

*На правах рукописи*

**Саласюк Алла Сергеевна**

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ  
АНГИОПРОТЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ  
СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Волгоград - 2020

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

**Научный консультант:**

**Недогода Сергей Владимирович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Баранова Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой

**Котовская Юлия Викторовна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр"

**Куницына Марина Алексеевна** - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии

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

Защита состоится «   »           2020 г. в           .00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; на сайте организации [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru), с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
Доктор медицинских наук, профессор

**Селихова Марина Сергеевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в РФ (Российский статистический ежегодник, 2017; 2019). В этой связи главной целью превентивной кардиологии является первичная и вторичная профилактика ССЗ, при этом стратегия профилактики определяется понятиями риска и болезни. При этом риск развития сердечно-сосудистых (СС) событий сильно различается у отдельных индивидуумов и может быть предсказан с использованием различных моделей прогнозирования. Тем не менее, для всех существующих предикторных шкал риск ССЗ в основном определяется возрастом. Основано это, прежде всего, на концепции старения сосудов, которое является фундаментальным отражением биологического старения в целом и детерминируется функцией органа. В артериальной стенке это характеризуется уменьшением содержания эластина, повышением содержания коллагена и его поперечных связей, что приводит к повышению артериальной жесткости, центрального и периферического артериального давления (АД), вариабельности систолического артериального давления (САД) (Laurent S., 2019).

Однако, паспортный возраст (ПВ) не всегда является однозначным критерием определения изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) (Ротарь О.П., 2020). В зависимости от соотношения показателей хронологического (паспортного) возраста и реального биологического возраста, состояние сосудов у пациента может отражать как преждевременные изменения сосудистой стенки, так и нормальное (здоровое) старение сосудов. При этом в большинстве используемых на настоящий момент расчетных шкалах риска у молодого человека, даже при наличии множественных факторов риска, будет выставлен низкий или умеренный риск, тогда как в действительности воздействие комбинированных факторов СС риска приведет к ускоренному старению сосудистой стенки и увеличению реального риска ССЗ. Таким образом, применение рекомендуемой системы стратификации риска (SCORE) для определенных категорий лиц может быть недостаточно эффективным (Бойцов С.А., 2015; Оганов Р.Г., 2017). Показано, что как минимум у 30-40% лиц с низким и промежуточным риском как шкала SCORE, так и Фрамингемская шкала недооценивает риск развития неблагоприятных событий (Naghavi M., 2006).

Одним из наиболее распространенных факторов риска (ФР) ССЗ среди пациентов любого возраста является метаболический синдром (МС) и абдоминальное ожирение (АО), являющееся его ключевым звеном. Именно ассоциация АО, МС и ССЗ является одним из основных причин повышения СС риска и развития ранних изменений сердечно-сосудистой системы.

**Степень разработанности темы.** Еще в 2008 году Р.М. Nilsson предложил понятие «раннего сосудистого старения» (РСС) (Early vascular aging, EVA) (Nilsson P, 2008). Оно предложено в качестве определения изменений сосудистой стенки, не свойственных человеку данного возраста и пола, и является основой для изучения больных с высоким СС риском, к которым относятся пациенты с МС. Понятие «сосу-

дистый возраст» (СВ) в концепции раннего сосудистого старения представляет собой маркер кумулятивного воздействия ФР и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней (ССЗ, сахарного диабета 2 типа (СД2 типа), онкологических заболеваний). В дальнейшем теми же авторами было обнаружено, что существует и защитный фенотип, при котором регистрируются очень низкие значения артериальной жесткости независимо от уровня воздействия ФР (Laurent S., 2019). В 2019 году было предложено выражать очень высокую и очень низкую жесткость артерий в терминах EVA и SUPERNOVA (супернормальное сосудистое старение) (Ротарь О.П., 2020).

Типичным клиническим примером синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) может служить повышение СВ у пациентов сравнительно молодого возраста с гипертонической болезнью. С этой точки зрения интересной представляется работа по сопоставлению СВ и паспортного возраста у 1441 пациента с артериальной гипертензией (АГ) в рамках открытого многоцентрового регистра ГИПЕРИОН (Арутюнов А.Г., 2018). Показано, что паспортный возраст большинства пациентов (65,3%) находился в диапазоне 50–69 лет, в то время как биологический возраст 83,7% больных, определенный с использованием шкалы QRISK-2, превышал 70 лет. У мужчин, страдающих АГ, биологический возраст в среднем превосходил паспортный на 17,6 года, у женщин – на 13,4 года.

Связь между МС и СРСС многогранна и обусловлена взаимовлиянием большого количества патофизиологических состояний, свойственных данной патологии.

Совершенствование диагностических возможностей позволяет сегодня неинвазивными методами выявлять субклинические маркеры повышенного риска, являющиеся индикаторами сосудистой коморбидности и предикторами СРСС. Среди них выделяют «тканевые биомаркеры» (дисфункция эндотелия, скорость распространения пульсовой волны (СПВ), центральное артериальное давление (цСАД), толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ)) и «циркулирующие биомаркеры» (например, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), гипергликемия, дислипидемия). Предполагается, что субклинические маркеры лучше, чем классические ФР, прогнозируют риск и позволяют точнее классифицировать пациентов по степени риска и более обоснованно подходить к выбору профилактики и лечения.

До настоящего времени не сформировано единого мнения о том, как использовать субклинические маркеры для стратификации риска ССЗ, оценки прогноза и выбора терапии, что делает необходимыми дальнейшие целенаправленные проспективные исследования в этой области. Существуют многочисленные методы оценки СВ, которые можно разделить на “value-based” и “risk-based” подходы (Groenewegen K. A., 2016). У каждого из данных подходов есть свои недостатки, поэтому поиск идеального метода продолжается.

В настоящее время СРСС у пациентов с МС нуждается в дальнейшем изучении. Методы терапии, включающие коррекцию АО, ФР, эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений разрабатываются с учетом важности комплексного патогенетического подхода к лечению МС. Целью работы является создание модели вы-

явления СРСС, ориентированной на маркеры персонифицированной ангиопротекции, что позволит вовремя начать терапию и предотвратить развитие или ухудшение течения СС событий. Необходимость в достоверной клинической оценке требует интенсификации исследований в этой области.

**Целью исследования** являлось выявление причин РСС у пациентов с МС, оценка взаимосвязи между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями, степенью тяжести МС по шкале Metabolic Syndrome Severity Score (MSSS), тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления, создание модели прогнозирования степени изменения СВ и диагностики СРСС, а также разработка наиболее эффективных способов немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции у пациентов с МС.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность и особенности РСС у пациентов с МС, влияние различных нарушений (инсулинорезистентность (ИР), АГ, дислипидемия, гиперурикемия, нарушения углеводного обмена, неинфекционное воспаление, гендер-специфичные гормональные альтерации, нарушения сна) на эластичность сосудов.

2. Выявить влияние тяжести МС и выраженности низкоинтенсивного неинфекционного воспаления на процессы РСС у пациентов с МС.

3. Оценить возможности нефармакологической коррекции (диетические рекомендации, оптимизация уровня физической активности) в ангиопротекции у пациентов с МС.

4. Оценить возможности фармакологической коррекции ИР/гиперинсулинемии, коррекции АД и дислипидемии при использовании фиксированной комбинированной терапии («полипилл»), гендер-специфичной коррекции гормональных нарушений (заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратами тестостерона, эстроген-заместительная терапия) и коррекции нарушений сна (мелатонин) в ангиопротекции у пациентов с МС.

5. Разработать модель прогнозирования степени изменения СВ в зависимости от исходных характеристик пациента с возможностью диагностики СРСС и выявить принципы оптимальной немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции у больных с МС.

**Научная новизна**

Впервые проведена комплексная сравнительная оценка степени взаимосвязи между СВ и различными метаболическими нарушениями у пациентов с МС, тканевыми (СПВ, цСАД, ТИМ и т.д.) и циркулирующими (гипергликемия, дислипидемия, уровень половых гормонов, мелатонин и т.д.) маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления (вчСРБ).

Впервые выявлены факторы, ассоциированные с наибольшей выраженностью раннего сосудистого старения - наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР, уровень мочевой кислоты (МК), вчСРБ, индекс НОМА-IR, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), диастолическое артериальное давление (ДАД).

Установлена эффективность различных методов терапии вышеперечисленных

состояний у пациентов с СРСС, а также предикторы выраженной ангиопротективной активности терапии.

Разработана модель расчета СВ в зависимости от исходных характеристик пациента с возможностью диагностики СРСС и выявлены принципы оптимальной немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции у больных с МС и СРСС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Доказано, что пациенты с МС и СРСС характеризуются достоверно более высокой частотой встречаемости классических ФР (СД 2 типа, курения, частотой приема антигипертензивной терапии (АГТ)), повышением уровня ТГ, МК, ИР и низкоинтенсивного неинфекционного воспаления в сравнении с пациентами с МС без СРСС;

2. Впервые произведена оценка диагностической точности различных методик расчета СВ для выявления СРСС у пациентов с МС (СВспв и СВрспв, СВscore, СВframlipids, СВfram bmi, СВAlx, СВтим и QRISK-3), выявлена высокая точность расчета СВ на основании скорректированных по возрасту значений СПВкф и низкая диагностическая значимость расчета СВ по шкалам SCORE, Framingham, QRISK -3, а также расчета СВ на основании значений ИА и расчетной СПВ (рСПВ) у пациентов с МС;

3. Оценена степень взаимосвязи между наличием СРСС и компонентами МС, тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления;

4. Разработана методика выявления СРСС у пациентов с МС на основании расчета СВ с использованием клинических характеристик пациентов;

5. Разработан онлайн - калькулятор для расчета СВмс и диагностики СРСС у пациентов с МС, учитывающий данные стандартной клинической оценки (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД 2 типа и клинических маркеров ИР) и доступный по адресу <http://evams.medexsysapp.com>;

5. Изучена эффективность дифференцированных медикаментозных (АГТ, гиполипидемическая и гипогликемическая терапия, а также назначение ЗГТ у мужчин и женщин и коррекция нарушений сна препаратом мелатонина) и немедикаментозных (коррекция массы тела, физические нагрузки) способов ангиопротекции у пациентов с МС и СРСС по сравнению с существующими стандартами терапии МС, а также доказана превосходящая эффективность фиксированной комбинированной терапии перед свободной комбинацией.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. СРСС выявлен у 64,5% пациентов с МС, при этом пациенты с СРСС и МС характеризовались более высокой частотой выявления классических ФР ССЗ (СД 2 типа, курение, АГТ), повышением уровня ТГ и МК в сравнении с пациентами с МС без СРСС, а также более тяжелым течением МС по шкале MSSS и большей выраженностью низкоинтенсивного неинфекционного воспаления. Факторы, ассоциированные с СРСС у пациентов с МС - наличие СД 2 типа и клинических маркеров ИР, уровень МК, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ДАД.

2. Расчет СВ на основании значений СПВкф является наиболее чувствительным и специфичным маркером СРСС у пациентов с МС. В данной группе пациентов выявлена низкая диагностическая значимость расчета СВ по шкалам SCORE, Framingham, QRISK -3, а также расчета СВ на основании значений индекса аугментации (ИА) и рСПВ для выявления СРСС. Оценка СВ с помощью расчетного метода СВмс, учитывающего данные стандартной клинической оценки (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД 2 типа и клинических маркеров ИР), при отсутствии данных о значениях СПВкф высокочувствительна к выявлению преждевременного старения сосудов, при этом требует меньше финансовых и организационных усилий.

3. Немедикаментозная и медикаментозная коррекция каждого из компонентов патологического кластера СРСС при МС позволяет значительно уменьшить степень взаимовлияния и тяжесть каждого из них, что позволяет добиваться выраженной ангиопротекции при СРСС.

4. При оценке степени снижения СВ по шкале СВмс, как маркера СРСС, выявлено, что коррекция основных патогенетических детерминант СРСС при МС (ИР и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление) оказывает наибольшее ангиопротективное воздействие. Коррекция ИР метформинном приводит к снижению СВмс на 4,4 года, терапия СД 2 типа эмпаглифлозином эффективнее ситаглиптина - снижение СВмс - составило 5,2 и 3,7 года, соответственно. Комбинированная АГТ периндоприл с индапамидом у пациентов с МС, АГ и СРСС превосходит эналаприл с гидрохлортиазидом (снижение СВмс 1,2 года vs отсутствие достоверных изменений). Фиксированная АГТ в сочетании со статином является предпочтительной опцией у пациентов с МС, АГ, дислипидемией и СРСС в сравнении со свободной комбинацией – в группе фиксированной комбинации (ФК) Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин снижение СВмс составило 5,7 лет, в группе добавления аторвастатина к имеющейся двойной АГТ - 4,3 года.

5. ЗГТ препаратами половых гормонов при наличии возрастного андрогенного дефицита (ВАД) у мужчин и в постменопаузе у женщин с менопаузальным МС (ММС) также обладает значительным ангиопротективным потенциалом - снижение СВмс составило 4,4 года и 3 года, соответственно. Коррекция нарушений сна у пациентов с МС и СРСС привела к снижению СВмс по сравнению с исходными значениями на 3,9 лет.

6. Степень снижения СВмс на фоне дифференцированной медикаментозной терапии была в значительной степени ассоциирована с воздействием на уровень ИР (НОМА-IR ( $t = 2,539$ ,  $p < 0,05$ )), вчСРБ ( $t = 2,468$ ,  $p < 0,05$ ), САД ( $t = - 2,412$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $t = - 2,386$ ,  $p < 0,05$ ) и МК ( $t = - 2,297$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, при лечении пациентов с МС и СРСС выбор препаратов должен учитывать их воздействие на данные параметры для обеспечения максимального ангиопротективного эффекта.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты диссертационной работы внедрены и используются на практике в учреждениях здравоохранения города Волгограда, являющихся клиническими базами кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ: ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая боль-

ница №3», ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», ГБУЗ «Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн» и ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им С.З.Фишера». Результаты диссертационного исследования используются в процессе обучения студентов и курсантов на кафедре внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

**Связь работы с научными программами.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научного направления кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, тема диссертации утверждена Ученым Советом ВолГМУ (протокол №8 от 11 апреля 2018 года).

**Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование соответствует п.1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п.5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов» паспорта специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

**Апробация работы.** Результаты работы были обсуждены и представлены в виде устных и стендовых докладов и в виде публикаций тезисов на: X Международном конгрессе ISSAM (Ереван, 2016), VII областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» (Волгоград, 2017), 7th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus (Ницца (Франция), 2017), 44 Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Волгоград, 2018), 78 Конгрессе Американской диабетологической ассоциации ADA 78th Scientific Sessions 2018 (Орландо (США), 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli Nocere!» (Казань, 2019), Всероссийском Совецании и международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Волгоград, 2019), Конгрессе европейского общества кардиологов ESC CONGRESS 2020 (Амстердам (Нидерланды), 2020).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 49 научных работ. В изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, опубликовано 34 статьи, в иностранных журналах - 6 публикаций, из них 4 статьи и 2 тезиса научных статей. Всего в изданиях, включенных в базы Scopus и Web of Science, опубликована 21 работа.

**Личное участие автора.** Личный вклад автора заключается в непосредственном проведении всех этапов диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом доктором медицинских наук, профессором С.В. Недогодой; методология, концепция диссертационного исследования и

его дизайн разработан лично автором. Обследование и лечение пациентов также проводилось с участием диссертанта. Диссертантом лично выполнена статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и в виде докладов на конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из части первой – обзора литературы (глава 1), и части второй (главы 2-10), включающей главу «Материалы и методы исследования» и главы, посвященные результатам собственных исследований. Завершается работа обсуждением полученных результатов (глава 11), выводами и практическими рекомендациями. Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста, содержит 57 таблиц и 55 рисунков. Библиографический указатель состоит из 308 источников, из них 15 представлено источниками отечественной и 293 - зарубежной литературы.

**Методология и методы исследования.** Подготовительный этап исследования был посвящен сбору и анализу литературных данных о роли МС в развитии СРСС, методах его диагностики и ангиопротекции в условиях МС.

В основу экспериментальной работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (зав. кафедрой профессор С.В. Недогода) в период с 2010 по 2019 год.

Общее число обследованных пациентов – 850. Из них 750 пациентов с диагнозом «Метаболический синдром», согласно критериям IDF, 2005г. и 100 практически здоровых пациентов без выявленных метаболических нарушений, которые рассматривались в качестве группы сравнения (Рисунок 1).

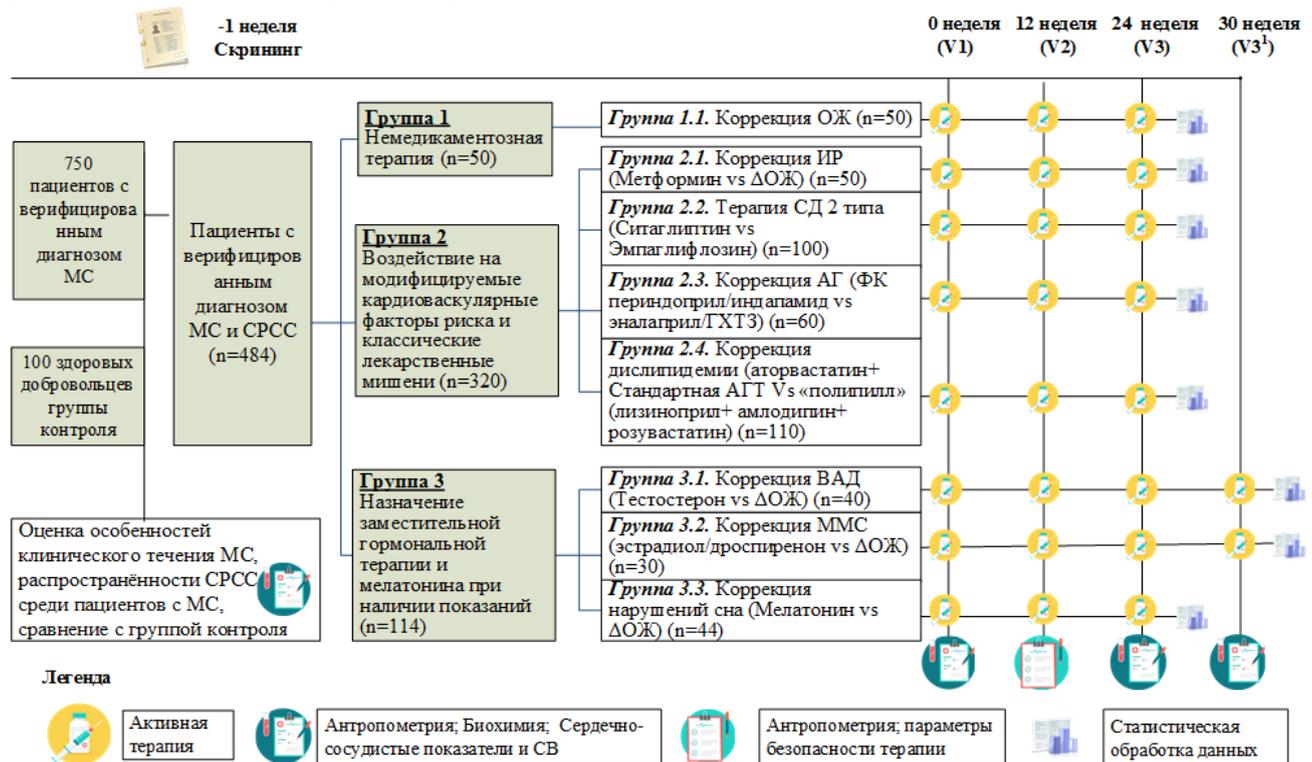


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Планирование и проведение исследования было основано на принципах биоэтики и Надлежащей Клинической Практики, этические риски были минимальными. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и обработанных статистическими методами.

На I этапе у 750 пациентов с диагностированным МС (IDF 2005 г.), и 100 здоровых добровольцев (группа контроля) было проведено физикальное обследование с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)), измерение АД (аппарат OMRON 750 IT), клинический и биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного обмена (ОХ, ТГ, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности ЛПВП), углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак (ГПН), НОМА-IR), уровня МК, вЧСРБ, исследование параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (измерение СПВкф с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерение ИА в аорте методом аппланационной тонометрии, измерение ТИМ (Aloka ProSound a7), цСАД, центрального пульсового давления (цПД)), оценку выраженности МС (MSSS, Metabolic syndrome severity score), сбор анамнеза.

Была проведена оценка особенностей клинического течения МС у обследуемых пациентов, распространённость и степень выраженности СРСС среди пациентов с МС, расчет показателей СВ по 8 методикам – SCORE, Framingham с учетом значений ИМТ и липидов, QRISK-3-2018, а также с использованием инструментальных методов – СПВкф, ИА, ТИМ и рСПВ), и взаимосвязь с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СПВкф, ИА и цПД), степенью тяжести МС (MSSS z-score), уровнем МК и выраженностью неинфекционного воспаления (вЧСРБ).

На II этапе исследования для изучения влияния различных режимов терапии на жесткость сосудов, СРСС и СВ, а также состояние органов-мишеней, 484 пациента с МС и СРСС были разделены на 3 группы для участия в открытом проспективном сравнительном контролируемом исследовании в параллельных группах общей продолжительностью 24 недели при назначении гиполипидемических, антигипертензивных, гипогликемических препаратов и мелатонина, и 30 недель при назначении ЗГТ. В зависимости от поставленных задач формировались подгруппы больных.

**Первая группа** пациентов с МС и СРСС подвергалась мероприятиям по коррекции компонентов МС путем изменения образа жизни (ОЖ). Данная группа являлась группой сравнения.

**Вторая группа** пациентов с МС и СРСС получала терапию, мишенью которой являлись модифицируемые кардиоваскулярные ФР.

В группе 2.1. пациентам с МС и СРСС, помимо стандартных мероприятий по изменению ОЖ, был назначен метформин (Глюкофаж®, Merck Sante) 1000 мг 2 раза в сутки для коррекции ИР.

В группе 2.2. пациентам с МС, СРСС и СД 2 типа на стабильной монотерапии метформином не менее 6 месяцев в дополнение к стандартным мероприятиям по изменению ОЖ был назначен эмпаглифлозин (Джардинс®, Берингер Ингельхайм Фарма) 25 мг/сут или ситаглиптин (Янувия®, Мерк Шарп и Доум) 100 мг/сут.

В группе 2.3. пациентам с МС, СРСС и САД >140 мм рт.ст. рекомендовались мероприятия по модификации ОЖ, а в качестве АГТ назначалась ФК периндоприл 10 мг и индапамида 2,5 мг в сутки (Нолипрел® А Би-форте, Les Laboratoires Servier) или эналаприла 20 мг и гидрохлортиазида (ГХТЗ) 12,5 мг в сутки (Энап®-НЛ 20, KRKA).

В группе 2.4. пациентам с МС, СРСС, уровнем ЛПНП >2,5 ммоль/л и целевыми цифрами АД на стабильной двухкомпонентной АГТ рекомендовались мероприятия по модификации ОЖ, а в качестве гиполипидемической терапии назначался аторвастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки (Липтонорм®, M.J. BIOPHARM) в сочетании с имеющейся АГТ либо назначенная ранее двухкомпонентная гипотензивная терапия была заменена на тройную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин (10 мг + 5 мг + 20 мг) (Эквимер®, Gedeon Richter).

**Третья группа** пациентов с МС и СРСС получала заместительную терапию препаратами половых гормонов или мелатонином при наличии показаний.

В группе 3.1. пациентам мужского пола в возрасте от 35 до 50 лет с МС, СРСС и признаками наличия андрогенного дефицита (оценка по шкале AMS  $\geq$  26 баллов), при выявлении у них в результате обследования уровня общего тестостерона <12 нмоль/л рекомендовались стандартные мероприятия по изменению ОЖ или изменение ОЖ в сочетании с назначением тестостерона ундеcanoата 1000 мг в 4 мл масляного раствора в начале исследования, через 6 и 18 недель (Небидо®, Bayer Pharma AG).

В группе 3.2. пациенткам женского пола в возрасте от 45 до 60 лет с МС, СРСС и с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В ниже референсных значений, появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера) рекомендовались стандартные мероприятия по изменению ОЖ или, помимо стандартных мероприятий по изменению ОЖ, был дополнительно назначен 1 мг 17 $\beta$  – эстрадиол/ 2 мг дросперинон (Анжелик®, BayerPharmaAG) 1 раз в сутки.

В группе 3.3. пациентам с МС, СРСС и наличием жалоб на качество сна, после заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна при результате менее 19 баллов рекомендовались стандартные мероприятия по изменению ОЖ и гигиене сна или мероприятия по модификации ОЖ, гигиене сна и прием препарата мелатонина (Циркадин®, SwissCo Services, AG) в дозе 2 мг за 2 часа до сна.

В качестве показателя эффективности оценивалась динамика нижеперечисленных параметров под влиянием различных режимов терапии: выраженность МС (MSSS, Metabolic syndrome severity score), параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СПВкф, ИА, цПД, цСАД), расчетный СПВ (рСПВ), СВ (расчитанный по методике СВспф, СВрспв, СВмс и модифицированной шкале SCORE), ИМТ, ОТ, показатели офисного АД, липидный спектр сыворотки крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), показатели углеводного обмена (ГПН, гликированный гемоглобин (HbA1c)) и ИР (индекс НОМА-IR), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), креатинин, МК, уровень провоспалительного маркера (вчСРБ). У пациентов, которым назначалась ЗГТ, контролировались также уровни соответствующим

ющих гормонов (общий тестостерон, секс-стероид связывающий глобулин (СССГ) и биоактивный тестостерон для мужчин, ФСГ и эстрадиол для женщин) и параметров безопасности (общий анализ крови (ОАК), простат-специфический антиген (ПСА) и осмотр уролога для мужчин, ОАК, коагулограмма, УЗИ молочных желез и органов малого таза, гинекологическое обследование и маммография для женщин).

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practices), в исследование включались больные, не относящиеся к «уязвимым» социальным группам. Наряду с этим применялись общепринятые критерии исключения (хронические воспалительные и онкологические заболевания в активной стадии, аутоиммунные и аллергические заболевания, неудовлетворительный контроль СД, терминальная сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек 5 стадии).

Ведение пациентов в период наблюдения осуществлялось в соответствии с действующими Национальными рекомендациями по лечению соответствующих заболеваний и состояний. Базисная терапия ССЗ, получаемая больными до момента их включения в исследование, соответствовала действующим Национальным рекомендациям ВНОК и РКО, в дальнейшем – также внедряемым стандартам лечения ССЗ.

Проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни (в т. ч. перенесенные и сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства, наследственный анамнез, аллергоанамнез), особенностей сопутствующей лекарственной терапии. Физикальное обследование включало общий осмотр с измерением роста, веса, ОТ, АД, определением ИМТ по формуле  $ИМТ = \text{масса тела в кг} / (\text{рост в м})^2$ .

Забор материала (крови) для биохимического анализа производился по обычным правилам, утром натощак. Оценка резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса НОМА-IR по формуле (Matthews, 1985):  $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . Значение индекса, превышавшее 2,5, рассматривалось как наличие ИР (Calori G., 2011). вчСРБ определяли с использованием нефелометрического иммуноферментного анализа (Dade Behring hs-CRP; BNII Nephelometer System, Marburg, Del). Все образцы анализировали с использованием замороженной с момента сбора и обработки сыворотки при  $-70^{\circ}\text{C}$ . На основании уровня вчСРБ пациентов стратифицировали на 3 категории: низкий риск (СРБ  $<1.0$  мг/л), умеренный риск (СРБ  $1.0 - 3.0$  мг/л), средний риск (СРБ  $>3.0$  мг/л) согласно рекомендациям АНА/CDC (Pearson T., 2003; Anand S., 2004). У пациентов, которым проводилась ЗГТ, определяли также уровень половых гормонов. Уровни общего тестостерона и СССР исследовались на автоматическом анализаторе “IMMULITE 1000, США” стандартным иммунохемилюминесцентным способом. Поскольку секреция тестостерона является пульсирующей, для исключения ложных показаний забор крови производился трижды с интервалом 20 мин, в качестве истинного значения рассматривался самый низкий показатель из трех. Уровень и % свободного и биодоступного тестостерона определялся расчетным методом по адаптированной формуле Вермюлена, доступной в виде онлайн-калькулятора: <http://issam.ch/freetesto.htm>. Уровень альбумина прини-

мался равным 4,3 г/дл. Методом определения уровня содержания ФСГ и эстрадиола являлся хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах на автоматическом анализаторе "IMMULITE 1000, США". Также гормональное обследование включало определение пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), которое проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i2000 фирмы Abbott, Германия. При исследовании коагулограммы у пациентов, получавших менопаузальную гормональную терапию (МГТ), определялись уровни фибриногена, протромбина, международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового времени (ПТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПИ), тромбинового времени, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Для выявления проявлений андрогенного дефицита у мужчин с МС и СРСС использовался международный опросник AMS (Aging Male Symptoms). Для выявления и количественной оценки степени выраженности нарушений циркадного ритма «сна-бодрствования», помимо данных анамнеза, применялась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна.

Оценка состояния сосудистой стенки производилась по стандартной методике (измерение СПВкф, измерение давления аугментации и ИА в аорте методом аппланационной тонометрии с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия)), оценка ТИМ сонной артерии на аппарате Aloka ProSound a7 (USA).

Дихотмический критерий отсутствия или наличия СРСС определялся как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более стандартных отклонения (СО) (Nilsson P., 2018) согласно европейским популяционным данным (Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration) (Таблица 1).

Таблица 1 - Значения СПВкф по возрастным группам для постановки СРСС

Возрастная группа	Среднее значение СПВкф	СО	СОx2	Значения СПВкф, превышение которых считались признаком СРСС
30-39	6,32	0,82	1,64	7,96
40-49	6,85	0,91	1,82	8,67
50-59	8,15	1,17	2,34	10,49
60-69	8,47	1,09	2,18	10,65
>70	9,01	2	4	13,01

Расчетная скорость пульсовой волны (рСПВ) вычислялась с использованием уравнений, основанных на Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration (Vermeersch S., 2010), иллюстрирующих зависимость СПВкф от возраста и среднего АД (срАД) по методике Greve S. и колл. (Greve S., 2016):  $рСПВ = 9.58748315543126 - 0.402467539733184 * ПВ + 4.56020798207263 * 10^{-3} * ПВ^2 - 2.6207705511664 * 10^{-5} * ПВ^2 * срАД + 3.1762450559276 * 10^{-3} * ПВ * срАД - 1.83215068503821 * 10^{-2} * срАД$ , где ПВ - паспортный возраст; срАД - среднее АД по формуле  $срАД = ДАД + 0.4(САД - ДАД)$ .

#### Методики расчета сосудистого возраста

Расчет СВ у пациентов с МС проводился с использованием различных подходов. Первый подход - использование инструментальных маркеров изменения СС

стенки, например, ТИМ, СПВкф и ИА для сравнения данных пациента с референтными в популяции для соответствующего возраста и пола. Так, в данной работе с применением методики, предложенной Betge S. и колл. (Betge S., 2017) рассчитывались значения СВспв и СВА1х по данным измерения СПВкф и ИА. Аналогично рассчитывались значения СВрспв для рСПВ. Расчет основывался на измерении параметров жесткости сосудистой стенки и сравнении их с возрастными-гендерными референтными данными по материалам Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) (McEniery C., 2005). На основании данных измерения ТИМ сонной артерии с использованием преобразованной формулы Нота S. et al. (2001) (Аносова Е.В., 2013) рассчитывали также СВтим по формуле:  $СВ_{тим} = (ТИМ - 0,116) \div 0,009$ .

Второй подход – использование данных, входящих в системы оценки СС риска. Для шкалы SCORE адаптацию расчета произвели в 2010г Cuende JI и колл. (Cuende J., 2010). Алгоритм расчета СВ для шкалы SCORE (для стран высокого и низкого риска) был разработан с учетом пола, возраста, статуса курения, уровне АД и ОХ. На территории РФ рекомендовано использование алгоритма расчета СВ для стран с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). Методика расчета представлена на рисунке 2.

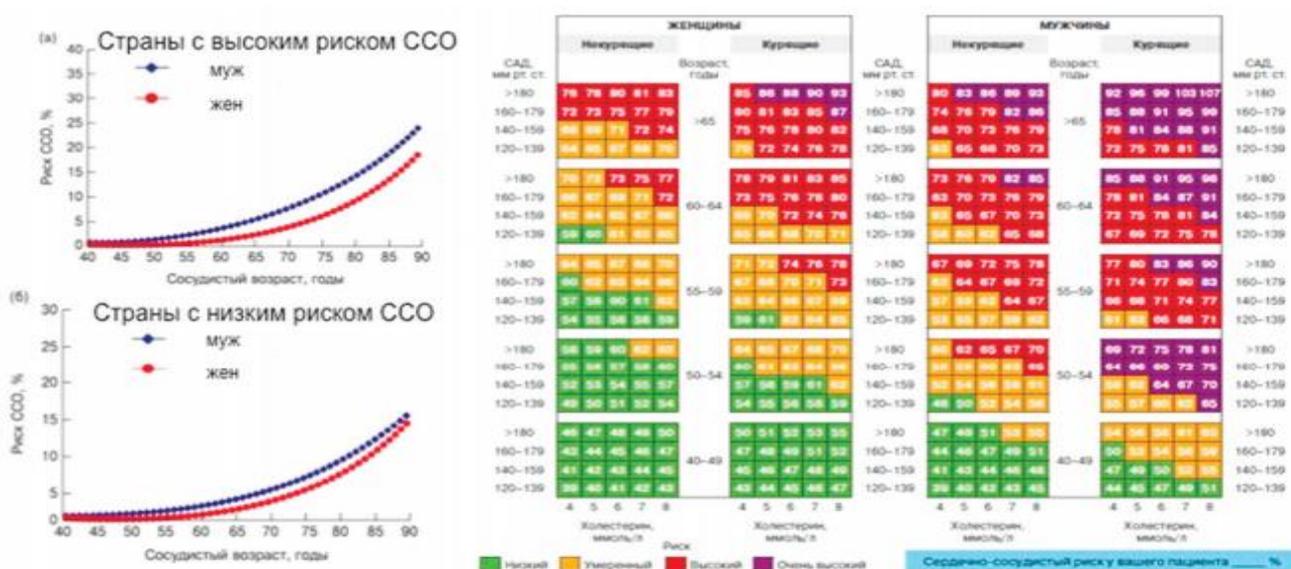


Рисунок 2 - Алгоритм расчета СВ в странах с высоким сердечно-сосудистым риском (Троицкая Е. А., 2017; Cuende J., 2010).

Примечание: ССО – сердечно-сосудистые осложнения, САД – систолическое артериальное давление.

В данной работе использовалась собственная адаптация шкалы оценки SVscore на базе Excel с помощью макроса VBA – параметры пациента автоматически обрабатывались в соответствии с имеющимися диапазонами СС риска. Следует отметить, что значения SVscore соответствуют таковым по результатам использования калькулятора ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нем соответствует алгоритму SCORE, а расчет СС риска производится на основании шкалы ASCORE (Карпов Ю.А., 2015).

На основании данных крупного популяционного исследования Framingham Heart Study D'Agostino и коллеги разработали алгоритм расчета СВ с учетом следующих параметров: пол и возраст пациента, статус курения, уровень ОХ и ЛПВП, уро-

вень САД и информации о приеме АГТ, статус СД. На основании алгоритма D'Agostino и M.J. Pencina были разработаны два калькулятора СВ, использовавшиеся в данной работе: классический, основанный на использовании всех вышеупомянутых параметров (СВфрамлипид) и упрощенный, в котором уровень липидов заменили на показатель ИМТ (СВфрамимт). Оба калькулятора находятся в открытом доступе на сайте исследования Framingham Heart Study (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>).

СВqrisk по шкале QRISK-3 в модификации 2018 г. (Hippisley-Cox J., 2017) с учетом параметров возраста, пола, этнической принадлежности, статуса курения, ИМТ, наличия сопутствующей патологии и анамнеза рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора <https://www.qrisk.org>

Поскольку МС традиционно классифицируется на основе дихотомических критериев, что делает невозможным оценку спектра изменений данного состояния и отслеживание рисков, связанных с МС, с течением времени, в настоящей работе для оценки тяжести МС использовали интегральный показатель - индекс степени тяжести МС (Metabolic Syndrome Severity Score, MSSS) (Gurka M., 2014). Расчет MSSS осуществлялся с использованием значений ОТ, САД, уровня ЛПВП и ТГ, ГПН при помощи онлайн-калькулятора, доступного по адресу: <https://metscalc.org> (Gurka M., 2019). MSSS показал высокую прогностическую ценность у пациентов с МС (показана корреляция с долгосрочным риском развития СД2 типа и ССЗ (Wiley J., 2017)).

Данные обследования пациентов заносились в базу данных, статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием NCSS 2019 Statistical Software (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/ncss](http://ncss.com/software/ncss)), STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273) с пакетом XLSTAT и Visual Basic. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга. Использовали классические параметрические и непараметрические методы в зависимости от характера распределения величин. В отсутствие нормального распределения использовали следующие непараметрические критерии: медиана (25-й и 75-й перцентили), U-критерий Манна-Уитни для оценки различий между выборками, образованными абсолютными числовыми значениями,  $\chi^2$ -критерий Пирсона для определения различий между выборками, образованными относительными числовыми значениями (процентами или долями);  $\chi^2$ -критерий Фишера для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака. При нормальном распределении использовали средние арифметические величины и среднюю ошибку  $\sigma$ , для оценки различий между выборками – t - критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился по методу ранговой корреляции Spearman.

С целью анализа диагностической значимости показателей СВ, рассчитанных по различным методикам, по отношению к эталонному тесту были построены характеристические кривые (ROC-кривые). Информативность тестов определяли по пока-

зателю AUC (Area Under the Curve) в диапазоне 0-1:  $<0,6$  – непригодно;  $0,61-0,8$  – требуется доработка;  $>0,81$  – может быть допущено к клинической валидации (Морозов С.П., 2019). Предтестовую вероятность СРСС определяли, как превышение значений СПВкф на более чем два стандартных отклонения от возрастных референсных значений (Nilsson P., 2018) согласно европейским популяционным данным (Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration).

С целью определения наиболее релевантного порогового значения СВ для различных методов на основе ROC-анализа проводилось определение оптимальных значений порога активации («cut-off»). Для этого использовали три методики (Habibzadeh F., 2016): оценка минимального расстояния от верхнего левого угла до ROC-кривой (Минимум d); индекса Юдена (Youden index), который отображает максимальное расстояние от диагональной линии до ROC-кривой; точки на кривой ROC, где чувствительность и специфичность теста равны.

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. Вероятные кандидаты для регрессионного анализа включались в модель в случае, если они статистически значимо ( $p < 0,05$ ) коррелировали с СРСС, соответствовали закону нормального распределения (в случае распределения отличного от нормального осуществлялось преобразование Бокса–Кокса) и не отмечалось избыточной коллинеарности с другими переменными. Для отбора в модель статистически значимых признаков была выполнена процедура Random Forest. Сначала в модель были включены все независимые признаки, затем последовательно удалялись статистически не значимые, до тех пор, пока в модели не остались только статистически достоверные коварианты с уровнем  $p < 0,05$ . Затем была проведена оценка нормальности распределения остатков путем построения вероятностного графика остатков.

Для выявления клинических показателей, ассоциированных с СРСС, на основании корреляционного анализа были установлены клинические характеристики, коррелирующие с величиной СПВкф. Затем для отобранных предикторов построены линейные регрессионные модели и с учетом полученных данных были построены множественные регрессионные модели с введением фиксированных переменных (пол, СД 2 типа, курение, получение АГТ) и серийной корреляцией ошибок регрессии с последовательным включением в каждую новую модель в качестве независимой переменной одного из клинических предикторов увеличения СПВкф в зависимости от значения его регрессионного коэффициента. Таким образом была получена регрессионная модель, позволяющая рассчитать СВ с использованием клинических параметров и на основании введенных данных построены ROC-кривые с расчетом AUC.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследования и их обсуждение.** На первом этапе для выявления особенностей СНСС у пациентов с МС было обследовано 850 пациентов. Из них 750 пациентов с диагнозом «Метаболический синдром», согласно критериям IDF, 2005г.

и 100 практически здоровых пациентов без выявленных метаболических нарушений, которые рассматривались в качестве группы сравнения. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС – (n=266)	
<b>Паспортный возраст, лет</b>	56,82±9,81	57,98±9,39 <sup>#</sup>	52,03±10,48 <sup>#</sup>	55,1±4,63
<b>Возрастная группа (n, %)</b>				
30-39	20 (2,7%) <sup>*</sup>	14 (2,9%)	6 (2,3%)	3 (0%)
40-49	148 (19,7%)	105 (21,7%) <sup>#</sup>	43 (16,2%) <sup>#</sup>	22 (22%)
50-59	307 (40,9%) <sup>*</sup>	182 (37,6%) <sup>#</sup>	125 (47,0%) <sup>#</sup>	57 (57%) <sup>*</sup>
60-69	178 (23,7%)	147 (30,4%) <sup>#</sup>	31 (11,7%) <sup>#</sup>	18 (18%)
>70	97 (12,9%) <sup>*</sup>	36 (7,4%)	61 (22,9%)	0 (0%) <sup>*</sup>
<b>Гендерная принадлежность (n, %)</b>				
<i>Мужчины</i>	315(42%)	203(42%)	112 (42%)	49 (49%)
<i>Женщины</i>	435(58%)	281(58%)	154 (58%)	51 (51%)
<b>Курение (n, %)</b>				
<i>Да</i>	245(33%)	203(42%) <sup>#</sup>	42 (16%) <sup>#</sup>	30(30%)
<i>Нет</i>	505(67%) <sup>*</sup>	281(58%) <sup>#</sup>	224 (84%) <sup>#</sup>	70(70%) <sup>*</sup>
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	31,43±4,8 <sup>*</sup>	31,27±4,8	31,72±4,79	23,92±1,6 <sup>*</sup>
<b>ОТ, см</b>	109,16±14,8 <sup>*</sup>	109,62±15,13 <sup>#</sup>	108,31±14,21 <sup>#</sup>	80,98±6,56 <sup>*</sup>
<b>СД 2 типа (n, %)</b>				
<i>Да</i>	302(40%) <sup>*</sup>	253(52%) <sup>#</sup>	49 (18%) <sup>#</sup>	0(0%) <sup>*</sup>
<i>Нет</i>	448(60%) <sup>*</sup>	231(48%) <sup>#</sup>	217(82%) <sup>#</sup>	100(100%) <sup>*</sup>
<b>Антигипертензивная терапия (n, %)</b>				
<i>Да</i>	500(67%) <sup>*</sup>	333(52%) <sup>#</sup>	167(63%) <sup>#</sup>	0(0%) <sup>*</sup>
<i>Нет</i>	250(33%) <sup>*</sup>	151(48%) <sup>#</sup>	99(37%) <sup>#</sup>	100(100%) <sup>*</sup>
<b>Уровень САД, мм рт. ст. (n, %)</b>				
<i>Нет антигипертензивной терапии</i>				
<130	47 (18,8%) <sup>*</sup>	32(21,2%) <sup>#</sup>	15(15,2%) <sup>#</sup>	88 (88%) <sup>*</sup>
130-139	67 (26,8%) <sup>*</sup>	33(21,9%) <sup>#</sup>	34(34,3%) <sup>#</sup>	12 (12%) <sup>*</sup>
140-159	109(43,6%) <sup>*</sup>	65(43,1%)	45(45,5%)	0(0%) <sup>*</sup>
160-179	26 (10,4%) <sup>*</sup>	22(14,5%) <sup>#</sup>	4(4%) <sup>#</sup>	0(0%) <sup>*</sup>
≥ 180	1 (0,4%) <sup>*</sup>	1(0,4%)	0(0%)	0(0%) <sup>*</sup>
<i>Получают антигипертензивную терапию</i>				
<130	24 (4,8%)	9(2,7%) <sup>#</sup>	15(9%) <sup>#</sup>	-
130-139	88 (17,6%)	55(16,5%) <sup>#</sup>	33(19,8%) <sup>#</sup>	-
140-159	287 (57,4%)	197(59,2%)	90(54%)	-
160-179	89(17,8%)	63(18,9%)	26(15,6%)	-
≥ 180	11(2,2%)	9(2,7) <sup>#</sup>	2(1,2%) <sup>#</sup>	-
<b>ОХ, ммоль/л</b>	5,87±1,16 <sup>*</sup>	5,94±1,15 <sup>#</sup>	5,75±1,17 <sup>#</sup>	4,41±0,53 <sup>*</sup>
<b>Уровень ОХ (n, %)</b>				
<5.2	293 (39,1%) <sup>*</sup>	183 (37,8%)	110 (41,4%)	94 (94%) <sup>*</sup>

5.2-6.4	243 (32,4%)*	152 (31,4%)	91 (34,2%)	6 (6%)*
6.5-7.7	172 (22,9%)*	120 (24,8%)#	52 (19,5%)#	0 (0%)*
≥ 7.8	42 (5,6%)*	29 (6,0%)#	13 (4,9%)#	0 (0%)*

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между группой МС и контролем #-  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

Пациенты с СРСС были старше пациентов без СРСС – средний возраст составил  $57,98 \pm 9,39$  и  $52,03 \pm 10,48$ , соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом в группе с СРСС было больше пациентов возрастной группы 50-69 лет, чем в группе без СРСС. Однако пациенты старшей возрастной группы -  $>70$  лет, наоборот, чаще встречались в группе пациентов без СРСС – 22,9% против 7,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Пациенты были сопоставимы по гендерной принадлежности во всех группах сравнения. В целом, встречаемость и выраженность ФР достоверно превышала таковую в группе пациентов с СРСС в отличие от пациентов без СРСС (Рисунок 3).

### Рисунок 3 - Сравнение распространенности ФР в группе пациентов с МС и СРСС+, СРСС- и всего.

Примечание: \*-  $p < 0,05$  при сравнении СРСС+ и СРСС-,  $\chi^2$ -критерий, СД – сахарный диабет, АГТ – антигипертензивная терапия, СПВ – скорость пульсовой волны, ИР – инсулинорезистентность, вчСРБ – высокочувствительный с-реактивный белок

ИМТ у пациентов с МС был значительно выше значений у лиц контрольной группы, однако достоверно не отличался между группами пациентов с/без СРСС. При этом достоверно отклонялись от нормальных значений средние показатели ОТ с небольшими, но достоверными различиями между пациентами с СРСС и без него ( $109,62 \pm 15,13$  и  $108,31 \pm 14,21$  см соответственно,  $p < 0,05$ ).

АГТ пациенты с СРСС принимали реже, чем пациенты без такового – 52% и 63%, соответственно ( $p < 0,05$  для межгруппового различия). У пациентов, не принимавших АГТ, в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без СРСС достоверно чаще выявлялся уровень САД  $>130$  мм рт. ст. (21,2% против 15,2% соответственно,  $p < 0,05$ ) и  $>160$  мм рт. ст. (14,9% против 4% соответственно,  $p < 0,05$ ). У пациентов, получавших АГТ, частота достижения уровня САД ниже 130 мм рт. ст. была достоверно выше в группе пациентов без СРСС – 9% в сравнении с 2,7% в группе пациентов с СРСС ( $p < 0,05$  для

межгруппового различия). Значения САД ниже 140 мм рт. ст. на АГТ также чаще наблюдались в группе пациентов без СРСС – 19,8% в сравнении с 16,5% в группе пациентов с СРСС ( $p < 0,05$  для межгруппового различия). Напротив, превышение уровня САД выше целевых значений чаще присутствовало в группе пациентов с СРСС - 80,8% в сравнении с 70,8% в группе пациентов без СРСС ( $p < 0,05$  для межгруппового различия).

При анализе показателей офисного САД и ДАД выявлено, что они достоверно выше у пациентов с СРСС по сравнению с группой без СРСС: показатели САД -  $147,94 \pm 14,02$  мм рт. ст. против  $144,78 \pm 14,29$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,05$ ) и ДАД -  $89 \pm 10,32$  мм рт. ст. против  $85,51 \pm 8,42$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень ЧСС в группах достоверно не отличался (Таблица 3).

Таблица 3 - Показатели АД, ЧСС и показателей сосудистой жесткости в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС – (n=266)	
САД офисное, мм рт. ст.	$146,82 \pm 14,19^*$	$147,94 \pm 14,02^\#$	$144,78 \pm 14,29^\#$	$125,1 \pm 4,46^*$
ДАД офисное, мм рт. ст.	$87,76 \pm 9,83^*$	$89 \pm 10,32$	$85,51 \pm 8,42$	$79,2 \pm 5,57^*$
ЧСС, уд в мин	$73,9 \pm 9,61$	$74,11 \pm 9,42$	$73,51 \pm 9,94$	$71,3 \pm 6,17$
СПВкф, м/с	$11,49 \pm 2,53^*$	$12,79 \pm 1,84^\#$	$9,12 \pm 1,8^\#$	$8,29 \pm 1,27^*$
СПВ > 10 м/с, (n, %)	$542(72\%)^*$	$458(95\%)^\#$	$84(32\%)^\#$	$6(6\%)^*$
рСПВкф, м/с	$10,24 \pm 1,62^*$	$10,25 \pm 1,54$	$10,21 \pm 1,75$	$8,58 \pm 0,69^*$
ИА, %	$25,93 \pm 7,85^*$	$26,18 \pm 7,73$	$25,47 \pm 8,05$	$16,35 \pm 0,96^*$
цСАД, мм рт.ст.	$139,16 \pm 14,2^*$	$140,62 \pm 13,9^\#$	$136,5 \pm 14,42^\#$	$126,6 \pm 13,9^*$
цПД, мм рт.ст.	$47,74 \pm 10,45^*$	$48,34 \pm 10,6^\#$	$46,64 \pm 10,09^\#$	$42,34 \pm 10,6^*$
ТИМ, мм	$1 \pm 0,21^*$	$1,01 \pm 0,2^\#$	$0,97 \pm 0,22^\#$	$0,65 \pm 0,09^*$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между группой МС и контролем # -  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-

СПВкф в группе пациентов с СРСС был достоверно выше аналогичного показателя в группе без СРСС -  $12,79 \pm 1,84$  м/с против  $9,12 \pm 1,8$  м/с ( $p < 0,05$  для межгруппового различия). При анализе количества пациентов, у которых СПВкф превышал 10 м/с выявлено, что среди пациентов с СРСС таких пациентов было 95%, тогда как в группе без СРСС – только 32%. Для рСПВкф различия между пациентами с/без СРСС не были статистически значимыми, но среди пациентов с МС рСПВкф был достоверно выше, чем в группе контроля -  $10,24 \pm 1,62$  м/с против  $8,29 \pm 1,27$  м/с ( $p < 0,05$  для межгруппового различия). Значения ИА в группе пациентов с МС превышали таковые в группе контроля -  $25,93 \pm 7,85\%$  против  $16,35 \pm 0,96\%$  ( $p < 0,05$  для межгруппового различия), однако достоверно не отличались в группах пациентов с/без СРСС.

цСАД и цПД также были ненамного, но достоверно выше в группе пациентов с СРСС -  $140,62 \pm 13,9$  и  $48,34 \pm 10,6$  мм рт.ст. против  $136,5 \pm 14,42$  и  $46,64 \pm 10,09$  мм рт.ст. в группе пациентов без СРСС, как и показатель ТИМ -  $1,01 \pm 0,2$  мм против  $0,97 \pm 0,22$  мм ( $p < 0,05$  для межгрупповых различий).

Результаты изучения показателей липидного обмена и уровня МК показали, что у

большинства пациентов с МС выявлены дислипидемии различной степени выраженности, а также значимое повышение уровня МК по сравнению с группой контроля, однако группы с/без СРСС достоверно различались только по уровню ТГ и МК. При этом превышение значений ОХ выше 6,5 ммоль/л достоверно чаще встречалось в группе пациентов с СРСС - 30,8% в сравнении с 24,4% в группе пациентов без СРСС ( $p < 0,05$  для межгруппового различия). Уровень ТГ, также значимо отличавшийся в контрольной группе и группе пациентов с МС, достоверно различался и в группах пациентов с/без СРСС -  $1,95 \pm 0,85$  ммоль/л против  $1,83 \pm 0,86$  ммоль/л, соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень МК достоверно различался в группах пациентов с СРСС и без него -  $367,25 \pm 84,41$  мкмоль/л против  $313,14 \pm 78,88$  мкмоль/л ( $p < 0,05$  для межгрупповых различий). Повышение уровня МК выше 300 мкмоль/л выявлено у 72% пациентов с МС (82% в группе пациентов с СРСС и 59,4% в группе пациентов без СРСС), уровень МК выше 360 мкмоль/л выявлен у 38,5% пациентов с МС (46,9% в группе с СРСС и 23,3% в группе без СРСС) ( $p < 0,05$  для межгрупповых различий). ГПН у больных МС по сравнению с контрольной группой была достоверно выше -  $5,67 \pm 1,11$  ммоль/л против  $5,14 \pm 0,49$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), между группами пациентов с/без СРСС значимых различий обнаружено не было. Уровень креатинина между группами значимо не отличался.

Результаты оценки выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Выраженность МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100) (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС – (n=266)	
<b>НОМА-IR</b>	$5,48 \pm 2,72^*$	$6,52 \pm 2,48^\#$	$3,59 \pm 2,04^\#$	$1,3 \pm 0,43^*$
<b>вЧСРБ, мг/л</b>	$4,21 \pm 1,56^*$	$4,44 \pm 1,56^\#$	$3,8 \pm 1,48^\#$	$1,03 \pm 0,59^*$
<b>вЧСРБ &gt;3 мг/л, (n, %)</b>	588 (78,4%)*	403 (83,3%)*	185 (69,5%)*	0 (0%)*
<b>Уровень вЧСРБ (n, %)</b>				
<1 мг/л	10 (1,3%)*	1 (0,2%)*	9 (3,4%)*	81 (81%)*
1-3 мг/л	152 (20,3%)*	80 (16,5%)*	72 (27,1%)*	19 (19%)*
>3 мг/л	588 (78,4%)*	403 (83,3%)*	185 (69,5%)*	0 (0%)*
<b>MSSS (z-score)</b>	$0,38 \pm 0,67^*$	$0,42 \pm 0,7^\#$	$0,31 \pm 0,6^\#$	$-0,27 \pm 0,21^*$
<b>Тяжесть МС согласно MSSS (n, %)</b>				
<i>MSSS 1-й квартиль</i>	44 (5,9%)*	24 (5,0%)*	20 (7,5%)*	2 (2%)*
<i>MSSS 2-й квартиль</i>	126 (16,8%)*	87 (18,0%)*	39 (14,7%)*	90 (90%)*
<i>MSSS 3-й квартиль</i>	371 (49,5%)*	221 (45,7%)*	150 (56,4%)*	8 (8%)*
<i>MSSS 4-й квартиль</i>	209 (27,9%)*	152 (31,4%)*	57 (21,4%)*	0 (0%)*

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между группой МС и контролем # -  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

По результатам оценки выявлена достоверно большая степень тяжести МС у пациентов с СРСС. Так, в группе пациентов с МС и СРСС 31,4% пациентов относились к 4 квартилю MSSS, тогда как в группе пациентов без СРСС данный показатель

составил 21,4%. При этом средний z - score MSSS составил  $0,42 \pm 0,7$  в группе пациентов с СРСС и  $0,31 \pm 0,6$  в группе пациентов без СРСС ( $p < 0,05$  при сравнении групп).

При оценке ИР по индексу НОМА-IR показано 45%-ное увеличение данного показателя в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без СРСС -  $6,52 \pm 2,48$  и  $3,59 \pm 2,04$ , соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении групп). У пациентов с МС в среднем данный показатель составил  $5,48 \pm 2,72$ , а в группе контроля -  $1,3 \pm 0,43$ .

Оценка вчСРБ в сыворотке крови пациентов показала, что пациенты с СРСС и без него значительно различались как по средним значениям вчСРБ -  $4,44 \pm 1,56$  и  $3,8 \pm 1,48$  мг/л, соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении групп), так и по проценту пациентов, у которых уровень вчСРБ превышал 3 мг/л – 83,3% против 69,5%, соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении групп), при общем проценте в группе пациентов с МС 78,4%. Показано, что среди пациентов с МС практически отсутствовали пациенты с уровнем вчСРБ  $< 1$  мг/л – 1,3% в среднем по группе, 0,2% среди пациентов с СРСС и 3,4% в группе пациентов без СРСС. При этом распределение пациентов между диапазонами вчСРБ  $< 3$  мг/л и  $> 3$  мг/л показало, что у пациентов с СРСС выраженность неинфекционного воспаления значительно превосходит таковую у пациентов без СРСС.

В ходе анализа популяции пациентов с МС был рассчитан СВ по 8 различными методикам - СВспв, СВрспв СВscore, СВframlipids, СВfram bmi, СВAlx, СВтим и QRISK-3. В целом, значения СВ, рассчитанные с помощью алгоритма с использованием значений ТИМ, оказались максимальными (Рисунок 4).

Рисунок 4 - Значения СВ, рассчитанного по разным методикам, у пациентов с и без СРСС.

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

При этом для всех методик, кроме СВscore и СВAlx, средние значения СВ достоверно различались в группах с и без СРСС. Обращает на себя внимание тот факт, что, хотя значения СВscore в группах пациентов с СРСС и без него не достигли статистически значимого различия, разница между паспортным возрастом и СВscore различалась между группами достоверно -  $3,4 \pm 5,93$  и  $0,88 \pm 5,41$  лет для пациентов с СРСС и без

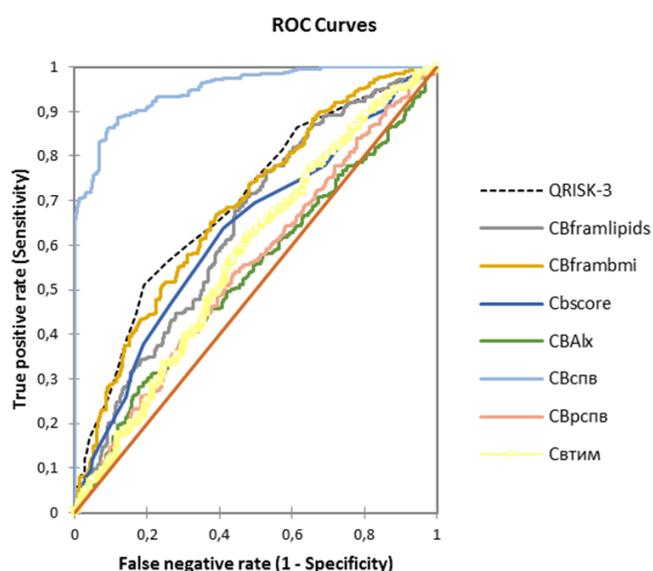
него, соответственно ( $p < 0,05$ ). В среднем, СВ по алгоритму SCORE у лиц с МС был на 2,5 года выше паспортного. Для остальных методик также отмечалась достоверная разница между паспортным и СВ у пациентов с/без СРСС (Рисунок 5).

### Рисунок 5 - Разница СВ, рассчитанного по разным методикам и паспортного возраста, у пациентов с и без СРСС.

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

В среднем, превышение паспортного возраста составило 32,2% при оценке СВ с помощью СПФкф, 23,5% - с помощью шкалы QRISK, 4,4% - с использованием шкалы SCORE, 56,2% и 63,5% - с помощью СВframlipids и СВfram bmi, соответственно, 72,8% - с помощью СВтим. СВAlx, напротив, в среднем оказался ниже паспортного на 4,4%.

Далее с целью анализа диагностической значимости показателей СВ по отношению к эталонному тесту были построены ROC-кривые. На рисунке 6 представлены ROC-кривые и значения AUC для различных методик определения СВ.



Показатель	Площадь под кривой	<i>P</i>
СВспв	0,949	<0,001
СВрспв	0,551	0,019
СВscore	0,630	<0,001
СВframlipids	0,641	<0,001
СВfram bmi	0,686	<0,001
СВAlx	0,537	0,088
СВтим	0,575	0,001
QRISK-3	0,697	<0,001

### Рисунок 6 - ROC-кривые диагностических тестов на наличие СРСС.

По результатам построения ROC-кривых наибольшие значения AUC были получены для показателей СВ, рассчитанных по методикам СВспв (AUC >0,81 – может быть допущено к клинической валидации), СВscore, СВframlipids, СВfram bmi и

QRISK-3 ( $AUC >0,6 <0,8$  – требуется доработка), что указывает на диагностическую значимость этих методов. Поскольку алгоритм расчета  $CB_{framlipids}$  и  $CB_{frambmi}$  аналогичен, за исключением включенных в анализ параметров (уровень липидов или ИМТ), но диагностическая значимость  $CB_{frambmi}$  по данным ROC-анализа в группе пациентов с МС выше (стоит отметить важность выбора параметров, включенных в оценку), в дальнейшем групповой анализ проводили для параметра  $CB_{frambmi}$ . Методики  $CB_{tim}$ ,  $CB_{alx}$  и  $CB_{rspv}$  были исключены из дальнейшего анализа в связи с низкой диагностической ценностью при МС.

Затем, при анализе полученных ROC-кривых, было проведено определение оптимальных значений порога активации («cut-off») (Таблица 5).

Таблица 5 - Результаты расчета пороговых значений СВ для постановки СРСС, рассчитанные по различным методикам

Критерий	Значение СВ выше паспортного (лет)			
	$CB_{спв}$	$CB_{score}$	$CB_{frambmi}$	$CB_{QRISK-3}$
	$\geq 14,5$	$\geq 1$	$\geq 12,7$	$\geq 5$
Se + Sp	1,593	1,236	1,307	1,176
Максимальный индекс Youden's	0,593	0,236	0,307	0,176
Минимальное расстояние от верхнего левого угла до ROC-кривой	0,288	0,550	0,498	0,435

По результатам анализа выявлено, что наивысшими пороговыми значениями для постановки СРСС характеризовались методики  $CB_{спв}$  и  $CB_{frambmi}$  – наличие СРСС диагностировалось при превышении паспортного возраста на  $\geq 14,5$  и  $\geq 12,7$  лет, соответственно. Для СВ, измеренного по алгоритму SCORE, пороговое значение для постановки СРСС составило превышение паспортного возраста на  $\geq 1$  год, для алгоритма QRISK-3 – на  $\geq 5$  лет.

При дальнейшем анализе для оценки влияния возраста на диагностическую точность методик определения СВ пациенты были стратифицированы на 5 возрастных групп с последующей оценкой AUC методов определения СВ с помощью ROC-анализа в каждой из них: 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, >70 лет. Показано, что методика  $CB_{спф}$  сохраняет чувствительность и специфичность вне зависимости от возрастной группы, различия между результатами статистически недостоверны. Шкала SCORE, аналогично со шкалой QRISK-3, максимальную чувствительность и специфичность показывает в возрастной группе 60-69 и 40-49 лет, ее диагностическая значимость снижается в группе пациентов старше 70 лет.  $CB_{frambmi}$  показывает высокую чувствительность и специфичность во всех возрастных группах, кроме молодых пациентов в диапазоне 30-39 лет (Рисунок 7).

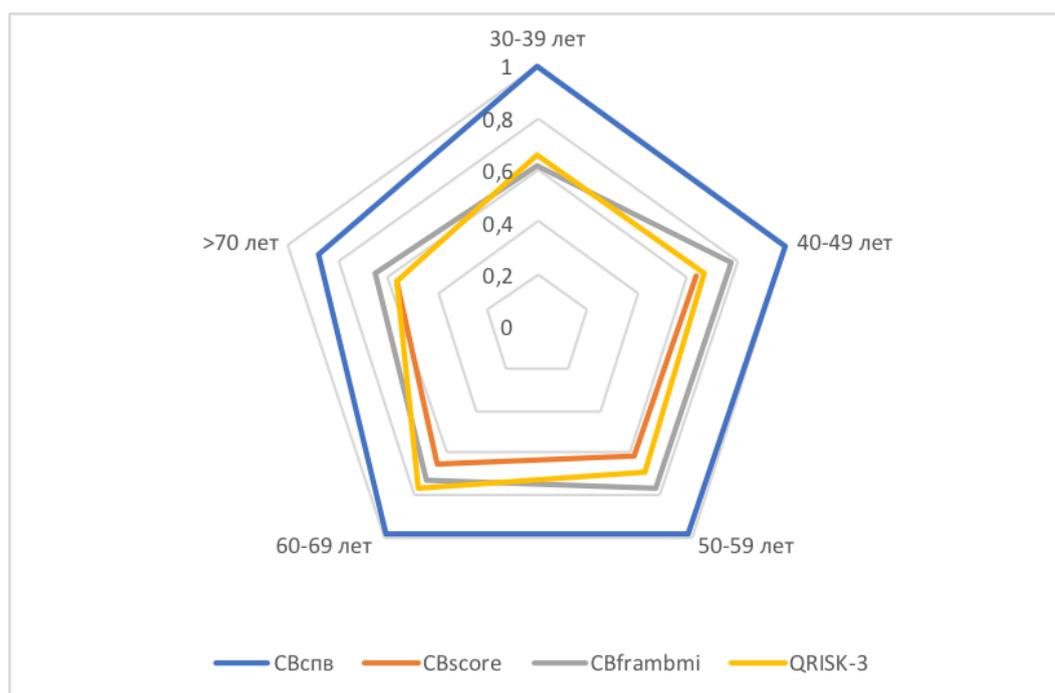


Рисунок 7 - Диагностическая ценность различных методик определения СВ в зависимости от возрастной группы.

Аналогичный межгрупповой анализ был проведен для оценки влияния пола пациентов на диагностическую точность методик определения СВ. Показано, что у пациентов разного пола значение СВ, определенного по методике СВспв, достоверно не отличалось между группами ( $p=0,485$ ), как и для методики СВframbmi и QRISK-3. Напротив, методика СВscore оказалась более специфичной для выявления СРСС у женщин -  $p < 0,001$  для различий между группами.

Анализ зависимости показателей СВ от степени тяжести МС показал, что различия между группами были достоверны для СВQRISK-3 1 и 2 - 4 квартиля, 2 - 4 квартиль между собой достоверно не отличались. Результаты СВframbmi достоверно отличались только между квартилями 1 и 3 - 4. Результаты значений СВспв не зависели от степени тяжести МС ( $p > 0,05$  для различий между группами). Точность методики СВscore снижалась с увеличением степени тяжести МС. Наличие СД 2 типа также влияло на точность определения СРСС, определенного по методике SCORE (но не СВспв, СВframbmi и QRISK-3). Показано, что наличие СД 2 типа резко снижает чувствительность и специфичность СВSCORE для выявления СРСС, что является несомненным препятствием для использования данной методики у пациентов с МС.

Для выявления клинических показателей, независимо ассоциированных с СРСС, были отобраны переменные на основе традиционных оценок тяжести МС и СС риска. При отборе параметров использовали байесовский информационный критерий, позволяющий отбирать наиболее значимые факторы, при этом ограничивая их количество. Оценивали силу связи между увеличением на одну единицу каждой непрерывной переменной и сравнивали силу связи для качественных переменных.

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. Для отбора в модель статистически значимых признаков была выполнена про-

цедура Random Forest. Независимыми, статистически значимыми факторами, ассоциированными с СРСС и отобранными для регрессионного анализа, были: НОМА-IR, ИМТ, MSSS, уровень МК, ЧСС, цСАД, ДАД, вчСРБ, наличие СД и ИР.

Затем была отобрана модель с 8 переменными, в качестве независимых предикторов СРСС в модель вошли: возраст, наличие СД 2 типа, ДАД, наличие клинических маркеров ИР, уровень МК, вчСРБ, ИМТ. По данным многомерной логистической регрессии, шансы наличия СРСС увеличивались более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза у лиц с наличием ИР. Кроме того, риск наличия СРСС возрастал на 76% при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% при увеличении вчСРБ на 1 мг/л и на 9% с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% при увеличении ДАД на 1 мм рт. ст., на 1% с каждым 1 мкмоль/л повышения уровня МК. Обращает на себя внимание тот факт, что взаимосвязь СРСС и ИМТ была отрицательной – каждый 1 кг/м<sup>2</sup> увеличения ИМТ приводил к снижению риска СРСС на 6% (Рисунок 8).

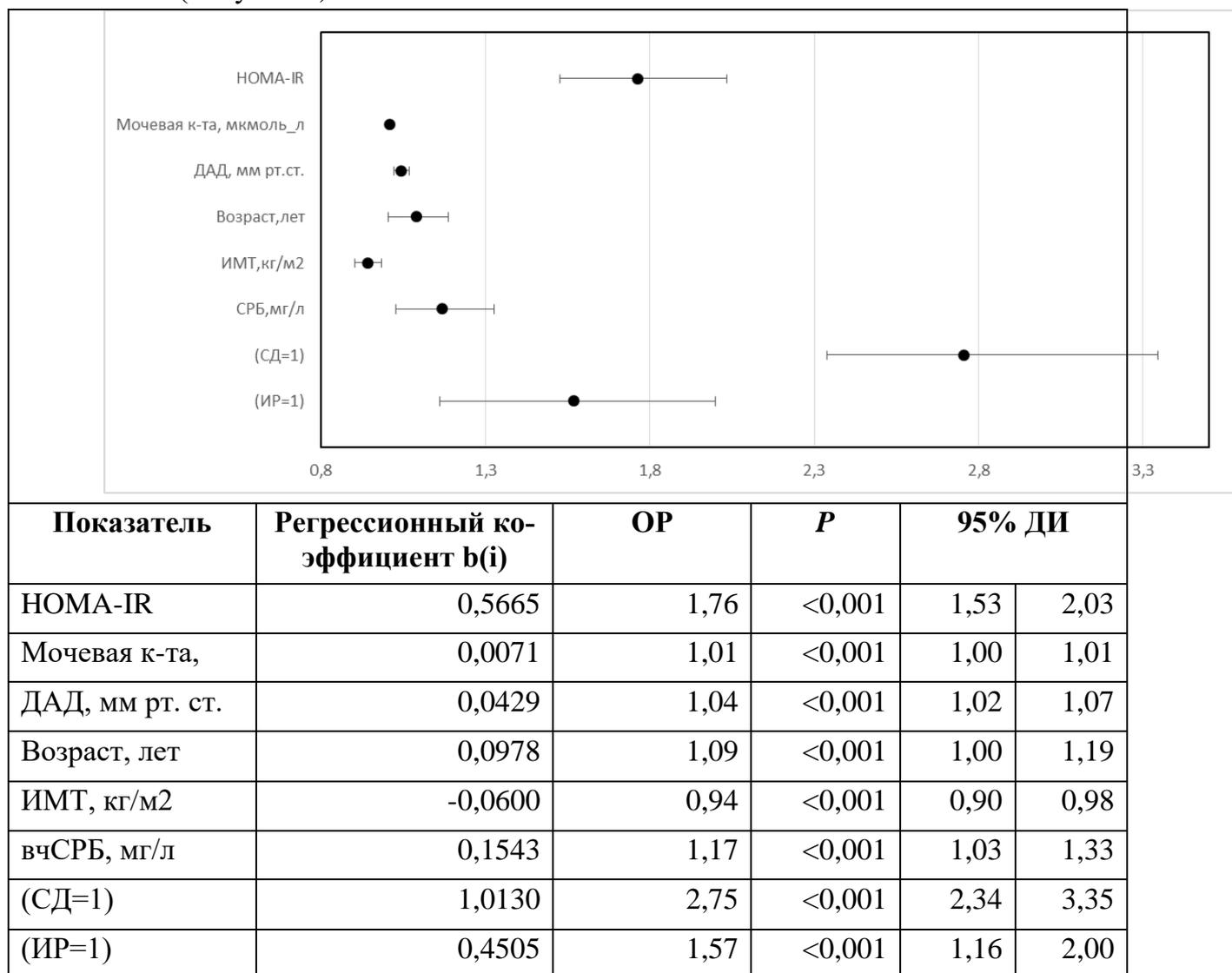


Рисунок 8 - Результаты многомерной логистической регрессии ФР СРСС.

Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов b(i), отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) \*Итоги регрессии для зависимой переменной: СРСС (R= 0,68192388, R<sup>2</sup>= 0,46502018, Скоррект. R<sup>2</sup>= 0,44657260; F(6,174)=25,208, p<0,00001).

Далее, на основании корреляционного анализа, выявлены клинические харак-

теристики, коррелирующие с основной детерминантой СРСС - величиной СВспв. Для отобранных предикторов построены линейные регрессионные модели и с учетом полученных данных - множественные регрессионные модели с введением фиксированных переменных (пол, СД 2 типа, курение, получение АГТ) и серийной корреляцией ошибок регрессии с последовательным включением в каждую новую модель, в качестве независимой переменной, одного из клинических предикторов увеличения СВ в зависимости от значения его регрессионного коэффициента (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты множественной линейной регрессии ФР увеличения СПВкф

Фактор риска	Коэффициент регрессии b(i)	95% ДИ		СО	Р
СД 2 типа	0,5960	1,75	5,57	0,14	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,0430	0,32	0,88	0,01	<b>&lt;0,001</b>
МК, мкмоль/л	0,0044	-0,07	-0,02	0,00	<b>0,001</b>
ИР	0,1138	0,00	0,01	0,19	<b>&lt;0,001</b>
Курение	0,0601	-0,26	0,49	0,14	0,553
САД, мм рт. ст.	0,0043	-0,20	0,32	0,01	0,657
вчСРБ, мг/л	0,1909	0,01	0,02	0,04	<b>&lt;0,001</b>
НОМА-IR	0,5500	0,12	0,26	0,03	<b>&lt;0,001</b>
ОХ, ммоль/л	0,0152	0,49	0,61	0,05	<b>&lt;0,001</b>
ЛПВП, ммоль/л	0,3711	-0,09	0,12	0,17	0,782
ТГ, ммоль/л	0,0234	0,05	0,70	0,08	<b>0,026</b>
ЛПНП, ммоль/л	0,0000	-0,14	0,19	0,00	0,778
ДАД, мм рт.ст.	0,0212	0,01	0,03	0,01	<b>0,002</b>
ЧСС, уд/мин	0,0034	-0,01	0,02	0,01	0,646
MSSS, z-score	0,0008	-0,01	0,01	0,11	0,890
цСАД, мм рт.ст.	0,1083	-0,05	0,11	0,01	0,337
АГТ=1	0,0062	-0,01	0,02	0,13	0,505

Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов b(i), отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ)

\* Статистически значимые значения представлены жирным шрифтом.

\* Итоги регрессии для зависимой переменной: СПВкф ( $R^2=0,6498$ , Скоррект.  $R^2=0,6412$ ; критерий  $F=75,364$ ,  $p<0,00001$ ).

По результатам множественной линейной регрессии достоверными независимыми предикторами повышения СПФкф являлись наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР, уровень МК, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ДАД. Сохранялась отрицательная достоверная корреляция с ИМТ.

Множественные ФР, отобранные в регрессионных моделях, использовали для разработки модели расчета СВ у пациентов с МС для прогнозирования СРСС с помощью алгоритма Random Forest, включая уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР. Другими ФР, которые также были изучены, но не использовались в модели, поскольку они обладали повышенной интерколлинеарностью с другими ФР, ухудшали прогностическую точность модели или не были статистически значимыми, были рСПВ, вчСРБ, ИМТ и ОТ, уровень АД, ЧСС, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, АГТ, статус курения.

Степень влияния независимых факторов на величину СВ рассчитывался, исхо-

для из величины стандартизированных коэффициентов регрессии  $\beta$  (logOR для каждого из факторов) с помощью формулы:

$$k = \frac{100v_j}{-j|?|} vR^2, ? \%$$

Итоговая формула расчета СВмс представлена ниже:

$$\begin{aligned} \text{СВмс} = & \text{ПВ} - 2,39467032488911 + 0,0234532551892975 \times \text{МК} \\ & + 1,28150512608882 \times \text{НОМА}_{ir} + 3,1558193667076 \times \text{СД}_1 \\ & + 5,18963505842041 \times \text{ИР}_1 \end{aligned}$$

где ПВ – паспортный возраст, лет;

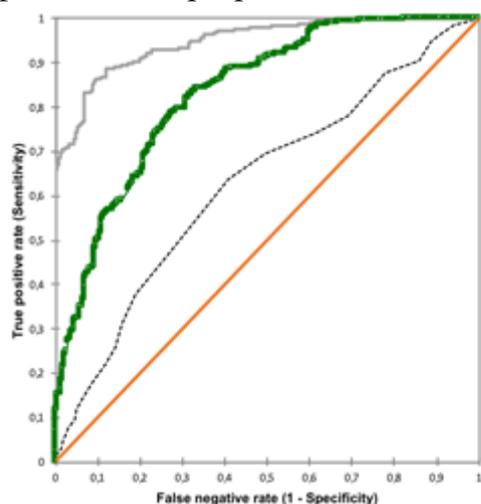
МК – уровень мочевой кислоты, мкмоль/л;

$\text{НОМА}_{ir}$  – индекс НОМА-IR;

$\text{СД}_1$  – наличие СД 2 типа;

$\text{ИР}_1$  – наличие клинических маркеров инсулинорезистентности

На рисунке 9 представлены ROC–кривые и значения площади под кривой для СВспф, СВscore и разработанного алгоритма определения СВмс.



Показатель	Площадь под	СО	<i>P</i>
СВспф	0,949	0,007	<0,001
СВscore	0,630	0,021	<0,001
СВмс	0,830	0,016	<0,001

Рисунок 9 - ROC–кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС.

Значение площади под кривой для СВмс составило 0,83, что выше значений для СВscore, СВframlipids, СВfram bmi и QRISK-3 и говорит о высокой чувствительности и специфичности данного метода, основанного на общеклинических обследованиях, в диагностике СРСС. Наиболее точным, по данным исследования, является метод диагностики СРСС, основанный на анализе инструментальных показателей жесткости сосудистой стенки - СВспв. Порог активации («cut-off») для СВмс составляет его разница с паспортным возрастом более, чем на +10 лет. Показано, что чувствительность и специфичность определения СВмс для диагностики СРСС не зависят от степени тяжести МС и возраста пациентов, различия между значениями площади под кривой были недостоверны во всех случаях межгруппового сравнения.

По результатам исследования был разработан онлайн-калькулятор для расчета СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС, доступный по адресу <http://evams.medexsysapp.com> (Рисунок 10).

**Сколько лет вашим сосудам?**

Ваш пол:  Мужской  Женский

Ваш возраст:

Ваш вес:

Уровень мочевой кислоты:

НОМА-IR:

Сахарный диабет:  Да  Нет

Инсулинорезистентность:  Да  Нет

**Ваш возраст сосудов равен:**

**68**



Ваш сосудистый возраст превышает паспортный более, чем на 10 лет. Вероятно, у Вас имеется синдром раннего сосудистого старения. Обратитесь к врачу, чтобы узнать, как Вам контролировать Ваши факторы риска для того, чтобы предотвратить дальнейшее изменение структуры и функции сосудов и не допустить развития сердечно – сосудистых осложнений.

© СВмс - калькулятор расчета сосудистого возраста (СВ) и способ диагностики синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом (МС) с использованием уравнений, разработанных в рамках научно-исследовательской работы «Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом» на базе кафедры внутренних болезней ИИМФ О ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава РФ (научный руководитель – д.м.н., проф. С.В.Неогола, исполнитель – к.м.н., А.С.Саласюк). СВмс не отправляет какую-либо информацию на сервер и может использоваться полностью онлайн.

Рисунок 10 - Онлайн-калькулятор для расчета СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС.

Таким образом, РСС и СВ – концепция, предлагающая высокоточный и легко воспринимаемый пациентами прогноз риска (Nilsson P., 2009). СПВкф, в настоящее время наиболее широко изучаемый показатель жесткости артерий, соответствует большинству строгих критериев для биомаркера, подходящего для использования в клинической практике (Vlachopoulos C., 2015). СПВкф воспроизводима, точна и легко измеряется неинвазивным способом в соответствии с четко определенным протоколом. Полученные значения позволяют выделить лиц высокого риска, с реклассификацией их в другую категорию риска, что особенно важно для лиц с промежуточным риском и у более молодых людей (Ben-Shlomo Y., 2014). Однако, несмотря на многочисленные рекомендации экспертов (Иванова С.В., 2016; Townsend R., 2015, Vlachopoulos C., 2015), частота его использования в клинической практике является низкой, главным образом по практическим и логистическим причинам. К сожалению, у пациентов с МС использование расчетной СПВ (на основании значений возраста и АД) не показало высокой чувствительности и специфичности в выявлении СРСС в связи с многогранностью патогенеза РСС у пациентов с МС и не главенствующей ролью АД в данном процессе. У пациентов с МС накопление классических ФР приводит к ускорению РСС (Terentes-Printzios D., 2017). В частности, для АГ при МС важным является не только опосредованное повышением АД повреждение сосудов, но и предикторы его повышения. Таким образом, хотя измерение СПВкф и расчет СВ на основании этих данных является наиболее чувствительным и специфичным маркером СРСС, методики оценки СВ на основании общеупотребимых клинических маркеров необходимо также интегрировать в клиническую практику.

Нами разработана методика оценки СВ, использующая данные стандартной клинической оценки (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР), которая предсказывает наличие СРСС на основе широко доступ-

ных клинических переменных и улучшает прогнозирование риска по сравнению с традиционными показателями, такими, как оценка СВ по шкале SCORE, у пациентов с МС. Для оценки диагностической точности разработанной методики выявления СРСС у пациентов с МС проведен ROC-анализ, который широко используется для оценки точности методов диагностики (Fangyu L., 2018) и рекомендован для использования Cochrane Collaboration (Leeflang M., 2013). Подобный подход уже использовался ранее для валидации метода выявления СРСС у пациентов с АГ на основании данных о вариабельности АД при амбулаторном мониторинге в сравнении с эталонным методом выявления СРСС на основании превышения значений СПВкф с поправкой на возраст (Antza C., 2018). Полученные нами значения площади под кривой для выявления СРСС на основании СВ, рассчитанного по разработанной методике СВмс (AUC=0,860) свидетельствуют о высокой диагностической точности данного теста. СВмс значительно превосходит по точности выявления СРСС значения СВ, рассчитанного по шкале SCORE (AUC=0,671) и приближается к диагностической точности эталонного метода – расчета СВ на основании скорректированных по возрасту значений СПВкф ((AUC=0,963), что позволяет рекомендовать его для практического применения (Leeflang M., 2013). Таким образом, использование расчета СВ по значениям СПВкф является наиболее эффективным способом оценки риска, расчет СВ по методике СВмс применим в случае отсутствия данных о СПВкф, и обе этих методики могут привести к улучшению стратификации риска и планирования терапии у пациентов с МС.

**На 2 этапе с целью** изучения влияния различных режимов терапии на жесткость сосудов, СРСС и СВ, а также на состояние органов-мишеней, 484 пациента с МС и СРСС были разделены на 3 группы для участия в открытом проспективном сравнительном контролируемом исследовании в параллельных группах.

При исследовании ангиопротективного потенциала коррекции ИР *метформин* и модификацией образа жизни у пациентов с МС и СРСС нами была подтверждена эффективность и безопасность данного подхода. Мероприятия по изменению ОЖ у пациентов с МС и СРСС оказались сопоставимы с терапией метформином по способности корригировать антропометрические параметры, влиять на уровень ОХ, ЛПВП и ЛПНП. Терапия метформином показала целый ряд преимуществ перед немедикаментозной коррекцией ОЖ по динамике таких ключевых параметров ИР, как уровень ТГ, индекс НОМА-IR. Динамика показателя степени тяжести МС – MSSS показала, что снижение данного показателя в группе метформина составило 18,4% ( $p < 0,05$ ), что связано с эффектом терапии метформином в сочетании с коррекцией ОЖ на уровень ТГ. Терапия метформином оказала достоверное положительное влияние на уровень МК – ее снижение составило 8,7% против недостоверного снижения в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Несмотря на небольшие абсолютные цифры снижения вЧСРБ, как терапия метформином, так и изменение ОЖ позволили реклассифицировать 35% и 9% пациентов, соответственно, из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вЧСРБ. Вероятно, эффект вмешательств максимально реализуется именно при высоком уровне неинфекционного воспаления. Обращает на себя внима-

ние небольшое, но достоверное снижение ЧСС в группе терапии метформином, что, по-видимому, отражает снижение гиперсимпатикотонии на фоне снижения ИР. Обе стратегии терапии не оказали эффект на сосудистую жесткость (СПВкф) и параметры центральной гемодинамики (цПД и ИА).

При исследовании влияния различных классов *сахароснижающих препаратов* на СВ у пациентов с МС, СРСС и СД 2 типа показано, что обе группы терапии оказались эффективны в коррекции гипергликемии - на фоне проводимой терапии отмечалось снижение уровня ГПН и HbA1c. Динамика антропометрических параметров показала, что за период наблюдения достоверные изменения ИМТ и ОТ зарегистрированы лишь в группе эмпаглифлозина. Ситаглиптин продемонстрировал нейтральное воздействие на данные показатели. Терапия ситаглиптином привела к значимому увеличению уровня ЛПВП на 15,7%, а также снижению ОХС на 9,5%, ТГ - на 21%, ЛПНП - на 15,1% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эмпаглифлозина в то же время отмечался незначительный прирост уровней ОХС на 0,4%, ЛПНП на 3,5%, однако он не достиг статистической значимости. Кроме того, у пациентов данной группы достоверно повысился уровень ЛПВП - на 9,8% и снизился уровень ТГ - на 6,9% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Уровень МК через 24 недели снизился в группе терапии эмпаглифлозином на 12,1% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ). Интересно, что в настоящем исследовании ситаглиптин достоверно повышал уровни креатинина и МК в сыворотке, хотя увеличение было незначительным, а динамика уровня креатинина и МК имела значительную положительную корреляцию. Обе группы исследуемой терапии продемонстрировали значимое воздействие на уровень низкоинтенсивного воспаления - снижение вЧСРБ в группе эмпаглифлозина составило 51,6%, ситаглиптина - 22,1% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что изменения вЧСРБ на терапии эмпаглифлозином были в значительной степени связаны с изменениями НОМА-IR ( $t = 2,554$ ,  $p = 0,0214$ ), уровня САД ( $t = - 2,332$ ,  $p = 0,0432$ ) и МК ( $t = - 2,421$ ,  $p = 0,0312$ ). Выраженный эффект эмпаглифлозина на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления позволил реклассифицировать 100% пациентов из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вЧСРБ. В группе ситаглиптина данный показатель составил 15% пациентов. В обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса НОМА-IR: на 31,8% в группе ситаглиптина ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными) и на 34% в группе эмпаглифлозина ( $p < 0,01$  для сравнения с исходными данными), но различия между группами были статистически не значимы. Данные подтверждаются и динамикой показателя степени тяжести МС - MSSS - его снижение в группе эмпаглифлозина составило 70% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), ситаглиптина - 59% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Это отражает эффект терапии на ключевые параметры МС - уровень ГПН, АО, уровень липидов и АД. В ходе выполнения исследования прием эмпаглифлозина по сравнению с ситаглиптином сопровождался небольшим снижением

уровня САД на 7,2% ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании применение ситаглиптина и эмпаглифлозина сопровождалось положительной динамикой показателей сосудистой жесткости, однако в группе ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) этот эффект был более выраженным и клинически значимым. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечалось достоверное снижение СПВкф на 14,4%, цПД на 7,8%, а также ИА на 6,0% ( $p < 0,05$ ). Ситаглиптин не оказал значимого влияния на данные показатели. По результатам исследования можно заключить, что применение эмпаглифлозина в большей степени связано со снижением артериальной ригидности у пациентов с МС, СД2 типа и СРСС, нежели использование ситаглиптина.

При исследовании эффективности *гипотензивной терапии* у пациентов с МС, СРСС и АГ показано, что обе стратегии терапии оказались эффективны в коррекции АД - достоверных различий в плане снижения АД между группой, получавшей ФК периндоприл/индапамид, и группой пациентов, получавшей ФК эналаприл/ГХТЗ, выявлено не было. Однако динамика показателя степени тяжести МС – MSSS- отразила разницу метаболического эффекта терапии у пациентов с МС и АГ - снижение данного показателя в группе периндоприл/индапамид составило 11,2%, эналаприл/ГХТЗ – 8,2% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения, соответственно). Продемонстрировано улучшение упруго-эластических свойств артерий за счет статистически значимого снижения СПВкф по сравнению с исходным уровнем, более выраженное на фоне терапии ФК периндоприл/индапамид - снижение данного показателя составило 15,2% по сравнению с терапией эналаприл/ГХТЗ, на фоне приема которой СПВкф снизилась на 6,7% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения, соответственно). ИА в группе периндоприл/индапамид достоверно уменьшился на 10,7% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в то время как в группе эналаприл/ГХТЗ ИА, напротив, недостоверно возрос на 7,2%. В обеих сравниваемых группах пациентов отмечалось достоверное снижение цПД, однако снижение в группе периндоприл/индапамид превосходило таковое в группе сравнения, составив 25,6% против 15,6%, соответственно ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Динамика липидного спектра различалась между группами: на терапии периндоприл/индапамид у пациентов отмечались благоприятные сдвиги в липидном профиле - достоверно снизились уровни ТГ на 13,6%, уровень ЛПВП повысился на 11,1% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эналаприл/ГХТЗ уровень антиатерогенных ЛПВП снизился на 4,9%, а атерогенных ТГ – возрос на 1%. Уровень МК через 24 недели незначительно, но достоверно снизился в группе терапии ФК периндоприл/индапамид на 4,4% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в группе эналаприл/ГХТЗ динамика уровня МК не достигла статистической значимости. При оценке воздействия терапии на уровень низкоинтенсивного неинфекционного воспаления показано, что в группе периндоприл/индапамид отмечено снижение уровня вчСРБ на 17,7% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе терапии эналаприл/ГХТЗ наблюдались противоположные изменения, не достигшие

уровня статистической достоверности: уровень вЧСРБ у пациентов возрос в среднем на 12,9%. При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное, снижение индекса НОМА-IR в группе периндоприл/индапамид, что, по-видимому, связано с более выраженным снижением атерогенных фракций липидного спектра у пациентов в этой группе. Достоверного влияния на показатели ИР ФК эналаприл/ГХТЗ не оказала, однако обращает на себя внимание неблагоприятная динамика исследуемых параметров, говорящая об усугублении ИР на фоне терапии. По результатам нашего исследования можно заключить, что применение ФК периндоприл/индапамид ассоциировано с более выраженным снижением артериальной ригидности и более благоприятным метаболическим эффектом у пациентов с МС, АГ и СРСС, нежели использование ФК эналаприл/ГХТЗ.

При оценке эффективности *гиполипидемической терапии и концепции «полипилл»* у пациентов с МС, СРСС, АГ и дислипидемией показано, что обе стратегии терапии оказывали эффективное гиполипидемическое действие - терапия Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин обеспечила статистически достоверное снижение уровня ОХ на 29,4%, ЛПНП на 38%, ТГ на 31,9% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), статистически значимый ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) подъем уровня ЛПВП (на 10,5%). В группе аторвастатина снижение ОХ составило 23%, ЛПНП - 35,9%, ТГ - 22,2% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), подъем уровня ЛПВП (на 2,7%) оказался статистически не значим по сравнению с исходными значениями. Поскольку дозировка статинов была эквивалентна в обеих группах, данное различие, возможно, объясняется тем, что была отмечена более низкая приверженность к терапии в группе пациентов на терапии аторвастатином. Так, 56% пациентов отмечали, что забывают принять препарат как минимум 1 раз в неделю. Полученные данные еще раз подчеркивают целесообразность использования фиксированных, а не свободных комбинаций вследствие увеличения комплаентности пациентов, и, следовательно, улучшения результатов терапии. Обе стратегии терапии оказали выраженное влияние на уровень низкоинтенсивного неинфекционного воспаления. Показано, что статистически значимое снижение уровня вЧСРБ составило 35% в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и 27% в группе терапии аторвастатином ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Этот эффект позволил реклассифицировать 92,7% и 83,6% пациентов в группах Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и аторвастатин, соответственно, из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вЧСРБ. Динамика показателя степени тяжести МС – MSSS- отразила значимое влияние терапии на уровень липидов - снижение данного показателя в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин составило 60%, аторвастатина – 38,7% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения, соответственно). При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин произошло статистически значимое снижение

СРПВкф, ИА, цПД на 14,7%, 14,4% и 11,9% соответственно по сравнению с исходными значениями. В группе терапии амлодипином снижение СРПВкф, ИА, цПД составило, соответственно, 9,7%, 4,8% и 4,2% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Уровень МК через 24 недели снизился в группе терапии аторвастатином на 12,5%, в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – на 10,8% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными,  $p > 0,05$  для межгруппового сравнения). При этом результаты множественной логистической регрессии показали, что снижение уровня МК в группах было независимо связано только с терапией аторвастатином или амлодипином и базовой концентрацией МК в сыворотке, но не с другими переменными, включая липидные параметры (ОШ, 1,65; ДИ 95%, 1,14-2,40;  $P = 0,008$ ). Анализ влияния сравниваемых стратегий на уровень АД показал, что перевод пациентов с МС и АГ с ранее получаемой двухкомпонентной АГТ на приём «полипилл» - ФК лизиноприла, амлодипина и розувастатина приводит к реализации дополнительного гипотензивного эффекта: снижение уровня САД (на 7,5%) и ДАД (на 6,3%) по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе амлодипина значимого влияния на показатели офисного АД обнаружено не было. Средняя ЧСС значимо не изменилась на фоне терапии в обеих группах. При анализе влияния различных режимов терапии на уровень ИР индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – снижение составило 10,5% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Таким образом, использование концепции «полипилл» обладает высокой эффективностью в предупреждении РСС за счёт целого ряда описанных выше прямых и плейотропных эффектов каждого из трех компонентов, входящих в её состав, а также за счёт высокого уровня комплаентности пациентов.

Исследование ангиопротективного потенциала *гендер-специфической ЗГТ* у пациентов с МС, СРСС и **ВАД** показало, что на фоне проводимой терапии у всех пациентов из группы Тестостерона ундеканоата показатели общего и биодоступного тестостерона достигли средне-нормальных концентраций в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции ВАД, что указывает на адекватность дозы проводимой терапии. Показано, что компенсация ВАД сопровождается уменьшением выраженности ключевого компонента МС — АО. При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе Тестостерона ундеканоата динамика снижения концентрации ОХ составила 11,19% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ -13,07% и ЛПНП - 12% соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, находящихся на ЗГТ, было выявлено достоверное снижение уровня МК. При оценке влияния различных режимов терапии на уровень ИР индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Тестостерона ундеканоата – снижение составило 31,7% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вчСРБ, несмотря на наличие значимой корреляции между уровнем общего тестостерона и вчСРБ ( $r = -0,59$ ;  $P = 0,01$ ). Степень тяжести МС – MSSS- снизилась на фоне те-

рапии Тестостерона ундеканоатом на 18,4% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом антиатерогенного эффекта ЗГТ и ее влияния на уровень ИР. При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено. При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Тестостерона ундеканоата произошло статистически значимое ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СПВкф на 7,3% по сравнению с исходными значениями, ИА, цПД и ТИМ за период наблюдения значимо не изменились в сравнении с исходными данными ни в одной из групп. Таким образом, коррекция ВАД у мужчин с МС и СРСС оказывает положительное воздействие на жесткость сосудистой стенки и позволяет расценивать ЗГТ препаратами тестостерона при наличии показаний как ангиопротективную опцию терапии.

Исследование ангиопротективного потенциала *гендер-специфической ЗГТ у пациенток в постменопаузе* с МС и СРСС показало, что МГТ оказывает позитивный эффект на метаболический профиль пациенток. При анализе динамики антропометрических показателей показано, что, хотя снижение ИМТ не достигло статистической значимости в обеих группах, выявлено достоверное снижение ОТ в группе МГТ на 14,2% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе эстрадиол/дросперинон динамика снижения концентрации ОХ составила 8,6% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ -11,3% и ЛПНП – 13,3%, соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе пациенток, находящихся на МГТ, было выявлено достоверное снижение уровня МК на 10,5% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными,  $p > 0,05$  для межгруппового сравнения). При оценке влияния различных режимов терапии на уровень ИР индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе эстрадиол/дросперинон – снижение составило 13,8% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вЧСРБ, что позволяет сделать вывод о нейтральном влиянии эстрадиола/дроспиренона на неинфекционное низкоинтенсивное воспаление. Степень тяжести МС – MSSS- снизилась на фоне терапии МГТ на 10,4% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом влияния МГТ на антропометрические параметры, липидный спектр и уровень ИР. При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений не выявлено. При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий на сосудистую жесткость показано, что в группе эстрадиол/дросперинон произошло статистически значимое снижение СПВкф на 9,1% и ИА на 22,5% по сравнению с исходными значениями. Фактически, наше исследование подтвердило кардиопротективные эффекты МГТ. Однако, стоит принимать во внимание, что они зависимы от времени старта МГТ и более полезны, чем вредны, если они начаты в перименопаузальном или раннем постменопаузальном периоде, а не позднее.

Оценка ангиопротективного потенциала терапии *мелатонином* у пациентов с МС, СРСС и нарушениями циркадного ритма показала, что использование мелатонина в терапии пациентов с МС и клиническими проявлениями десинхроноза привело к улучшению качества сна и нормализации ритма «сон-бодрствование», что дает преимущества в лечении данной категории пациентов. Добавление препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии МС при нарушениях сна привело к снижению ИМТ через 24 недели терапии в среднем на 6,2% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Пациенты, получавшие терапию мелатонином, отмечали, что назначенная терапия способствовала более тщательному следованию диетическим рекомендациям, помогала в борьбе с синдромом «ночного переедания». При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови были отмечены достоверные положительные изменения в липидном спектре пациентов, получавших препарат мелатонина - значимое снижение уровня ТГ на 15,2%, а также снижение концентрации ОХ на 5,2% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Прием препарата мелатонина пролонгированного действия позволил снизить НОМА-IR на 29,3% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в отличие от контрольной группы, где было выявлено недостоверное снижение индекса НОМА-IR на 1,6%. Зарегистрировано статистически значимое снижение вЧСРБ в группе терапии мелатонином на 25,7% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Степень тяжести МС – MSSS- снизилась на фоне терапии мелатонином на 16,2% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом влияния терапии на уровень ИР.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что терапия препаратом мелатонина способствовала улучшению эластичности резистивных сосудов, что проявилось снижением СПВкф на 10,3% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Показатели эластичности амортизирующих сосудов также улучшились, что выразилось снижением ИА на 17% ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Данный эффект, по-видимому, опосредуется через противовоспалительные эффекты препарата.

В результате исследования показано, что максимальный эффект на основные патогенетические детерминанты СРСС при МС – ИР и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление – оказывает коррекция классических ФР - СД 2 типа, дислипидемии и АД. При этом, коррекция гормональных нарушений и десинхроноза также вносит значительный вклад в коррекцию степени тяжести МС у пациентов с МС и СРСС (Рисунок 11).

Рисунок 11 - Влияние коррекции различных компонентов МС на выраженность МС, низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС и СРСС.

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , статистически значимые различия с исходными значениями.

Полученные результаты отражаются на клинической характеристике СРСС – СВ. При этом показано, что применение как альтернативной методики оценки – СВмс, включающей клинические параметры, так и эталонного способа выявления СРСС -СВспв позволяет эффективно отслеживать эффект терапии (Рисунок 12).

Рисунок 12 - Влияние коррекции различных компонентов МС на динамику СВ в % у пациентов с МС и СРСС.

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , статистически значимые различия с исходными значениями.

Далее для выявления факторов, связанных с изменениями СВмс во всех группах терапии, был проведен множественный линейный регрессионный анализ. В каче-

стве зависимой переменной рассматривали динамику уровня СВмс за период наблюдения ( $\log$  [СВмс на финальном визите] минус  $\log$  [СВмс исходно]), в качестве предикторов – динамику ИМТ, ОТ, уровня липидов сыворотки и МК, АД, ЧСС, НОМА-IR, ГПН. По результатам анализа ( $R^2 = 0,9412$ ,  $p < 0,001$ ) показано, что изменения СВмс были в значительной степени ассоциированы с изменениями НОМА-IR ( $t = 2,539$ ,  $p < 0,05$ ), уровня вчСРБ ( $t = 2,468$ ,  $p < 0,05$ ), САД ( $t = - 2,412$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $t = - 2,386$ ,  $p < 0,05$ ) и МК ( $t = - 2,297$ ,  $p < 0,05$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 - Ассоциация динамики параметра  $\log$ [СВмс] и динамики различных параметров

Параметр	Коэффициент регрессии b(i)	СО	t value	P
$\Delta$ ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,00061	0,0001	1,071	0,06
$\Delta$ ОТ, см	- 0,00261	0,0029	- 1,354	0,21
$\Delta$ САД, мм рт. ст.	<b>- 0,00299</b>	<b>0,0019</b>	<b>- 2,412</b>	<b>&lt;0,05</b>
$\Delta$ ДАД, мм рт. ст.	0,00081	0,0008	0,853	0,78
$\Delta$ ЧСС, уд/мин	0,00359	0,0013	1,821	0,13
$\Delta$ цСАД, мм рт.ст.	- 0,00437	0,0151	- 0,614	0,62
$\Delta$ ОХ, ммоль/л	0,00021	0,0024	0,081	0,96
$\Delta$ ЛПНП, ммоль/л	- 0,00153	0,0011	- 1,078	0,31
$\Delta$ ТГ, ммоль/л	<b>- 0,00382</b>	<b>0,0015</b>	<b>- 2,368</b>	<b>&lt;0,05</b>
$\Delta$ ЛПВП, ммоль/л	0,04251	0,0592	1,615	0,17
$\Delta$ НОМА-IR	<b>0,06573</b>	<b>0,0214</b>	<b>2,539</b>	<b>&lt;0,05</b>
$\Delta$ вчСРБ, мг/л	<b>0,06541</b>	<b>0,0248</b>	<b>2,468</b>	<b>&lt;0,05</b>
$\Delta$ МК, мкмоль/л	<b>- 0,00295</b>	<b>0,0014</b>	<b>- 2,297</b>	<b>&lt;0,05</b>
$\Delta$ ГПН, ммоль/л	0,000001	0,0003	0,002	0,98

\* Статистически значимые значения представлены жирным шрифтом.

\* Итоги регрессии для зависимой переменной: СВмс ( $R^2 = 0.9412$ ,  $p\text{-value} = 4.124 \times 10^{-8}$ )

Таким образом, при лечении пациентов с МС и СРСС выбор препаратов должен учитывать их воздействие на данные параметры для обеспечения максимального ангиопротективного эффекта.

При этом оценка может быть произведена в хорошо воспринимаемых пациентом категориях – абсолютном снижении СВ в годах, что, как показано ранее, значительно улучшает коммуникацию с пациентами (Soureti A., 2010; Bonner C., 2015; Witteman H., 2014) (Рисунок 13).

Рисунок 13 - Влияние терапии на показатели СВ в годах у пациентов с МС и СРСС.

### ВЫВОДЫ

1. При сравнении пациентов с МС с и без СРСС отмечено, что между группами имелись достоверные различия по частоте выявления ФР ССЗ – СД 2 типа, курения, АГТ. Достоверно чаще у пациентов с МС и СРСС выявлялась гипертриглицеридемия и гиперурикемия. У пациентов с СРСС МС протекал достоверно тяжелее. Выраженность неинфекционного воспаления в группе СРСС значительно превосходила таковую у пациентов без СРСС.

2. Факторы, ассоциированные с наибольшей выраженностью РСС у пациентов с МС - наличие СД 2 типа и клинических маркеров ИР, уровень МК, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ДАД. Шансы наличия СРСС увеличивались более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза у лиц с наличием ИР. Кроме того, риск наличия СРСС возрастал на 76% при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% при увеличении вчСРБ на 1 мг/л и на 9% с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% при увеличении ДАД на 1 мм рт.ст., на 1% с каждым 1 мкмоль/л повышения уровня МК

3. Использование расчета СВ по значениям СПВкф является наиболее эффективным способом выявления СРСС у пациентов с МС. Диагностическая точность расчета СВ по шкалам SCORE, Framingham, QRISK -3, а также расчета СВ на основании значений ИА и рСПВ для выявления СРСС у пациентов с МС оценена как низкая. Расчет СВ по методике СВмс применим в случае отсутствия данных о СПВкф, и обе этих методики могут привести к улучшению стратификации риска и планирования терапии у пациентов с МС.

4. Коррекция ИР метформином у пациентов с МС и СРСС привело к снижению СВмс на 4,4 года за счет снижения ИР и уровня МК.

5. Ангиопротективное действие эмпаглифлозина превосходит таковое ситаглиптина - снижение СВмс составило 5,2 и 3,7 года, соответственно ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

6. У пациентов с МС, АГ и СРСС комбинированная АГТ периндоприл с индапамидом превосходит эналаприл с ГХТЗ - снижение СВмс составило 1,6% или 1,2 года в группе периндоприл с индапамидом, тогда как в группе эналаприла с ГХТЗ СВмс достоверно не изменился.

7. Фиксированная комбинированная терапия антигипертензивными препаратами в сочетании со статином является предпочтительной опцией у пациентов с МС и СРСС в сравнении со свободной комбинацией – применение ФК Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин привело к снижению СВмс на 7,7%, или 5,7 лет, добавление аторвастатина к имеющейся двойной АГТ - на 5,9%, или 4,3 года - ( $p < 0,05$  для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

8. ЗГТ у пациентов с МС, СРСС и ВАД оказала выраженный ангиопротективный эффект – снижение СВмс составило 6,3% или 4,4 года. При этом исходно значения СВscore были значимо ниже, чем значения СВспф и СВмс в группе пациентов с андрогенодефицитом, упуская повышение кардиоваскулярного риска у достаточно молодых мужчин.

9. МГТ у пациенток в постменопаузе с МС и СРСС также оказывает позитивное, хотя и менее выраженное влияние на состояние сосудистой стенки - СВспв снизился на 3,9%, или 2,9 лет, СВмс - на 4,3% или 3 года.

10. Коррекция нарушений сна препаратом мелатонина за счет противовоспалительных эффектов и воздействия на ИР и уровень вчСРБ также привела к снижению СВмс по сравнению с исходными значениями на 5,3% или 3,9 лет.

11. Максимальный ангиопротективный эффект у пациентов с МС и СРСС наблюдается при коррекции СД 2 типа, дислипидемии и АД. При этом, коррекция дефицита половых гормонов и нарушений сна также вносит значительный, хотя менее выраженный, вклад в коррекцию СРСС у пациентов с МС. Таким образом, для эффективной ангиопротекции наиболее целесообразным представляется выявление и коррекция не только компонентов МС, но и дефицита половых гормонов и нарушений сна.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Обследование пациентов с МС должно включать в себя оценку СВ по значениям СПВкф или расчет СВ по методике СВмс с использованием разработанного калькулятора, доступного по адресу <http://evams.medexsysapp.com> в случае отсутствия данных о СПВкф.

2. Коррекция классических ФР - СД 2 типа, дислипидемии и АД оказывает максимальный эффект на течение СРСС у пациентов с МС. COMPLAINTность пациентов дополнительно может быть улучшена путем использования концепции СВ.

3. Коррекция ВАД, ММС и десинхроноза также необходима для коррекции СРСС при наличии показаний. Однако, назначение МГТ должно проводиться строго по показаниям в короткие сроки от начала менопаузы для реализации ангиопротек-

тивного эффекта, причем выбор прогестина играет решающую роль в эффективности терапии.

### **ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Одним из направлений следует считать изучение перспектив ангиопротективного воздействия терапии на риски развития СРСС у пациентов с МС, а также поиск наиболее эффективных режимов комбинированной терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения в условиях реальной клинической практики.

Разработанная система расчета СВмс и диагностики СРСС у пациентов с МС может быть использована для контроля терапии, а также для сбора данных, позволяющих создать нейросеть с возможностью прогнозирования эффекта терапии на состояние сосудистой стенки у пациентов с МС. Машинное обучение даст возможность повысить точность прогнозирования ССР за счет обнаружения нелинейных взаимосвязей между факторами риска, результатами заболеваний и другими признаками.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. **Сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, В.В. Цома, Г.Г. Мазина, А.С. Саласюк[и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10, № 7. - С. 10-17.**
2. **Повышение эффективности гипотензивной терапии при использовании фиксированных комбинаций / С.В. Недогода, В.В. Цома, Г.Г. Мазина, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачек, А.С. Саласюк // Артериальная гипертензия. - 2011. - Т. 17, № 6. - С. 513-517.**
3. Сравнительная эффективность оригинального и генерического валсартана при артериальной гипертензии / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Г.Г. Мазина, Е.В. Чуманек, А.С. Саласюк [и др.] // Кардиология. - 2011. - № 9. - С. 22-28.
4. **Возможности коррекции гиперурикемии аторвастатином при метаболическом синдроме / С.В. Недогода, Е.В. Чумачок, А.А. Ледяева, В.В. Цома, А.С. Саласюк // CardioСоматика. - 2012. - Т. 3, № 3. - С. 93-97.**
5. Сравнительная эффективность периндоприла и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, Г.Г. Мазина, А.С. Саласюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 1. – С. 63-69.
6. Сравнительная эффективность периндоприла а и телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, В.В. Цома, Г.Г. Мазина, А.С. Саласюк [и др.] // Системные гипертензии. - 2012. - Т. 9, № 1. - С. 33-39.
7. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны как плацдарм и мишень для фармакотерапии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, И.Н. Барыкина, А.А. Ледяева, Г.Г. Мазина, Е.В.Чумачек, В.В. Цома, А.С. Саласюк [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2012. - № 1 (41). - С. 113-116.

8. Возможности лозартана в ангиопротекции при гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, В.В. Цома, А.С. Саласюк // Системные гипертензии. - 2012. - Т. 9, № 4. - С. 16-21.
9. Возможности применения блокаторов рецепторов ангиотензина II при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, А.С. Саласюк [и др.] // Фарматека. - 2013. - № 18 (271). - С. 110-113.
10. **Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, В.В. Цома, А.С. Саласюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013. - Т. 12, № 2. - С. 25-29.**
11. Особенности лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме у мужчин с эректильной дисфункцией / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина [и др.] // Медицинский совет. - 2013. - № 5. - С. 60-69.
12. Сравнительный анализ эффективности применения селективного б-адреноблокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина [и др.] // Кардиосоматика. – 2013. – № 2. – С. 57–76.
13. Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на гипертрофию миокарда левого желудочка, сосудистую эластичность, показатели липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, Т.А. Чаляби [и др.] // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 27–33.
14. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, А.С. Саласюк [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 56–64.
15. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension / S.V. Nedogoda A.A., Ledyayeva, E.V. Chumachok, V.V. Tsoma, G. Mazina, A.S. Salasyuk [et al.] // Clin. Drug Investig. - 2013. - Vol. 33, № 8. – P.. 553-561.
16. Возможности коррекции гиперурикемии при метаболическом синдроме / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 18-25.
17. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, В.Ю. Хрипаева, А.С. Саласюк [и др.] // Лекарственный вестник. – 2014. – № 3. – С. 10-18.
18. Особенности коррекции метаболического синдрома у мужчин с эректильной дисфункцией / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, В.О. Смирнова // Лекарственный вестник. – 2014. – № 3. – С. 19-29.
19. Losartan versus Telmisartan in Overweight Patients with Arterial Hypertension / S.Nedogoda, V. Tsoma, A. Salasyuk [et al.] // Clin. Drug Invest. – 2015. – С. 1-9.

20. Prevalence of metabolic syndrome and testosterone replacement therapy in men with andropause / S. Nedogoda, A. Salasyuk, I. Barykina [et al.] // *Maturitas. The European Menopause Journal*. – 2015. – Vol. 81, № 1. – P. 212.
21. The quality of life for women in a period of menopause / S.Nedogoda, A. Salasyuk, I. Barykina [et al.] // *Maturitas. The European Menopause Journal*. – 2015. – Vol. 81, № 1. – P. 178.
22. Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // *Альманах клинической медицины*. - 2015. - № S1. - С. 51-59.
23. Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина (Янумет) в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, В.О. Смирнова // *Эндокринология*. - 2015. - № 2. - С. 8-15.
24. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Cardio-Metabolic, Hormonal and Anthropometric Parameters in Obese Hypogonadal Men with Metabolic Syndrome / S.V. Nedogoda, I.N. Barykina, A.S. Salasyuk [et al.] // *Obesity*. – 2015. – Vol. 1.2. – P. 1-7.
25. Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, В.В. Цома, Е.В. Чумачек // *Consilium Medicum*. - 2015. – Т.17, № 10. – С. 19-22.
26. **Возможности менопаузальной гормональной терапии в коррекции метаболических нарушений и ангиопротекции у женщин в постменопаузе / В.Ю. Хрипаева, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. - 2016. - № 4. - С. 70-75.**
27. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача (Часть I – определение, диагностика) / С.В. Недогода, А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // *Амбулаторный прием*. - 2016. – Т. 2, № 1. - С. 21-32.
28. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача (Часть II: немедикаментозное лечение) / С.В. Недогода, А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // *Амбулаторный прием*. - 2016. – Т. 2, № 2. - С. 44-49.
29. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача (Часть III: лечение ожирения и коморбидной патологии) / С.В. Недогода, А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // *Амбулаторный прием*. - 2016. – Т. 2, № 3. - С. 31-42.
30. **Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции симптомов метаболического синдрома / В.О. Смирнова, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – № 6 (134). – С. 61–67.**
31. **Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледаева, В.В. Цома, А.С. Саласюк [и др.] // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57, № 2. – С. 5–11.**

32. **Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна / С.В. Недогода, В.О. Смирнова, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2017. – Т. 23, № 2. - С. 150-159.**
33. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны / С.В. Недогода, А.О. Конради, Н.Э. Звартау, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, В.В. Цома, А.С. Саласюк [и др.] // Кардиология. - 2017. - Т. 57, № 3. - С. 31-38.
34. **Возможности дополнительной ангиопротекции и коррекция метаболических нарушений при лечении фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления / С.В. Недогода, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, А.С. Саласюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. – Т. 23, № 4 (156). - С. 67-74.**
35. Возможности индапамида в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями / С.В. Недогода, В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, А.С. Саласюк // Сердце. - 2016. – Т. 15, № 3 (89). - С. 192-196.
36. Возможности периндоприла в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащей комбинацией / С.В. Недогода, В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, А.С. Саласюк // Системные гипертензии. - 2016. – № 1. - С. 30-33.
37. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, В.В. Цома, А.С. Саласюк [и др.] // Кардиология. - 2017. –Т. 57, № 6. - С. 29-32.
38. Недогода, С.В. Национальные клинические рекомендации по ожирению: Концепция и перспективы / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. - № 1(61). – С. 134-140.
39. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, А.С. Саласюк // Артериальная гипертензия. - 2018. - Т. 24, № 3. - С. 369-378.
40. **Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизинприл+ амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, А.С. Саласюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. – № 4. - С. 49-55.**
41. **Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных**

**комбинаций, включающих диуретик на комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, А.С. Саласюк [и др.] // Системные гипертензии. - 2018. –Т. 15, № 2. - С. 24-31.**

42. **Влияние эмпаглифлозина на сосудистый возраст и ключевые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С.В. Недогода, Р.В. Палашкин, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Доктор.Ру. - 2018. - № 8 (152). - С. 6-11.**

43. Современный взгляд на гипотензивную терапию у больных с сахарным диабетом 2-го типа / С.В. Недогода, Е.А. Попова, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Лекарственный вестник. - 2018. – Т. 12, № 2 (70). - С. 23-28.

44. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Лекарственный вестник. - 2018. – Т. 12, № 2(70). - С. 3-13.

45. Коррекция метаболического синдрома препаратами мелатонина пролонгированного действия / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Лекарственный вестник. - 2018. – Т. 12, № 2(70). - С. 34-40.

46. Медикаментозная коррекция метаболического синдрома у мужчин с гипогонадизмом / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина [и др.] // Лекарственный вестник. - 2018. – Т. 12, № 2 (70). - С. 54-59.

47. Blood pressure control and vascular protection with a fixed-dose combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in hypertensive patients / S. Nedogoda, V. Tsoma, E. Chumachok, A. Ledyayeva A.S. Salasyuk [et al.] // Vessel Plus. – 2018. – Vol. 2, № 11. – P. 37.

48. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, В.В. Цома, А.С. Саласюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. – Т. 24, № 1. - С. 70-79.

49. **Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. – Т. 25, № 4. - С. 65-71**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACCT – Anglo-Cardiff Collaborative Trial	ОАК - общий анализ крови
AMS – Aging Male Symptoms	ОТ – окружность талии
AUC – area under the curve – площадь под кривой	ОХ – общий холестерин
GCP – Good Clinical Practices, надлежащая клиническая практика	ПВ- паспортный возраст
HbA1c – гликированный гемоглобин	ПИ – протромбиновый индекс
НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, индекс инсулинорезистентности	ПСА - простат-специфический антиген
MSSS - Metabolic Syndrome Severity Score, индекс степени тяжести МС	ПТВ – протромбиновое время
ROC – receiver operating characteristics	РКО – Российское кардиологическое общество
SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, система оценки коронарного риска	рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
АГ – артериальная гипертензия	рСПВ – расчетная скорость пульсовой волны
АГТ – антигипертензивная терапия	РСС – раннее сосудистое старение
АД – артериальное давление	РФ – Российская Федерация
АЛТ – аланинаминотрансфераза	РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
АСТ - аспаратаминотрансфераза	САД – систолическое артериальное давление
АМГ -антимюллеров гормон	СВ – сосудистый возраст
АО – абдоминальное ожирение	СД – сахарный диабет
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	СО – стандартное отклонение
ВАД – возрастной андрогенный дефицит	СПВ – скорость пульсовой волны
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	СПВкф - скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	срАД – среднее артериальное давление
ГПН - глюкоза плазмы натощак	СРБ -с-реактивный белок
ГХТЗ - гидрохлортиазид	СРСС – синдром раннего сосудистого старения
ДАД – диастолическое артериальное давление	СС – сердечно-сосудистый
ЗГТ- заместительная гормональная терапия	ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ИА – индекс аугментации	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ИМ – инфаркт миокарда	ССР – сердечно-сосудистый риск
ИМТ – индекс массы тела	ССС – сердечно-сосудистая система
ИР – инсулинорезистентность	СССГ – секс-стероид связывающий глобулин
ИФА – иммуноферментный анализ	ТГ - триглицериды
ЛГ - лютеинизирующий гормон	ТИМ – толщина комплекса интима-медия сонной артерии
ЛПВ(Н)П – липопротеины высокой (низкой) плотности	ТТГ – тиреотропный гормон
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс	УЗИ – ультразвуковое исследование
МГТ – менопаузальная гормональная терапия	ФК - фиксированная комбинация
МК - мочевая кислота	ФР – фактор риска
ММС – менопаузальный метаболический синдром	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
МНО - международное нормализованное отношение	цПД – центральное пульсовое давление
МС – метаболический синдром	цСАД – центральное САД
	ЧСС – частота сердечных сокращений

**Саласюк Алла Сергеевна**

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ  
И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ  
АНГИОПРОТЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Волгоград – 2020

Подписано в печать \_\_\_\_\_

Формат 60x84/16. Тираж 100 экз.

Бумага офс. Уч.-печ. л. 2,0. Заказ № .

Волгоградский государственный медицинский университет.  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.