	II	4(14,8%) <sup>4</sup>	-	-

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны.

По данным ЭхоКГ в подгруппе 2 основной группы отмечен регресс частоты ремоделированного левого предсердия с 57,1 до 43,8% (таблица 5.5).

Таблица 5.5 - Динамика структурных изменений сердца у больных МС на фоне разных режимов лечения

Структурные изменения сердца	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32	
Дилатация левого предсердия	I	19(54,3%)	20(57,1%)	26(36,7%) <sup>23</sup>
	II	20(74,1%) <sup>4</sup>	14(43,8%) <sup>14</sup>	16(21,9%) <sup>234</sup>
Гипертрофия МЖП	I	7(20,0%)	7(20,0%)	10(13,3%) <sup>23</sup>
	II	9(33,3%) <sup>4</sup>	7(21,9%) <sup>1</sup>	9(12,3%) <sup>23</sup>
Гипертрофия ЗСЛЖ	I	24(68,6%)	24(68,6%)	33(44,0%) <sup>23</sup>
	II	26(96,3%) <sup>4</sup>	24(75,0%) <sup>14</sup>	31(42,5%) <sup>23</sup>
Диастолическая дисфункция	I	33(94,3%)	33(94,3%)	51(68,0%) <sup>23</sup>
	II	27(100%) <sup>4</sup>	32(100%) <sup>4</sup>	50(68,5%) <sup>23</sup>

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны.

Частота гипертрофии МЖП оставалась без изменения, а гипертрофии ЗСЛЖ, напротив, увеличилась с 68,6 до 75,0%. Также выросла частота с диастолической дисфункции с 94,3 до 100%. Представленные результаты являются отражением продолжающихся процессов морфологической

перестройки ткани сердца, что с одной стороны реализуется в гипертрофические процессы, а с другой - в жесткостные. В подгруппе 1 основной группы динамика морфологических изменений выглядела несколько иначе. Так, у представителей данной подгруппы наблюдался достоверный рост частоты дилатации левого предсердия, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, а также, как и в подгруппе 1 – диастолических нарушений с 94,3 до 100%. В группе сравнения, в отличие от подгрупп основной группы, отмечен достоверный регресс левосторонней атриодилатации, гипертрофии МЖП, но не ЗСЛЖ и отсутствие динамики частоты диастолических нарушений.

Анализ изменений типов диастолической дисфункции показал, что в группе сравнения наблюдался статистически достоверный регресс частоты релаксационного типа с 90,2 до 65,8% и псевдонормального варианта с 9,8 до 4,1% при отсутствии рестриктивного варианта (таблица 5.6). В подгруппе 1 основной группы частота релаксационного варианта достоверно увеличилась по сравнению с исходным значением с 71,4 до 44,7%. Также выросла и частота псевдонормального варианта с 25,9 до 40,7% и через год появился рестриктивный вариант (3,7%), что свидетельствует о продолжающихся и прогрессирующих процессах конформации (видоизменения) миокардиальной структуры. В подгруппе 2 основной группы частота релаксационного типа достоверно выросла с 74,3 до 93,7%, а псевдонормального, напротив, снизилась с 21,9 до 9,4%. Таким образом, в подгруппе с ГГТ преобладающим является релаксационный тип, частота которого выросла за счет реклассификации части больных из рестриктивного варианта, что во многом является позитивным, как с позиции формирования механизмов сердечной недостаточности, так и аритмогенеза. Вместе с тем, нарушение релаксации левого желудочка является одним из наиболее частых нарушений функции диастолы и свидетельствует, прежде всего, о морфологических нарушениях структуры и функции мышечной ткани с усилением ее жесткости и ухудшением растяжимости, податливости и эластичности. Псевдонормальный и рестриктивный типы – этапы последующего ремоделирования, следствием

которых является формирования клинически значимой сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений ритма.

Таблица 5.6 - Динамика вариантов диастолической дисфункции у больных МС на фоне разных режимов лечения

Варианты	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32	
Релаксационный	I	25(71,4%)	26(74,3%)	46(90,2%) <sup>23</sup>
	II	21(77,7%) <sup>4</sup>	30(93,7%) <sup>14</sup>	48(65,8%) <sup>234</sup>
Псевдонормальный	I	7(25,9%)	7(21,9%)	5(9,8%) <sup>23</sup>
	II	11(40,7%) <sup>4</sup>	3(9,4%) <sup>14</sup>	3(4,1%) <sup>24</sup>
Рестриктивный	I	-	1(2,9%)	-
	II	1(3,7%)	1(3,1%)	-

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны.

Анализ типов суточной вариабельности АД в процессе динамического наблюдения показал, что в подгруппах 1 и 2 основной группы пациенты из типов Dipper переклассифицировались в другие варианты, что указывает на то, что в подгруппе больных с генетическим вариантом МС не зарегистрированы пациенты с физиологическим типом суточной вариабельности давления (таблица 5.7). Если в подгруппе 2 частота Non-dipper достоверно выросла с 60,0 до 78,1%, а Night-peaker, напротив, достоверно снизилась с 37,1 до 15,6% и появился тип Over (hyper)-dipper (6,3%), то у представителей 1-ой подгруппы, напротив, наблюдалось

отсутствие динамики частоты Non-dipper типа при достоверном увеличении Night-peaker типа с 37,1 до 40,7%. Эти данные являются проявлением прогрессирования АГ, причем наиболее неблагоприятных вариантов гипертензии ночного типа в 1-ой подгруппе и, напротив, регрессированию частоты наиболее неблагоприятных вариантов АГ в подгруппе 2 основной группы.

Таблица 5.7 - Динамика типов суточной variability АД у больных МС на фоне разных режимов лечения

Типы суточной variability АД	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32	
Dipper	I	2(5,7%)	1(2,9%)	8(10,7%) <sup>2</sup>
	II	-	-	13(17,8%) <sup>4</sup>
Non-dipper	I	20(57,1%)	21(60,0%)	55(73,3%) <sup>23</sup>
	II	16(59,3%) <sup>4</sup>	25(78,1%) <sup>14</sup>	59(80,8%) <sup>234</sup>
Over (hyper)-dipper	I	-	-	-
	II	-	2(6,3%)	2(2,7%)
Night-peaker	I	13(37,1%)	13(37,1%)	12(16,0%) <sup>2</sup>
	II	11(40,7%)	5(15,6%) <sup>14</sup>	6(8,2%) <sup>24</sup>

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны.

Эти данные указывают на оптимизацию АГ в группе с ГГТ в отличие от группы без ГГТ. При этом общая тенденция изменений в подгруппе 2 приближается к конфигурации в группе сравнения, т.е. к группе с менее агрессивным течением гипертензивного синдрома и более физиологическими колебаниями давления.

Известно, что АГ при МС характеризуется более выраженными, более тяжелыми нарушениями суточного профиля АД за счет недостаточного снижения как систолического, так и диастолического давления ночью (в большей степени все же диастолического), более высокими показателями нагрузки давлением в ночные часы и повышенной вариабельностью АД по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений [59; 70; 74; 88]. «Среднестатистический» больной МС относится к категории «нон-диппер» (суточный индекс = 0–10 %), а больной с неосложненной АГ — к категории «диппер» (суточный индекс = 10–20 %) [89; 98; 106]. В многочисленных исследованиях было установлено, что нарушенный биоритм в виде недостаточного/неоптимального ночного снижения ассоциируется с увеличением массы миокарда и ремоделированием сердца, нарушением диастолической функции левого желудочка [77; 79; 87; 90], структурными изменениями резистивных сосудов, большей частотой атеросклеротического поражения сонных артерий и выраженностью микроальбуминурии - наиболее раннего маркера поражения почек [107; 109; 131; 155]. У «нон-дипперов» частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений выше, чем у «дипперов» с физиологическим колебанием давления.

У больных МС были выявлены более выраженные изменения суточного профиля АД, свидетельствующие о более тяжелом, неблагоприятном течении АГ [45]. Это подтверждено положительной корреляцией между инсулинорезистентностью и более высокими показателями дневного и ночного АД, индекса времени дневного и ночного АД по данным суточного мониторирования АД [15].

При АГ повышается ригидность и жесткость, снижается эластичность стенки крупных артерий как следствие повышения систолического давления и пульсового, которые ускоряют и интенсифицируют повреждение артерий. Ригидность сосудистой стенки повышается в результате быстрой пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, эластических волокон и накопления межклеточного матрикса. Это приводит к увеличению толщины слоя интима-медия и уменьшению просвета сосуда, к сосудистому ремоделированию. В процессе ремоделирования принимает участие и комплекс нейрогуморальных факторов (рениновая, ангиотензиновая, альдостероновая, симпатическая, сосудистый эндотелий). Таким образом, ремоделирование сосудов - это адаптивный процесс. Однако при дальнейшем течении АГ оно приобретает патологический характер. В процесс ремоделирования вовлекается микроциркуляторное русло, что приводит к повышению ОПСС [124]. При МС процесс ремоделирования сосудистой стенки, помимо гемодинамических и нейрогуморальных факторов, усугубляется гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Одной из значимых характеристик сосудов эластического типа является жесткость. Жесткость артерий - это интегральный показатель, определяющий сердечно-сосудистые риски. Известно, что увеличение жесткости артерий прямо коррелирует с возрастом, повышением АД, уровнем инсулина и глюкозы в плазме крови, повышением уровня ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП.

Повышение жесткости артерий, приводя к росту систолического и пульсового давления и увеличению ОПСС. Гемодинамическая нагрузка в сочетании со специфическим влиянием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на кардиомиоциты приводят к ГЛЖ [80; 118], которая представляет собой одно из важных проявлений АГ и является результатом адаптации сердца к увеличению постнагрузки. Имеющая в начале болезни компенсаторный характер, в дальнейшем она приобретает патологическое значение и становится независимым фактором риска ИБС, сердечной недостаточности и внезапной смерти. В частности, утолщение

стенки левого желудочка на 1 мм увеличивает риск смертельных осложнений в 7 раз [130; 183; 195]. В настоящее время установлено, что развитие ГЛЖ у больных АГ – результат воздействия различных факторов, среди которых выделяют фоновые (возраст, масса тела, генетическая предрасположенность), гемодинамические (уровень АД, объем циркулирующей крови, сосудистое сопротивление) и не гемодинамические.

В ряде исследований было показано также, что АГ при МС сопровождается более выраженной ГЛЖ, нежели АГ, протекающая на фоне нормального инсулинового обмена [32].

МС характеризуется признаками концентрической ГЛЖ, т. е. увеличением индекса массы миокарда и относительной толщины стенок левого желудочка, которая является неблагоприятным видом ремоделирования. Выявлена корреляционная связь ММЛЖ с АД и уровнем инсулина. Изменения миокарда при МС образно характеризуются как «концентрическая гипертрофия с увеличением массы левого желудочка, нормальным минутным выбросом и увеличением ОПСС» [32].

Представленные данные, подтверждаются и результатами наших исследований (таблица 5.8). Вместе с тем, на фоне лечения отмечена довольно разнонаправленная динамика ОПСС. Так, если в 1-ой подгруппе основной группы величина ОПСС имела тенденцию к росту, то во 2-ой группе – напротив, к достоверному снижению. И хотя величина показателя на финальном этапе исследования так и не достигла ни соответствующей величины у здоровых, ни у больных без генетического варианта МС, тем не менее регресс в подгруппе 2 был статистически достоверно активный, а разница через год с подгруппой 1 составила 102,8, что указывает на способность ГГТ воздействовать через механизм активации оксида азота как на системную (проявляется в виде более активного понижения как систолического так и диастолического АД), так и локальную периферическую артериальную систему (проявляется в виде периферической артерио- и артериолодилатации).

Таблица 5.8 - Динамика ОПСС у больных МС на фоне разных режимов лечения и у здоровых

ОПСС	Этапы обследов ания	Подгруппы основной группы		Группа сравнения  nI=75 nII=73	Здоровые nI=30
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32		
	I		1295,2±2,17 <sup>5</sup>	1280,0±2,95 <sup>5</sup>	1214,9±2,02 <sup>235</sup>
II		1305,4±3,45 <sup>45</sup>	1202,6±2,58 <sup>145</sup>	1172,9±3,54 <sup>2345</sup>	

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Динамика липидных и основных углеводных параметров изображена в таблице 5.9, из которой следует, что в подгруппах основной группы по сравнению с группой сравнения изменения сывороточного уровня ОХ происходило не активно, о чем и свидетельствуют финальные результаты, указывающие на не достижение концентрации холестерина соответствующим величинам у здоровых. Вместе с тем, регресс ОХ имел место в подгруппе 2, где разница между этапами была статистически достоверной и составила 1,3 ммоль/л.

Таблица 5.9 - Динамика показателей липидного и углеводного обмена у больных МС на фоне разных режимов лечения и у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73	Здоровые nI=30
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32		
ОХ (ммоль/л)	I	6,6±0,03 <sup>5</sup>	6,7±0,07 <sup>5</sup>	5,7±0,01	4,6±0,02
	II	6,1±0,05 <sup>5</sup>	5,4±0,02 <sup>145</sup>	5,0±0,03 <sup>2345</sup>	
ТГ (ммоль/л)	I	7,0±0,04 <sup>5</sup>	7,2±0,03 <sup>5</sup>	5,2±0,01 <sup>5</sup>	0,9±0,03
	II	6,1±0,02 <sup>45</sup>	5,7±0,04 <sup>145</sup>	4,6±0,05 <sup>2345</sup>	
Инсулин, мкЕд/мл	I	35,1±1,17 <sup>5</sup>	35,3±1,10 <sup>5</sup>	30,4±1,30 <sup>5</sup>	9,35±1,14
	II	30,6±0,92 <sup>45</sup>	22,5±1,13 <sup>145</sup>	16,8±0,85 <sup>2345</sup>	
HbA1C, %	I	6,87±0,05 <sup>5</sup>	6,92±0,03 <sup>5</sup>	6,76±0,04 <sup>5</sup>	4,23±0,17
	II	6,27±0,02 <sup>45</sup>	6,08±0,02 <sup>145</sup>	5,59±0,01 <sup>2345</sup>	

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2. Аббревиатуры: nI - численность больных на этапе I, nII - численность больных на этапе II.

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

В подгруппе 2 имелась лишь тенденция снижения с 6,6 до 6,1 ммоль/л. В подгруппе 2 снижение уровня триглицеридов было не только достоверным по сравнению с исходным значением (1,5 ммоль/л), но и с аналогичным показателем в 1-ой подгруппе (0,4 ммоль/л). Из этого следует, что ГГТ как компонент комплексной программы потенцирует антиатерогенные эффекты статинов. Вместе с тем, как традиционная статинотерапия, так и ее сочетание с ГГТ не приводили к достижению целевого уровня ни ОХ, ни ТГ. В этом контексте, по-видимому, целесообразно обсудить более «жесткие» режимы гиполипидемической терапии, например, с использованием производных

фибровой кислоты, поскольку именно они преимущественно позиционируются на коррекции гипертриглицеридемии или комбинации статинов с ингибиторами всасывания холестерина эзетимибом.

Стандартная терапия наряду с немедикаментозными методиками, направленными на снижение массы тела, способствовали уменьшению тяжести гиперинсулинемии во всех группах больных, но в большей степени это происходило в группе сравнения (почти двукратно по сравнению с исходными данными). В группе с генетически индуцированным вариантом МС, более интенсивно регресс происходил в подгруппе 2 (различия между этапами 12,8, различия между 1-ой и 2-ой подгруппами 8,1 мкЕд/мл). В меньшей степени, хотя тоже статистически достоверно, различались величины уровня инсулина между этапами в подгруппе 1 на 4,5 мкЕд/мл.

Изменения НВА1С выглядели менее динамично. Так, если в подгруппе 2 разница между этапами составила 0,84%, то в подгруппе 1 – только 0,6%. При этом различия между подгруппами составили всего 0,19%.

Динамическое исследование показателей активности ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем показало, что изначально существующая гиперактивность ангиотензина-2 сменилась некоторым угнетением продукции гормона (таблица 5.10). При этом, если достоверная разница в 1-ой подгруппе между этапами исследования составила 5,8 пмоль/л ( $p < 0,05$ ), то во 2-ой подгруппе - 16,6 пмоль/л ( $p < 0,01$ ), а по результатам лечения статистически достоверные различия составили 8,9 пмоль/л ( $p < 0,05$ ). Также имели место статистически достоверные различия между подгруппами основной группы и группой сравнения ( $p < 0,05$ ). Между тем, ни в одной из групп больных, на финальном этапе наблюдения не были достигнуты величины ангиотензина-2 соответствующие здоровым.

У всех больных имела место исходная гиперальдостеронемия, причем она была более выраженной именно в группе с генетическими мутациями. На фоне лечения и в подгруппе 1 и в подгруппе 2 получен достоверный регресс величины этого показателя (28,3 и 35,0 пмоль/л соответственно) ( $p < 0,05$ ), а по

результатам лечения различия между двумя подгруппами равнялись 6,3 пмоль/л ( $p < 0,05$ ). На 2-м этапе исследования полученные результаты в группах и подгруппах больных имели статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Кроме того, различия имели место и между группами/подгруппами больных и группой условно здоровых людей, что указывает на статистически значимое понижение секреции альдостерона у больных, однако уровень гормона не снизился до уровня здоровых ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5.10 - Динамика показателей активности ангиотензин-альдостероновой системы и симпатoadреналовой системы у больных МС на фоне разных режимов лечения и у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения	Здоровые
		1-я	2-я		
Ангиотензин-2 крови, пмоль/л	I	105,0±2,7 <sup>5</sup>	106,9±3,1 <sup>5</sup>	97,7±3,4 <sup>23</sup>	70,8±2,9
	II	99,2±2,0 <sup>45</sup>	90,3±2,4 <sup>145</sup>	85,3±3,7 <sup>2345</sup>	
Альдостерон крови, пмоль/л	I	221,0±1,8 <sup>5</sup>	221,7±2,2 <sup>5</sup>	200,7±2,6 <sup>23</sup>	165,2±2,0
	II	192,3±1,3 <sup>45</sup>	186,0±1,6 <sup>145</sup>	180,4±2,0 <sup>2345</sup>	
Адреналин мочи, мкг/сутки	I	22,0±1,6 <sup>5</sup>	22,9±1,6 <sup>5</sup>	17,3±1,4 <sup>23</sup>	10,1±1,7
	II	18,2±1,7 <sup>45</sup>	15,4±1,1 <sup>145</sup>	13,3±0,9 <sup>2345</sup>	
Норадреналин мочи, мкг/сутки	I	40,7±1,1 <sup>5</sup>	41,3±1,1 <sup>5</sup>	37,3±1,5 <sup>235</sup>	28,9±1,0
	II	36,8±0,8 <sup>45</sup>	32,1±0,3 <sup>145</sup>	29,4±1,2 <sup>234</sup>	

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;
2. Аббревиатуры: nI численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II.
3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;
- 4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически

достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Гиперадреналурия изначально присутствующая во всех группах больных, сменилась угнетением. Вместе с тем, степень снижения секреции была разной. Если во 2-ой подгруппе основной группы статистически достоверная разница между этапами исследования равнялась 3,8 и 3,9 мкг/сутки соответственно ( $p < 0,05$ ), то в подгруппе 2 она составила уже 7,5 и 9,2 мкг/сутки соответственно ( $p < 0,05$ ). Между подгруппами основной группы и группой сравнения, а также между последней и группой здоровых, несмотря на описанную динамику, имела место статистически достоверная разница ( $p < 0,05$ ). Максимальное угнетение выведения симпатомиметиков было в подгруппе 2, что свидетельствует о потенцирующем эффекте ГГТ по отношению к базисной медикаментозной терапии прежде всего  $\beta$ -адреноблокаторами, снижающими активность симпатической нервной системы.

При МС поражение почек, как и других органов-мишеней, связано как с влиянием системной АГ, так и воздействием обменных нарушений – инсулинорезистентности и гиперлипидемии, преимущественно гипертриглицеридемии. Начальные (минимальные) изменения в почках при МС имеют бессимптомный характер. Наиболее ранним маркером повреждения почек (на стадии функциональных нарушений) и неблагоприятным прогностическим признаком является микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 20–30 до 300 мг/сутки), которая является как маркером раннего повреждения базальной мембраны нефрона, так и фактором, отражающим дисфункцию эндотелия и поражения сосудистой капиллярной системы почки в целом [191].

Важными метаболическими факторами повреждения почек являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность которые реализуются через специфические механизмы: неферментативное гликирование белков

почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию; прямое глюкотоксическое воздействие через активацию протеинкиназы С, регулирующей сосудистую проницаемость, сократимость, процессы пролиферации клеток и активность тканевых факторов роста; активацию образования свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое воздействие; нарушение синтеза гепарансульфата, снижение содержания которого приводит к потере базальной мембраной важнейшей функции — зарядселективности, что сопровождается появлением микроальбуминурии, а в дальнейшем при прогрессировании процесса и протеинурии [6]. Определенную роль играет внутриклеточная гипергликемия.

Другой мощный нефротоксический фактор - гиперлипидемия, которая способствует развитию нефросклероза аналогично механизму формирования атеросклероза сосудов (структурное сходство мезангиальных и гладкомышечных клеток артерий, богатый рецепторный аппарат ЛПНП, окисленных ЛПНП в том и другом случае). К развитию микроальбуминурии предрасполагает и избыточная масса тела, а именно висцеральное ожирение, поскольку считается, что при ожирении появление микроальбуминурии связано преимущественно с гиперфльтрацией, причиной которой является гиперсимпатикотония и капиллярный спазм как частное проявление эндотелиальной дисфункции. Продуцируемый адипоцитами лептин участвует в повреждении структур почечной ткани путем индукции фиброгенеза за счет увеличения экспрессии мезангиоцитами рецепторов к трансформирующему фактору роста- $\beta$ , продукции ими коллагена I типа, их пролиферации и пролиферации гладкомышечных клеток внутрпочечных сосудов. В этом контексте и взаимосвязи проявлений МС с поражением почек, мы сочли важным напомнить, что в исследование были приняты пациенты без поражения почек, в т.ч. и без микроальбуминурии, а также с сохранной фильтрационной функцией почек.

Относительно динамики показателей, характеризующих состояние эндотелиальной функции артерий, следует подчеркнуть, что в 1-ой подгруппе

больных уровень ЭТ-1 имел только лишь тенденцию к снижению, в то время, как в подгруппе 2 он достоверно снизился на 1,3 пг/мл по отношению к исходному значению и на 0,8 – по отношению к аналогичной величине в подгруппе 1 (таблица 5.11).

Уровень тромбксана А2 в 1-ой подгруппе достоверно понизился на 3,3 нг/мл по сравнению с исходным. В подгруппе 2 различия между этапами были статистически достоверными и составили 5,7 нг/мл. На финальном этапе исследования различия между подгруппами составили 5,7 нг/мл в пользу более интенсивного снижения тромбксанемии в подгруппе 2. Однако, ни в подгруппе 1, ни в подгруппе 2 уровни тромбксана не достигли аналогичной концентрации вещества в группе сравнения, и тем более, у здоровых.

Таблица 5.11 - Динамика показателей функции сосудистого эндотелия и уратного гомеостаза у больных МС на фоне разных режимов лечения и у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nI=75 nII=73	Здоровые nI=30
		1-я nI=35 nII=27	2-я nI=35 nII=32		
ЭТ-1, пг/мл	I	9,4±0,03 <sup>5</sup>	9,0±0,04 <sup>5</sup>	7,1±0,02 <sup>235</sup>	3,5±0,02
	II	8,5±0,05 <sup>5</sup>	7,7±0,08 <sup>45</sup>	6,8±0,06 <sup>2345</sup>	
ТхА2, нг/мл	I	21,3±1,15 <sup>5</sup>	20,8±1,02 <sup>5</sup>	18,4±1,13 <sup>235</sup>	8,8±0,19
	II	18,0±1,26 <sup>45</sup>	15,1±1,84 <sup>145</sup>	13,0±0,99 <sup>2345</sup>	
НО, мкмоль/л	I	5,1±0,03 <sup>5</sup>	4,8±0,04 <sup>5</sup>	5,5±0,01 <sup>235</sup>	12,9±0,02
	II	5,5±0,02 <sup>5</sup>	7,9±0,05 <sup>145</sup>	9,2±0,04 <sup>2345</sup>	
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	I	578,4±1,57 <sup>5</sup>	581,2±1,20 <sup>5</sup>	571,0±1,85 <sup>235</sup>	402,7±1,40
	II	566,2±1,02 <sup>45</sup>	550,1±1,33 <sup>145</sup>	539,6±1,90 <sup>2345</sup>	
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	I	4,5±1,03 <sup>5</sup>	4,3±1,10 <sup>5</sup>	7,5±1,04 <sup>23</sup>	5,5±1,21
	II	4,6±0,80 <sup>5</sup>	5,0±0,36 <sup>14</sup>	5,5±0,77 <sup>24</sup>	

Примечания:

1. В каждой ячейке таблицы приведен процент по отношению к численности каждой группы/подгруппы на данном этапе обследования;

2.Аббревиатуры: nI - численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II;

3. Этапы обследования: I – до лечения, II – через год;

4.<sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Одним из наиболее важных показателей функции сосудистого эндотелия является уровень оксида азота, поскольку его концентрация во многом противостоит механизмам формирования АГ и атеросклероза. При изучении данного показателя в динамике оказалось, что его уровень в 1-ой подгруппе имеет тенденцию к увеличению, а в подгруппе 2 получена статистически достоверная разница не только между этапами лечения (3,1 мкмоль/л), но и между подгруппами основной группы (2,4 мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, во 2-ой группе хотя и отмечено частичное достоверное восстановление продукции оксида азота, однако оно явно недостаточно, поскольку достоверно различается как с аналогичным показателем в группе сравнения и группе здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Генетически индуцированный вариант МС протекает с гораздо более тяжелыми нарушениями функции эндотелия артерий. Резюмируя представленные данные, можно сказать о частичном восстановлении функции сосудистого эндотелия при использовании комбинированного лечения (медикаментозного и ГГТ).

Гиперурикемия у больных МС, по всей вероятности, играет многогранную роль, из которой изучены и известны только несколько элементов [166; 180]. К ним можно отнести как токсическое или прямое повреждающее воздействие мочевой кислоты на сосуды, прежде всего капилляры, в т.ч. и почечные, так и токсическое воздействие на мозговой слой почек и, индуцированные этим влиянием, повреждение и дисфункция процессов реабсорбции, так и отложение и кристаллиндуцированное

межуточное воспаление, приводящее со временем к склерозированию.

Гиперурикемию в кардиологии сегодня принято рассматривать с позиции маркера, а в ряде случаев и механизма, высокого кардиоваскулярного риска. Именно по этим двум основным причинам, нами были изучены не только сывороточные уровни мочевой кислоты, но и их клиренсы. Как оказалось, в обеих подгруппах на финальном этапе исследования отмечено статистически достоверное снижение концентрации мочевой кислоты крови (на 12,2 и 31,1 мкмоль/л соответственно), а между подгруппами на 16,1 (все различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ ). При этом, концентрация на 2-м этапе исследования в подгруппах основной группы не достигла уровня как здоровых, так и группы сравнения. При этом, в 1-ой подгруппе основной группы клиренс мочевой кислоты имел тенденцию к увеличению (на 0,1 мл/минуту), тогда как во 2-ой подгруппе он статистически достоверно увеличился на 0,7 мл/минуту и стал соответствовать как группе здоровых, так и больных группы сравнения. По нашему мнению, именно увеличение клиренса на фоне влияния на интрагломерулярную гемодинамику (устранение гиперфльтрации и оптимизация внутриклубочкового давления), позволило добиться достоверно снижения сывороточной концентрации мочевой кислоты.

На основании изложенных результатов, можно считать, что ГГТ как компонент длительной лечебной программы позволяет уменьшить клинические проявления гипертензивного, аритмического, кардиального и почечного синдромов и трансформировать МС в латентное (бессимптомное, малосимптомное) течение.

РАЗДЕЛ 6

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С  
ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ**

Анализ результатов годовичного лечения проводился с учетом реального количества пациентов, поскольку часть из них выбыла из исследования по разным причинам (смерть от кардиальных, церебральных или других причин, побочные эффекты лечения, отказ от дальнейшего участия, смена места жительства, потеря контакта).

Наилучшие результаты лечения были получены во 2-ой подгруппе основной группы, поскольку частота критерия «ухудшение» было достоверно меньше (на 8,5%), чем в 1-ой подгруппе ( $p < 0,05$ ) (таблица 6.1).

Таблица 6.1 -Эффективность разных режимов годовичного лечения больных МС

Критерии эффективности	Подгруппы основной группы		Группа сравнения nII=73
	1-я nII=27	2-я nII=32	
Ухудшение	4(14,8%)	2(6,3%) <sup>1</sup>	-
Без перемен	7(25,9%)	2(6,3%) <sup>1</sup>	8(10,9%) <sup>23</sup>
Незначительное улучшение	14(51,9%)	20(62,5%) <sup>1</sup>	53(72,6%) <sup>23</sup>
Значительное улучшение	2(7,4%)	8(25,0%) <sup>1</sup>	12(16,4%) <sup>23</sup>

Примечания:

1. В каждой колонке таблицы представлен процент по отношению к количеству пациентов на этапе II (через год) в каждой из групп/подгрупп;
2. <sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны.

Также, во 2-ой подгруппе было на 19,6% меньше частоты критерия «без перемен» ( $p < 0,05$ ). При этом критерий «незначительное улучшение» встречался достоверно чаще на 10,6% ( $p < 0,05$ ). В этой же подгруппе с ГГТ оказалось на 1,6% больше позитивных результатов («значительное

улучшение»). При этом, 2-я подгруппа основной группы по некоторым показателям, например, по критерию «значительное улучшение» достоверно превосходила группу сравнения ( $p < 0,05$ ).

На рисунке 6.1 изображена величина уровня достоверности влияния отдельных факторов на эффективность лечения.

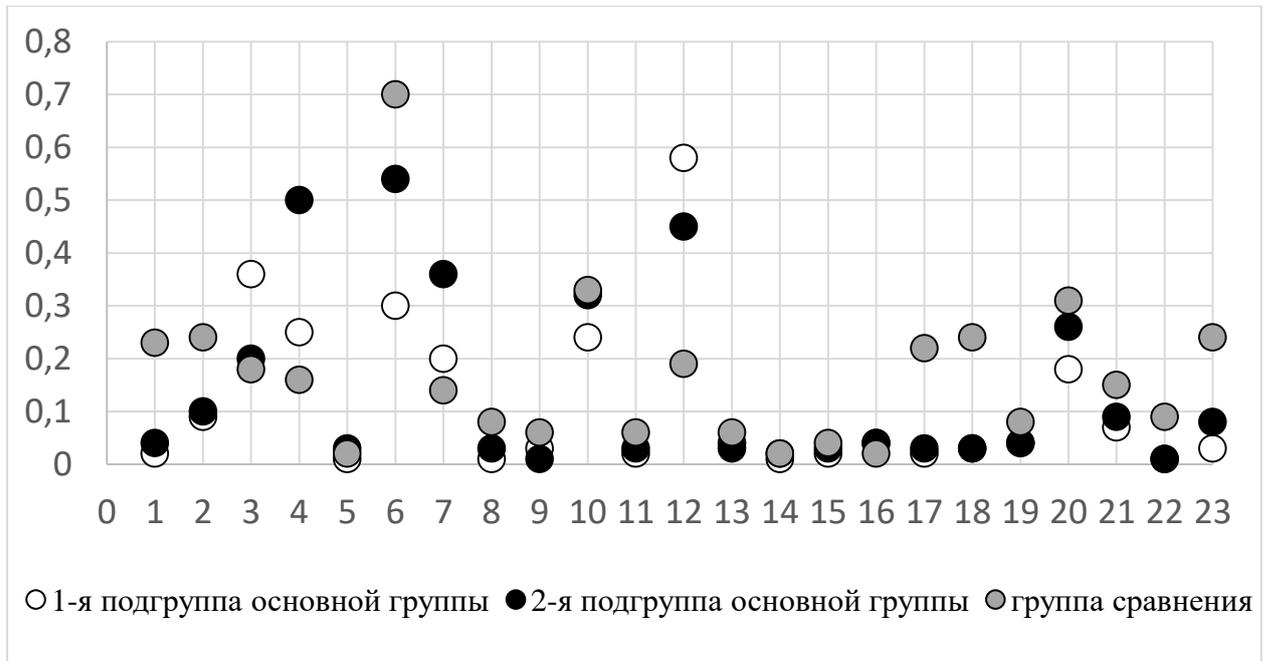


Рисунок 6.1 - Достоверность влияния отдельных факторов на эффективность лечения больных МС (p)

Примечание. Факторы: 1 – пол, 2 – возраст, 3 – возраст в начале АГ, 4 – возраст в начала СД 2-го типа, 5 – АГ 1 стадии, 6 – АГ 2-й стадии, 7 – преимущественно дневной характер гипертензии, 8 – преимущественно ночной характер гипертензии, 9 – наличие гипертрофии левых отделов сердца, 10 – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, 11 – уровень глюкозы крови, 12 – систолическая дисфункция левого желудочка, 13 – диастолическая дисфункция левого желудочка, 14 – частая желудочковая экстрасистолия, 15 – гиперурикемия, 16 – гипертриглицеридемия, 17 – гиперактивность ренин-альдостероновой системы, 18 – гиперсимпатикотония, 19 – тахикардальный синдром, 20 – левосторонняя атриомегалия, 21 – гиперхолестеринемия, 22 – эндотелиальная дисфункция, 23 – гипертромбоксанемия.

Таблицы 6.2-6.4 содержат информацию влияния отдельных факторов на продолжительность жизни и кардиальный прогноз [211]. Как оказалось, у представителей 1-ой подгруппы основной группы к факторам, оказывающим

влияние на продолжительность жизни относится гиперангиотензинемия, гипертромбоксанемия и гипертриглицеридемия. В этой же подгруппе к факторам, влияющим на кардиальный прогноз относятся диастолическая дисфункция, гиперурикемия, гиперангиотензинемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

Таблица 6.2 - Влияние факторов на продолжительность жизни и кардиальный прогноз больных МС 1-ой подгруппы основной группы

Факторы	Характер связи			
	влияние на продолжительность жизни		влияние на кардиальный прогноз	
	D	p D	D	p D
Диастолическая дисфункция	1,6	0,13	3,0	0,04
Дилатация левого предсердия	2,1	0,09	0,4	0,26
Гиперурикемия	0,9	0,33	3,1	0,04
Гиперангиотензинемия	2,9	0,04	3,5	0,03
Гиперадреналурия	1,9	0,18	1,7	0,19
Гипергликемия	4,0	0,02	3,4	0,02
Гиперальдостеронемия	2,5	0,07	2,9	0,04
Гипертромбоксанемия	4,5	0,01	0,4	0,22
ГипоNO-емия	2,0	0,10	2,9	0,08
Гипертриглицеридемия	3,5	0,03	3,0	0,04
Гиперхолестеринемия	2,8	0,06	5,9	0,01

Среди представителей подгруппы 2 к факторам, оказывающим влияние на продолжительность жизни, относятся диастолическая дисфункция и гиперхолестеринемия, а к факторам, влияющим на кардиальный прогноз – диастолическая дисфункция, гиперурикемия, гипертромбоксанемия, дефицит оксида азота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. В группе

сравнения к факторам, оказывающим влияние на продолжительность жизни относятся гипергликемия и гиперхолестеринемия, а к факторам кардиального прогноза – гипергликемия, гиперальдостеронемия, гипертромбоксемия и гиперхолестеринемия.

Таблица 6.3 - Влияние факторов на продолжительность жизни и кардиальный прогноз больных МС 2-ой подгруппы основной группы

Факторы	Характер связи			
	влияние на продолжительность жизни		влияние на кардиальный прогноз	
	D	p D	D	p D
Диастолическая дисфункция	3,9	0,03	2,8	0,04
Дилатация левого предсердия	0,5	0,61	1,6	0,19
Гиперурикемия	0,2	0,66	3,8	0,01
Гиперангиотензинемия	1,2	0,35	2,8	0,04
Гиперадреналурия	1,5	0,33	0,3	0,70
Гипергликемия	0,9	0,28	2,9	0,04
Гиперальдостеронемия	2,2	0,17	0,7	0,28
Гипертромбоксемия	0,2	0,80	4,1	0,03
ГипоNO-емия	2,1	0,18	3,7	0,03
Гипертриглицеридемия	1,6	0,34	3,1	0,04
Гиперхолестеринемия	3,9	0,04	4,0	0,02

Таблица 6.4 - Влияние факторов на продолжительность жизни и кардиальный прогноз больных МС группы сравнения

Факторы	Характер связи			
	влияние на продолжительность жизни		влияние на кардиальный прогноз	
	D	p D	D	p D
Диастолическая дисфункция	0,6	0,19	1,5	0,22
Дилатация левого предсердия	1,4	0,20	1,7	0,29
Гиперурикемия	0,8	0,50	1,1	0,47
Гиперангиотензинемия	0,9	0,47	2,1	0,13
Гиперадреналурия	1,7	0,20	1,4	0,24
Гипергликемия	4,0	0,02	3,5	0,03
Гиперальдостеронемия	2,8	0,05	3,9	0,02
Гипертромбоксемия	0,3	0,62	4,8	0,01
ГипоNO-емия	2,2	0,08	2,9	0,09
Гипертриглицеридемия	1,2	0,17	2,7	0,06
Гиперхолестеринемия	4,4	0,04	4,8	0,03

На эффективность лечения в 1-ой подгруппе основной группы оказывали влияние  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны, ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, антагонисты кальциевых каналов (таблица 6.5). Во 2-ой подгруппе таковыми явились  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны, ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, антагонисты кальциевых каналов, антиагреганты, ГГТ. В группе сравнения на эффективность лечебных мероприятий влияли  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны, ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, антагонисты кальциевых каналов, антиагреганты.

Таблица 6.5 - Степень влияния компонентов терапии МС на эффективность лечения (D)

Подгруппы/ группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-я подгруппа основной группы	3,46 0,03	3,59 0,02	3,88 0,01	3,85 0,04	1,19 0,26	3,11 0,04	-	2,29 0,05	2,08 0,08	1,39 0,26
2-я подгруппа основной группы	3,35 0,03	3,98 0,01	3,69 0,02	3,02 0,03	0,18 0,74	3,01 0,02	3,14 0,03	2,30 0,15	2,09 0,21	1,20 0,40
Группа сравнения	3,30 0,03	4,15 0,001	3,96 0,01	3,95 0,02	0,20 0,64	3,77 0,02	-	2,12 0,10	1,86 0,14	0,79 0,22

Примечания:

1. В верхней части ячеек представлен критерий влияния, а в нижней – уровень достоверности влияния;

2. 1 –  $\beta$ -адреноблокаторы, 2 – ингибиторы АПФ/сартаны, 3 – ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, 4 – антагонисты кальциевых каналов, 5 – диуретики, 6 – антиагреганты, 7 – ГГТ, 8 – метформин, 9 – бигуаниды, 10 - акарбоза.

В таблице 6.6 представлено влияние разных режимов лечения на некоторые статистические показатели. Как оказалось, в подгруппе 1 основной группы достоверно чаще встречались: дестабилизация/прогрессирование стенокардии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт при максимальной (среди 3-х групп больных) частоте госпитализаций в течение года. Напротив, в подгруппе 2 основной группы статистически достоверно чаще зафиксирована максимальная частота достижения целевых цифр давления (71,4%) среди пациентов с генетически индуцированным МС ( $p < 0,05$ ). Весьма важным является и то, что во 2-ой подгруппе основной группы зафиксирована статистически ( $p < 0,05$ ) более высокая частота годичной выживаемости. Вместе с тем, данный показатель в подгруппе 2 оказался достоверно более низким по сравнению с аналогичным (97,3%) в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6.6 - Влияние разных терапевтических режимов на некоторые статистические показатели эффективности лечения больных МС

Статистические показатели	Подгруппы основной группы		Группа сравнения
	1-я	2-я	
Дестабилизация/прогрессирование стенокардии	5(14,3%)	2(5,7%) <sup>1</sup>	3(4,0%) <sup>23</sup>
Инфаркт миокарда	4(11,4%)	2(5,7%) <sup>1</sup>	1(1,3%) <sup>23</sup>
Ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака	5(14,3%)	2(5,7%) <sup>1</sup>	2(2,7%) <sup>23</sup>
Частота достижения оптимальных значений АД	20(57,1%)	25(71,4%) <sup>1</sup>	59(77,3%) <sup>23</sup>
Среднее количество госпитализаций на 1 человека в год	3,6±0,09	3,0±0,02	1,6±0,06 <sup>23</sup>
Годичная выживаемость, %	85,7	91,4 <sup>1</sup>	97,3 <sup>3</sup>

Примечания:

1. В верхних 4-х строках таблицы представлен % по отношению к исходному количеству больных в каждой группе/подгруппе;
2. <sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны.

При этом основными причинами смерти больных во всех группах явились внезапная сердечная смерть, кардиоваскулярные и цереброваскулярные катастрофы (таблица 6.7). Если сосудистые катастрофы объяснимо явились комплексом одновременно существующих и прогрессирующих метаболических нарушений, то внезапная сердечная смерть является следствием высокой частоты зафиксированных желудочковых нарушений ритма, в том числе и высоких градаций. При этом наибольшая частота этих событий отмечена именно в подгруппе 1 основной группы с генетическими мутациями, лежащими в основе как метаболических

нарушений, так и форсированного прогрессирования гипертензивных и гипертрофических процессов миокарда.

Таблица 6.7 - Причины кардиоваскулярных и цереброваскулярных причин на протяжении годичного периода наблюдения

Причины смертельных исходов	Подгруппы основной группы		Группа сравнения
	1-я	2-я	
Инфаркт миокарда	2(5,7%)	2(5,7%)	1(1,3%) <sup>23</sup>
Внезапная аритмическая смерть	2(5,7%)	1(2,8%) <sup>1</sup>	1(1,3%) <sup>2</sup>
Инсульт	1(2,8%)	-	-
Всего	5(14,3%)	3(8,6%) <sup>1</sup>	2(2,7%) <sup>23</sup>

Примечания:

1. В таблице представлен % по отношению к исходному количеству больных в каждой группе/подгруппе;

2. <sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны.

В подгруппах 1 и 2 основной группы наиболее частыми нежелательными явлениями лечения явились АВ-блокада 1 степени, обусловленная высокими дозами  $\beta$ -адреноблокаторов, а также транзиторная тахикардия, которая чаще встречалась в подгруппе 2 и была следствием проведения ГГТ (таблица 6.8). Средние сроки развития побочных эффектов не различались между представителями разных групп больных. Минимальная частота нежелательных эффектов встречалась среди представителей группы сравнения, что поясняется как более легким течением у них основных проявлений МС, так и более низкими дозировками, необходимыми для контролируемой и управляемой коррекции многочисленных параметров МС.

Таблица 6.8 - Нежелательные/побочные эффекты лечения больных МС

Нежелательные/побочные эффекты	Подгруппы основной группы		Группа сравнения
	1-я	2-я	
Медикаментозно индуцированная АВ-блокада 1 степени	3(8,6%)	2(5,7%) <sup>1</sup>	1(1,3%) <sup>3</sup>
Транзиторная гипотензия/синкопе на этапе титрования дозировок антигипертензивных средств	1(2,9%)	2(5,7%)	4(5,3%) <sup>2</sup>
Сухой кашель	2(5,7%)	-	2(2,7%)
Транзиторная тахикардия	2(5,7%)	3(8,6%) <sup>1</sup>	3(4,0%)
Лекарственная непереносимость	-	-	2(2,7%)
Отеки нижних конечностей	1(2,9%)	1(2,9%)	2(2,7%)
Средние сроки появления нежелательных/побочных эффектов, дни	11,2±0,2	10,6±0,2	10,9±0,3

Примечания:

1. В таблице представлен % по отношению к исходному количеству больных в каждой группе/подгруппе;

2. <sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны.

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное сравнение жалоб больных с наличием генетического полиморфизма и без такового показало статистически достоверное превалирование таких проявлений, как: головная боль (различия 12,4%), сердцебиение (различия 12,1%), боль ангинозного характера (различия 4,7%), боль в прекардиальной области, возникающая при повышении АД (различия 6,0%), страх/тревога (различия 17,6%), нарушения сна (различия 10,4%), наличия багровых/синюшных стрий (различия 9,3%) в основной группе наблюдения.

При анализе частоты комбинаций симптомов оказалось, что первое место по частоте занимает комбинация АГ+ожирение+гипердислипидемия+гипергликемия+гиперурикемия, второе - АГ+ожирение+гипердислипидемия+гипергликемия и третье - АГ+ожирение+гипердислипидемия.

При анализе частоты типов гипертензивных кризов, оказалось, что частота неосложненных вариантов в основной группе составила  $\frac{1}{4}$  всех зафиксированных событий, в то время, как в группе сравнения – лишь 17,3% (различия составили 8,4%). Варианты осложненного криза в основной группе также встречались чаще, чем в группе сравнения. Так, криз с носовыми кровотечениями был на 9,4%, а с желудочковыми аритмиями – на 6,0% чаще.

При анализе ЭКГ признаков у изучаемой категории больных оказалось, что блокада правой ножки пучка Гиса встречалась редко – у 8,6 и 5,3% больных основной группы и группы сравнения. Блокада левой ножки зарегистрирована значительно чаще – у 21,4% и 14,7% соответственно. Между указанными показателями имеет место статистически достоверные различия. Таким образом, у больных с генетически индуцированным вариантом МС на 6,7% частота блокады левой ножки встречалась чаще, чем в группе сравнения, что может косвенно свидетельствовать о присутствии ишемии миокарда, тем более, что при оценке жалоб больных на этапе

включения их в исследование, таковые присутствовали. При анализе частоты нарушений сердечного ритма оказалось, что преобладающими нарушениями были синусовая тахикардия (87,1 и 66,7% соответственно), суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолия (51,4 и 40,0% соответственно) и пароксизмальная фибрилляция предсердий (25,7 и 20,0% соответственно). Среди классов желудочковых нарушений преобладали 1 (41,4 и 36,0% соответственно), 2 (27,1 и 32,0% соответственно), 3 (22,6 и 9,3% соответственно) классы. Примечательно, что среди представителей основной группы наблюдения достоверно чаще встречались 2 и 3 типы. Только у данной категории пациентов с генетически индуцированным вариантом МС имели место 4А и 4В варианты желудочковых нарушений ритма.

Изучение структурно-функционального состояния сердца показало, что для больных генетическим вариантом МС по сравнению с группой здоровых людей, характерным является левосторонняя атриомегалия, сонографические признаки гипертрофии задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки при сохранной систолической функции левого желудочка.

При более детальном изучении вариантов диастолической дисфункции оказалось, что в основной группе больных по сравнению как со здоровыми, так и больными группы сравнения были отмечены статистически достоверно более высокие значения IVRT и DT, и, напротив, более низкие величины E/A. После типирования вариантов диастолической дисфункции оказалось, что преобладающим является так называемый релаксационный вариант, который встречался у 77,3% представителей основной группы и у 90,2% - группы сравнения (различия между группами по величине данного показателя высоко достоверны,  $p < 0,01$ ).

При анализе вариантов суточных кривых давления выявлены существенные различия. Так, если у больных основной группы преобладающим типом кривой был тип Non-dipper (58,6%) и Night-peaker (37,1%), то в группе сравнения только Non-dipper (73,3%). При сопоставлении

двух групп больных оказалось, что у больных МС с генетически индуцированным вариантом достоверно реже зафиксированы типы Dipper (на 6,4%) и Dipper (на 14,7%) и, напротив, достоверно чаще тип Night-peaker (на 21,1%). У больных, в отличие от здоровых полностью нарушен физиологический биоритм регуляции давления. Вместо физиологического Dipper (у 76,7% здоровых), у больных имеет место либо Non-dipper (у 58,6 и 73,3% соответственно), либо Night-peaker (у 37,1 и 16,0% соответственно). Вместе с тем, у 23,3% условно здоровых людей имел место тип Non-dipper, что свидетельствует о недостаточном (не оптимальном) повышении давления ночью.

У больных основной группы различия с контролем составляет 367,8 дин · с · см<sup>-5</sup> / м<sup>2</sup>, а с группой сравнения – 70,3 дин · с · см<sup>-5</sup> / м<sup>2</sup>. Представленные значения указывают на превалирование ОПСС в генезе АГ при МС, что является отражением процессов системного артериального спазма преимущественно сосудов среднего калибра и является объяснением преимущественно систоло-диастолического характера гипертензии с низким уровнем пульсового давления.

При анализе липидных параметров оказалось, что у больных как основной группы, так и группы сравнения наблюдалась умеренная гиперхолестеринемия, статистически более выраженная в основной группе. При этом в обеих группах величины общего холестерина (ОХ) достоверно превышали аналогичные значения в группе здоровых. Концентрация ТГ крови у больных основной группы 7-микратно и в группе сравнения – 5-тикратно превышала уровень здоровых людей, что является одним из критериев МС. В обеих группах концентрация ХС ЛПВП была достоверно снижена относительно здоровых людей. Напротив, уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОН были статистически достоверно увеличены. Типирование гиперлипидемии позволило заключить, что при МС развиваются преимущественно смешанные варианты гипер-дислипидемии ПА, ПВ с преобладанием III типа.

При изучении показателей углеводного обмена у больных МС оказалось, что в отличие от здоровых, у больных наблюдается гиперинсулинизм, сопровождающийся гипергликемией и инсулинорезистентностью.

У больных МС установлены признаки гиперактивации ангиотензин-альдостероновой системы в виде превышения в сыворотке крови как ангиотензиногена-2, так и альдостерона, а также гиперкатехоламинурия, которая проявляется как 2-х кратным увеличением уровня адреналина и норадреналина мочи.

При изучении сывороточных уровней вазодилататоров и вазоконстрикторов оказалось, что у больных МС сывороточные уровни ЭТ-1 (в 3 раза) и тромбоксана А2 (ТхА2) (в 3 раза) статистически достоверно превосходят аналогичные значения у здоровых. При этом, у представителей основной группы эти значения даже достоверно больше, чем у лиц с МС без генетических мутаций. По нашим данным, у больных МС установлена гиперурикемия, причем достоверно более выраженная концентрация мочевой кислоты отмечена у представителей основной группы больных. Вместе с тем, при МС активирована не только или не столько продукция мочевой кислоты, но и ее элиминация. В этом контексте нами было установлено торможение выделения с мочой уратов.

При анализе гендерных особенностей клинических проявлений МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом, продемонстрировало преобладание у мужчин таких симптомов, как: стенокардитическая боль, ощущение перебоев в работе сердца, тяжесть в правом подреберье и никтурия. Напротив, у женщин достоверно чаще встречались такие симптомы, как: головная боль, одышка, сердцебиение, кардиалгический характер боли, появление боли в области сердца при гипертензивном кризе, нарушения сна, стрии.

У женщин достоверно чаще встречались неосложненные гипертензивные кризы, а также пароксизмы фибрилляции предсердий в

момент гипертензивного криза. У мужчин, в отличие от женщин достоверно чаще наблюдались носовые кровотечения и желудочковые нарушения ритма во время осложненных гипертензивных кризов.

Нарушения сердечного ритма носили также гендерные различия. Так, у женщин статистически достоверно чаще встречались суправентрикулярные нарушения ритма (экстрасистолическая аритмия и фибрилляция предсердий), напротив, у мужчин – желудочковая экстрасистолия или сочетание наджелудочковых нарушений ритма с желудочковыми и синусовая тахикардия.

При более детальном анализе классов желудочковых нарушений ритма, оказалось, что если в женской категории превалируют класс 1 (достоверно) и 2 (тенденционно), то в мужской статистически достоверно встречался класс 3, 4А и 4В, наличие которых с одной стороны значительно увеличивает риск фатальных нарушений ритма, а, с другой, порождает необходимость проведения дополнительной антиаритмической терапии, направленной на снижение риска внезапной смерти.

У представителей мужского пола основной группы имела место тенденция более частого выявления атеросклероза аорты. Вместе с тем, у этих больных выявлено статистически достоверное увеличение частоты дилатации левого предсердия, причем по сравнению, как с мужчинами группы сравнения, так и женщинами основной группы. Кроме того, у мужчин основной группы наблюдения статистически чаще регистрировали гипертрофию МЖП и ЗСЛЖ, причем по сравнению как с женщинами этой же группы, так и мужчинами, и женщинами группы сравнения частота данных признаков у мужчин основной группы двукратно превосходила перечисленные категории. Также, именно у мужчин основной группы частота диастолической дисфункции равнялась 58,6%, тогда, как у женщин этой же группы 35,7%, а у представителей группы сравнения 38,7 и 29,3% соответственно.

При анализе вариантов диастолической дисфункции у представителей двух групп, оказалось, что в основной группе среди мужчин релаксационный вариант был самым частым (50,0%). Второе место занимал псевдонормальный тип (12,9%), третье место – рестриктивный (1,4%). У женщин этой же группы релаксационный тип был на 27,1%, а рестриктивный – на 5,8% (статистически достоверно) реже. У мужчин группы сравнения релаксационный тип встречался на 19,3%, а псевдонормальный на 8,9% (статистически достоверно) реже, чем у представителей мужского пола основной группы.

Изучение суточного профиля АД у представителей разного пола показало, что среди мужчин основной группы почти не встречался тип Dipper. Тип Non-dipper зарегистрирован с частотой 25,7%, хотя у женщин в этой же группе аналогичная частота составила 32,9% (различия статистически достоверны), а у представителей мужского и женского пола группы сравнения 33,3 и 26,7% соответственно. Вместе с тем, у мужчин основной группы зафиксирован самый большой процент больных с Night-peaker типом (27,1%), в то время, как у женщин этой же группы только 10,0%, а среди мужчин и женщин группы сравнения 9,3 и 6,7% (все различия статистически достоверны). Кроме того, если у мужчин основной группы основными типами variability АД были Night-peaker и Non-dipper, первый из которых представлен преимущественно ночной гипертензией, а второй недостаточным/неоптимальным снижением давления ночью, то у женщин этой же группы доминирующим был Non-dipper тип (32,9%) и только 10,0% Night-peaker. В группе сравнения частота Night-peaker типа была еще меньше: у мужчин 9,3%, у женщин – 6,7%. Таким образом, если у больных без генетического полиморфизма доминировал тип Non-dipper, то при наличии генетических мутаций – тип Night-peaker, характеризующийся неблагоприятным прогнозом, и высокой частотой ночных (предутренних) эпизодом геморрагического инсульта.

В дополнении к детальному изучению профиля АД, была оценена величина ОПСС у представителей разного пола. Как оказалось, величина ОПСС у мужчин основной группы была наибольшей. Несколько ниже значения были у женщин этой же группы. Достоверные различия получены при сравнении ОПСС между представителями разного пола разных групп, включая и практически здоровых людей. Наиболее тяжелые нарушения липидных показателей имели место у больных основной группы, преимущественно мужского пола. Именно у них на фоне тяжелой гиперхолестеринемии зафиксирована тяжелая гипертриглицеридемия, многократно превышающая не только значения в группе сравнения, но и особенно у здоровых мужчин. Из результатов исследования липидограммы следует, что именно мужчины с наличием генетических мутаций относятся к категории максимального риска не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и фатальных осложнений атеросклероза, тем более, что таковые существуют одновременно в связке с иными факторами, существенно ухудшающими прогноз (АГ, системное воспаление, гипергликемия, ожирение).

У всех больных имеет место гиперинсулинемия, однако максимальная концентрация его в крови зафиксирована именно у мужчин основной группы. Аналогичная тенденция изменения является характерной и для уровня С-пептида, тощаковой гликемии и индекса НОМА. Изменения биохимических параметров у женщин этой же группы характеризуются близкими и однонаправленными с мужчинами изменениями, хотя степень их выраженности и достоверно меньше по сравнению с мужской. Изучение адреналовых показателей является важным моментом, поскольку концентрация адреналина и норадреналина определяет, как величину АД, так и определяет контринсулярные механизмы, оказывающее влияние на уровень гликемии. По нашим данным, гиперкатехолюрия в максимальной концентрации была выявлена у мужчин основной группы и несколько ниже у женщин этой же группы. Наиболее тяжелые изменения функции сосудистого

эндотелия установлены в основной группе наблюдения, у мужчин. Так у них уровень ЭТ-1 в 2,7 раза, а ТхА2 – в 3 раза превосходит референтные значения. При этом отмечается максимальный дефицит оксида азота как по сравнению с группой сравнения, так и здоровыми людьми. Результаты исследования показали, что у мужчин уровень мочевой кислоты был статистически достоверно выше, чем у женщин, а величина клиренса мочевой кислоты, напротив – ниже. Наивысшая концентрация мочевой кислоты зафиксирована среди мужчин основной группы при наименьшем ее клиренсе. Напротив, у мужчин группы сравнения на фоне достоверно более низкой концентрации мочевой кислоты отмечен достоверно более высокий уратный клиренс.

Проведенная оценка жалоб больных, выполненная на этапе до лечения и через год, показала, что регресс жалоб в группе сравнения происходил интенсивно. В подгруппе 1 основной группы не наблюдали достоверных изменений головной боли/головокружения, стенокардитической и кардиалгической боли, прекардиальной боли на фоне повышения АД, тревоги, ощущений перебоев работе сердца, стрий. Кроме того, в подгруппе 1 отсутствовала динамика и других жалоб, таких как тяжесть в правом подреберье, жажда, никтурия. В этой же подгруппе достоверно увеличилась частота отсутствия жалоб с 8,6 до 22,2%. В подгруппе 2 основной группы наблюдения отмечен достоверный регресс таких жалоб, как головная боль/головокружение, одышки, сердцебиения, стенокардитической боли, тревоги, ощущений перебоев в работе сердца, нарушений сна, стрий, тяжести в правом подреберье, жажды, никтурии. При этом частота полного отсутствия жалоб, в отличие от подгруппы 1, достоверно снизилась с 11,4 до 9,4%.

Во 2-ой подгруппе основной группы наблюдения на фоне лечения исчезли неосложненные кризы, достоверно снизилась частота осложненных кризов с носовыми кровотечениями и пароксизмами фибрилляции предсердий и желудочковыми аритмиями. Таким образом, более интенсивная гипотензивная реакция, достигнутая сочетанным приемом медикаментозных

препаратов и ГГТ, позволила добиться прекращения неосложненных кризов и существенного снижения кризов, сопровождающихся нарушениями сердечного ритма, в том числе и жизнеопасных. В подгруппе 1 основной группы динамики частоты неосложненных кризов и осложненных носовыми кровотечениями не отмечено. В подгруппе 2 основной группы наблюдения отмечается достоверный регресс изолированной суправентрикулярной экстрасистолии с 14,3 до 6,3%, изолированной желудочковой экстрасистолии с 31,4 до 21,8%, смешанной экстрасистолии с 51,4 до 34,4%, фибрилляции предсердий с 25,7 до 15,6%, синусовая тахикардия с 85,7 до 46,9%. В подгруппе 1 динамики многих показателей не отмечено. К ним относятся: изолированная суправентрикулярная и изолированная желудочковая экстрасистолия, смешанная предсердно-желудочковая экстрасистолия, пароксизмы мерцательной аритмии. Вместе с тем, комбинированное лечение (медикаментозное противоаритмическое+ГГТ), по нашему мнению, позволило преимущественно воздействовать на 1-3 классы желудочковых нарушений ритма, что продемонстрировано достоверным снижением частоты 1-го класса с 42,9 до 15,6%, 2-го класса с 25,7 до 18,7%, 3-го класса с 22,9 до 18,7%. При этом в подгруппе 1, достоверное снижение частоты установлено только для 1-го класса нарушений ритма, в то время как для классов 2-4В отмечен только рост частоты данных показателей. По данным ЭхоКГ в подгруппе 2 основной группы отмечен регресс частоты ремоделированного левого предсердия с 57,1 до 43,8%.

Частота гипертрофии МЖП оставалась без изменения, а гипертрофии ЗСЛЖ, напротив, увеличилась с 68,6 до 75,0%. Также выросла частота с диастолической дисфункции с 94,3 до 100%. Представленные результаты являются отражением продолжающихся процессов морфологической перестройки ткани сердца, что с одной стороны реализуется в гипертрофические процессы, а, с другой, в жесткостные. В подгруппе 1 основной группы динамика морфологических изменений выглядела несколько иначе. Так, у представителей данной подгруппы наблюдался достоверный

рост частоты дилатации левого предсердия, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, а также, как и в подгруппе 1 – диастолических нарушений с 94,3 до 100%. В группе сравнения, в отличие от подгрупп основной группы, отмечен достоверный регресс левосторонней атриодилатации, гипертрофии МЖП, но не ЗСЛЖ и отсутствие динамики частоты диастолических нарушений. Анализ изменений типов диастолической дисфункции показал, что в группе сравнения наблюдался статистически достоверный регресс частоты релаксационного типа с 90,2 до 65,8% и псевдонормального варианта с 9,8 до 4,1% при отсутствии рестриктивного варианта. В подгруппе 1 основной группы частота релаксационного варианта достоверно увеличилась по сравнению с исходным значением с 71,4 до 44,7%. Также выросла и частота псевдонормального варианта с 25,9 до 40,7% и через год появился рестриктивный вариант (3,7%), что свидетельствует о продолжающихся и прогрессирующих процессах видоизменения миокардиальной структуры. В подгруппе 2 основной группы частота релаксационного типа достоверно выросла с 74,3 до 93,7%, а псевдонормального, напротив, снизилась с 21,9 до 9,4%.

Анализ типов суточной вариабельности АД в процессе динамического наблюдения показал, что в подгруппах 1 и 2 основной группы пациенты из типов *Dipper* переклассифицировались в другие варианты, что указывает на то, что в группе больных с генетическим вариантом МС не регистрировались пациенты с физиологическим типом суточной вариабельности давления. Если в подгруппе 2 частота *Non-dipper* достоверно выросла с 60,0 до 78,1%, а *Night-reaker*, напротив, достоверно снизилась с 37,1 до 15,6% и появился тип *Over (hyper)-dipper* (6,3%), то у представителей 1-ой подгруппы, напротив, наблюдалось отсутствие динамики частоты *Non-dipper* типа при достоверном увеличении *Night-reaker* типа с 37,1 до 40,7%. Эти данные являются проявлением прогрессирования АГ, причем наиболее неблагоприятных вариантов гипертензии ночного типа в 1-ой подгруппе и, напротив, регрессированию частоты наиболее неблагоприятных вариантов АГ в

подгруппе 2 основной группы. Вместе с тем, на фоне лечения отмечена довольно разнонаправленная динамика ОПСС. Так, если в 1-ой подгруппе основной группы величина ОПСС имела тенденцию к росту, то во 2-ой группе – напротив, к достоверному снижению. И хотя величина показателя на финальном этапе исследования так и не достигла ни соответствующей величины у здоровых, ни у больных без генетического варианта МС, тем не менее регресс в подгруппе 2 был статистически достоверно активный, а разницы через год с подгруппой 1 составила 102,8, что указывает на способность ГГТ воздействовать через механизм активации оксида азота как на системную (проявляется в виде более активного понижения как систолического так и диастолического АД), так и локальную периферическую артериальную систему (проявляется в виде периферической артерио- и артериоло- дилатации).

В подгруппах основной группы по сравнению с группой сравнения изменения сывороточного уровня ОХ происходило не активно, о чем и свидетельствуют финальные результаты, указывающие на недостижение концентрации холестерина соответствующим величинам у здоровых. Вместе с тем, регресс ОХ имел место в подгруппе 2, где разница между этапами была статистически достоверной и составила 1,3 ммоль/л. В подгруппе 2 имелась лишь тенденция снижения с 6,6 до 6,1 ммоль/л. В подгруппе 2 снижение уровня триглицеридов было не только достоверным по сравнению с исходным значением (1,5 ммоль/л), но и с аналогичным показателем в 1-ой подгруппе (0,4 ммоль/л). Из этого следует, что ГГТ как компонент комплексной программы потенцирует антиатерогенные эффекты статинов. Вместе с тем, как традиционная статинотерапия, так и ее сочетание с ГГТ не приводили к достижению целевого уровня ни ОХ, ни ТГ. Стандартная терапия наряду с немедикаментозными методиками, направленными на снижение массы тела, способствовали тяжести гиперинсулинемии во всех группах больных, но в большей степени это происходило в группе сравнения (почти двукратно по сравнению с исходными данными). В группе с генетически индуцированным

вариантом МС, более интенсивно регресс происходи в подгруппе 2 (различия между этапами 12,8, различия между 1-ой и 2-ой подгруппами 8,1 мкЕд/мл). В меньшей степени, хотя тоже статистически достоверно, различались величины уровня инсулина между этапами в подгруппе 1 на 4,5 мкЕд/мл.

Изменения НвА1С выглядели менее динамично. Так, если в подгруппе 2 разница между этапами составила 0,84%, то в подгруппе 1 – только 0,6%. При этом различия между подгруппами составили всего 0,19%.

У всех больных имела место исходная гиперальдостеронемия, причем она была более выраженной именно в группе с генетическими мутациями. На фоне лечения и в подгруппе 1 и в подгруппе 2 получен достоверный регресс величины этого показателя (28,3 и 35,0 пмоль/л соответственно), а по результатам лечения различия между двумя подгруппами равнялись 6,3 пмоль/л. На 2-м этапе исследования полученные результаты в группах и подгруппах больных имели статистически достоверные различия. Кроме того, различия имели место и между группами/подгруппами больных и группой условно здоровых людей, что указывает на статистически значимое понижение секреции альдостерона у больных, однако уровень гормона не снизился до уровня здоровых.

Гиперадреналурия изначально присутствующая во всех группах больных, сменилась угнетением. Вместе с тем, степень снижения секреции была разной. Если во 2-ой подгруппе основной группы статистически достоверная разница между этапами исследования равнялась 3,8 и 3,9 мкг/сутки соответственно, то в подгруппе 2 она составила уже 7,5 и 9,2 мкг/сутки соответственно. Относительно динамики показателей, характеризующих состояние эндотелиальной функции артерий, следует подчеркнуть, что в 1-ой подгруппе больных уровень ЭТ-1 имел только лишь тенденцию к снижению, в то время, как в подгруппе 2 он достоверно снизился на 1,3 пг/мл по отношению к исходному значению и на 0,8 – по отношению к аналогичной величине в подгруппе 1. Уровень тромбоксана А2 в 1-ой

подгруппе достоверно понизился на 3,3 нг/мл по сравнению с исходным. В подгруппе 2 различия между этапами были статистически достоверными и составили 5,7 нг/мл. На финальном этапе исследования различия между подгруппами составили 5,7 нг/мл в пользу более интенсивного снижения тромбоксанемии в подгруппе 2. Однако, ни в подгруппе 1, ни в подгруппе 2 уровни тромбоксана не достигли аналогичной концентрации вещества в группе сравнения, и тем более, у здоровых.

По результатам оценки годовых результатов оказалось, что наилучшие показатели были получены во 2-ой подгруппе основной группы, поскольку частота критерия «ухудшение» было достоверно меньше (на 8,5%), чем в 1-ой подгруппе. Также, во 2-ой подгруппе было на 19,6% меньше частоты критерия «без перемен». При этом критерий «незначительное улучшение» встречался достоверно чаще на 10,6%. В этой же подгруппе с ГТТ оказалось на 1,6% больше позитивных результатов («значительное улучшение»). При этом, 2-я подгруппа основной группы по некоторым показателям, например, по критерию «значительное улучшение» достоверно превосходила группу сравнения.

На эффективность лечения в 1-ой подгруппе основной группы оказывали влияние  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны, ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, антагонисты кальциевых каналов. Во 2-ой подгруппе таковыми явились  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны, ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, антагонисты кальциевых каналов, антиагреганты, ГТТ. В группе сравнения на эффективность лечебных мероприятий влияли  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны, ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, антагонисты кальциевых каналов, антиагреганты. При анализе влияния разных режимов лечения на некоторые статистические показатели оказалось, что в подгруппе 1 основной группы достоверно чаще встречались: дестабилизация/прогрессирование стенокардии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт при максимальной

(среди 3-х групп больных) частоте госпитализаций в течение года. Напротив, в подгруппе 2 основной группы статистически достоверно чаще зафиксирована максимальная частота достижения целевых цифр давления (71,4%) среди пациентов с генетически индуцированным МС. Весьма важным является и то, что во 2-ой подгруппе основной группы зафиксирована статистически более высокая частота годичной выживаемости.

Наибольшая выживаемость отмечена среди представителей группы сравнения, т.е. среди больных без генетических мутаций. Напротив, среди представителей больных с генетическими нарушениями, наибольшая выживаемость отмечена в подгруппе 2. При этом выживаемость в подгруппе 1 основной группы была не только достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе 2, но и фатальные случаи смерти в этой подгруппе появились практически первые месяцы с момента включения больных в проект. В соответствие с этим, в подгруппе 1 на рисунке видны не только более интенсивное снижение кривой выживаемости, но и начало ее депрессии практически с самого начала проекта.

Основными причинами смерти больных во всех группах явились внезапная сердечная смерть, кардиоваскулярные и цереброваскулярные катастрофы. Если сосудистые катастрофы объяснимо явились комплексом одновременно существующих и прогрессирующих метаболических нарушений, то внезапная сердечная смерть является следствие высокой частоты зафиксированных желудочковых нарушений ритма, в том числе и высоких градаций. При этом наибольшая частота этих событий отмечена именно в подгруппе 1 основной группы с генетическими мутациями, лежащими в основе как метаболических нарушений, так и форсированного прогрессирования гипертензивных и гипертрофических процессов миокарда.

В подгруппах 1 и 2 основной группы наиболее частыми нежелательными явлениями лечения явились АВ-блокада 1 степени, обусловленная высокими дозами  $\beta$ -адреноблокаторов, а также транзиторная

тахикардия, которая чаще встречалась в подгруппе 2 и была следствием проведения ГГТ. Средние сроки развития побочных эффектов не различались между представителями разных групп больных. Минимальная частота нежелательных эффектов встречалась среди представителей группы сравнения, что поясняется как более легким течением у них основных проявлений МС, так и более низкими дозировками, необходимыми для контролируемой и управляемой коррекции многочисленных параметров МС.

## ВЫВОДЫ

В диссертации изложены патогенетические механизмы формирования метаболического синдрома у больных с генетическим полиморфизмом, проанализированы особенности клинических проявлений метаболического синдрома у представителей разного пола, обосновано лечение и оптимизирован прогноз посредством включения в комплексную продолжительную терапию сеансов гипоксии-гиперокситерапии.

1. Генетический вариант МС в отличие от без генетического характеризовался ранним началом, преобладанием мужчин, более тяжелым и продолжительным гипертензивным анамнезом, дис-/гиперлипидемическими и углеводными нарушениями, частым одновременным наличием маркеров генетического полиморфизма: ангиотензина 704 Т>С (70,0%), рецепторов 1-го (50,0%) и 2-го (78,6%) типов для ангиотензина 2 1166 А>С и 1675 G>А, альдостеронсинтазы 344 С>Т (78,6%), синтазы окиси азота 786 Т>С (95,7%) и 894 G>Т(100%).

2. Особенности клинического течения МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом характеризовались: цефалгией (27,1%), одышкой (31,4%), сердцебиением (41,1%), стенокардитической (11,4%) и не стенокардитической (17,1%) болью, перебоями в работе сердца (18,6%), нарушением сна (35,7%), тяжестью в правом подреберье (21,4%), наличием синюшно-багровых стрий (38,6%), никтурией (11,4%), неосложненными (25,7%) и осложненными гипертензивными кризами с носовыми кровотечениями (21,4%), пароксизмами фибрилляции предсердий (14,3%) или желудочковыми нарушениями ритма (10,0%), ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса (21,4%), суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолической аритмией (51,4%), синусовой тахикардией (87,1%), желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций, признаками дилатации левого предсердия, ГЛЖ, диастолической дисфункции (94,3%) преимущественно по релаксационному типу (77,3%), умеренной систоло-диастолической АГ преимущественно Non-dipper (58,6%) и ночного типа (37,1%), признаками

гиперактивации симпатической вегетативной нервной системы и периферического сосудистого спазма.

3. В патогенетических построениях у больных генетически индуцированным МС играет роль выраженная гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, активация ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, резкое угнетение эндотелиальной функции артерий и гиперурикемия с нарушением почечной экскреции уратов.

4. Гендерные различия течения метаболического синдрома у больных с генетическим полиморфизмом характеризовались: преобладанием у мужчин ангинозной боли, осложненных гипертензивных кризов с носовыми кровотечениями, желудочковых или смешанных нарушений сердечного ритма, в т.ч. и высоких градаций, синусовой тахикардии, дилатации левого предсердия, гипертрофических процессов и диастолической дисфункции левого желудочка, систоло-диастолической гипертензии преимущественно ночного типа, признаков выраженного периферического сосудистого спазма, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, гиперсимпатикотонии, эндотелиальной дисфункции, гиперурикемии.

5. Динамика годового лечения МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом, на фоне включения в комплексную терапевтическую программу ГГТ характеризуется более интенсивным снижением частоты цефалгического (на 13,4%), аритмического (на 15,1%), стенокардитического (на 4,8%), тревожного (на 9,4%), никтурического (на 8,1%) синдромов, уменьшением частоты неосложненных (на 22,2%) и гипертензивных кризов, осложненных носовым кровотечением (на 12,2%) и желудочковыми аритмиями (на 12,8%), снижением частоты суправентрикулярной (на 8,5%), желудочковой (на 11,5%) и смешанной (на 13,8%) экстрасистолической аритмии, пароксизмов фибрилляции предсердий (на 10,3%), синусовой тахикардии (на 41,9%), 4А и 4 В класса желудочковых нарушений (на 12,8 и 14,8% соответственно), уменьшением размеров дилатированного левого предсердия (на 30,3%), гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ (на 11,4 и 21,3%

соответственно), торможением процессов миокардиального ремоделирования с трансформацией в псевдонормальный тип диастолической дисфункции, сокращением частоты Night-peaker типа суточной вариабельности АД (на 25,1%), ОПСС (на 102,8), триглицеридемии (на 0,4 ммоль/л), ОХ (на 0,7 ммоль/л), активности ангиотензин-альдостероновой и симпатической системы, частичным восстановлением эндотелиальной функции сосудов и гипоурикемическим эффектом.

6. Включение в комплексную продолжительную лечебную программу сеансов ГТТ позволило улучшить суммарные результаты лечения: понизить частоту возникновения/прогрессирования стенокардии (на 8,6%), инфаркта миокарда (на 5,7%), ишемического инсульта (на 8,6%), увеличить частоту достижения целевых уровней АД (на 14,3%) и сократить среднюю частоту госпитализаций.

7. Предложенное лечение у больных с генетически индуцированным вариантом МС позволяет увеличить годовую выживаемость на 5,7%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам МС целесообразно проведение комплексного генетического маркирования генов-кандидатов с целью оценки кардиоваскулярного риска и проведения соответствующей коррекции патогенетических механизмов, которые они кодируют.
2. Всем пациентам МС целесообразно выполнять ПЦР тестирование генов ангиотензина 704 T>C, рецепторов 1-го и 2-го типов для ангиотензина 2 1166 A>C и 2 1675 G>A, альдостеронсинтазы 344 C>T, синтазы окиси азота 786 T>C и 894 G>T с целью оценки прогноза и риска развития жизнеопасных осложнений.
3. Всем пациентам с генетически индуцированным МС целесообразно ежегодно проводить комплексные обследования, направленные на выявление и коррекцию факторов риска развития осложнений и профилактику жизнеопасных нарушений ритма и сосудистых катастроф.
4. Ежегодный комплекс обследования должен включать ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование и ЭхоКГ, а также лабораторный комплекс, включающий липидограмму, эндотелиальные и углеводные тесты, тесты активности ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем.
5. Пациенты с генетически индуцированным вариантом МС должны получать комплексную многокомпонентную медикаментозную программу для коррекции нарушений и механизмов, тех генов, которые их кодируют.
6. ГТТ должна рассматриваться как метод комплексного воздействия на базовые механизмы формирования/прогрессирования МС.
7. Перед началом курса ГТТ необходимо определить индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных

сокращений и насыщения гемоглобина кислородом для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания целесообразно проводить в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы необходимо оценивать по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР является отношением ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе целесообразно проводить следующим образом. Исходно у обследуемого дважды необходимо подсчитать пульс за 30 секунд в положении стоя. Дыхание необходимо задерживать на полном вдохе после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. Время задержки регистрировать по секундомеру. После возобновления дыхания подсчитать частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценить следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей равняется 1,1-1,2.

Каждый сеанс должен состоять из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы), такой же длительности или гипероксической газовой смеси O<sub>2</sub>. При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки нужно начинать с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинать 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо» тренировки целесообразно начинать с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
ВСР	- вариабельность сердечного ритма
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ЗСЛЖд	– задняя стенка левого желудочка в диастолу
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ГГТ	- гипокси-гиперокситерапия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
МЖПд	– межжелудочковая перегородка в диастолу
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МС	- метаболический синдром
СД 2-го типа	- сахарный диабет 2-го типа
ТГ	- триглицериды
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ХС ЛПВП	- холестерин высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин низкой плотности
ХС ЛПОНП	- холестерин очень низкой плотности
М	– среднее значение
m	– ошибка среднего значения
t	– критерий достоверности
r	- коэффициент корреляции
ΔS	– фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка
$\chi^2$	– критерий хи-квадрат

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Агеев, Ф. Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (диастолической сердечной недостаточности) / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.79, №5. – С. 297-299.
2. Актуальные вопросы эндокринологии в терапевтической практике: рук. для врачей / М. Н. Калинин, Л. В. Шпак, Ю. А. Волкова и др. // Тверь : Фактор и К, 2014 . – 698-710 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017.
4. Алехин, М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса / М. Н. Алехин, А. М. Гришин, О. А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №2. – С. 40–45.
5. Алиева, А. М. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Н. И. Булаева, О. И. Громова, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 42-55.
6. Аметов, А. С. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа / А. С. Аметов, Л. Н. Богданова // РМЖ. - 2010. - №23. - С. 1416-1420.
7. Аметов, А. С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, И. О. Курочкин, А. А. Зубков // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2014. – №13. – С. 943-958.
8. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Р. А. Галяви, О. Ю. Михопарова, О. Б. Ощепкова, Э. Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, прил. 1. – С. 78-81.
9. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / Под

ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: ООО «Люди в белом», 2014. – 126 с.

10. Асанов, Э. О. Гемодинамический ответ на непрерывно нарастающую гипоксию: возрастные особенности / Э. О. Асанов // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2006. – №2. – С. 191-194.

11. Аскеров, М. М. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / М. М. Аскеров // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Том 8, №2. – С. 4-8.

12. Бабий, Л. Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Л. Н. Бабий, Н. П. Строганова, Ю. О. Хоменко // Український кардіологічний журнал. – 2017. - №3. – С. 20-26.

13. Белеленков, Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка сердца: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 4. – С. 162–164.

14. Беловол, А. Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / А.Н. Беловол, И. И. Князькова // Здоровье Украины. – 2014. – №3 (27). – С. 28-29.

15. Бенца, Т.М. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией / Т. М. Бенца // Ліки України. – 2017. - №4(210). – С. 26-32.

16. Бобылева, О. В. Особенности микроциркуляции у практически здоровых людей при острой гипоксии и в курсе интервальной гипоксической тренировки / О. В. Бобылева, О. С. Глазачев // Физиология человека. - 2008. - Т. 34. № 6. - С. 92-99.

17. Бокарев, И. Н. Метаболический синдром / И. Н. Бокарев // Клиническая медицина. - 2014. - Т. 92. - № 8. - С. 71-76.

18. Борисов, Л. А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / Л. А. Борисов // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. - 2014. - № 11. - С. 65-70.

19. Братик, А. В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в

медицине и спорте / А. В. Братик, Т. Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. – С. 12-18.

20.Буеверова, Е. Л. Особенности липидного профиля при метаболическом синдроме / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина и др. // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - №32. - С. 6-13.

21.Винникова, М. А. История использования гипоксическо-гипероксической тренировки в медицине / М. А. Винникова, М. С. Титков // Вопросы наркологии. - 2014. - № 5. - С. 128–146.

22.Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації) // О. В. Коркушко, Т. В. Серебровська, В. Б. Шатило и др. // К.: 2010. – 30 с.

23.Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Г. Гелис, Т. А. Дубовик, А. Н. Новиков и др. // Кардиология в Беларуси. - 2013, № 5 (30). - С. 19-38.

24.Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста / Е. А. Ключникова, Л. В. Аббазова, М. А. Лоханникова и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2017. - № 4. - С. 155–163.

25.Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии / В. О. Самойлов, А. Л. Максимов, Е. Б. Филиппова и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. - 2014. - №4(48). – С. 158-163.

26.Влияние гипоксических тренировок на состояние автономной нервной системы у лиц пожилого возраста, больных ХОЗЛ / Э. О. Асанов, А. С. Свинцицкий, Л. Г. Полягушко и др. // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017. - №1. – С. 31-36.

27. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Н. Ворожцова, О. В. Будникова, С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева // *Siberian Medical Journal*. – 2018. - №33(1). - С. 31-36.
28. Влияние разных терапевтических режимов на клинические и электрокардиографические показатели больных безболевой ишемией миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, А. В. Дубовик и др. // *Архив экспериментальной и клинической медицины*. – 2019. - №3. – С. 210-219.
29. Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – №4. – С. 59-64.
30. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая, Г. В., Дужак и др. // *Журнал АМН України*. – 2009. - Т.15. - №3. - С. 488-499.
31. Гинзбург, М. М. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома / М. М. Гинзбург, Н. Н. Крюков, Е. В. Киселева / *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19. - № 4. – С. 305-310.
32. Гипертрофия миокарда левого желудочка и другие факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозе развития артериальной гипертензии у женщин. Результаты исследования АФИНА // *Проблемы женского здоровья*. – 2012. – Т. 7, №1. - С. 5-12.
33. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, и др. // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Vol. 18 (№2). – С. 25-30.
34. Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // *Университетская Клиника*. - 2019, №1(30). – С. 5-10.

35. Гемодинамические особенности и структурно-функциональные нарушения у лиц с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия микроальбуминурии / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко, Д. К. Милославский, И. В. Шуть // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. - №4(65). – С. 59-64.
36. Герус, А. Ю. Особенности variability ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / А. Ю. Герус, А. Н. Флейшман // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – №8 (выпуск 1). – С. 96-100.
37. Глазачев, О. С. Технологии коррекции психофизиологических функции и повышения резерва человека: реализация принципов адаптационной медицины / О. С. Глазачев // Вестник международной академии наук. - 2013. - №1. – С. 45-54.
38. Глазачев, О. С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике / О. С. Глазачев // Медицинская техника. – 2013. - №3(279). – С. 21-24.
39. Голухова, Е. З. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца / Е. З. Голухова, А. З. Мустафева // Креативная кардиология. – 2013. - №2. – С. 46-52.
40. Григоричева, Е. А. Variability сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [Текст] / Е. А. Григоричева, И. Ю. Мельников // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 2. - С. 178-183.
41. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации / Рабочая группа под руководством И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 3-30.

42. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации), Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
43. Динамика липидного спектра у больных с инфарктом миокарда при барокамерной гипоксии / А. Н. Тиньков, А. Б. Прокофьев, А. А. Никоноров, Д. И. Яковлев // Клиническая медицина. - 2008. - №12. - С. 34-38.
44. Динамика маркеров миокардиального ремоделирования у больных очень высокого кардиоваскулярного риска на фоне разных режимов терапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, С. А. Коваль и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. - №2. – С. 54-59.
45. Дзяк, Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Клесник, Ю. Н. Погорельский // Днепрпетровск, 2005. - 200 с.
46. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 344 с.
47. Дедов, И. И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2015. – №18 (1S.) – С. 1–112.
48. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. - №19(2). – С. 104-112.
49. Денисова, А. Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете: обоснование выбора терапии / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова // Курортная медицина. – 2016. – №2. – С. 26-30.
50. Денисова, А. Г. Структурно-функциональное ремоделирование при сахарном диабете: клинико-инструментальная оценка / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2016. – №3. – С. 46-51.
51. Джанашия, П. Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией /

П. Х Джанашия, П. А. Могутова, Н. Г. Потешкина // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №6. – С.10-13.

52. Досвід використання інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у здорових літніх людей з різною руховою активністю / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. О. Іщук, Т. В. Серебровська // Спортивна медицина. – 2008. – № 1. – С. 148-156.

53. Драпкина, О. М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (1). – С. 62-65.

54. Зверева, Т. Н. Влияние периндоприла на процессы субклинического воспаления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / Т. Н. Зверева, Е. Ю. Чернявская, О. Л. Барбараш // Кардиология. - 2013. - Т. 53, № 4. - С. 19-24.

55. Звенигородская, Л. А. Эволюция представлений о метаболическом синдроме / Л. А. Звенигородская, Ю. В. Конев, Л. И. Ефремов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 7. - С. 3-5.

56. Значимость эндотелиальной дисфункции артерий в обосновании миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №1. – С. 33-39.

57. Журавлева, Л. В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Укр. медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 80-82.

58. Ефремова, О. Н. Оценка нарушений и вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ефремова, Н. А. Хорошаева, В. И. Прекина, М. В. Есина и др. // Медицинский альманах. – 2014. – №5. – С. 131-134.

59. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов

российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. С. Аметов и др. // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1. – С.4-22.

60.Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів / Т. В. Серебровська, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило та ін. // Фізіологічний журнал. - 2007. - №2. - С. 16-24.

61.Ишеков, А. Н. Динамика адаптационного процесса кардиореспираторной системы к нормобарической гипоксической гипоксии / А. Н. Ишеков, И. Г. Мосягин // Успехи соврем. естествознания. - 2008. - №5. - С. 45-49.

62.Ишемическое прекондиционирование и возможности гипоксигиперокситерапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 249-256.

63.Іщук, В. О. Рекомендації щодо застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця / В. О. Іщук, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 49–53.

64.Калашникова, М. Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения / М. Ф. Калашникова // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 52. - С. 52-63.

65.Капелько, В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология. – 2011. – № 1.– С. 78–90.

66.Кардиоваскулярные осложнения при нарушении углеводного обмена: факторы риска в прогрессировании хронической сердечной недостаточности / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Денисова, О. И. Морозова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – №10 (1). – С. 17-21.

67.Кардиоваскулярные синдромы при сахарном диабете/ И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, О. И. Морозова / Пенза, 2011. – 179 с.

68.Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 800 с.

69.Кардиопротективная терапия у больных безболевого ишемией миокарда в

условиях кардиометаболической коморбидности / Г. А. Игнатенко, А. С. Дзюбан, И. В. Мухин и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. - №1. – С. 55-61.

70.Карпов, Ю. А. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа: оптимальное лечение / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2005. - №19. - С. 1238-1240.

71.Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. - №3. – С. 2-8.

72.Касаткина, С. Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Г. Касаткина, С. Н. Касаткин // Fundamental research. – 2011. – № 7. – С. 248-252.

73.Киношенко, К. Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка / К. Ю. Киношенко, Н. Е. Мищук // Лики Украины. – 2017. - №8(214). – С. 50-58.

74.Кисляк, О. А. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений / О. А. Кисляк, Т. О. Мышляева, Н. В. Малышева // Кардиология. - 2008. - № 1. – С. 45-149.

75.Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф. И. Белялова. – 4–е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 127 с.

76.Клинико-функциональные показатели в оценке пульс корригирующей терапии при ишемической болезни сердца / Н. В. Позднякова, И. П. Татарченко, А. Г. Мордовина и др.// Функциональная диагностика. – 2013. – №3. – С. 20-25.

77.Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Денисова, О. И. Морозова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – №2, том 61. – С. 21-27.

78.Кобалава, Ж. Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной

гипертонии: долгожданные ответы и новые вопросы [Текст] / Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. - 2014. - № 1. - С. 19-26.

79.Ковалевська, Л. А. Діастолічна серцева недостатність: чи багато змінилось? / Л. А. Ковалевська // Український терапевтичний журнал. - 2011. - N 2. - С. 97-102.

80.Ковалева, О. Н. Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ковалева, И. В. Сытина // Кровообіг та гемостаз. – 2013. - №3-4. – С. 59-64.

81.Коломоєць, М. Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці / М. Ю. Коломоєць, О. О. Вашеньяк // Укр. медичний часопис. – 2012. - №5(91). – С. 51-54.

82.Комаров, А. Л. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, Т. А.Илющенко [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 1. – С. 4–14.

83.Кондратьева, Л. В. Статины - обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа / Л. В. Кондратьева // Лечащий врач. - 2013. - №3. – С. 12-18.

84.Коркушко, О. В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей / О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, В. Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. - 2004. - № 2. - С. 155–161.

85.Коркушко, О. В. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації). - К.: 2010. - 30 с.

86.Корнеева, Е. В. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с метаболическим синдромом / Е. В. Корнеева, А. В. Руденко, Н. Е. Трекина // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. - № 3(75). – С. 27-30.

87.Королева, Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова

- // Вестник современной клинической медицины. – 2014. - №3. – С. 20-25.
- 88.К патогенезу артериальной гипертонии при сахарном диабете 2 типа / В. С. Волков, Е. В. Руденко, С. А. Роккина, О. Б. Поселюгина // Сахарный диабет. – 2011. - №2. – С. 53-55.
- 89.Красильникова, Е. И. Особенности патогенеза артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом / Е. И. Красильникова, Е. И. Баранова, Я. В. Благоклонная // Системная гипертензия. - 2012. - Т.9, №1. - С.40-46.
- 90.Кратнов, А. Е. Связь диастолической дисфункции левого желудочка с развитием нейропатии у больных сахарным диабетом II типа / А.Е. Кратнов, О.Е. Сергеева // Клиническая медицина. - 2011. - № 5. - С.41-43.
- 91.Кратнов, А. Е. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка в зависимости от контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 тип / А. Е. Кратнов, Е. В. Королева // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – №2. – С. 58-62.
- 92.Кузнецова, И. Г. Диастолическая функция миокарда и автономная кардиальная нейропатия у детей при сахарном диабете 1 типа / И. Г. Кузнецова, Т. Л. Настаушева, В. П. Денисенко, В. С. Григорьев и др. // Сахарный диабет. – 2002. – №2. – С. 10-14.
- 93.Кушнарченко, Н. Н. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н. Н. Кушнарченко, А. В. Говорин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9(5) – С. 482-487.
- 94.Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой хронической сердечной недостаточности (2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. - № 3. – С. 37–48.
- 95.Лопата, В. А. Аппаратурное обеспечение технологии гипокситерапии / В. А. Лопата, Т. В. Серебровская // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – №3. – С. 158-161.

96. Мамедов, М. Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика / М. Н. Мамедов, Б.У. Марданов, Е. Н. Дудинская // М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015. – 106 с.
97. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности, лечение / М. Н. Мамедов. - М.: ФГУП Известия Управления делами Президента Российской Федерации, 2011. - 160 с.
98. Маньковский, Б. Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Б. Н. Маньковский // Ліки. – 2009. - №5(131). – С. 9-13.
99. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение / И. А. Хрипун, Е. О. Дзантиева, С. В. Воробьев и др. // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2016, Т. 11. - № 3. – С. 470-472.
100. Машина, Т. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т. В. Машина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – №4. – С. 43–52.
101. Миокардиальная ишемия у больных сахарным диабетом: значимость вазомоторной дисфункции артерий / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова // Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки. – 2015. – №1 (33). – С. 65-77.
102. Миокардиальное ремоделирование в условиях очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, С. А. Коваль и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №4. – С. 337-345.
103. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. - 2015, Т. 96. - №4. - С. 95-104.
104. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. /

Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. - №12. – С.131–142.

105. Метаболический синдром: современные подходы к фармакотерапии / Н. А. Ибрагимова, О. Е. Гальченко, А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева // Лекарственный вестник. – 2012. – Т. 6, № 5. – С. 43-48.

106. Мордовина, А. Г. Клинико-функциональная оценка кардиопротективных эффектов блокаторов ангиотензиновых рецепторов первого и второго поколения при сахарном диабете типа 2 / Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, И. П. Татарченко// Функциональная диагностика. – 2012. – №3. – С. 47-52.

107. Мохорт, Т. В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: современное состояние проблемы: учеб. - метод. пособие / Т. В. Мохорт. – Минск: БГМУ, 2007. – 40 с.

108. Мрикаев, Д. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сердечной недостаточностью / Д. В. Мрикаев // Креативная кардиология. – 2017. - № 11 (2). – С. 145-158.

109. Напалков, Д. А. Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском [Текст] / Д. А. Напалков, А. В. Жиленко // Российские медицинские вести. - 2014. - №2. - С. 4-11.

110. Нарушение вазомоторной функции артерий как фактор риска безболевой ишемии миокарда при сахарном диабете: диагностические возможности / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, О. И. Морозова // Функциональная диагностика. – 2013. – №3. – С. 26-32.

111. Николаева, А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. - Витебск: ВГМУ, 2015. - 150 с.

112. Обрезан, А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, Вып. 2. – С. 47-53.

113. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации // Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов // Москва, из-во Силицея Полиграф. – 2010. - 593 с.
114. Оганов, Р. Г. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - №16(1). – С. 2-11.
115. Олейников, В. Э. Особенности симпатического тонуса при эссенциальной гипертонии и гипертонии, ассоциированной с метаболическим синдромом / В. Э. Олейников, А. В. Кулюцин, М. В. Лукьянова // Сердце. – 2013. – Т. 12, № 4 (72). – С. 247-252.
116. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
117. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа / С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева, М. В. Егорова и др. / Сахарный диабет. – 2019. - №22(1). – С. 25-34.
118. Першина, Е. С. Гипертрофия левого желудочка и возможности ее регресса у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2-го типа / Е. С. Першина, Т. Г. Старченко, С. Н. Коваль // Укр. терапевтичний журнал. – 2009. - №2. – С. 90-93.
119. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт [Текст] / О. А. Кисляк [и др.] // Кардиология. - 2014. - № 6. - С. 81-85.
120. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. А. Карпова. – М.: Литерра, 2016. – 784 с.
121. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / [под ред. И.Н. Макаровой]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 3002010. – 304 с.
122. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого

шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / В. М. Коваленко, О. С. Сичов, М. М. Долженко та ін. // Аритмологія. – 2013. – Т. 1, №5. – С. 7–40.

123. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 3(107).

124. Роль гиперволемии и периферического сосудистого спазма в патогенетических построениях у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, К. С. Щербаков и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Том. 23, №2. – С. 111-115.

125. Рудой, А. С. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему / А. С. Рудой, О. В. Черныш // Военная медицина. - 2016. - № 1 (38). - С. 107-114.

126. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков // Москва: издательский дом Видар - М., 2008. - 512 с.

127. Руженцова, У. Ю. Взаимосвязь между симпатической нервной системой и эндотелином-1 в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца значение GNB3 C825T полиморфизма / У. Ю. Руженцова // Лечащий врач. - 2008. - №1. - С. 23-28.

128. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации / И. И. Дедов, В. В. Омеляновский, М. В. Шестакова, М. В. Авксентьева, В. И. Игнатьева // Сахарный диабет. – 2016. - №19(1). – С. 30-43.

129. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова и др. // Сахарный диабет. – 2018. - №21(3). – С. 144-159.

130. Сигитова, О. Н. Особенности гипертрофии левого желудочка и варианты ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической

нефропатией / О. Н. Сигитова, Э. И. Саубанова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - №4. – С. 33-37.

131. Сіренко, Ю. М. Цільовий рівень АТ при цукровому діабеті 2-го типу: оцінка наукових доказів / Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – №5(25). – С. 46–50.

132. Связь вариабельности ритма сердца, динамики нейропатии вегетативного отдела нервной системы и изменений температурной чувствительности у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом / М. П. Морозова, С. А. Гаврилова, Е. В. Иванов и др. // Сахарный диабет.- 2019. - №22(3). – С. 233-243.

133. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность / Н. А. Петунина, И. В. Трухин, Л. В. Трухина и др. // Сахарный диабет. – 2019. - №22(1). – С. 79-87.

134. Серебровская, Т. В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия индуцируемый фактор / Т. В. Серебровская // Вестник МАН. - 2006. -№ 1. - С. 29-34.

135. Серебровская, Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообращение и гемостаз. – 2014. - №1-2. – С. 13-33.

136. Скибицкий, В. В. Гендерные особенности эффективности гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом / В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Атеросклероз и дислипидемии. - 2013. - № 4(12). - С. 49-56.

137. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований / В. В. Салухов, Ю. Ш. Халимов, С. Б. Шустов, Д. В. Кадин // Сахарный диабет. - 2018. – №21(3). – С. 193-205.

138. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах хронической ишемической болезни сердца / Н. Б. Амиров, Н. А.

Цибулькин, А. А. Морозова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, Вып. 4. - С.12 - 19.

139. Титова, Ю. Ф. Ремоделирование миокарда и липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией при наличии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа / Ю. Ф. Титова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, №5(4). - С. 1326-1329.

140. Электрическая нестабильность миокарда при диастолической сердечной недостаточности и нарушении углеводного обмена / И. П. Татарченко, А. Г. Денисова, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова // Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки. – 2015. – №1 (33). – С. 101-111.

141. Эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / М. В. Гайсинская // Человек и его здоровье. – 2008. - №2. – С. 69-74.

142. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.) / В. Ю. Калашников, О. К. Викулова, А. В. Железнякова и др. // Сахарный диабет. – 2019. - 22(2). – С. 105-114.

143. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография. Пер. с англ. / Х. Фейгенбаум. – М.: Вукар, 1999.– 512 с.

144. Функциональная значимость вазомоторной дисфункции артерий в клинической оценке миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, А. Г. Мордовина, О. И. Морозова // Cardio Somatica. – 2014. – №2. – С. 31-35.

145. Харченко, Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения [Текст] / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 100-104.

146. Цыганова, Т. Н. Научные основы использования метода гипогиперокситерапии в практике митохондриальной медицины / Т. Н. Цыганова, А. Ф. Прокопов // Физиотерапевт. - 2016. - № 3. - С. 15–22.
147. Шабров, А. В. Метаболический синдром как ведущий фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А. В. Шабров, Л. А. Соколова // Профилактическая и клиническая медицина, 2010. - № 3-4. - С. 9-14.
148. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, № 4. – С. 21–28.
149. Шилов, А. М. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / А. М. Шилов, М. В. Мельник // Кардиология. - 2011. - Т. 51. - № 12. - С. 84-89.
150. Штегман, О. А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? / О. А. Штегман, Ю. А. Терещенко // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 82–86.
151. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. - №16 (1). – С. 6–31.
152. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. // J. Hypertens. – 2018. – Vol. 36(10). – P.1953–2041.
153. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European

Atherosclerosis Society (EAS) / Mach F., Baigent C., Catapano A. et al. // *Eur. Heart J.* - 2019, published online on 31 August.

154. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study / T. W. Hansen, J. Jeppesen, S. Rasmussen et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol.19 (3). – P. 243–250.

155. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. - *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, Suppl. 1. - S1-135.

156. Armstrong, W. Feigenbaum's Echocardiography / W. Armstrong, T. Ryan // Lippincott Williams & Wilkins, 2009. - 816 p.

157. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: Utility of cutaneous silent periods and autonomic tests / P. Koytak, B. Isak, D. Borucu, et al. // *Muscle & Nerve.* – 2011. – Vol. 43(3). – P. 317–323.

158. Association between serum cell adhesion molecules with hs-CRP, uric acid and VEGF genetic polymorphisms in subjects with metabolic syndrome / H. Ghazizadeh, M. Rezaei, A. Avan et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2020. – Vol.47(2). – P. 867-875.

159. A pilot study exploring the efficacy and safety of herbal medicine on Korean obese women with metabolic syndrome risk factors: Double blinded, randomized, multicenter, placebo controlled study protocol clinical trial / H.J. Kim, Y. Ko, H. Kim et al. // *Medicine.* – 2020. – Vol.99(5). – P. 155-157.

160. Ancestry specific associations of FTO gene variant and metabolic syndrome: A longitudinal ARIC study / D.S. Hardy, J. T. Garvin, T. V. Mersha, S. B. Racette // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99(6). – P. 99-104.

161. Associations of irs-1 polymorphism with various components of the metabolic syndrome in hypertensive patients / M. Kochuieva, V. Psarova, L. Ruban et al. // *Wiad. Lek.* – 2019. – Vol.31, №72(8). – P. 1484-1498.

162. Avogaro, A. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus / A. Avogaro, S.V. de Kreutzenberg, G.Fadini // *Diabetes research and clinical practice.* – 2008. – Vol. 82(2). – P.94–101.

163. Autophagy in metabolic syndrome: breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system / K. R. Menikdiwela, L. Ramalingam, F. Rasha et al. // *Cell. Death. Dis.* – 2020. – Vol.3, №11(2). – P.87-88.
164. Bhardwaj, R. Association between Serum Uric Acid Levels and Metabolic Syndrome / R. Bhardwaj, R. Jain // *J. Assoc. Physicians India.* – 2020. – Vol. 68(1). – P. 47.
165. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Etehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.
166. Brucato, A. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal / A. Brucato, F. Cianci, C. Carnovale // *Eur. J. Intern. Med.* – 2020. – Vol.15. – P. 177-180.
167. Campbell-Scherer, D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // *Evid. Based Med.* – 2010. – Vol. 15(6). – P. 165–166.
168. Cardiac remodeling with rhythm versus rate control strategies for atrial fibrillation in patients with heart failure: Insights from the AF-CHF echocardiographic sub-study / V. Henrard, A. Ducharme, P. Khairy [et al.] // *Intern. J. Cardiology.* – 2013. – Vol. 165. – P. 430–436.
169. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function / F. A. Flachskampf, T. Biering-Sorensen, S. D. Solomon et al. // *JACC.* – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 1071–1093.
170. Presarcopenia Is an Independent Risk Factor for Carotid Atherosclerosis in Chinese Population with Metabolic Syndrome / Y. Cao, M. Zhong, Y. Zhang et al. // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2020. – Vol. 9, №13. – P. 81-88.
171. Caughey, G. E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / G. E. Caughey, E. E. Roughead // *Journal of Comorbidity.* – 2011. – Vol.1. – P. 8–10.

172. Characterization of glucose uptake metabolism in visceral fat by 18 F-FDG PET/CT reflects inflammatory status in metabolic syndrome / K. Pahk, E. J. Kim, Y. J. Lee, S. Kim, H. S. Seo // *PLoS One*. – 2020. – Vol.6, №15(2). – P. 15-19.
173. Chrissobolis, S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissobolis, A. A. Miller, G. R. Drummond, B. K. Kemp-Harper et al. // *Front. Biosci.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P.1733–1745.
174. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary / A. J. Garber, M. J. Abrahamson, J. I. Barzilay et al. // *Endocr. Pract.* – 2017. – Vol. 23(2). – P. 207-238.
175. Dalal, J. J. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure / J. J. Dalal, S. Mishra // *Indian. Heart J.* – 2017. – Vol. 69(3). – P. 393–401.
176. Dietary anti-inflammatory index, metabolic syndrome and transition in metabolic status; a gender-specific analysis of ATTICA prospective study / M. Kouvari, D. B. Panagiotakos, N. Naumovski et al.; ATTICA study Investigators // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol.28, №161. – P. 168-170.
177. De Keulenaer, G. W. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum / G. W. De Keulenaer, D. L. Brutsaert // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123(18). – P. 1996–2004.
178. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / P. Castiglioni, G. Parati, L. Brambilla [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 180-185.
179. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [et al.] // *Echocardiography*. – 2013. – Vol. 30. – P. 140–146.
180. İnanir, M. Serum uric acid (SUA) in morbidly obese patients and its relationship with metabolic syndrome / M. İnanir // *Aging Male*. – 2020. – Vpl. 20. – P. 1-5.

181. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography [Text] / R. M. Lang, L. P. Badano, W. Tsang [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol.13. – P. 1–46.
182. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // *Circulation J.* - 2009. - Vol. 3. - P. 411–415.
183. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / M. M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23 (Suppl. 2). – P. 381.
184. Ehret, G. B. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension / G. B. Ehret, M. J. Caulfield // *Eur. Heart J.* -2013. – Vol. 34. – P. 951–961.
185. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
186. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography / O. S. Andersen, O. A. Smiseth, H. Dokainish et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, №15. – P. 1937–1048.
187. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome / O. Coltell, J. V. Sorlí, E.M. et al. // *Nutrients.* – 2020. – Vol.24, №12(2). – P. 12-16.
188. Grassi, G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases / G. Grassi // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, №10. – P. 1052-1060.
189. Grisk, O. Hypertension and the sympathetic nervous system – recent developments in research and treatment / O. Grisk // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 134, N45. – P. 2289-2293.

190. Hajhosseiny, R. Metabolic syndrome, atrial fibrillation, and stroke: tackling an emerging epidemic / R. Hajhosseiny, G. K. Matthews, G.Y.H. Lip // *Heart Rhythm*. - 2015. - V. 12. - № 11. - P. 2332-2343.
191. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), AsiaPacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) / G. Y. H. Lip, A. Coca, T. Kahan, et al. // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 3. – P. 235–250.
192. Metabolic syndrome components and sudden sensorineural hearing loss: a case-control study / M. M. Jalali, M. Nasimidoust Azgomi // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 24. – P. 12-17.
193. Health literacy, medication adherence, and blood pressure level among hypertensive older adults treated at primary health care centers / P. Wannasirikul [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 109–120.
194. Hypertensive myocardial fibrosis / C. Cuspidi, M. Ciulla, A. Zanchetti // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 20–23.
195. Hyperhomocysteinemia accompany with metabolic syndrome increase the risk of left ventricular hypertrophy in rural Chinese / S. Yu, Y. Chen, H. Yang et. Al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2020. – Vol.3, №20(1). – P. 44-45.
196. Fisher, V. L. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives / V. L. Fisher, A. A. Tahrani // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2017. – Vol. 10. – P. 419–434.
197. Kim, J. Exposure to parabens and prevalence of obesity and metabolic syndrome: An analysis of the Canadian Health Measures Survey / J. Kim, J. Chevrier // *Sci. Total Environ.* – 2019. – Vol.21. – P. 713-714.
198. Kotseva, K. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 6. –

P. 636–648.

199. Lang, R.M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al. // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 3(95). - P. 1-28.

200. Lei, Xi. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications / Xi Lei, T. V. Serebrovskaya / Nova Science Publishers, Inc., 400 Oser Avenue, Suite 1600, Hauppauge, NY 11788, 2009. - 602 p.

201. Lee, H. C. The Pathogenic Role of Very Low Density Lipoprotein on Atrial Remodeling in the Metabolic Syndrome / H.C. Lee, Y.H. Lin // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 30, №21(3).- P. 12-18.

202. Makrilakis, M. Cardiovascular Screening for the Asymptomatic Patient with Diabetes / K. Makrilakis, S. Liatis // J. Diabetes Res. – 2017. – Vol. 2017. – P. 89-90.

203. Malpas, S. C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S. C. Malpas // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90, N 2. – P. 513-557.

204. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, et al. // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38(1). – P. 140-149.

205. Mechanisms of Cardiovascular Protection Associated with Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure in a Rat Model: Role of Oxidative Stress / M. Aguilar, A. González-Candia, J. Rodríguez et al. // Int. J. Mol. Sci. - 2018. - Vol. 19, № 366. - P. 1–15.

206. Metabolic syndrome: The Indian public health perspective / R. Bhalwar // Med. J. Armed. Forces India. – 2020. – Vol.76(1). – P. 8-16.

207. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications / S. Kim [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 506–512.

208. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro

Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 40–47.

209. Mortality and morbidity of non-systolic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a propensity-adjusted case-control study / F. M. Gomez-Soto, S. P. Romero, J. A. Bernal [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 139, № 3. – P. 276-282.

210. Pundir, V. Study of Novel Indices of Adiposity in Metabolic Syndrome / V. Pundir, N. S. Negi / *J. Assoc. Physicians. India*. – 2020. – Vol.68(1). – P.84.

211. Rapsomaniki, E. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients / E. Rapsomaniki, A. Shah, P. Perel, et al. // *Eur. Heart. J.* – 2014. – Vol. 35, № 13. – P. 844–852.

212. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials / J. P. Kelly, R. J. Mentz, A. Mebazaa et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol.65. – P. 1668–1682.

213. Pinter, A. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects / A. Pinter, T. Horvath, A. Sarkozi, M. Kollai // *Autonomic Neuroscience*. – 2012. – Vol. 169(2). – P.107–112.

214. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications / G. Viscor, J. R. Torrella, L. Corral et al. // *Front. Physiol.* - 2018. - Vol. 9, № 9. - P. 814.

215. Rakuša, M. Metabolic syndrome – treatment / M. Rakuša, M. J. Sever, A. Janež // *Farmaceutski Vestnik*. - 2014. - V. 65. - № 3. - P. 221-226.

216. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 10(2). – P. 165–193.

217. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and

- the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.
218. Rodney, A. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / A. Rodney, M. D. Hayward et al. // *Engl. J. Med.* – 2015. – № 372–2197.
219. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension / M. S. Yatabe, J. Yatabe, M. Yoneda // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92, N 1. – P. 77-82.
220. Shamma, R. L. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R. L. Shamma, N. U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // *Int. J. Cardiol.* -2007. - № 115 (3). - P. 284-292.
221. Serum uric acid and left ventricular geometry pattern in obese children / B. Bjelakovic, C. Stefanutti, D. Bonic et al. // *Atheroscler. Suppl.* – 2019. – Vol.40. – P. 88-93.
222. Standards of medical care in diabetes 2014 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol.37(Suppl.1). - S14-S80.
223. The Relationship Between Abdominal Body Composition and Metabolic Syndrome After a Weight Reduction Program in Adult Men with Obesity / C. C. Liao, W. H. Sheu, S. Y. Lin et al. // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2020. – Vol. 6, №13. – P.1-8.
224. The accuracy in using modified Friedewald equation to calculate LDL from non-fast triglyceride: a pilot study / W. Puavilai, D. Laorugpongse, C. Deerochanawong [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2009. – Vol. 92, N 2. – P. 182-187.
225. The association of cardiovascular disease with impaired health-related quality of life among patients with type 2 diabetes mellitus / M. Chieng Tan, O. Chuan Ng, T. W. Wong et al. // *Singapore Med. J.* – 2014. – Vol. 55(4). – P. 209–216.

226. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. / N. Townsend, M. Nichols et al. // *European Heart Journal*. – 2015. – № 36 (40) – C. 2696–705.
227. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study / E. Donal, L. H. Lund, E. Oger et al. // *Eur. Heart J.* - 2016. – Vol. 17. – P. 106–113.
228. Uric acid in metabolic and cerebrovascular disorders: a review / F. Cortes, P. Scicchitano, G. Meliota et al. // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 17. – P. 11-14.
229. Uzbekova, N. R. Potential markers of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome / N. R. Uzbekova, M. A. Huzhamberdiev // *Europäische Fachhochschule*. - 2013. - № 9 (1). - P. 29-32.
230. Weiss, R. Obesity, metabolic syndrome, and disorders of energy balance / R. Weiss, R. H. Lustig / *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition*. - 2014. - P. 956-1014.