

На правах рукописи

СТУПАКОВА КИРА АЛЕКСЕЕВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Мухин Игорь Витальевич

Официальные оппоненты: **Налетова Ольга Сергеевна**
доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. С.В. Комисарова Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», МЗ ДНР

Гончарова Людмила Никитична,
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, г. Саранск, МЗ РФ

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР**

Защита состоится «30» октября 2020 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Щукина Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических факторов риска развития коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Коломоец М. Ю., 2012; Campbell-Scherer D., 2010; Caughey G.E., 2011), ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью (Звенигородская Л.А., 2010; Гинзбург М.М., 2013; Бокарев И.Н., 2014; Hardy D.S., 2020). Он регистрируется у 20-30% населения развитых стран мира и характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие комплекса нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ) (Калашникова М.Ф., 2013; Дядык А.И., 2014; Борисов Л.А., 2014; Pakk K., 2020).

МС существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который не зависимо от возраста возрастает в 2–4 раза. Патогенез МС представляется сложным и многоуровневым с множеством вовлеченных компонентов (Мамедов М.Н., 2011; Корнеева Е.В., 2013; Jalali M.M., 2020; Bhalwar R., 2020). Важность подробного изучения МС заключается как в том, что это состояние во многом потенциально обратимо, так и с тем, что он предшествует возникновению сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и атеросклероза, являющихся ведущими причинами смертности (Gomez-Soto F.M., 2010; Kim S., 2016). Вместе с тем, существуют принципиальные различия клинических проявлений и прогноза у представителей разного возраста и разного пола (Ибрагимова Н.А., 2010; Шабров А.В., 2010; Рудой А.С., 2016; Aguilar M., 2018; Сао Y., 2020).

В последние годы генетические исследования позволили установить более тяжелое течение МС и неблагоприятный исход у подавляющего числа больных с генетически индуцированным вариантом болезни (Ehret G.V., 2013; Kochuieva M., 2019).

Медикаментозное лечение может включать коррекцию каждого фактора риска в отдельности, например, комбинацию гиполипидемических препаратов, антигипертензивных препаратов и глюкозонормализующей терапии (Шилов А.М., 2011; Kim H.J., 2020). К сожалению, по мере прогрессирования МС, только один корригирующий медикаментозный препарат часто уже не обеспечивает эффективного комплексного контроля соответствующего фактора риска, поэтому требуется несколько лекарственных препаратов (Rakuša M., 2015; Hardy D.S., 2020; M. Kouvari, 2020). Проблема усложняется, когда для контроля нескольких одновременно существующих факторов риска требуется несколько медикаментозных препаратов, что усугубляет с одной стороны проблему полипрагмазии, а, с другой низкую приверженность к лечению (Mancia G., 2007). В связи с этим, продолжаются активные поиски новых направлений коррекции комплекса метаболических нарушений (Mancia G., 2007; Coltell O., 2020).

Гипокси-гиперокситерапия (ГГТ) является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений, которое можно использовать для коррекции комплекса липидных и не липидных метаболических нарушений в условиях

комбинированного медикаментозного лечения (Серебровская Т.В., 2013; Самойлов В.О., 2014; Цыганова Т.Н., 2016; Асанов Э.О., 2017).

Степень разработанности темы

Факторами, предрасполагающими к развитию МС, являются генетическая предрасположенность, пожилой возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы (малоподвижный образ жизни, преобладание жирной пищи в рационе), низкий социально-экономический статус. Считается, что вклад наследственности в МС составляет около 70%, в то время как средовым факторам отводится только 30% (Подзолкова и др., 2006). Генетические факторы способствуют запуску основных звеньев патогенеза МС: инсулинорезистентности (ИР), висцерального ожирения, которые сами могут быть причиной индукции цепи вторичных патологических реакций (Чазова и др., 2002).

Медикаментозное лечение МС может включать коррекцию каждого фактора риска в отдельности, например, комбинацию гиполипидемических препаратов, антигипертензивных средств и глюкозонормализующей терапии (Герус А.Ю., 2010; Дедов А.И., 2017; Игнатенко Г.А., 2018). К сожалению, в настоящее время отсутствует универсальный подход к терапии МС, который бы в одинаковой мере обладал и липидснижающим и противодиабетическим и гипотензивным и гипоурикемическим эффектом (Беловол А.Н., 2014; Татарченко И.П., 2017; İnanir M., 2020). В связи с этим, продолжаются поиски медикаментозных и не медикаментозных корригирующих направлений (Bhardwaj R., 2020), одним из которых является ГГТ как компонент комплексной лечебно-реабилитационной программы. Его эффекты позиционируются на потенцирующем липидснижающем эффекте статинов, на потенцировании гипогликемических средств за счет улучшения чувствительности тканей к эндогенному инсулину, на способности индуцировать системную и периферическую артерио- и артериолодилатацию, а, следовательно, понижать системное артериальное давление (АД).

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

Задачи исследования:

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

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

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

Объект исследования: патогенетические механизмы формирования МС и их коррекция, кардио-, церебро- и вазопротекция, динамика клинических и лабораторных показателей, прогноз.

Предмет исследования: клинические симптомы и синдромы, электрокардиографические, электрофизиологические, эхокардиографические, доплеровские, функциональные изменения, лабораторные показатели, отдаленные результаты лечения, прогноз у больных МС под влиянием медикаментозного и медикаментозного лечения с ГГТ.

Научная новизна исследования

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

3. Гендерные различия течения метаболического синдрома у больных с генетическим полиморфизмом характеризовались клинически более тяжелым и более агрессивным течением компонентов МС у представителей мужского пола.

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

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

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

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

рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (Донецк, 2020).

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

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделения неотложной кардиологии) и учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (отделения кардиологии, отделения ревматологии).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 230 ссылки (из них 79 латиницей), иллюстрирована 7 рисунками и 61 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследовано 145 больных МС, которым выполнено генетическое обследование. В зависимости от выявления/не выявления генов-кандидатов, пациенты были распределены в основную группу (70 человек) с позитивными тестами генотипирования и группу сравнения (75 человек) с отрицательными результатами. Критериями включения явились: полный/неполный МС, возраст от 18 до 60 лет; лица европеоидной расы; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

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

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

Основным критерием МС был центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями служили: уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ лекарственными препаратами, повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее $7,0$ ммоль/л, нарушенная гликемия натощак - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч составляет менее $7,8$ ммоль/л, комбинированное нарушение углеводного обмена. Достоверным МС считали наличие 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

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

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований использовали комплекс следующих методов: общеклинические (расспрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, изменение АД, подсчет частоты сердечных сокращений); клинический анализ крови и мочи, анализ мочи на микроальбуминурию; биохимические (концентрация в крови мочевой кислоты, ее клиренс, исследование сывороточного уровня креатинина на и мочевины, липидограммы, маркеров эндотелиальной дисфункции, иммуноферментные (исследование уровня маркеров системного воспаления, активности ренин-ангиотензиновой системы и активности симпато-адреналовой активности), тромбоагрегационные, спектрофотометрические, инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай), доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование ВСР и АД (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчётные, социологические, статистические.

Пациентам 2-ой группы перед началом курса ГТТ определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторированием частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробу оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили

следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие значения ПР свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O₂ (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо», тренировки начинаются с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

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

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

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле: $ХС \text{ ЛПНП} = ОХ - (ТГ/2,2 - ХС \text{ ЛПВП})$. Далее проводили расчет ХС ЛПОНП по формуле: $ХС \text{ ЛПОНП} = ОХ - ХС \text{ ЛПНП} - ХС \text{ ЛПВП}$.

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

Определение гликозилированного гемоглобина производили методом аффинной хроматографии на фотометре «КФК 3» (Россия). Референтные величины НbA1c 3,5-7,0 мкмоль фруктозы/г Нb.

С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови в реакции с фосфорно-вольфрамового реактивом.

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

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

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови ЭТ1 и ТхА2. Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом

(райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ-56» (Россия).

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

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

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T).

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы “Meditech”, Венгрия).

Параметры ВСР получали на основании суточного кардиомониторирования (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия).

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

Сонографию и доплерографию сонных артерий проводили при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай. Сонографическое исследование сердца проводили на этом же аппарате по стандартной методике из трансторакального доступа.

Величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) рассчитывали по формуле: $ОПСС = АД_{ср} \cdot 79,92 / МОК$ (дин · с · см⁻⁵ / м²), где АД_{ср} – среднее АД, МОК – минутный объем крови. АД_{ср} получали после мониторирования АД. МОК получали по формуле: $МОК = УО \cdot ЧСС$, где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

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

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения. Критерий «значительное улучшение» включал стойкую нормализацию АД, исчезновение гипертензивных кризов, физиологический биологический ритм variability АД, исчезновение всех жалоб, стойко нормальные показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Под критерием «улучшение» подразумевали снижение АД до оптимальных величин, уменьшение частоты жалоб, снижение частоты гипертензивных кризов на 50%, состояние компенсации/субкомпенсации углеводного обмена, достоверное снижение состояния инсулинорезистентности, уровня мочевой кислоты и атерогенных фракций липопротеидов, реверсия ГЛЖ. Критерий «без изменений» подразумевал отсутствие изменений в течение компонентов МС. Критерий «ухудшение»

характеризовался прогрессирующим/ухудшением показателей МС, поражением висцеральных органов, декомпенсацией липидного, углеводного, пуринового обмена, появление «новых» признаков поражения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, безболевого ишемия миокарда, нарушения ритма сердца).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t). Сопоставление количественных показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей определяли величину χ^2 . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенное сравнение частоты жалоб больных с наличием генетического полиморфизма и без такового показало статистически достоверное преобладание в основной группе наблюдения таких проявлений, как: головной боли (различия 12,4%), сердцебиения (различия 12,1%), ангинозной боли (различия 4,7%), кардиалгии при повышении АД (различия 6,0%), страха/тревоги (различия 17,6%), нарушений сна (различия 10,4%), наличия багровых/синюшных стрий (различия 9,3%).

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

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

При анализе ЭКГ признаков у изучаемой категории больных оказалось, что блокада правой ножки пучка Гиса встречалась редко – у 8,6 и 5,3% больных основной группы и группы сравнения. Блокада левой ножки зарегистрирована значительно чаще – у 21,4% и 14,7% соответственно. У больных с генетически индуцированным вариантом МС на 6,7% частота блокады левой ножки встречалась чаще, чем в группе сравнения.

При анализе частоты нарушений сердечного ритма оказалось, что преобладающими нарушениями в группах наблюдения были синусовая тахикардия (87,1 и 66,7% соответственно), суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолия (51,4 и 40,0% соответственно) и пароксизмальная фибрилляция предсердий (25,7 и 20,0% соответственно). Среди классов желудочковых нарушений преобладали 1 (41,4 и 36,0% соответственно), 2 (27,1 и 32,0%

соответственно) и 3 (22,6 и 9,3% соответственно) классы. Среди представителей основной группы достоверно чаще встречались 2 и 3 типы. Только у пациентов с генетически индуцированным вариантом МС имели место 4А и 4В варианты желудочковых нарушений ритма.

В основной группе по сравнению как со здоровыми, так и больными группы сравнения были отмечены статистически достоверно более высокие значения IVRT и DT, и, напротив, более низкие отношения E/A. Преобладающим является так называемый релаксационный вариант, который встречался у 77,3% представителей основной группы и у 90,2% - группы сравнения (различия высоко достоверны).

Если у больных основной группы преобладающим типом кривой суточной вариабельности АД был тип Non-dipper (58,6%) и Night-peaker (37,1%), то в группе сравнения только Non-dipper (73,3%). У больных МС с генетически индуцированным вариантом достоверно реже зафиксированы типы Dipper (на 6,4%) и Dipper (на 14,7%) и, достоверно чаще тип Night-peaker (на 21,1%). У больных, в отличие от здоровых наблюдалась дисрегуляция физиологического биоритма давления. Вместо физиологического Dipper (у 76,7% здоровых), у больных имел место либо Non-dipper (у 58,6 и 73,3% соответственно), либо Night-peaker (у 37,1 и 16,0% соответственно). Вместе с тем, у 23,3% здоровых людей встречался тип Non-dipper, что свидетельствует о недостаточном (не оптимальном) снижении давления ночью.

У больных основной группы различия ОПСС с контролем составляют 367,8 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$, а с группой сравнения – 70,3 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$.

При анализе липидных параметров оказалось, что у больных как основной группы, так и группы сравнения наблюдалась умеренная гиперхолестеринемия, достоверно более выраженная в основной группе. При этом в обеих группах величины ОХ достоверно превышали аналогичные значения в группе здоровых. Концентрация ТГ крови у больных основной группы 7-микратно, а в группе сравнения – 5-тикратно превышала уровень здоровых людей. В обеих группах концентрация ХС ЛПВП была достоверно снижена относительно контроля. Напротив, уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОН были значимо повышены. Установлены преимущественно смешанные варианты гипер-/дислипидемии IIА IIВ и преобладание III типа.

У больных МС установлены признаки гиперактивации ангиотензин-альдостероновой системы в виде значимого превышения в сыворотке крови как ангиотензиногена-2, так и альдостерона. Кроме того, у больных имела место гиперкатехоламинурия, которая проявлялась у больных в отличие от здоровых 2-х кратным увеличением уровня адреналина и норадреналина мочи.

У больных МС сывороточные уровни ЭТ-1 (в 3 раза) и тромбоксана А2 (ТхА2) (в 3 раза) статистически достоверно превосходят аналогичные значения в контроле. При этом, у представителей основной группы показатели достоверно выше, чем у лиц с МС без генетических мутаций.

У больных МС выявлена бессимптомная гиперурикемия, причем достоверно более выраженная концентрация мочевой кислоты отмечена именно у представителей основной группы. В этой же группе клиренс мочевой кислоты был ниже, чем у лиц без генетического полиморфизма, что указывает на угнетение выведения избытка уратов с мочой.

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

У женщин достоверно чаще встречались неосложненные гипертензивные кризы, а также пароксизмы фибрилляции предсердий в момент гипертензивного криза. У мужчин, в отличие от женщин значимо преобладали случаи носовых кровотечений и желудочковых нарушений ритма на фоне осложненных гипертензивных кризов.

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

При более детальном анализе классов желудочковых нарушений ритма, оказалось, что если в женской категории превалируют класс 1 (достоверно) и 2 (тенденционно), то в мужской значимо чаще встречались 3, 4А и 4В классы.

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

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

Изучение циркадного профиля АД у представителей разного пола показало, что среди мужчин основной группы почти не встречался тип Dipper. Тип Non-dipper зарегистрирован с частотой 25,7%, хотя у женщин он встречался с частотой 32,9% (различия статистически достоверны), а у представителей мужского и женского пола группы сравнения 33,3 и 26,7% соответственно. Вместе с тем, у мужчин основной группы зафиксирован самый большой процент больных с Night-peaker типом (27,1%), в то время, как у женщин этой же группы только 10,0%, а среди мужчин и женщин группы сравнения 9,3 и 6,7% (все различия

статистически достоверны). Кроме того, если у мужчин основной группы основными типами циркадной вариабельности давления были Night-peaker и Non-dipper, то у женщин этой же группы доминирующим был Non-dipper тип (32,9%) и только 10,0% Night-peaker. В группе сравнения частота Night-peaker типа была еще меньше: у мужчин 9,3%, у женщин – 6,7%.

Как оказалось, величина ОПСС у мужчин основной группы была наибольшей. Несколько ниже значения были у женщин этой же группы.

Наиболее сложные нарушения липидного обмена имели место в основной группе, преимущественно у мужчин. Именно у них на фоне выраженной гиперхолестеринемии зафиксирована тяжелая гипертриглицеридемия, многократно превышающая не только значения в группе сравнения, но и особенно у здоровых мужчин.

У всех больных имела место гиперинсулинемия. Наиболее выраженная гиперинсулинемия наблюдалась у мужчин основной группы. Так же у них были наихудшие результаты исследования уровня С пептида, тощаковой гликемии и индекса НОМА. Изменения биохимических параметров у женщин этой же группы характеризуются близкими и однонаправленными с мужчинами изменениями, хотя степень их выраженности была достоверно меньше, чем у мужчин.

Гиперкатехолюрия в максимальной концентрации была выявлена у мужчин основной группы и несколько ниже у женщин этой же группы.

Наиболее тяжелые изменения функции сосудистого эндотелия установлены у мужчин основной группы наблюдения. Уровень ЭТ-1 в 2,7 раза, а ТхА2 – в 3 раза у них превосходил референтные значения. При этом отмечался максимальный дефицит оксида азота как по сравнению с группой сравнения, так и здоровыми людьми.

У мужчин уровень мочевой кислоты был статистически достоверно выше, чем у женщин, а величина клиренса мочевой кислоты, напротив – ниже. Наибольшая концентрация мочевой кислоты зафиксирована среди мужчин основной группы при наименьшем ее клиренсе. Напротив, у мужчин группы сравнения на фоне достоверно более низкой концентрации мочевой кислоты отмечен достоверно более высокий уратный клиренс.

На фоне лечения регресс жалоб в группе сравнения происходил интенсивно. В подгруппе 1 основной группы не наблюдали достоверных изменений частоты головной боли/головокружения, стенокардитической и кардиалгической боли, тревоги, ощущений перебоев работе сердца, стрий. Кроме того, в подгруппе 1 отсутствовала динамика и других жалоб, таких как тяжесть в правом подреберье, жажда и никтурия. В этой же подгруппе в ходе наблюдения достоверно увеличилась частота отсутствия жалоб с 8,6 до 22,2%. В подгруппе 2 основной группы отмечен достоверный регресс таких жалоб, как головная боль/головокружение, одышка, сердцебиение, стенокардитическая боль, тревога, ощущения перебоев в работе сердца, дизсомния, стрий, тяжесть в правом подреберье, жажда и никтурия. Частота бессимптомного течения, в отличие от подгруппы 1, достоверно снизилась с 11,4 до 9,4%.

Во 2-ой подгруппе основной группы наблюдения на фоне лечения исчезли неосложненные гипертензивные кризы, достоверно снизилась частота осложненных кризов с носовыми кровотечениями и пароксизмами фибрилляции предсердий и желудочковыми аритмиями. В подгруппе 1 основной группы

динамики частоты неосложненных кризов и осложненных носовыми кровотечениями не отмечено.

В подгруппе 2 основной группы наблюдения отмечается достоверный регресс изолированной суправентрикулярной экстрасистолии с 14,3 до 6,3%, изолированной желудочковой экстрасистолии с 31,4 до 21,8%, смешанной экстрасистолии с 51,4 до 34,4%, фибрилляции предсердий с 25,7 до 15,6%, синусовая тахикардия с 85,7 до 46,9%. В подгруппе 1 динамики многих показателей вообще не отмечено. К ним относятся: изолированная суправентрикулярная и изолированная желудочковая экстрасистолия, смешанная предсердно-желудочковая экстрасистолия, пароксизмы мерцательной аритмии. Вместе с тем, комбинированное лечение (медикаментозное+ГГТ) позволило преимущественно воздействовать на 1-3 классы желудочковых нарушений ритма, что продемонстрировано достоверным снижением частоты 1-го класса с 42,9 до 15,6%, 2-го класса с 25,7 до 18,7%, 3-го класса с 22,9 до 18,7%. При этом в подгруппе 1, достоверное снижение частоты установлено только для 1-го класса нарушений ритма, в то время как для классов 2-4В отмечен частоты аритмий.

По данным ЭхоКГ в подгруппе 2 основной группы отмечен регресс частоты ремоделированного левого предсердия с 57,1 до 43,8%. Частота гипертрофии МЖП оставалась без динамики, а гипертрофии ЗСЛЖ, напротив, увеличилась с 68,6 до 75,0%. Также выросла частота диастолической дисфункции с 94,3 до 100%. В подгруппе 1 основной группы наблюдался достоверный рост частоты дилатации левого предсердия, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, а также, как и в подгруппе 1 – диастолических нарушений с 94,3 до 100%. В группе сравнения, в отличие от подгрупп основной группы, отмечен значимый регресс левосторонней атриодилатации, гипертрофии МЖП и отсутствие динамики частоты диастолических нарушений.

Анализ изменений типов диастолической дисфункции показал, что в группе сравнения наблюдался статистически достоверный регресс частоты релаксационного типа с 90,2 до 65,8% и псевдонормального варианта с 9,8 до 4,1% при отсутствии рестриктивного варианта. В подгруппе 1 основной группы частота релаксационного варианта значимо регрессировала по сравнению с исходной с 71,4 до 44,7%. Выросла и частота псевдонормального варианта с 25,9 до 40,7% и через год появился рестриктивный вариант (3,7%). В подгруппе 2 основной группы частота релаксационного типа достоверно увеличилась с 74,3 до 93,7%, а псевдонормального, напротив, сократилась с 21,9 до 9,4%.

Анализ типов суточной вариабельности АД в процессе динамического наблюдения показал, что в подгруппах 1 и 2 основной группы пациенты из типов Dipper переклассифицировались в другие варианты. Если в подгруппе 2 частота Non-dipper достоверно выросла с 60,0 до 78,1%, а Night-peaker, напротив, значимо регрессировалась с 37,1 до 15,6% и появился тип Over (hyper)-dipper (6,3%). У представителей 1-ой подгруппы наблюдалось отсутствие динамики частоты Non-dipper типа при достоверном прогрессе Night-peaker типа с 37,1 до 40,7%.

На фоне лечения отмечена довольно разнонаправленная динамика ОПСС. Так, если в 1-ой подгруппе основной группы величина ОПСС имела тенденцию к росту, то во 2-ой группе – напротив, к достоверному снижению. И хотя показатель на финальном этапе исследования так и не достиг ни соответствующей величины у здоровых, ни у больных без генетического варианта МС, тем не менее

регресс в подгруппе 2 был статистически достоверно активный, а разница через год с подгруппой 1 составила 102,8.

В подгруппах основной группы по сравнению с группой сравнения изменения сывороточного уровня ОХ происходило не активно, о чем и свидетельствуют финальные результаты, указывающие на не достижение концентрации холестерина соответствующим величинам в контроле. Вместе с тем, более активный регресс ОХ имел место в подгруппе 2, где разница между этапами была статистически достоверной. В подгруппе 2 имелась лишь тенденция снижения ОХ с 6,6 до 6,1 ммоль/л. В подгруппе 2 снижение уровня триглицеридов было не только достоверным по сравнению с исходным значением (1,5 ммоль/л), но и с аналогичным показателем в 1-ой подгруппе.

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

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

У всех больных имел место исходный гиперальдостеронизм, причем он был более выраженной именно в группе с генетическими мутациями. На фоне лечения и в подгруппе 1 и в подгруппе 2 получен достоверный регресс величины этого показателя (28,3 и 35,0 пмоль/л соответственно), а по результатам лечения различия между двумя подгруппами равнялись 6,3 пмоль/л. На 2-м этапе исследования полученные результаты в группах и подгруппах больных имели статистически достоверные различия. Кроме того, различия имели место и между группами/подгруппами больных и группой здоровых.

Гиперадреналурия изначально присутствующая во всех группах больных, сменилась угнетением экскреции катехоламинов. Вместе с тем, степень снижения выведения была разной. Если во 2-ой подгруппе основной группы статистически достоверная разница между этапами составила 3,8 и 3,9 мкг/сутки соответственно, то в подгруппе 2 она равнялась уже 7,5 и 9,2 мкг/сутки соответственно.

В 1-ой подгруппе уровень ЭТ-1 имел только тенденцию к снижению, в то время, как в подгруппе 2 он достоверно снизился на 1,3 пг/мл по отношению к исходному значению и на 0,8 – по отношению к аналогичной величине в подгруппе 1. Уровень тромбксана А2 в 1-ой подгруппе достоверно понизился на 3,3 нг/мл по сравнению с исходным. В подгруппе 2 различия между этапами были статистически достоверными и составили 5,7 нг/мл. На финальном этапе исследования различия между подгруппами равнялись 5,7 нг/мл в пользу более интенсивного снижения тромбксанемии в подгруппе 2. Однако, ни в подгруппе 1, ни в подгруппе 2 уровни тромбксана не достигли аналогичной концентрации вещества в группе сравнения, и тем более, в контроле.

Наилучшие показатели лечения через год были получены во 2-ой подгруппе основной группы, поскольку частота критерия «ухудшение» была достоверно меньше (на 8,5%), чем в 1-ой подгруппе. Также, во 2-ой подгруппе было на 19,6% было меньше частоты критерия «без перемен». При этом критерий «незначительное улучшение» встречался достоверно чаще на 10,6%. В этой же

подгруппе с ГГТ оказалось на 1,6% больше позитивных результатов («значительное улучшение»). 2-я подгруппа основной группы по некоторым показателям, например, по критерию «значительное улучшение» достоверно превосходила группу сравнения.

При анализе влияния разных режимов лечения на некоторые статистические показатели оказалось, что в подгруппе 1 основной группы достоверно чаще встречались: дестабилизация/прогрессирование стенокардии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт при максимальной (среди 3-х групп больных) частоте госпитализаций в течение года. Напротив, в подгруппе 2 основной группы статистически достоверно чаще зафиксирована максимальная частота достижения целевых цифр давления (71,4%) среди пациентов с генетически индуцированным МС. Весьма важным является и то, что во 2-ой подгруппе основной группы зафиксирована статистически более высокая частота годичной выживаемости (91,4% против 85,7% в 1-ой группе основной группы). Вместе с тем, данный показатель в подгруппе 2 оказался достоверно более низким по сравнению с аналогичным (97,3%) в группе сравнения.

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

ВЫВОДЫ

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

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

2. Особенности клинического течения МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом характеризовались: цефалгией (27,1%), одышкой (31,4%), сердцебиением (41,1%), стенокардитической (11,4%) и не стенокардитической (17,1%) болью, перебоями в работе сердца (18,6%), нарушением сна (35,7%), тяжестью в правом подреберье (21,4%), наличием

синюшно-багровых стрий (38,6%), никтурией (11,4%), неосложненными (25,7%) и осложненными гипертензивными кризами с носовыми кровотечениями (21,4%), пароксизмами фибрилляции предсердий (14,3%) или желудочковыми нарушениями ритма (10,0%), ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса (21,4%), суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолической аритмией (51,4%), синусовой тахикардией (87,1%), желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций, признаками дилатации левого предсердия, ГЛЖ, диастолической дисфункции (94,3%) преимущественно по релаксационному типу (77,3%), умеренной систоло-диастолической АГ преимущественно Non-dipper (58,6%) и ночного типа (37,1%), признаками гиперактивации симпатической вегетативной нервной системы и периферического сосудистого спазма.

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

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

5. Динамика годичного лечения МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом, на фоне включения в комплексную терапевтическую программу ГГТ характеризуется более интенсивным снижением частоты цефалгического (на 13,4%), аритмического (на 15,1%), стенокардитического (на 4,8%), тревожного (на 9,4%), никтурического (на 8,1%) синдромов, уменьшением частоты неосложненных (на 22,2%) и гипертензивных кризов, осложненных носовым кровотечением (на 12,2%) и желудочковыми аритмиями (на 12,8%), снижением частоты суправентрикулярной (на 8,5%), желудочковой (на 11,5%) и смешанной (на 13,8%) экстрасистолической аритмии, пароксизмов фибрилляции предсердий (на 10,3%), синусовой тахикардии (на 41,9%), 4А и 4В класса желудочковых нарушений (на 12,8 и 14,8% соответственно), уменьшением размеров дилатированного левого предсердия (на 30,3%), гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ (на 11,4 и 21,3% соответственно), торможением процессов миокардиального ремоделирования с трансформацией в псевдонормальный тип диастолической дисфункции, сокращением частоты Night-reaker типа суточной variability АД (на 25,1%), ОПСС (на 102,8), триглицеридемии (на 0,4 ммоль/л), ОХ (на 0,7 ммоль/л), активности ангиотензин-альдостероновой и симпатической системы, частичным восстановлением эндотелиальной функции сосудов и гипоурикемическим эффектом.

6. Включение в комплексную продолжительную лечебную программу сеансов ГГТ позволило улучшить суммарные результаты лечения: понизить

частоту возникновения/прогрессирования стенокардии (на 8,6%), инфаркта миокарда (на 5,7%), ишемического инсульта (на 8,6%), увеличить частоту достижения целевых уровней АД (на 14,3%) и сократить среднюю частоту госпитализаций.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам МС целесообразно проведение комплексного генетического маркирования генов-кандидатов с целью оценки кардиоваскулярного риска и проведения соответствующей коррекции патогенетических механизмов, которые они кодируют.

2. Всем пациентам МС целесообразно выполнять ПЦР тестирование генов ангиотензина 704 Т>С, рецепторов 1-го и 2-го типов для ангиотензина 2 1166 А>С и 2 1675 G>А, альдостеронсинтазы 344 С>Т, синтазы окиси азота 786 Т>С и 894 G>Т с целью оценки прогноза и риска развития жизнеопасных осложнений.

3. Всем пациентам с генетически индуцированным МС целесообразно ежегодно проводить комплексные обследования, направленные на выявление и коррекцию факторов риска развития осложнений и профилактику жизнеопасных нарушений ритма и сосудистых катастроф.

4. Ежегодный комплекс обследования должен включать ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование и ЭхоКГ, а также лабораторный комплекс, включающий липидограмму, эндотелиальные и углеводные тесты, тесты активности ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем).

5. Пациенты с генетически индуцированным вариантом МС должны получать комплексную многокомпонентную медикаментозную программу для коррекции нарушений и механизмов, тех генов, которые их кодируют.

6. ГГТ должна рассматриваться как метод комплексного воздействия на базовые механизмы формирования/прогрессирования МС.

7. Перед началом курса ГГТ необходимо определить индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений и насыщения гемоглобина кислородом для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания целесообразно проводить в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы необходимо оценивать по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР является отношением ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе целесообразно проводить следующим образом. Исходно у обследуемого дважды необходимо подсчитать пульс за 30 секунд в положении стоя. Дыхание необходимо задерживать на полном вдохе после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. Время задержки регистрировать по секундомеру. После возобновления дыхания подсчитать частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценить следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей равняется 1,1-1,2.

Каждый сеанс должен состоять из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы), такой же длительности или гипероксической газовой смеси O₂. При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки нужно начинать с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинать 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо», тренировки целесообразно начинать с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

ПЕЧАТНЫХ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Игнатенко, Г.А. Метаболические нарушения и их коррекция при помощи гипокси-гиперокситерапии / Г.А. Игнатенко, К.А. Ступакова, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2019. – Вып. 4 (154). – С. 80-90.

2. Игнатенко, Г.А. Динамика метаболических параметров крови в условиях продолжительного использования гипокси-гиперокситерапии у больных метаболическим синдромом / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2019. – Вып. 5 (155). – С. 21-37.

3. Игнатенко, Г. А. Ранее (доклиническое) поражение сердца у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью в условиях метаболического синдрома / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, №1. – С. 60-65.

4. Игнатенко, Г.А. Качество жизни и комплаентность у больных метаболическим синдромом / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.С. Ступакова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т.25, №2. – С. 69-75.

5. Гиперурикемия у больных генетически индуцированным метаболическим синдромом / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский // Университетская клиника. – 2020. – № 2 (35). – С. 51-56.

6. Игнатенко, Г.А. Функция сосудистого эндотелия у больных генетически индуцированным метаболическим синдромом / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 171-175.

Публикации апробационного характера

7. Ступакова, К.А. Эхокардиографические признаки поражения сердца у больных генетически индуцированным метаболическим синдромом / К.А. Ступакова // Материалы Международной научно-практической конференции «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА», 19 декабря 2017, Луганск. – Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». –2017. – Вып. 6 (144). — С. 162-164.

8. Джоджуа, Р.А. Генетический анализ у больных гипертонической болезнью как путь к патогенетически обоснованному лечению / Р.А Джоджуа,

К.А. Ступакова, Ю.А. Брова / Материалы 80-го Медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2018. – С. 344-345.

9. Ступакова, К.А. Влияние гипоксии-гиперокситерапии на некоторые базовые механизмы формирования артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / К.А. Ступакова // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА», 5-6 декабря 2018, Луганск. – Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2018. – Вып. 6 (150). – С. 178-180.

10. Частота встречаемости отдельных компонентов метаболического синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Ю.А. Брова, К.А. Ступакова, Н.Ю. Паниева, Р.А. Джоджуа // Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2020», посвященного 75-летию победы в Великой Отечественной войне. – Тюмень, 20 мая 2020. – С. 139-140.

11. Мухин, И.В. Почечная экскреция катехоламинов у больных метаболическим синдромом / И.В. Мухин, К.А. Ступакова // Материалы II Международной научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие». – Донецк, 27 мая 2020. – Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. Приложение.– С. 42.

12. Ступакова, К.А. Гиперурикемия у больных генетически индуцированным метаболическим синдромом / К.А. Ступакова // Сборник материалов 82-го Международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины». – Донецк, 2020. – С. 135.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
БАБ	– бета-адреноблокаторы
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ЗСЛЖд	– задняя стенка левого желудочка в диастолу
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ГГТ	– гипоксии-гиперокситерапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
МЖПд	– межжелудочковая перегородка в диастолу
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МС	– метаболический синдром
СД	– сахарный диабет
ТГ	– триглицериды

ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	– холестерин липопротеидов очень низкой плотности
M	– среднее значение
m	– ошибка среднего значения
t	– критерий достоверности
r	– коэффициент корреляции
ΔS	– фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка
χ^2	– критерий хи-квадрат

Подписано в печать 27.08.2020. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 238. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua