

Стрельцова Анастасия Михайловна

**Клиническое значение изменений эластичности магистральных артерий и
гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и
неалкогольной жировой болезнью печени**

3.1.18 Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Стаценко Михаил Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по терапии Южного ФО.

Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской реабилитации Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

Защита состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.04 при ФГБОУ ВО «Волгоградском государственном медицинском университете» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1 и на сайте организации www.volgmed.ru, с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и признана ведущим и самостоятельным фактором риска других сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний (Williams B. et al., 2018; Кобалава Ж.Д. и др., 2020). В России частота встречаемости АГ среди мужчин 25-65 лет составляет около 47%, среди женщин – около 40%, у лиц старше 60 лет достигает 60% и выше (Кобалава Ж.Д. и др., 2020). Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенным заболеваний по всему миру (Лазебник Л.Б. и др., 2021; Younossi, Z. M. et al., 2018; Maurice, J. et al., 2018). В популяции частота развития НАЖБП колеблется в пределах 6,3–33,0%, мета-анализ (2018) данных 85 исследований (более 8 миллионов участников) показал, что в среднем 25% взрослого населения имеют НАЖБП (Rowe I. A. et al. 2018). Масштабные исследования «DIREG 1» (2007) и «DIREG 2» (2014), проведенные в России, показали увеличение числа больных с НАЖБП с 27% до 37,3%, что говорит о высокой частоте распространения НАЖБП, особенно среди пациентов средней возрастной группы (Л.К.Пальгова и др., 2017)

В европейских (2018) и российских рекомендациях (2020) по диагностике АГ было отмечено, что сосудистая стенка является одним из органов – мишеней, и повышение ее жесткости тесно связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому ее функцию необходимо оценивать в реальной клинической практике. В исследовании GOOSE Salvi P. et al (2010) показано, что НАЖБП может играть независимую роль в увеличении жесткости артерий. Huang Y et al. (2012) в исследовании, включавшем 8632 человек в возрасте ≥ 40 лет, установили, что скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-радиальном сегменте увеличивается при НАЖБП независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Işilak et al. (2010) и Fotbolcu et al. (2010) сообщили, что эластические свойства аорты были аномально изменены у пациентов с НАЖБП, что, вероятно, связано с резистентностью к инсулину. Sunbul M. et al. (2014) продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП в сравнении с пациентами без НАЖБП, была более высокая СРПВ ($7,0 \pm 1,1$ vs $6,2 \pm 0,8$ м/с, $p < 0,001$) и показатели фиброза печени ($b=0,24$; $t=0,10$, $p=0,003$) были независимыми предикторами повышения СРПВ у пациентов с НАЖБП. В то же время, возможные патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и повышение артериальной жесткости, остаются в значительной степени неизвестными. Опубликовано значительное количество работ, посвященных влиянию НАЖБП на развитие атеросклероза, риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (Драпкина О.М. и др., 2016; Chou C.Y. et al., 2015).

Наличие общих звеньев патогенеза, таких как окислительный стресс, инсулинорезистентность, активация ренин ангиотензин альдостероновой системы (РААС) и системное воспаление, повышают вероятность совместного возникновения АГ и НАЖБП, а значит способствуют росту числа больных с сочетанной патологией (Yan-Ci Zhao et al., 2020). В то же время клиническое значение и патофизиологические механизмы гепатокардиальных взаимоотношений при совместном течении АГ и НАЖБП остаются до конца неизученными.

Сочетание АГ и НАЖБП у пациентов является взаимоотноотягощающим фактором в плане развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшения качества жизни, что требует комплексного подхода к их терапии. В недавнем перекрестном исследовании оценивалось влияние ингибиторов РААС на 290 пациентов с АГ и НАЖБП, подтвержденной биопсией. Было доказано, что у пациентов, лечение которых проводилось иАПФ, диагностирован менее выраженный фиброз печени по сравнению с группой контроля (Barreiro F.J. et al., 2015; Sabandugama P.K et al., 2017). Кроме того, Goh, G. V. et al. (2014) также пришли к выводу, что пациенты с АГ и НАЖБП, получившие блокаторы РААС имели менее выраженный фиброз печени, что может говорить о положительном эффекте блокаторов РААС при НАЖБП (Goh, G. V. et al. 2014). Jekell A. et al. (2017) в своем исследовании показали, что рамиприл более эффективно снижает жесткость артериальной стенки по данным СРПВ и индекс аугментации (IAx) у больных с АГ 1, 2 степени в сравнении с другими иАПФ. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в настоящее время считают препаратами выбора для длительной комбинированной терапии АГ. Согласно данным российского многоцентрового исследования МИНОТАВР, которое включало в себя 619 пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией, индапамид проявил себя как препарат, эффективно снижающий АД, при этом он оказывал положительное влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена, обладал доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием (Чазова И.Е. и др. 2006). Программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз в сутки у пациентов с АГ (Конради А.О. и др. 2020, 2021). Таким образом, учитывая полученные данные, можно предположить, что у больных с АГ и НАЖБП также будут отмечены положительные эффекты применения сочетанной терапии рамиприла и индапамида в составе комплексной терапии.

Цель исследования

Изучить клиническое значение изменений эластичности магистральных артерий и гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени, а также оптимизировать лечение данной группы больных.

Задачи исследования

1. Оценить особенности показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), центрального аортального давления (ЦАД), инсулинорезистентности (ИР), хронического системного воспаления, показателей углеводного, липидного и пуринового обменов, структурно-функционального состояния сердца, печени и вегетативного гомеостаза у пациентов с АГ и НАЖБП в сравнении с пациентами с изолированной АГ.
2. Оценить особенности эластических свойств магистральных артерий во взаимосвязи со структурно-функциональными показателями сердца и печени, СМАД, ЦАД, рисками сердечно-сосудистых осложнений (ССО), показателями углеводного, липидного и пуринового обменов, хронического системного воспаления, ИР у больных АГ и НАЖБП.
3. Изучить гепатокардиальные взаимоотношения и определить вклад хронического системного воспаления, дисфункции жировой ткани, ИР, в формировании изменений структурно-функционального состояния сердца, печени, сосудов у пациентов с АГ и НАЖБП.

4. Провести анализ изменений структурно-функционального состояния сердца, эластических свойств магистральных артерий, показателей СМАД, ЦАД, показателей хронического системного воспаления, вегетативного гомеостаза, показателей углеводного и липидного обмена, качества жизни и риска ССО у больных с АГ и НАЖБП на фоне 24-недельного применения комбинированной антигипертензивной терапии (рамиприл и индапамид) и рекомендаций по изменению образа жизни.

Научная новизна исследования

1. Впервые показано клиническое значение изменений эластических свойств магистральных артерий через комплексную оценку состояния магистральных артерий во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием печени и сердца, СМАД, ЦАД, показателями липидного, углеводного и пуринового обменов, хронического системного воспаления, выраженностью висцерального ожирения и ИР у пациентов с АГ и НАЖБП.

2. Впервые представлен фенотип пациента с АГ и НАЖБП, особенности СМАД и ЦАД, вегетативный гомеостаз, жесткость магистральных артерий, особенности липидного, углеводного и пуринового обменов, ИР, сосудистый возраст и ССР у данной категории больных.

3. Впервые показаны особенности гепатокардиальных взаимоотношений в их взаимосвязи с изменениями показателей СМАД, ЦАД, эластичности магистральных артерий, липидного, углеводного и пуринового обменов, ИР, хронического системного воспаления у больных с АГ и НАЖБП.

4. Впервые проведен анализ изменений эластических свойств магистральных артерий, показателей СМАД и ЦАД, показателей структурно-функционального состояния сердца и печени, углеводного, липидного и пуринового обменов, вегетативного гомеостаза, сердечно-сосудистого риска (ССР) и качества жизни больных с АГ и НАЖБП на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (рамиприл и индапамид).

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования установлены особенности эластических свойств магистральных артерий, СМАД, ЦАД, гепатокардиальных взаимоотношений, вегетативный гомеостаз у пациентов с АГ и НАЖБП. Также определен вклад хронического низкоинтенсивного системного воспаления, дисфункции жировой ткани, ИР, изменений липидного и пуринового обменов в формировании изменений структурно-функционального состояния сердца, печени, сосудов, гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с АГ в сочетании с НАЖБП. Проведена оценка эффективности и безопасности применения комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом, воздействия на показатели СМАД и ЦАД, жесткость магистральных артерий и выраженность эндотелиальной дисфункции магистральных артерий, вегетативную регуляцию, ИР, а также качество жизни у пациентов с АГ в сочетании с НАЖБП.

Методология и методы исследования

В научной работе было выделено два этапа: теоретический и экспериментальный. Планирование и проведение экспериментальной части исследования базировалось на принципах надлежащей клинической практики и биоэтики. В процессе теоретического этапа

исследования проводился анализ доступной литературы, изучение клинико-патогенетических особенностей и гепатокардиальных взаимоотношения у больных АГ в сочетании с НАЖБП, а также органопротективное действие рамиприла и индапамида у данной группы больных. Экспериментальный этап состоял из проведения оценки клинического статуса, состояния органов-мишеней, анализа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП в сравнении с пациентами с изолированной АГ, а также анализа эффективности и безопасности комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом среди больных с АГ и НАЖБП.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ и НАЖБП, в сравнении с пациентами с изолированной АГ, достоверно выше жесткость сосудистой стенки магистральных артерий как в сосудах мышечного, так и эластического типов, а также чаще встречаются лица с превышением СРПВ более 10 мм/с и эндотелиальной дисфункцией, что говорит о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Снижение эластичности магистральных артерий связано с высокоатерогенным типом дислипидемии, системным воспалением и инсулинорезистентностью, характерными для данной категории больных.

2. У пациентов с АГ и НАЖБП, в сравнении с пациентами с изолированной АГ, достоверно выше ТГ, ХС ЛПОНП, МК и ниже ХС ЛПВП, часто встречается высокоатерогенный тип дислипидемии, более выражено системное воспаление, инсулинорезистентность и дисфункция висцеральной жировой ткани, которые оказывают влияние на структурно-функциональное состояние сердца, печени и сосудов у данной категории больных.

3. Пациенты с АГ и НАЖБП, в сравнении с пациентами с изолированной АГ имеют достоверно более высокие значения срСАД, срДАД, чаще встречается превышение пороговых значений ВУП, СУП САД и ДАД, вариабельности САД в ночные часы, ИВ САД и ИВ ДАД в дневные и ночные часы, ночную гипертензию. Данные изменения имеют статистически значимую связь с увеличением СРПВэ и инсулинорезистентностью.

4. У пациентов с АГ и НАЖБП, в сравнении с пациентами с изолированной АГ, статистически достоверно чаще встречается удлинение скорректированного QT на ЭКГ, неблагоприятный тип ремоделирования сердца и гипертрофия миокарда ЛЖ, которые статистически значимо связаны с увеличением СРПВэ.

5. У больных с АГ и НАЖБП наблюдалось более значимое, чем у пациентов с изолированной АГ, смещение вегетативного баланса в сторону активации симпатического звена вегетативной регуляции, которое имело связь с увеличением СРПВэ.

6. У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были достоверно выше сосудистый возраст, 5-летний и 10-летний риски ССО, что было статистически значимо связано с увеличением СРПВэ, FLI, инсулинорезистентностью, активности ГГТП и уровнем МК в крови у коморбидных пациентов.

7. У пациентов с АГ и НАЖБП определены значимые корреляционные связи между структурно-функциональным состоянием печени и сердца. Регрессионный анализ показал, что рост активности ЩФ, ГГТП в крови и значений FLI повышало шансы развития ГЛЖ и КГ ЛЖ.

ROC-анализ продемонстрировал, что при увеличении $FLI \geq 66,5$ у.е. у пациентов с АГ и НАЖБП достоверно возрастал риск удлинения скорректированного QT выше нормы.

8. Комбинированная антигипертензивная терапия (рамиприл и индапамид) и соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гипохолестеролевая диета) у пациентов с АГ и НАЖБП приводит к достижению целевых уровней офисного АД, уменьшению жесткости магистральных артерий, снижению активности симпатического звена вегетативной нервной системы, благоприятно влияет на структурно-функциональное состояние сердца и печени, способствует снижению выраженности системного воспаления, инсулинорезистентности, риска ССО, не ухудшает метаболизм липидов, углеводов и пуринов, а также способствует улучшению качества жизни коморбидных больных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам группам наблюдения и контроля, использованием достаточного числа наблюдений, а также современных методов лабораторных и инструментальных исследований, методов статистической обработки данных.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» (Москва, 11 сентября 2020), XIV, XV, XVI, Международной (XXIII, XXIV, XXV Всероссийская) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (2019, 2020, 2021), на XIX Европейском конгрессе терапевтов (Италия, 18-20 марта 2021), Российском национальном конгрессе-онлайн «Человек и лекарство» (Москва, 5-8 апреля 2021), на Европейском конгрессе кардиологов (2021), на XVI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2021), 90-м Конгрессе Европейского общества атеросклероза (EAS) (2022), 78, 79, 80-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2020, 2021, 2022), на XX Европейском конгрессе терапевтов (Испания, 9-11 июня 2022), на XVII Всероссийской научно-практической конференции «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 26 марта 2022), на LXXI Всероссийской образовательной Интернет Сессии для врачей (06 сентября 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный алгоритм ведения, наблюдения и лечения пациентов с АГ и НАЖБП внедрен в практическую деятельность клиники семейной медицины ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России и кардиологическое отделение Клиники №1 ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации было опубликовано 23 печатные работы, отражающие основное содержание работы, в том числе 9 в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 11 в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, в материалах российских научных конференций – 9, в материалах международных конгрессов - 4. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: № 2021623023 от 17 декабря 2021 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из части первой – обзора литературы и части второй – данных собственных исследований, включающей 4 главы: материалы и методы исследования (глава 2), главы 3 и 4, содержащие результаты собственных исследований, 5 глава - обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Диссертация изложена на 215 страницах машинописного текста, содержит 67 таблиц, 31 рисунок. Библиографический указатель состоит из 290 источников, из них 99 представлено источниками отечественных и 191 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем материала и методы исследования (глава 2)

В первый этап исследования было включено 120 больных от 45 до 65 лет, из них 30 мужчин и 90 женщин, средний возраст – $56,2 \pm 8,8$ лет. 1-я группа – основная ($n=60$) была представлена пациентами с АГ I-II степени, 1-2 стадии и НАЖБП (18 мужчин, 42 женщины, средний возраст – $56,8 \pm 7,6$ лет). 2-я группа – контрольная ($n=60$) включала пациентов с АГ I-II степени, 1-2 стадии (12 мужчин, 48 женщин, средний возраст - $55,9 \pm 8,8$ лет). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, длительности, степени и стадии артериальной гипертензии, уровню офисного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), предшествующей терапии АГ, частоте сердечных сокращений (ЧСС). В группе пациентов с АГ и НАЖБП было достоверно больше, чем в группе больных с изолированной АГ, пациентов с 1 степенью ожирения, были значимо выше показатели подкожного и висцерального жира (42,4% против 30,4% и 12,5% против 8,0%, соответственно). Среди пациентов с изолированной АГ, 91,6% больных также имели значения ОТ более 80 см у женщин и 94 см у мужчин, и треть имели повышенный процент висцерального жира, что говорит о наличии критериев МС и признаков висцерального ожирения несмотря на более низкие значения ИМТ по сравнению с пациентами с АГ и НАЖБП.

Критериями исключения больных из исследования являлись: невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования; вторичные АГ; инфаркт миокарда; нарушение мозгового кровообращения; сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий; сахарный диабет; ожирение II-III степени; органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС); острый и хронический гепатит вирусной, аутоиммунной этиологии; первичный и вторичный билиарный цирроз печени; токсические поражения печени (в том числе, алкогольной этиологии); онкологические заболевания печени; болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова); клинически значимые заболевания органов дыхания, желудочно - кишечного тракта, нервной системы, почек и системы крови в стадии обострения, требующие медикаментозного лечения или значительно влияющие на оценку исследуемых параметров; злокачественные и аутоиммунные заболевания; зависимость от алкоголя и/или наркотиков; психическое заболевание или недееспособность; прием алкоголя в дозе более 20 г чистого алкоголя в сутки, систематический и/или эпизодический прием препаратов потенциально способных повлиять на течение заболевания; любые заболевания, способные затруднить проведение любого этапа исследования; пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца. Исходная характеристика групп отражена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографические показатели пациентов

Переменная	1-я группа основная (АГ и НАЖБП) (n=60)	2-я группа контрольная (АГ без НАЖБП) (n=60)	p
Возраст:			
Средний возраст, лет M±SD	56,8±7,6	55,9±8,8	0,776
45-55 лет, n (%)	23 (38,3)	26 (43,3)	0,711
56-65 лет, n (%)	37 (61,7)	34 (56,7)	
Пол:			
Женщины, n (%)	42 (70,0)	48 (80,0)	0,292
Мужчины, n (%)	18 (30,0)	12 (20,0)	
Курение, n (%)	15 (25,0)	17 (28,3)	0,837
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	32,0 (30,1;34,5)	26,8 (24,7;29,4)	<0,001*
ОТ, см	106 (103;112)	92,7 (80,8;97,5)	0,006*
ОТ >80 см (женщины) >94 см (мужчины), n (%)	60 (100,0)	55 (91,6)	0,057
ОТ/ОБ ≥ 0,9 у.е., n (%)	47 (78,3)	17 (28,3)	<0,001*
Подкожный жир, %, Me (IQR)	42,4 (33,4;47,5)	30,4 (25,0;38,6)	<0,001*
Висцеральный жир, %, Me (IQR)	12,5 (11,0;15,0)	8,0 (6,0;10,0)	<0,001*
Длительность АГ, лет, M±SD	9,1±3,5	8,7±3,2	0,276
АГ I стадии, n (%)	39 (65,0)	34 (56,7)	0,455
АГ II стадии, n (%)	21 (35,0)	26 (43,3)	
АГ 1 степени, n (%)	25 (41,7)	21 (35,0)	0,574
АГ 2 степени, n (%)	35 (58,3)	39 (65,0)	
Офисное САД, мм рт. ст.	154,5(147,5;165,3)	151,0(145,0;161,2)	0,580
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,0(87,5;94,0)	91,0(89,0;96,0)	0,912
ЧСС, мин ⁻¹	71,0(66,5;77,5)	73,0(64,0;77,5)	0,553

Примечание: * – статистически значимое различие (p<0,05); ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

До включения в исследование часть пациентов (80 (66,6%)) регулярно принимали антигипертензивную терапию (ИАПФ– 65 %, бета адреноблокаторы – 53,3 %, диуретики – 21,6 %, блокатор рецепторов ангиотензина II – 16,7%).

Во второй этап исследования включались 30 пациентов с АГ и НАЖБП, целью которого было изучение эффективности фиксированной комбинации рамиприла и индапамида, а также ее влияние на эластические свойства магистральных сосудов, СМАД, ЦАД, вегетативную регуляцию, системное воспаление, структурно-функциональное состояние сердца и печени у данной группы пациентов. У всех больных, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.). До включения в исследование пациентам отменяли антигипертензивные

препараты («отмывочный период» в течение 5 дней) с последующим назначением фиксированной комбинации рамиприла и индапамида (препарат Консилар-Д24, АО Вертекс) в виде таблеток (рамиприл/индапамид) в течение 24 недель 1 раз в сутки. Доза препарата назначалась исходя из «офисного» уровня АД на момент включения в исследование, с последующей коррекцией дозы. Кроме того, всем пациентам были даны рекомендации по изменению образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гиполипидемическая диета)

Физикальное обследование включало антропометрию, биоимпедансометрию, оценку жалоб и общего состояния больных, клиническое измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений.

Жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла и оценку парадоксальной пробы оценивали методом определения СРПВ с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия) для регистрации и анализа СРПВ по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного типов (СРПВм).

СМАД осуществляли с помощью многофункционального комплекса ВРLab («Петр Телегин», Россия) осциллометрическим методом.

ЦАД определяли с помощью многофункционального комплекса ВРLab и программного обеспечения Vasotens 24 («Петр Телегин», Россия).

Для изучения структурно-функционального состояния миокарда и определения толщины эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия).

Анализ ЭКГ проводили в 12 отведениях с расчетом скорректированного QT по формуле Базетта (норма 340-450 мс для мужчин и 340-460 мс для женщин).

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) оценивали с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с компьютерным модулем «ВНС-Спектр» (Нейрософт, Россия).

Оценку структурного состояния печени проводили на ультразвуковом аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия).

Для оценки стеатоза и фиброза печени рассчитывались индексы стеатоза (FLI) по Bedogni G. et al. (2006) и фиброза печени (NFS, FIB-4) (Angulo P., 2007).

Сосудистый возраст и 5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений оценивали при помощи онлайн калькулятора «ADVANT AGE» (Les Laboratoires Servier, France) (учитывались пол, возраст, фактор курения, систолическое АД, уровень общего холестерина (и его фракций) и гликемии).

Для расчета 10-летнего риска ССО использовали шкалу SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation(<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CC3-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>)).

Базальный уровень инсулина оценивали при помощи плашечного автоматизированного фотометра Immunochem-2100, США.

Инсулинорезистентность определяли путем расчета индексов инсулинорезистентности - НОМА-IR, метаболический индекс (МИ) и соотношения ТГ/ХС ЛПВП (Amato M.C. 2011).

Для анализа липидного метаболизма проводили развернутую липидограмму с содержанием общего холестерина и его фракций, триглицеридов и подсчетом индекса атерогенности (ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия, г. Санкт-Петербург).

На основе анализа липидного спектра рассчитывался индекс висцерального жира (VAI) и определялась степень дисфункции жировой ткани (ATD) (WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic, 2000)

Мочевая кислота (МК) рассчитывалась унифицированным энзиматическим методом, реакцией Триндера, по конечной точке реактивом производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

О степени выраженности хронического системного воспаления судили по концентрации высокочувствительного СРБ и ФНО- α в сыворотке крови с помощью плащечного автоматизированного фотометра Immunochem-2100, США (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Для анализа функционального состояния печени оценивали уровни АлАТ, АсАТ, билирубина, ЩФ, ГГТП с использованием реагентов АО «ДИАКОН-ДС» (Россия, г. Москва).

Проводился расчет индексов стеатоза (FLI) (Bedogni G, 2006) и фиброза печени (NFS) (Angulo P., 2007).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с применением методики SF-36 «Health Status Survey» (New England Medical Center Hospitals, Inc.), которая основана на математической обработке ответов на 36 вопросов.

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA). Для описательной и сравнительной статистики переменных, отвечающих закону нормального распределения, применяли параметры среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$). При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента, для определения уровня взаимосвязи – коэффициент корреляции Пирсона. Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) тестов применяли ROC-анализ. Для анализа переменных, отличающихся от Гаусса-распределения вероятностей, вычисляли показатели медианы (Me) и межквартильный интервал (IQR). При сравнении несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни (для количественных значений) и точный критерий Фишера (для качественных переменных), для анализа связанных групп – тест Вилкоксона. Степень взаимосвязи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r). Для обнаружения вероятности возникновения какого-то события на фоне сочетания нескольких факторов применяли логистический, множественный регрессионный, линейный регрессионный и ROC анализы. Статистически достоверное различие между сравниваемыми группами определяли при значении показателя статистической значимости различий (p) менее 0,05 или при условии, что 95% доверительный интервал (95% ДИ) не включал в себя 1,0.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 001/5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На I этапе исследования (глава 3) проводилась оценка особенностей липидного, углеводного и пуринового обменов, дисфункции жировой ткани, ИР, хронического системного воспаления, эластических свойств магистральных артерий, показателей СМАД, ЦАД, структурно - функционального состояния сердца и печени, ВСР, сосудистого возраста, гепатокардиальных взаимоотношений и риска ССО у пациентов с АГ и НАЖБП.

Первый этап исследования показал, что у пациентов с АГ и НАЖБП в сравнении с пациентами с изолированной АГ статистически выше показатели, отражающие ИР (НОМА-IR 1,56 (1,08;2,49) vs 0,88 (0,71;1,05), $p < 0,001$; МИ 7,5 (3,9;12,4) vs 3,9 (2,2;6,9), $p < 0,001$; ТГ/ХС ЛПВП 1,80 (1,20;2,35) vs 1,20 (0,80;1,70), $p < 0,001$), хроническое системное воспаление (ФНО- α 8,8 (5,8;13,9) vs 4,9 (3,8;10,4), $p < 0,001$; СРБ 13,7 (9,2;15,8) vs 9,9 (1,5;13,6), $p = 0,002$), достоверно чаще встречается тяжелая ($VAI > 3,24$) дисфункция жировой ткани (28 (46,6) vs 8 (13,4), $p < 0,001$) и часто встречается высокоатерогенный тип дислипидемии (ХС ЛПВП 1,29 (1,2;1,6) vs 1,42 (1,2;1,8), $p = 0,005$; ХС ЛПОНП 1,0 (0,81;1,22) vs 0,9 (0,64;1,05), $p = 0,002$; ТГ (2,26 (1,80;2,62) vs 1,88 (1,42;2,23), $p < 0,001$) и гиперурикемия (36 (60,0) vs 24 (40,0), $p = 0,022$).

При анализе эластичности магистральных артерий, в группе больных с АГ и НАЖБП достоверно выше СРПВ как в сосудах мышечного, так и эластического типов, кроме того, чаще встречается превышение более 10 м/с, что говорит о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных в сравнении с пациентами с изолированной АГ (табл.2). Также у коморбидных больных чаще встречается парадоксальная проба (после проведения компрессионной пробы) (65,0% vs 40,0% (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,17-0,75 ($p = 0,010$)), что свидетельствует о большей частоте развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и НАЖБП.

Таблица 2 – Показатели СРПВ у пациентов групп сравнения

Показатель	АГ+НАЖБП-группа (N=60), Me (IQR)	АГ-группа (N=60), Me (IQR)	p
СРПВэ, м/с	9,7 (8,6; 13,0)	8,9 (8,5; 11,4)	<0,001*
СРПВм, м/с	11,2 (9,7; 13,2)	8,9 (8,5; 11,4)	<0,001*
СРПВ более 10 м/с:			
СРПВэ, n (%)	28 (46,7)	18 (30,0)	0,045**
СРПВм, n (%)	40 (66,7)	24 (40,0)	0,003**

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни; ** – точный критерий Фишера; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны (м – артерий мышечного типа, э – артерий эластического типа).

Логистический регрессионный анализ показал, что СРПВм у пациентов с АГ и НАЖБП статистически значимо зависит от уровня индексов инсулинорезистентности ($p = 1/(1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -0,98 + 0,17 * X_{НОМА-IR} + 0,13 * X_{МИ}$ (p – вероятность повышения СРПВм до 10 и более м/с (%), $X_{НОМА-IR}$ – индекс ИР, $X_{МИ}$ – метаболический индекс)). Увеличение НОМА-IR на 1 ед. повышает шансы увеличения артериальной жесткости в 1,2 раза (95% ДИ: 0,99-1,43), а увеличение МИ на 1 ед – в 1,13 раз (95% ДИ: 1,03-1,24).

Показатели липидного обмена оказывали значимое влияние на СРПВ в артериях как мышечного, так и эластического типа (рис. 1).

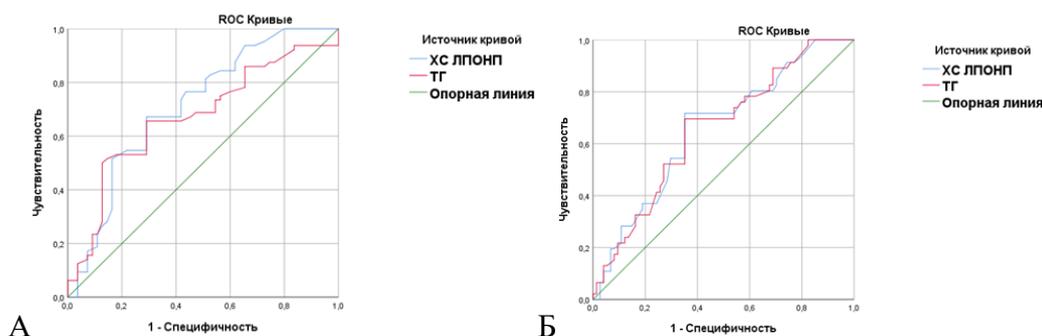


Рисунок 1 - ROC-кривые прогноза увеличения СРПВм (А) и СРПВэ (Б) до 10 м/с и более в зависимости от уровней ХС ЛПОНП и ТГ в плазме крови у пациентов с АГ и НАЖБП

При превышении пороговых значений (ХС ЛПОНП - 0,87 и 0,93 ммоль/л; ТГ – 1,9 и 1,85 ммоль/л) прогнозировался высокий риск увеличения СРПВм и СРПВэ до 10 м/с и более, соответственно. Чувствительность и специфичность методов составили 76,6% и 71,8%, 74,4% и 70,3%, соответственно.

Множественный линейный регрессионный анализ показал зависимость СРПВ от функционального состояния печени и маркеров низкоинтенсивного системного воспаления. При увеличении ЩФ на 1 ЕД/л и СРБ на 1 мг/л следует ожидать увеличения СРПВм на 0,017 м/с и 0,07 м/с, соответственно. А при увеличении ГГТП на 1 ЕД/л и СРБ на 1 мг/л следует ожидать повышения СРПВэ на 0,02 м/с и 0,06 м/с, соответственно.

Данные СМАД продемонстрировали, что пациенты с АГ и НАЖБП имели достоверно более высокие показатели суточного САДср (131 (125;143,5) vs 125,3 (124; 132), $p < 0,001$) и ДАДср (83,5 (79; 85) vs 80,5 (77; 82), $p = 0,002$), чем пациенты с изолированной АГ, и это значимое повышение сохранялось в ночные часы. Также у коморбидных больных чаще встречалось превышение пороговых значений ВУП САД и ДАД (40,0% vs 23,3%, $p < 0,001$; 60,0% vs 30,0%, $p < 0,001$), СУП САД и ДАД ($p = 0,028$, $p < 0,001$), вариабельности САД в ночные часы (28,3% vs 6,7%, $p < 0,001$), ИВ САД (65,0% vs 40,0%, $p = 0,010$; 70,0% vs 48,3%, $p = 0,025$), ИВ ДАД (53,3% vs 28,3%, $p = 0,009$; 70,0% vs 41,7%, $p = 0,003$) в дневные и ночные часы. В основной группе, было больше больных с СИ ДАД в диапазоне от 0,0% до 10,0% (нон-диппер) (ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,01-5,32 ($p = 0,034$)), с увеличением САД в ночное время (найт-пикер) (ОШ = 7,79; 95% ДИ 1,01-67,05 ($p = 0,031$)).

Логистический регрессионный анализ показал, что увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы увеличения САДср до патологического уровня в 1,4 раза: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -2,25 + 0,34 * X_{СРПВэ}$ (p – вероятность повышения САДср более 130 мм рт. ст.) (95% ДИ: 1,06-1,87).

При анализе показателей суточного мониторирования ЦАД было отмечено, что у пациентов с АГ и НАЖБП наблюдалось статистически значимо более высокие показатели среднесуточного систолического (САДао) и диастолического (ДАДао) аортального давления (121 (113;131) мм рт. ст. vs 117,5 (105,5;123) мм рт. ст. ($p = 0,016$) и 80 (71;85) мм рт. ст. vs 75,5 (68;82,5) мм рт. ст. ($p = 0,039$), соответственно). У больных основной группы в дневные часы было выше САДао (123 (116; 133) мм рт. ст. vs 118 (107,5; 125) мм рт. ст., $p = 0,027$), в ночные часы показатели САДао и ДАДао (116 (106;124) мм рт. ст. vs 106 (97;117) мм рт. ст. ($p = 0,002$) и 72 (65;78) мм рт. ст. vs 67 (60,5;72) мм рт. ст. ($p = 0,003$), соответственно в сравнении с пациентами с изолированной АГ.

Множественный линейный регрессионный анализ установил, что у больных с АГ и НАЖБП выявлена прямая связь между величиной САДао и СРПВэ ($САДао = 107,8 + 1,16 \cdot СРПВэ$). При увеличении СРПВэ на 1 м/с у пациентов с АГ и НАЖБП следует ожидать увеличения САДао на 1,16 мм рт. ст.

При изучении структурно-функционального состояния сердца установлено, что в группе больных с АГ и НАЖБП, по сравнению с пациентами с изолированной АГ, выявлено достоверное увеличение ТЗСЛЖ (11 (10,5;12) vs 10,8 (10;11) мм, $p = 0,019$), толщины МЖП (12 (11;12) vs 10,5 (10;12,4) мм, $p = 0,012$), длины и ширины правого (36 (34;36) vs 34 (31,5;37) мм, $p = 0,012$ и 50 (48;56) vs 46,5 (45;50,5) мм, $p < 0,001$, соответственно) и левого предсердия (38 (35;39,5) vs 35 (33;36) мм, $p < 0,001$ и 53,3 (49;57) vs 48 (47;52) мм, $p < 0,001$, соответственно), тЭЖТ (5,0 (4,0;6,5) мм vs 3,0 (2,0; 3,5) мм, $p < 0,001$).

При оценке зависимости ММЛЖ от тЭЖТ посредством линейной регрессии доказано, что увеличение толщины ЭЖТ на 1 мм сопровождалось увеличением ММЛЖ на 12,8 г (рис. 2).

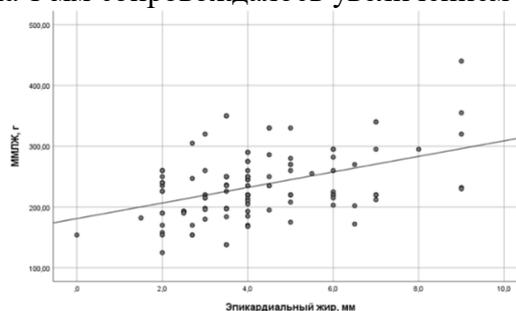


Рисунок 2 – График регрессионной функции, характеризующей зависимость ММЛЖ от тЭЖТ

Определена значимая прямая корреляционная связь: ММЛЖ с возрастом ($r_{xy} = 0,284$, $p = 0,002$), уровнем САДср ($r_{xy} = 0,188$, $p = 0,040$), количеством висцерального жира ($r_{xy} = 0,409$, $p < 0,001$) и индексом FLI ($r_{xy} = 0,296$, $p = 0,001$); ИММЛЖ с возрастом ($r_{xy} = 0,367$, $p < 0,001$); толщины МЖП с возрастом ($r_{xy} = 0,180$, $p = 0,050$), САДср ($r_{xy} = 0,180$, $p = 0,049$), количеством висцерального жира ($r_{xy} = 0,366$, $p < 0,001$) и индексом FLI ($r_{xy} = 0,288$, $p = 0,001$). Таким образом, при увеличении возраста, среднего систолического артериального давления, количества висцерального жира и индекса стеатоза печени наблюдалось повышение ММЛЖ, ИММЛЖ и толщина МЖП, что повышало риск гипертрофии левого желудочка у пациентов с коморбидной патологией.

У пациентов с АГ и НАЖБП чаще, чем у больных изолированной АГ, выявлялись признаки ГЛЖ (81,7% (49/60) против 68,3% (41/60) случаев; ОШ = 2,06; 95% ДИ 0,87-4,88, $p = 0,070$). При изучении геометрии ЛЖ выяснено, что в 1-й и 2-й группе концентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдалась у 45 (75,0%) и 33 (55,0%) (ОШ = 2,45; 95% ДИ 1,12-5,37, $p = 0,017$) пациентов, соответственно.

Логистический регрессионный анализ показал, что увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы ГЛЖ, КГ ЛЖ и патологического повышения ОТС в 1,2 раза (95% ДИ: 1,01-1,40), в 1,2 раза (95% ДИ: 1,02-1,41) и в 1,5 раза (95% ДИ: 1,14-2,02), соответственно.

При проведении ЭКГ установлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными с изолированной АГ чаще встречается удлинение скорректированного QT на ЭКГ (более 450 мс для мужчин и 460 мс для женщин) (16(31,4)% vs 8(14,3)%, $p=0,039$), что говорит о

большем риске развития аритмий и внезапной сердечно-сосудистой смерти у данной категории пациентов.

Анализ основных показателей variability сердечного ритма продемонстрировал, что у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными с изолированной АГ имелось более значимое снижение суммарного эффекта вегетативной регуляции и адаптационных возможностей ССС из-за уменьшения активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы, и усиление симпатической регуляции (в основной группе достоверно ниже были показатели SDNN (36,5 (24,5;45,5) vs 50 (32;80) мс, $p = 0,001$), RMSSD (26,5 (16;43,5) vs 49 (20;89) мс, $p = 0,006$), pNN50 (3,3 (0,3;8,8) vs 7 (2,2;12) %, $p = 0,018$), суммарная мощность спектра (TP) ВСР (1350 (587;1731) vs 2229 (686;4531) мс², $p < 0,001$) и коэффициент вариации CV (4,0 (2,4;5,1) vs 5,6 (3,1;6,6) %, $p = 0,018$) и достоверно больше больных с патологическим снижением SDNN (ниже 50 мс) (49 (81,7%) vs 28 (46,7%) случаев: ОШ = 5,09; 95% ДИ 2,21-11,76, $p < 0,001$) и RMSSD (ниже 20 мс) (22 (36,7%) vs 12 (20,0%) случаев: ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,01-5,32, $p = 0,034$)).

Логистический регрессионный анализ показал, что увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы понижения SDNN (менее 50 мс) и RMSSD (менее 20 мс) в 1,3 раза (95% ДИ: 1,08-1,55) и в 1,2 раза (95% ДИ: 1,01-1,37), соответственно.

При оценке структурно-функционального состояния печени у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были статистически значимо больше поперечные размеры печени и диаметры общего желчного протока, воротной и селезеночной вен. При оценке лабораторных показателей, у коморбидных пациентов обнаружено значимое повышение активности ГГТП (27,4 vs 18,9 ЕД/л, $p < 0,001$) и ЩФ (163,5 vs 139,5 ЕД/л, $p = 0,002$). Корреляционный анализ показал достоверно сильные и умеренной силы прямые связи между размерами правой, левой и хвостатой долей печени с индексами ОТ/ОБ ($r_{xy} = 0,708$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,688$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,753$ ($p < 0,001$), соответственно), НОМА-IR ($r_{xy} = 0,451$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,422$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,427$ ($p < 0,001$), соответственно), ТГ/ХС ЛПВП ($r_{xy} = 0,383$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,525$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,427$ ($p < 0,001$), соответственно) и МИ ($r_{xy} = 0,454$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,606$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,600$ ($p < 0,001$), соответственно), а также с активностью ГГТП ($r_{xy} = 0,357$ ($p = 0,001$), $r_{xy} = 0,348$ ($p = 0,001$) и $r_{xy} = 0,278$ ($p = 0,009$), соответственно) и количеством висцерального жира ($r_{xy} = 0,684$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,735$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,697$ ($p < 0,001$), соответственно).

Линейный регрессионный анализ позволил определить наличие статистически значимой зависимости размеров печени от концентрации ХС ЛПВП в плазме крови: при повышении уровня ХС ЛПВП на 1 ммоль/л, прогнозируется уменьшение правой доли печени на 16,4 мм, левой доли печени на 18,4 мм, хвостатой доли печени на 6,6 мм. При этом, множественный регрессионный анализ установил, что увеличение размеров печени у больных с АГ и НАЖБП связано с повышением маркеров висцерального ожирения – ОТ/ОБ и % висцерального жира, индекса стеатоза печени – FLI, индексов ИР – НОМА-IR, ТГ/ХС ЛПВП и активности ГГТП в плазме крови.

При оценке особенностей гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с АГ и НАЖБП показано наличие значимых корреляционных связей структурно-функциональных показателей сердца и печени: размеров печени с Е/А ($r_{xy} = -0,347$ - $-0,250$ ($p = 0,001$ - $0,020$), с

ММЛЖ ($r_{xy} = 0,230-0,385$ ($p = <0,001-0,033$) и с ударным объемом ($r_{xy} = 0,232-0,319$ ($p = 0,003-0,031$), уровнем АЛТ и АСТ с ММЛЖ ($r_{xy} = -0,240$ ($p = 0,002$) и $r_{xy} = -0,274$ ($p = 0,002$), соответственно) и с ИММЛЖ ($r_{xy} = -0,275$ ($p = 0,008$) и $r_{xy} = -0,287$ ($p = 0,001$), соответственно), активности щелочной фосфатазы с ударным объемом ($r_{xy} = -0,239$ ($p = 0,009$)).

Логистический регрессионный анализ показал достоверное влияние изменений показателей структурно-функционального состояния печени на риск ремоделирования миокарда. При повышении уровня АЛТ на 1 ЕД/л, риск увеличения ОТС левого желудочка (более 42%) возрастает на 15,7%, а формирование КГ ЛЖ на 1,2%. Повышение активности ЩФ на 1 ЕД/л увеличивает риск патологического повышения ОТС (более 42%) на 3,6%. А увеличение активности ГГТП в плазме крови на 1 ЕД/л повышает риск развития ГЛЖ и КГ ЛЖ на 7,2%. При повышении индекса стеатоза печени (FLI) на 1 у.е., увеличивается вероятность развития у пациента КГ ЛЖ на 2,1% (95% ДИ: 1,01-1,04, $p = 0,005$).

ROC-анализ взаимосвязи тЭЖТ с FLI продемонстрировал, что при превышении пороговых значений тЭЖТ (3,75 мм), прогнозировался высокий риск значения FLI 60,0 у.е. и более, что говорит об общности патогенетических звеньев в поражении сердца и печени у больных с АГ и НАЖБП (рис.3). Чувствительность и специфичность метода составили 89,4% и 85,2%, соответственно.

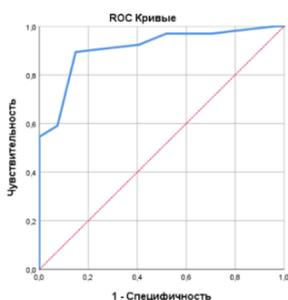


Рисунок 3 - ROC-кривые взаимосвязи между тЭЖТ и индексом стеатоза печени (FLI) у больных с АГ и НАЖБП

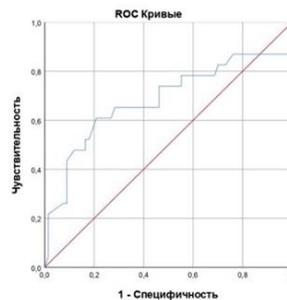


Рисунок 4 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности превышения корQT от значения индекса FLI

ROC-анализ взаимосвязи прогноза удлинения скорректированного QT мс и значения FLI представлен на рис.4. При $FLI \geq 66,5$ у.е. прогнозируется высокий риск удлинения скорректированного QT мс на ЭКГ (рис.4). Чувствительность и специфичность метода составили 65,2% и 70,1% соответственно.

Линейный регрессионный анализ (рис.5) показал, что при увеличении FLI на 1 ед. следует ожидать увеличения ДАДао на 0,08 мм рт. ст.

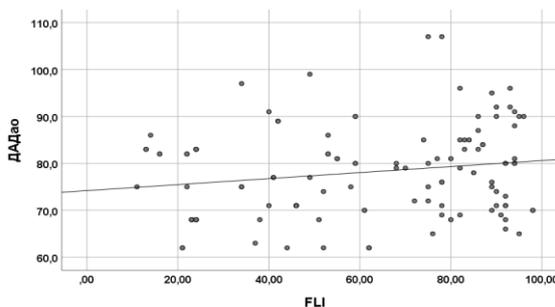


Рисунок 5 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость ДАДао от FLI

При оценке сосудистого возраста определено достоверное превышение данного показателя у больных с АГ и НАЖБП (62,5 (56;70) vs 58 (44;70) лет, $p = 0,046$) по сравнению с пациентами с изолированной АГ. Также больных, у которых сосудистый возраст превышал паспортный в основной группе было значимо больше, чем в контрольной группе (76% vs 53,3%, $p=0,012$).

Множественный линейный регрессионный анализ показал прямую линейную зависимость сосудистого возраста от СРПВм и САДср у пациентов с АГ и НАЖБП ($СВ = 35,9 + 0,77*СРПВм + 0,13*САДср$). При увеличении СРПВм на 1м/с следует ожидать увеличения сосудистого возраста на 0,77 лет, а повышение САДср на 1 мм рт.ст – на 0,13 лет. Кроме того, в отношении сосудистого возраста доказано влияние ЦАД, при увеличении САДао и ДАДао на 1 мм рт. ст., а также А1хао на 1 у.е., следует ожидать увеличения сосудистого возраста на 0,37, 0,4 и 0,44 лет, соответственно.

При оценке риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне выраженных изменений в структурно-функциональном состоянии сердца, увеличения артериальной жесткости и сосудистого возраста, описанных выше, у коморбидных больных (с АГ и НАЖБП) определено достоверное увеличение 5-летнего и 10-летнего риска ССО, по сравнению с пациентами с изолированной АГ (3,6 (2;5,9) vs 1,7 (0,8;3,6) %, $p = 0,000$ и 3,7 (1,6;6,0) vs 2,0 (0,6;4,3) %, $p = 0,013$, соответственно). В основной группе было значимо больше больных, у которых был определен высокий (5,0% и более) 10-летний риск ССО (ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,01-5,32, $p = 0,013$).

Повышение артериальной жесткости у пациентов с АГ и НАЖБП могло быть одним из факторов повышения у них 5-летнего и 10-летнего риска ССО. Логистический регрессионный анализ доказал, что на увеличение 5-летнего и 10-летнего риска ССО до высоких значений (от 5% и более) значимо влияют показатели СРПВэ. Увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы увеличения 5-летнего и 10-летнего риска ССО в 1,4 раза. Изменения показателей ЦАД в отношении 10-летнего фатального риска показали, что при увеличении САДао на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения 10-летнего фатального риска на 0,06 %.

ROC-анализ (рис.6) показал наличие зависимости 5-летнего и 10-летнего риска ССО у больных с АГ и НАЖБП от маркера инсулинорезистентности (ТГ/ХС ЛПВП) и индекса стеатоза печени (FLI). При уровнях ТГ/ХС ЛПВП и FLI равных или превышающих пороговые значения (ТГ/ХС ЛПВП - 1,25 у.е., FLI - 60,0 у.е) прогнозировался высокий 5-летний и 10-летний риск ССО. Чувствительность и специфичность метода составили 78,2% и 75,4%, 73,7% и 70,3%, соответственно.

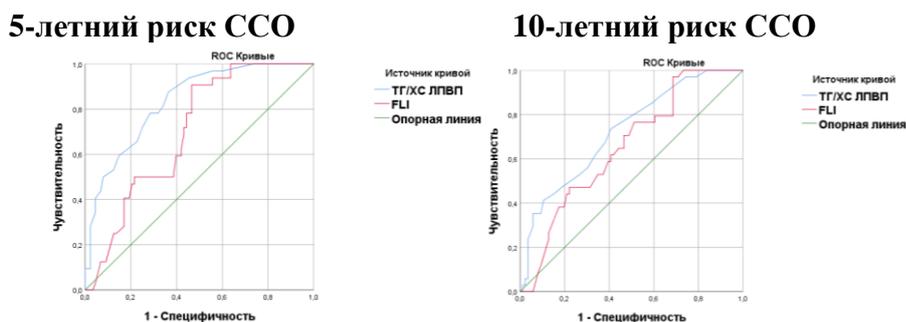


Рисунок 6 - ROC-анализ взаимосвязи прогноза высоких 5-летнего и 10-летнего риска ССО с уровнями ТГ/ХС ЛПВП и FLI у больных с АГ и НАЖБП

Зависимость высокого ($\geq 5\%$) 5-летнего и 10-летнего риска ССО от активности ГТТП была определена у больных с АГ и НАЖБП посредством линейного регрессионного анализа. Рост активности ГТТП на 1 ЕД/л увеличивало шансы повышения 5-летнего риска ССО до 5,0% и более на 2,4%, а 10-летнего риска ССО на 1,9%.

В исследовании у пациентов с АГ и НАЖБП также обнаружена связь между показателем пуринового обмена (МК) и риском ССО посредством логистического анализа. Рост уровня МК на 1 мкмоль/л увеличивал шансы повышения 5-летнего риска ССО до 5,0% и более на 1,1%, а 10-летнего риска ССО на 0,6% у пациентов с коморбидной патологией.

II этап исследования (глава 4) определил особенности влияния 24-недельной комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом и рекомендаций по коррекции образа жизни на СМАД и ЦАД, эластичность магистральных артерий, структурно-функциональные параметры сердца и печени, вегетативную регуляцию, углеводный, липидный и пуриновый обмены, ИР, хроническое системное воспаления и висцеральное ожирение у пациентов с АГ и НАЖБП.

Установлено, что после 6-ти месячной комбинированной антигипертензивной терапии, у пациентов достоверно снизились значения суточного САДср (с 135 (128; 138) до 129 (122;134) мм рт. ст. ($p = 0,002$)) и ДАДср (с 80 (76; 84) до 76 (70; 84) мм рт. ст. ($p = 0,043$)), и это значимое снижение зафиксировано в дневные часы (со 136 (130; 140) до 130 (126;135), $p = 0,001$ и с 79 (74; 88) до 77 (73;86), $p = 0,048$, соответственно), офисные значения САД и ДАД, что позволило достичь целевых значений АД всем пациентам, включенным в исследование. Кроме того, уменьшилось число пациентов с ночной гипертензией и стало больше больных с нормальным СИ. По данным СРПВ - диагностировано достоверное снижение СРПВэ и СРПВм (с 10,9 (8,4;13,4) до 8,7 (8,1;11,5) м/с ($p = 0,000$) и с 11,9 (9,6;14,3) до 8,9 (8,4;10,7) м/с ($p = 0,000$), соответственно), при этом, после 24-х недельного антигипертензивного лечения у достоверно меньшего числа пациентов фиксировалось повышение СРПВэ и СРПВм выше 10 м/с (ОШ = 0,32; 95% ДИ 0,11-0,95 ($p = 0,032$) и ОШ = 0,29; 95% ДИ 0,10-0,84 ($p = 0,019$), соответственно). По данным ЦАД - после терапии у больных наблюдалось достоверное снижение среднесуточных САДао (со 123 (120; 132) мм рт. ст. до 120 (113; 124) мм рт. ст., $p = 0,001$) и ДАДао (с 80 (75; 85) мм рт. ст. до 78 (73; 84) мм рт. ст., $p = 0,045$). Также в нашей работе отмечается уменьшение доли пациентов с парадоксальной пробой ($p=0,032$), что может говорить о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с АГ и НАЖБП после лечения.

Полученные нами данные о достоверном уменьшении ГЛЖ на фоне 24-недельной комбинацией рамиприлом и индапамидом свидетельствует о кардиопротективных свойствах терапии. После лечения у больных выявлено достоверное снижение толщины МЖП (с 12,3 (11;12,5) до 11,8 (10;12,5) мм, $p = 0,048$), ММЛЖ (с 278,5 (238;288,3) до 217,5 (185;290) г, $p = 0,000$) и ИММЛЖ (со 137,5 (129;152) до 117,1 (98,2;133) г/м², $p = 0,000$), что благоприятно сказалось на архитектонике сердца. После лечения у меньшего числа больных выявлены признаки ГЛЖ за счет уменьшения частоты КГ ЛЖ. Также у пациентов с АГ и НАЖБП после терапии достоверно повысились показатели, говорящие о повышении эффекта парасимпатической регуляции и адаптационных возможностей ССС за счет снижения активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

После 24-недельной антигипертензивной терапии выявлено достоверное уменьшение индексов стеатоза и фиброза печени, размеров правой и левой доли и значимое снижение активности ГГТП (с 29,7 (14,3;38,3) до 18,5 (10,5;33,9) ЕД/л, $p = 0,038$), индексов стеатоза FLI (с 82(75;93) до 77,5(68;79), $p=0,027$) и фиброза NFS (с -1,8(-2,1;-1,5) м/с до -2,3(-2,9;-1,7), $p=0,016$) печени.

Полученные данные о снижении СРБ, ФНО- α (с 14,9 (11,2;15,3) до 11,6 (9,6;13,3) мг/л, $p = 0,000$; с 6,4 (5;7,6) до 4,6 (3,8;6,9) пг/мл, $p = 0,000$, соответственно) на фоне лечения рамиприлом/индапамидов и рекомендаций по образу жизни у больных с АГ и НАЖБП, подтверждают данные литературы о благоприятном влиянии рамиприла на показатели хронического низкоинтенсивного воспаления (UrhanKüçük, M., Sucu, N. 2014).

На фоне 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом и рекомендаций по изменению образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гиполипидемическая диета) отмечены достоверное повышение уровня ХС ЛПВП (с 1,5 (1,3;1,7) до 1,7 (1,5;2,1) ммоль/л, $p = 0,011$) и снижение индекса атерогенности. Значимая положительная динамика выявлена и по содержанию МК в плазме крови (с 357 (309,4;382,5) до 343 (308;391) мкмоль/л, $p=0,000$). Кроме того, достоверно снизилась выраженность ИР (МИ (с 4,5 (3,9;5,9) до 3,1(2,3;5,7), $p = 0,046$), НОМА-IR (с 1,4 (1,0;2,0) до 1,0 (0,6;1,4) у.е., $p = 0,033$) и ТГ/ХС ЛПВП (с 1,3 (1,1;2,0) до 1,0 (0,8;1,8) у.е., $p = 0,038$)) и маркеры висцерального ожирения, увеличилось число пациентов с нормальными значениями $VAI \leq 1,93$ у.е., с 20,0% до 50,0% наблюдений (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,26-12,75, $p = 0,015$).

На основании всего выше сказанного, закономерно, что после комбинированной антигипертензивной терапии и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, отмечено достоверное снижение 5-летнего (с 1,8 (1,3;4,3) до 1,2 (1,0;3,2) %, $p = 0,032$) и 10-летнего (с 2,1 (1,6;4,9) до 1,6 (1,2;3,6) %, $p = 0,032$) риска ССО. Среди пациентов с АГ и НАЖБП также уменьшилось число больных, у которых был определен высокий (5,0% и более) 10-летний риск ССО.

Пациенты отметили значимое улучшение своего общего состояния (показатель GH повысился на 6 баллов, $p = 0,031$) и повышение своей социальной активности (SF, $p = 0,013$). Больные стали реже ощущать ограничения в выполнении своих повседневных обязанностей из-за недостаточно хорошего физического и эмоционального (показатель RE повысился с 34 до 67 баллов, $p = 0,014$), снизилась степень утомления от повседневной деятельности. Достоверно улучшилось эмоциональное состояние (повышение RE на 27 баллов, $p = 0,014$). Учитывая положительную динамику основных составляющих психологического и физического здоровья, можно говорить о достоверном повышении качества жизни больных с АГ и НАЖБП.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными с изолированной АГ, достоверно больше жесткость сосудистой стенки в артериях эластичного (СРПВэ 9,7 (8,6; 13,0) м/с vs 8,9 (8,5; 11,4) м/с, $p<0,001$) и мышечного типов (СРПВм 11,2 (9,7; 13,2) м/с vs 8,9 (8,5; 11,4) м/с, $p<0,001$), чаще встречается СРПВ более 10 м/с (СРПВэ $p=0,45$; СРПВм $p=0,003$), а также парадоксальная проба ($p=0,010$), что говорит о более высокой распространенности эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. Снижение эластичности

магистральных артерий связано с высокоатерогенным типом дислипидемии, системным воспалением и инсулинорезистентностью.

2. У больных с АГ и НАЖБП, по сравнению с пациентами с изолированной АГ, статистически выше показатели, отражающие инсулинорезистентность (НОМА-IR $p < 0,001$; МИ $p < 0,001$; ТГ/ХС ЛПВП $p < 0,001$), хроническое системное воспаление (ФНО- α $p < 0,001$; СРБ $p = 0,002$), характерен высокоатерогенный тип дислипидемии (ХС ЛПВП 1,29 (1,2;1,6) vs 1,42 (1,2;1,8), $p = 0,005$; ХС ЛПОНП 1,0 (0,81;1,22) vs 0,9 (0,64;1,05), $p = 0,002$; ТГ (2,26 (1,80;2,62) vs 1,88 (1,42;2,23), $p < 0,001$), а также достоверно чаще встречается тяжелая (VAI $> 3,24$) дисфункция жировой ткани (28 (46,6) vs 8 (13,4), $p < 0,001$) и гиперурикемия (36 (60,0) vs 24 (40,0), $p = 0,022$).

3. У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, выявлены более значимое повышение средних показателей суточных САД (131 (125;143,5) vs 125,3 (124; 132), $p < 0,001$), ДАД (83,5 (79; 85) vs 80,5 (77; 82), $p = 0,002$) и САДао, ДАДао (121 (113;131) мм рт. ст. vs 117,5 (105,5;123) мм рт. ст. ($p = 0,016$) и 80 (71;85) мм рт. ст. vs 75,5 (68;82,5) мм рт. ст. ($p = 0,039$), соответственно), чаще встречался ночной тип гипертонии ($p = 0,034$) и превышение пороговых значений ВУП САД и ДАД ($p < 0,001$), СУП САД ($p = 0,028$) и ДАД ($p < 0,001$), вариабельности САД в ночные часы ($p < 0,001$), ИВ САД ($p = 0,010$; $p = 0,025$), ИВ ДАД ($p = 0,009$; $p = 0,003$) в дневные и ночные часы. Данные изменения имеют статистически значимую связь с увеличением СРПВэ и инсулинорезистентности.

4. У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными с изолированной АГ, достоверно выше показатели, отражающие гипертрофию миокарда ЛЖ, тЭЖТ, а также чаще встречается КГ ЛЖ и удлинение корригированного QT на ЭКГ. Рост СРПВэ повышает шансы ГЛЖ, КГ ЛЖ и патологического повышения ОТС в 1,2 раза (95% ДИ: 1,01-1,40), в 1,2 раза (95% ДИ: 1,02-1,41) и в 1,5 раза (95% ДИ: 1,14-2,02), соответственно.

5. У больных с АГ и НАЖБП наблюдалось более значимое, чем у пациентов с изолированной АГ, смещение вегетативного баланса в сторону активации симпатического звена вегетативной нервной системы и более выраженное напряжение регуляторных систем. Увеличение СРПВэ у пациентов с коморбидной патологией повышало шансы снижения SDNN (менее 50 мс) и RMSSD (менее 20 мс) в 1,3 раза (95% ДИ: 1,08-1,55) и в 1,2 раза (95% ДИ: 1,01-1,37), соответственно.

6. У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были достоверно выше сосудистый возраст ($p = 0,046$), 5-летний ($p < 0,001$) и 10-летний ($p = 0,013$) риски ССО, что было статистически значимо связано с увеличением СРПВэ, FLI, инсулинорезистентностью, активности ГГТП и уровнем МК в крови у коморбидных пациентов.

7. У пациентов с АГ и НАЖБП определены статистически значимые корреляционные связи между структурно-функциональным состоянием печени и сердца. Регрессионный анализ показал, что рост активности ЩФ, ГГТП в крови и значений FLI повышало шансы развития ГЛЖ и КГ ЛЖ. ROC-анализ связи между тЭЖТ и FLI продемонстрировал, что при значении тЭЖТ 3,75 мм, прогнозировался высокий риск значения FLI 60,0 у.е. и более. При увеличении $FLI \geq 66,5$ у.е. у пациентов с АГ и НАЖБП достоверно возрастал риск удлинения корригированного QT выше нормы. Также выявлена линейная зависимость между увеличением

активности ГГТП в крови и СРПВэ - при увеличении ГГТП на 1 ЕД/л следует ожидать повышения СРПВэ на 0,02 м/с.

8. Комбинированная терапия рамиприлом и индапамидом и соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гиполипидемическая диета) у пациентов с АГ и НАЖБП способствовали достижению целевых уровней офисного АД, статистически значительно снизились суточные САД ($p=0,002$) и ДАД ($p=0,043$), СУП ДАД ($p=0,004$), ИВ САД днем ($p=0,008$) и ночью ($p=0,014$), суточные САДао ($p=0,001$) и ДАДао ($p=0,045$), способствовала снижению жесткости магистральных артерий (СРПВэ $p<0,001$, СРПВм $p<0,001$), частоты встречаемости эндотелиальной дисфункции ($p=0,032$), выраженности ГЛЖ (ММЛЖ $p<0,001$, ИММЛЖ $p<0,001$), снижению активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SDNN $p=0,019$, RMSSD $p=0,009$), 5-летнего ($p=0,032$) и 10-летнего ($p=0,032$) риска ССО, а также достоверно не повлияла на продолжительность интервала QT на ЭКГ ($p=0,091$).

9. На фоне 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гиполипидемическая диета) у больных с АГ и НАЖБП выявлено достоверное повышение уровня ХС ЛПВП ($p = 0,011$), снижение значений МК ($p=0,038$), СРБ ($p<0,001$), ФНО- α ($p<0,001$) и инсулинорезистентности (НОМА-IR $p=0,038$, МИ $p=0,046$), а также отсутствие влияния на уровень глюкозы крови ($p=0,234$). При применении полугодовой комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом, отмечена положительная динамика основных составляющих психологического (MHsum, $p<0,001$) и физического (PHsum, $p<0,001$) здоровья, что говорит о достоверном повышении качества жизни больных с АГ и НАЖБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики нарушений структурно-функционального состояния сердца и печени, предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений больным с АГ и НАЖБП рекомендуется оценка жесткости магистральных артерий (СРПВэ, СРПВм). При выявлении значений СРПВ > 10 м/с рекомендуется проведение УЗИ сердца и печени, исследование активности ГГТП, ЩФ, АЛТ, расчет индексов стеатоза (FLI) и фиброза печени (NFS).

2. У пациентов с АГ и НАЖБП часто встречается высокоатерогенный тип дислипидемии и гиперурикемия, что требует обязательного исследования липидного обмена и уровня МК, а также обследования структурно-функционального состояния сердца и сосудов у данной категории больных.

3. При превышении пороговых значений ХС ЛПОНП $\geq 0,87$ и $0,93$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,9$ и $1,85$ ммоль/л прогнозируется высокий риск увеличения СРПВм и СРПВэ до 10 м/с и более, что говорит о необходимости исследования СРПВ у пациентов с АГ и НАЖБП, при указанных значениях липидограммы.

4. При значении FLI $\geq 66,5$ у.е. у больных с АГ и НАЖБП статистически значимо увеличивался риск патологического удлинения скорректированного QT на ЭКГ, что необходимо учитывать при терапии препаратами, удлиняющими QT.

5. Пациентам с АГ и НАЖБП рекомендуется применение фиксированной комбинации рамиприла и индапамида, так как она способствует достижению целевых уровней «офисного»

АД, оказывает благоприятное влияние на суточный профиль АД, улучшает эластичность магистральных артерий, способствует уменьшению ГЛЖ и выраженности стеатоза печени, а также не ухудшает метаболизм липидов, углеводов и пуринов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Стрельцова А.М.** Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец // **Архивъ внутренней медицины.** – 2020. – Т. 10. – № 4(54). – С. 296-304.

2. **Стрельцова А.М.** Вариабельность сердечного ритма и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, И. А. Тыщенко, М. И. Туровец // **Терапия.** – 2021. – Т. 7. – № 2(44). – С. 85-93.

3. **Стрельцова А.М.** Роль инсулинорезистентности и системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец // **Профилактическая медицина.** – 2021. – Т. 24. – № 5. – С. 60-67.

4. **Стрельцова А.М.** Особенности лечения больных с артериальной гипертензией и заболеваниями печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // **Лекарственный вестник.** – 2021. – Т. 15. – № 2(82). – С. 47

5. **Стрельцова А.М.** Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: фокус на магистральные артерии / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. В. Деревянченко // **Артериальная гипертензия.** – 2021. – Т. 27. – № 3. – С. 365-375.

6. **Стрельцова А.М.** Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // **Артериальная гипертензия.** – 2021. – Т. 27. – № 4. – С. 472-481.

7. **Стрельцова А.М.** Органопротективные свойства комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец // **Артериальная гипертензия.** – 2021. – Т. 21. – № 5. – С. 591-601.

8. **Стрельцова А.М.** Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сосудистой ригидности и сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2021. – № 10(194). – С. 14.

9. **Стрельцова А.М.** Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: фокус на ремоделирование сердца / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец // **Профилактическая медицина.** – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 61-68.

10. **Стрельцова А. М.** Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сосудистой ригидности и сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией / А. М. Стрельцова // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «КСТ Групп», 2021. – С. 122-123.

11. **Стрельцова А.М.** Влияние комбинации рамиприла и индапамида на жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // Российский национальный конгресс кардиологов: МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА, Санкт-Петербург, 21–23 октября 2021 года. – Санкт-Петербург: Российское кардиологическое общество, 2021. – С. 125

12. **Стрельцова, А. М.** Влияние комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом на инсулинорезистентность и системное воспаление у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / А. М. Стрельцова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : сборник 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 21–23 апреля 2021 года: Волгоградский государственный медицинский университет, 2021. – С. 51-52.

13. **Стрельцова А.М.** Влияние рамиприла и индапамида на инсулинорезистентность и структурно-функциональное состояние печени у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «КСТ Групп», 2021. – С. 70.

14. **Стрельцова А.М.** Анализ вариабельности сердечного ритма у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / А. М. Стрельцова // XXV Региональная конференция молодых учёных и исследователей Волгоградской области: Материалы конференции, Волгоград, 24 ноября 2020 года / Под редакцией М.Е. Стаценко. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2021. – С. 90-92.

15. **Стрельцова А.М.** Influence of insulin resistance and chronic low-intensity systemic inflammation on the elasticity of the vascular wall in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease / M. Derevyanchenko, A. Streltsova, M. Statsenko // **European Heart Journal**. – 2021. – Vol. 42. – No S1. – P. 7242297.

16. **Стрельцова А.М.** Particular qualities of heart rate variability in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease / M. V. Derevyanchenko, A. M. Streltsova, M. E. Statsenko // **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**. – 2021. – Vol. 8. – No S1. – P. 182-183.

17. **Стрельцова А.М.** Arterial stiffness indicators in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease / M. V. Derevyanchenko, M. E. Statsenko, A. M. Streltsova // **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**. – 2021. – Vol. 8. – No S1. – P. 53-54.

18. **Стрельцова А.М.** Vascular age and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease / M. V. Derevyanchenko, A. M. Streltsova, M. E. Statsenko // **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**. – 2021. – Vol. 8. – No S1. – P. 57.

19. **Стрельцова А.М.** Особенности эластичности магистральных артерий у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения: Материалы Конгресса, Казань, 29 сентября – 01 октября 2020 года. – Казань: Российское кардиологическое общество, 2020. – С. 234.

20. **Стрельцова А. М.** Частота встречаемости висцерального ожирения у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / А. М. Стрельцова, К. А. Восканян, Э. Б. Ильясова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины :

Материалы 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 14–16 октября 2020 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. – С. 26.

21. **Стрельцова А.М.** The value of non-alcoholic fatty liver disease in increasing vascular age and risk for cardiovascular complications in patients with arterial hypertension / А. М. Strelcova // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 14–16 октября 2020 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. – Р. 404-405.

22. **Стрельцова А. М.** Анализ показателей суточного мониторирования артериального давления и Центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / А. М. Стрельцова // XXIV Региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области : Материалы докладов, Волгоград, 09 декабря 2019 года / Под общей редакцией В.И.Петрова. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2019. – С. 57-59

23. **Стрельцова А.М.** Клиническое значение определения эпикардиального жира у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // **Артериальная гипертензия.** – 2022. – Т. 28. – № 3. – С. 260-269.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЯ

FIB-4 - Fibrosis-4	САД – систолическое артериальное давление
FLI - Fatty Liver Index	САДао - систолическое аортальное давление
NFS - NAFLD Fibrosis Score	СИ – суточный индекс
АЛТ - аланинаминотрансфераза	СРБ – С-реактивный белок
АСТ – аспаратаминотрансфераза	СРПВ (э/м) – скорость распространения пульсовой волны (по сосудам эластического и мышечного типов)
ВРС – вариабельность ритма сердца	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ВУП САД и ДАД – величина утреннего подъема САД и ДАД	ССР – сердечно-сосудистый риск
ГГТП - гамма-глутамилтрансфераза	ССС – сердечно-сосудистая система
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	СУП САД и ДАД – скорость утреннего подъема САД и ДАД
ДАД – диастолическое артериальное давление	ТГ - триглицериды
ДАДао - диастолическое аортальное давление	ТЗСМЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка
ИР – инсулинорезистентность	тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани
ИВ САД и ДАД – индекс времени САД и ДАД	ФНО – фактор некроза опухоли альфа
МИ – метаболический индекс	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
МК – мочевая кислота	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка	ЩФ – щелочная фосфатаза
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	
ОТС – относительная толщина стенки	
ОХ – общий холестерин	
РААС- ренин-ангиотензин-альдостероновой система	

Стрельцова Анастасия Михайловна

**Клиническое значение изменений эластичности магистральных артерий и
гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и
неалкогольной жировой болезнью печени**

3.1.18 Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук