

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САЛАСЮК

Алла Сергеевна

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

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор С.В. Недогода

Волгоград – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Синдром раннего сосудистого старения. Общие сведения	16
1.2 Прогностическое значение синдрома раннего сосудистого старения	18
1.3 Патофизиология преждевременного сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом	28
1.4 Методики определения сосудистого возраста	36
1.5 Анализ современных представлений о путях патогенетически обоснованной нефармакологической ангиопротекции и коррекции синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом	39
1.6 Анализ современных представлений о путях патогенетически обоснованной фармакологической ангиопротекции и коррекции синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом	48
1.6.1 Коррекция модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска и классических лекарственных мишеней (препараты для снижения веса и лечения никотиновой зависимости, антигипертензивные, гиполипидемические, сахароснижающие препараты, антиагреганты).....	50
1.6.2 Коррекция конкретных метаболических альтераций (препараты для заместительной гормональной терапии, мелатонин).....	60
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	77
2.1 Материалы исследования.....	77
2.1.1 Планирование исследования	77
2.1.2 Объект исследования; распределение пациентов в процессе исследования	79
2.2 Методы исследования	86
2.2.1 Клиническое обследование	86
2.2.2 Лабораторные методы исследования	86
2.2.2.1 Клинический анализ крови (гемоцитограмма)	86
2.2.2.2 Биохимический анализ крови.....	87
2.2.3 Инструментальные методы обследования	89
2.2.4 Анкетирование	91
2.2.5 Методика расчета индекса степени тяжести метаболического синдрома.....	92
2.2.6 Методика определения синдрома раннего старения сосудов	94

2.2.7 Методика определения расчетной скорости пульсовой волны	94
2.2.8 Методика расчета сосудистого возраста	94
2.3 Статистические методы анализа данных	101
ГЛАВА 3 РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ И СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ПАРАМЕТРАМИ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ	106
3.1 Общая характеристика исследуемой популяции пациентов	106
3.2 Анализ показателей артериального давления и жесткости сосудистой стенки у пациентов с метаболическим синдромом с/без синдрома раннего сосудистого старения	111
3.3 Показатели липидного обмена и уровня мочевой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом	113
3.4 Выраженность метаболического синдрома, неинфекционного воспаления и инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом с/без синдрома раннего сосудистого старения	115
3.5 Анализ сосудистого возраста в группе пациентов с метаболическим синдромом в группе контроля	118
3.6 Диагностическая ценность и пороговые значения различных методик вычисления сосудистого возраста при определении синдрома раннего сосудистого старения	121
3.7 Взаимосвязь синдрома раннего сосудистого старения с факторами риска.	130
ГЛАВА 4 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МЕТФОРМИНОМ И КОРРЕКЦИЕЙ ОБРАЗА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	143
4.1 Общая характеристика исследования	143
4.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование	144
4.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения	145
4.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах терапии	148

ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	152
5.1 Общая характеристика исследования.....	152
5.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование	153
5.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах терапии	154
5.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения	158
ГЛАВА 6 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	165
6.1 Общая характеристика исследования.....	165
6.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование	167
6.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения	168
6.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения	172
ГЛАВА 7 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И КОНЦЕПЦИИ «ПОЛИПИЛЛ» В СНИЖЕНИИ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	179
7.1 Общая характеристика исследования.....	179
7.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование	181
7.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения	182

7.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения	186
ГЛАВА 8 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕНДЕР-СПЕЦИФИЧНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТНЫМ АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ.....	193
8.1 Общая характеристика исследования.....	193
8.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование	195
8.3 Динамика гормональных показателей, выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения.....	196
8.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения	201
ГЛАВА 9 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕНДЕР -СПЕЦИФИЧНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ.....	207
9.1 Общая характеристика исследования.....	207
9.2 Клинико-демографические характеристики пациенток, включенных в исследование	209
9.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения	209
9.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения	213
ГЛАВА 10 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТЕРАПИИ МЕЛАТОНИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И НАРУШЕНИЯМИ ЦИРКАДНОГО РИТМА	218
10.1 Общая характеристика исследования.....	218

10.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование	219
10.3 Динамика качества сна, выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения	220
10.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения	223
ГЛАВА 11 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	228
ВЫВОДЫ	264
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	266
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	267
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	270

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

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

Однако, паспортный возраст не всегда является однозначным критерием определения изменений сердечно-сосудистой системы (ССС). В зависимости от соотношения показателей хронологического (паспортного) возраста и реального биологического возраста, состояние сосудов у пациента может отражать как преждевременные изменения сосудистой стенки, так и нормальное (здоровое) старение сосудов. Однако в большинстве используемых на настоящий момент расчетных шкалах риска у молодого человека, даже при наличии множественных факторов риска (ФР), будет выставлен низкий или умеренный риск, тогда как в действительности воздействие комбинированных факторов СС риска приведет к ускоренному старению сосудистой стенки и увеличению реального риска ССЗ.

Одним из наиболее распространенных ФР ССЗ среди пациентов любого возраста является метаболический синдром (МС) и абдоминальное ожирение, являющееся его ключевым звеном. Именно ассоциация абдоминального

ожирения, МС и ССЗ является одним из основных причин повышения СС риска и развития ранних изменений сердечно-сосудистой системы.

Еще в 2008 году Р.М. Nilsson предложил понятие «раннего сосудистого старения» (РСС) (Early vascular aging, EVA). Оно предложено в качестве определения изменений сосудистой стенки, не свойственных человеку данного возраста и пола, и является новой концепцией для изучения больных с высоким СС риском, к которым относятся пациенты с МС. Понятие «сосудистый возраст» (СВ) в концепции РСС представляет собой маркер кумулятивного воздействия ФР и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней (ССЗ, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), онкологических заболеваний). В дальнейшем теми же авторами было обнаружено, что существует и защитный фенотип, при котором регистрируются очень низкие значения артериальной жесткости независимо от уровня воздействия факторов риска (Laurent S. et al., 2019). В 2019 году было предложено выражать очень высокую и очень низкую жесткость артерий в терминах EVA и SUPERNOVA (супернормальное сосудистое старение) (Ротарь О.П., Толкунова К.М., 2020).

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

Связь между МС и СРСС многогранна и обусловлена взаимовлиянием большого количества патофизиологических состояний, свойственных данной патологии. При этом совершенствование диагностических возможностей позволяет сегодня неинвазивными методами выявлять субклинические маркеры повышенного риска, являющиеся индикаторами сосудистой коморбидности и

предикторами СРСС у пациентов с МС. Среди них выделяют «тканевые биомаркеры» (дисфункция эндотелия, скорость распространения пульсовой волны (СПВ), центральное артериальное давление (цСАД), толщина комплекса интима-медия общей сонной артерии (ТИМ)) и «циркулирующие биомаркеры» (например, С-реактивный белок, гипергликемия, дислипидемия). Предполагается, что субклинические маркеры лучше, чем классические ФР, прогнозируют риск и позволяют точнее классифицировать пациентов по степени риска и более обоснованно подходить к выбору профилактики и лечения.

До настоящего времени нет единого мнения о том, как использовать субклинические маркеры для стратификации риска ССЗ, оценки прогноза и выбора терапии, что делает необходимым дальнейшие целенаправленные проспективные исследования в этой области. Существуют многочисленные методы оценки сосудистого возраста, которые можно разделить на “value-based” и “risk-based” подходы (Groenewegen K.A. et al., 2016). Существуют недостатки у каждого из подходов, поиск идеального метода продолжается.

В настоящее время СРСС у пациентов с МС нуждается в дальнейшем изучении. Методы терапии, включающие коррекцию абдоминального ожирения, ФР, эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений разрабатываются с учетом важности комплексного патогенетического подхода к лечению МС. Целью работы является создание модели выявления СРСС, ориентированной на маркеры персонифицированной ангиопротекции, что позволит вовремя начать терапию и предотвратить развитие или ухудшение течения СС событий.

Необходимость в достоверной клинической оценке требует интенсификации исследований в этой области.

Цель исследования

Выявить причины раннего сосудистого старения у пациентов с МС, оценив взаимосвязь между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями, степенью тяжести МС по шкале Metabolic Syndrome Severity Score (MSSS), тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления, создать модель прогнозирования степени

изменения сосудистого возраста и диагностики СРСС, а также разработать наиболее эффективные способы немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции у пациентов с МС.

Задачи исследования

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

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

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

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

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

Научная новизна

Впервые проведена комплексная сравнительная оценка степени взаимосвязи между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями у

пациентов с МС, тканевыми (СПВ, цСАД, ТИМ и т.д.) и циркулирующими (гипергликемия, дислипидемия, уровень половых гормонов, мелатонин и т.д.) маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления (С-реактивный белок (вчСРБ)).

Впервые выявлены факторы, ассоциированные с наибольшей выраженностью раннего сосудистого старения - наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР, уровень мочевой кислоты, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ДАД.

Установлена эффективность различных методов терапии вышеперечисленных состояний у пациентов с СРСС, а также предикторы выраженной ангиопротективной активности терапии.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

4. Разработана методика выявления СРСС у пациентов с МС на основании расчета СВ с использованием клинических характеристик пациентов;
5. Разработан онлайн - калькулятор для расчета СВмс и диагностики СРСС у пациентов с МС, учитывающий данные стандартной клинической оценки (уровень мочевой кислоты (МК), индекс НОМА-IR, наличие СД 2 типа и клинических маркеров ИР) и доступный по адресу: <http://evams.medexsysapp.com>;
6. Изучена эффективность дифференцированных медикаментозных (АГТ, гиполипидемическая и гипогликемическая терапия, а также назначение ЗГТ у мужчин и женщин и коррекция нарушений сна препаратом мелатонина) и немедикаментозных (коррекция массы тела, физические нагрузки) способов ангиопротекции у пациентов с МС и СРСС по сравнению с существующими стандартами терапии МС, а также доказана превосходящая эффективность фиксированной комбинированной терапии перед свободной комбинацией.

Методология исследования

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов – теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных об особенностях течения СРСС у пациентов с МС, а также о возможностях немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения было изучение особенностей течения СРСС у пациентов с МС. В ходе экспериментального этапа проведена оценка антропометрических и метаболических параметров у пациентов с МС, а также сравнение эффективности различных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной Клинической Практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Положения, выносимые на защиту

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

2. Расчет СВ на основании значений СПВкф является наиболее чувствительным и специфичным маркером СРСС у пациентов с МС. В данной группе пациентов выявлена низкая диагностическая значимость расчета СВ по шкалам SCORE, Framingham, QRISK -3, а также расчета СВ на основании значений ИА и рСПВ для выявления СРСС.

3. Оценка СВ с помощью расчетного метода СВ_{мс}, учитывающего данные стандартной клинической оценки (уровень мочевой кислоты (МК), индекс НОМА-IR, наличие СД 2 типа и клинических маркеров ИР), при отсутствии данных о значениях СПВкф высокочувствительна к выявлению преждевременного старения сосудов у пациентов с МС, при этом требует меньше финансовых и организационных усилий.

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

5. При оценке степени снижения СВ по шкале СВ_{мс}, как маркера СРСС, выявлено, что коррекция основных патогенетических детерминант СРСС при МС (ИР и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление) оказывает наибольшее ангиопротективное воздействие. Коррекция ИР метформинном приводит к снижению СВ_{мс} на 4,4 года, терапия СД 2 типа эмпаглифлозином эффективнее ситаглиптина - снижение СВ_{мс} - составило 5,2 и 3,7 года, соответственно.

Комбинированная АГТ периндоприл с индапамидом у пациентов с МС, АГ и СРСС превосходит эналаприл с гидрохлортиазидом (снижение СВмс 1,2 года vs отсутствие достоверных изменений). Фиксированная АГТ в сочетании со статином является предпочтительной опцией у пациентов с МС, АГ, дислипидемией и СРСС в сравнении со свободной комбинацией – в группе ФК Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин снижение СВмс составило 5,7 лет, в группе добавления аторвастатина к имеющейся двойной АГТ - 4,3 года.

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинικο-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на: X Международном конгрессе ISSAM (Ереван (Армения), 2016), VII областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» (Волгоград, 2017), 7-th

International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus (Ницца (Франция), 2017), 44 Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Волгоград, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli Nocere!» (Казань, 2019), Всероссийском Совещании и международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Волгоград, 2019), Конгрессе европейского общества кардиологов ESC CONGRESS 2020 (Амстердам (Нидерланды), 2020).

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

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 306 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 8 глав собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложения и список литературы, включающий 15 отечественных и 293 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 57 таблицами и 55 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синдром раннего сосудистого старения. Общие сведения

В 2008 году Р.М. Nilsson [206] предложил понятие «раннего сосудистого старения» (РСС). Оно предложено в качестве определения изменений сосудистой стенки, не свойственных человеку данного возраста и пола, и является новой концепцией для изучения больных с высоким СС риском, к которым относятся пациенты с МС. Помимо этого, РСС связано с различной степенью когнитивной дисфункции, а также с другими особенностями биологического старения [100]. Затем в практику было введено понятие «континуум сердечно-сосудистого старения», описывающее путь пациента от появления ФР до развития ССЗ и их осложнений [207, 216].

Сосудистое старение – это генерализованный процесс, затрагивающий все слои артериальной стенки, в основе которого лежат структурные и функциональные изменения крупных артерий. РСС — это ускоренное развитие соответствующих изменений у пациентов с высоким СС риском. При этом параллельно происходят процессы атеросклероза, выражающегося в дегенерации эластических волокон и накоплении коллагена в меди, и атеросклероза [207]. Основные измеряемые показатели сосудистого старения включают в себя параметры артериальной ригидности в аорте и сонных артериях, центральное артериальное давление, диаметр просвета аорты и сонных артерий, эндотелиальную дисфункцию и ТИМ сонных артерий [176]. На сегодняшний день точные критерии СРСС не определены, однако различными авторами предлагаются в качестве обязательного критерия, прежде всего, наличие

артериосклероза: повышение сосудистой жесткости, увеличение СПВ, индекса аугментации, силы отраженной волны и центрального систолического артериального давления [291].

Помимо этого, предлагается ряд факультативных критериев, среди которых [71, 291]:

- программа раннего развития плода, семейный анамнез, генетические и эпигенетические факторы;
- воспаление (периваскулярное или генерализованное) и повышение в крови маркеров воспаления, оксидативный стресс;
- биология теломер;
- нарушенный метаболизм глюкозы, включая ИР, АГ, нарушения липидного обмена;
- когнитивные нарушения и старение мозга;
- микроциркуляторные нарушения и другие критерии.

Патофизиология СРСС связана со многими факторами. Прежде всего, это повышение артериальной жесткости, пульсового давления и $СПВ > 10 \text{ м/с}$, что является следствием морфологических изменений в артериальной стенке. Важное значение в патогенезе повреждения сосудистой стенки имеют процессы гликирования белков сосудистой стенки конечными продуктами гликолиза, эндотелиальная дисфункция, нарушение нейронного контроля деятельности сосудистой стенки, снижение продукции NO и развитие оксидативного стресса, локальное и периваскулярное воспаление (наиболее распространенными маркерами которого являются СРБ, ИЛ-6) [187]. Приводятся также данные о дисфункции и рарификации капилляров, укорочении длины теломер в прогрессировании СРСС. Таким образом, «сосудистый возраст» представляет собой маркер кумулятивного воздействия ФР и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней (ССЗ, СД 2 типа, онкологических заболеваний) [205].

Таким образом, на современном этапе развития профилактической кардиологии все больше исследований посвящено ранней стадии сосудистой

патологии, результатом которых стала концепция раннего сосудистого старения. Появились новые аспекты, связанные с генетикой, биологией теломер и ролью кишечной микробиоты. Тем не менее, до сих пор нет унифицирующего определения для СРСС и возможности воздействия на данное состояние, имеются лишь рекомендации для обычного контроля факторов СС риска. Концепция СРСС диктует новые способы профилактики ССЗ путем агрессивного снижения модификаторов атеросклероза – aggressive decrease of atherosclerosis modifiers (ADAM) [100].

1.2 Прогностическое значение синдрома раннего сосудистого старения

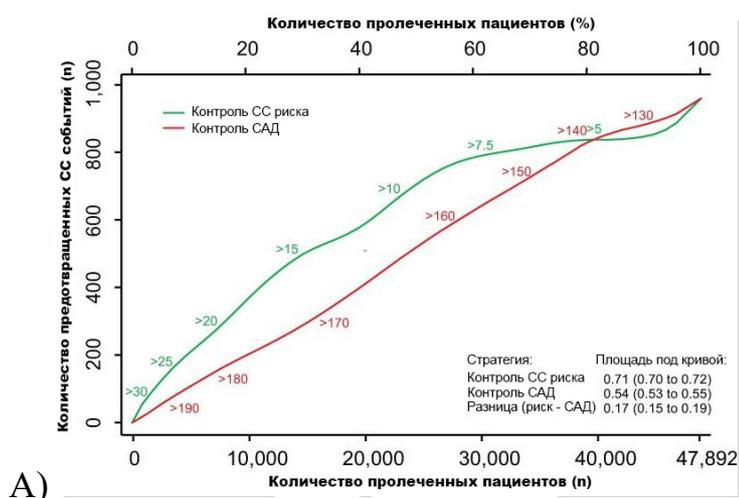
Прогностическое значение раннего выявления СРСС заключается в его интегративном характере.

Поскольку примерно половина всех смертей от ССЗ обусловлена предотвратимыми факторами [61], профилактика ССЗ продолжает оставаться одной из основных проблем для нашего общества и медицинской науки, так как эта группа заболеваний приводит к очень высоким показателям заболеваемости и смертности.

В основном, существуют два типа стратегий профилактики: одна направлена на всё население, а другая - на лиц, подверженных риску ССЗ. Первая стратегия основана на введении мер, влияющих на население в целом, таких как, например, законодательство, регулирующее курение в общественных местах. Вторая стратегия предусматривает выявление лиц с высоким риском развития ССЗ и установления профилактических мер на индивидуальной основе в соответствии с уровнем риска. Для выявления этих субъектов в первичной профилактике обычно используется инструмент оппортунистического скрининга, при котором ФР ССЗ определяются у всех, кто обращается за медицинской помощью. Чтобы преобразовать эти факторы в оценку СС риска, существуют различные функции и диаграммы риска. Производится оценка риска событий у пациентов без анамнеза ССЗ (первичная профилактика) или последующих событий у пациентов с установленной СС патологией (вторичная профилактика) [303].

Для этого были разработаны различные инструменты оценки риска, и многие клинические руководства рекомендуют использовать эти инструменты для принятия решения о тактике терапии [21, 22, 23], поскольку доказано, что контроль параметров, учитывающий особенности сочетания ФР, более целесообразен.

Так, недавний анализ данных 47 872 участников группы исследований the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) за период с 1995 по 2013 год показал, что стратегия антигипертензивной терапии, основанная на выборе тактики терапии в зависимости от расчетного СС риска более эффективна, чем стратегия, основанная только на уровнях АД в диапазоне пороговых значений, вне зависимости от использования более или менее интенсивного режима снижения АД (Рисунок 1).



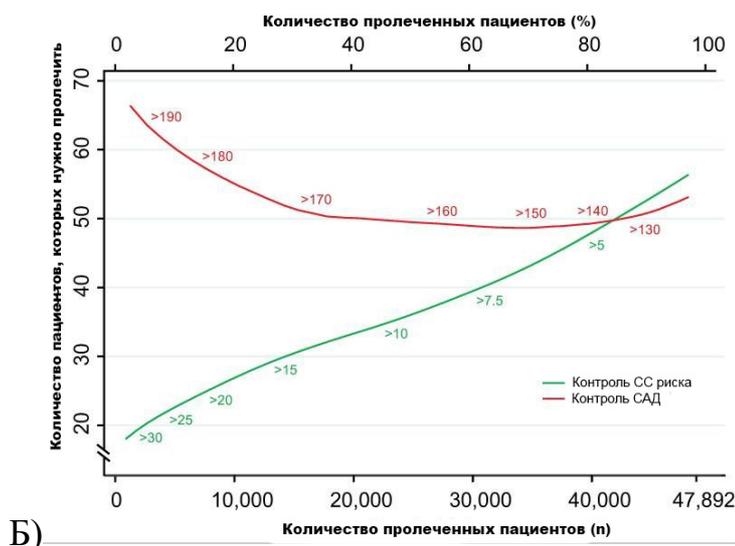


Рисунок 1 - Абсолютное количество СС событий, предотвращенных в течение 5 лет (А) и количество пациентов, которых нужно пролечить в течение 5 лет, чтобы избежать 1 СС события (Б) при использовании стратегии контроля риска СС заболеваний (зеленая линия) и стратегии контроля САД (красная линия). Адаптировано из (Karmali K.N. et al., 2018).

По сравнению с тактикой медикаментозного лечения каждого пациента с САД ≥ 150 мм рт. ст., стратегия контроля риска ССЗ требовала лечения на 29% (95% ДИ 26–31%) меньшего числа людей, чтобы предотвратить такое же количество событий СС событий. При наличии коморбидной патологии (СД 2 типа или установленные ССЗ) стратегия управления риском была еще более выгодной по сравнению с контролем САД [54].

Эти результаты подтверждают целесообразность использования оценки риска ССЗ для принятия решений о тактике лечения пациентов с умеренным и высоким риском, особенно для первичной профилактики ССЗ.

На настоящий момент существует множество доступных шкал оценки риска [81] (Таблица 1).

Таблица 1 - Шкалы оценки риска при первичной и вторичной профилактике

Первичная профилактика	Вторичная профилактика
При ССЗ (20 исследований)	При СН (11 исследований)
ARIC	ADHERE CART Model
ASSIGN	American Heart Association GWTG-HF
Cardiovascular Life Expectancy Model	CHARM
CHS	CORONA
CUORE	EFFECT
Dubbo Study of the Elderly	ESCAPE
EUROSTROKE	Heart Failure Survival Score
Framingham CHD	I-PRESERVE
Framingham CVD	OPTIMIZE-HF
Framingham Stroke Profile	Seattle Heart Failure Model
Globorisk	UKPDS Outcomes Model
HEART	При ОНМК (3 исследований)
NORRISK	ABCD
Pooled cohort equations ASCVD	UKPDS Outcomes Model
PROCAM	UKPDS Risk Engine
QRISK Lifetime	При стабильной стенокардии (2 исследования)
QRISK3	ACTION
Reynolds Men	Euro Heart Survey Angina Score
Reynolds Women	При ОКС и связанных состояниях (11 исследований)
SCORE	CCP
При СД* (5 исследований)	GRACE Post Discharge

DARTS	GRACE Post Admission
DECODE	GRACE Risk Score
Swedish National Diabetes Register (2008)	GUSTO-1
UKPDS Outcomes Model	PREDICT
UKPDS Risk Engine	REACH
TIMI-NSTEMI	
iiTIMI-STEMI	
UKPDS Outcomes Model	
UKPDS Risk Engine	

Примечание: ABCD, Age, Blood Pressure, Clinical Features, and Duration; ACTION, Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network; ADHERE CART Model, Acute Decompensated Heart Failure National Registry Classification and Regression Tree; GWTG-HF, American Heart Association Get With the Guidelines e Heart Failure; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; CCP, Cooperative Cardiovascular Project; CHS, Cardiovascular Health Studies; CHARM, candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CORONA, Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure; CUORE, Epidemiology and prevention of ischemic heart diseases; EFFECT, Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment Study; ESCAPE, Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness; EUROSTROKE, Prediction of stroke in the general population in Europe; Framingham CHD, Framingham Coronary Heart Disease; Framingham CVD, Framingham Cardiovascular Disease; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Event; GUSTO-1, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; HEART, History, EKG, Age, Risk Factors and Troponin; I-PRESERVE, Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; NORRISK, Norway Risk; Optimize-HF, Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure; PREDICT, Predicting Risk of Death in Cardiac Disease Tool; PROCAM, Prospective Cardiovascular Munster Study; QRISK Lifetime, QRESEARCH cardiovascular risk algorithm; QRISK2, QRESEARCH cardiovascular risk algorithm; REACH, Reduction of Atherothrombosis for Continued Health; SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation; TIMI- NSTEMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction Non-ST-elevation myocardial infarction; iiTIMI-STEMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction ST-elevation myocardial infarction; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; UKPDS Outcomes Model, United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes Model; UKPDS Risk Engine, United Kingdom Prospective Diabetes Study Risk Engine (уравнения, включенные в этот раздел, оценивают риск первых событий у пациентов с диабетом. Модели UKPDS также используются в нескольких категориях вторичной профилактики, так как они оценивают риск последующих событий).

Шкалы риска являются математическими уравнениями для расчета вероятности того, что у человека разовьется интересующее событие (коронарное, сердечно-сосудистое и т. д.) в течение определенного периода времени (как правило, 10 лет) в соответствии с уровнем подверженности этого пациента различным ФР. Когда мы рассчитываем риск по SCORE, равный 4%, мы получаем информацию о том, что из 100 человек с одинаковыми характеристиками с точки зрения ФР (возраст, пол, САД, ОХ, ЛПВП, статус

курения), 4 человека умрет от ССЗ в течение 10 лет, но мы можем точно прогнозировать, будет ли пациент в группе 4% или в группе оставшихся 96% [129].

Вследствие отсутствия одной достоверной шкалы стратификации риска развития СС осложнений в европейских рекомендациях по профилактике ССЗ и СС осложнений от 2016 г. предлагается для использования 8 шкал (среди наиболее известных PROCAM, Германия; ASSIGN, Швеция; Framingham, США; Q-RICK, Великобритания; CUORE, Италия). Но основное предпочтение, как и в российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике от 2017 г., отдается европейской шкале SCORE [3, 22].

Пристальный интерес к улучшению стратификации риска обусловлен не только отсутствием на сегодняшний день эффективных алгоритмов оценки у молодых лиц или пациентов при отсутствии симптомов, но и рекомендацией назначать АГТ у пациентов с начальным повышением АД в зависимости от уровня риска развития СС осложнений [23]. Поскольку ССЗ связаны с длительным и комбинированным воздействием ФР (например, курение и высокое САД), использование только краткосрочных оценок риска, которые сильно зависят от возраста и пола, приводит к тому, что более молодые пациенты, как правило, упускаются из виду, даже если они имеют существенно повышенные ФР, которые могут быть скорректированы (например, курение), и, следовательно, подвергаются наиболее высокому риску. Таким образом, ограничением шкал риска является то, что они не учитывают длительность воздействия различных рассматриваемых ФР, многие из них не принимают во внимание лекарственную терапию [178], а также имеют низкую чувствительность в группе населения со средним риском [129]. Принимаются усилия для разработки биомаркеров, которые улучшат реклассификацию отдельных лиц, особенно тех, кто подвергается промежуточному риску. Наконец, большинство функций оценивают риск на 5 или 10 лет, а у молодых людей период риска обычно более длительный.

Поэтому в дополнение к абсолютному риску и категории риска, которой она соответствует (низкий, средний, высокий или очень высокий), существуют другие

способы эффективной передачи риска - используются относительный риск, пожизненный риск и сосудистый возраст (Рисунок 2).

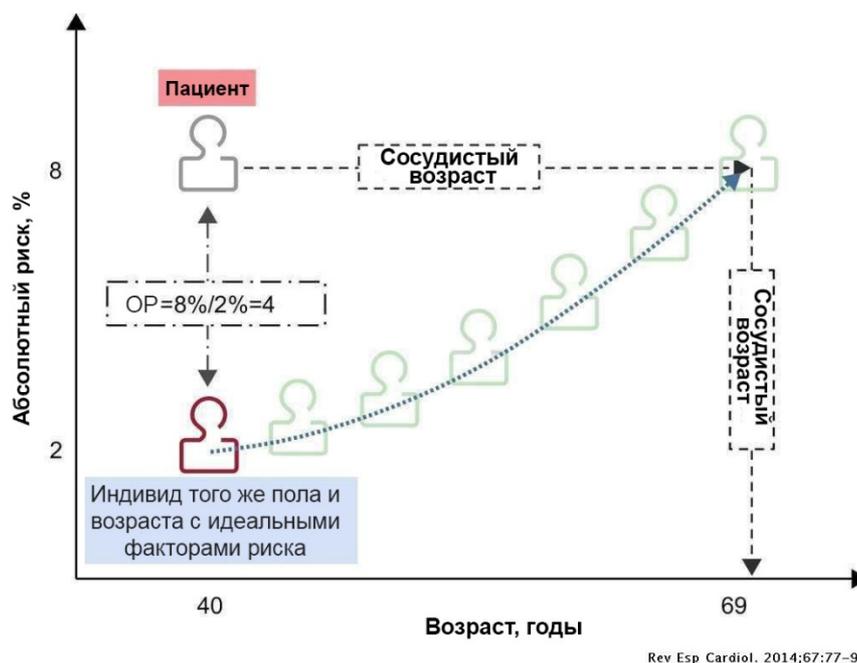


Рисунок 2 - Графическое представление альтернатив при оценке СС риска: относительный СС риск и сосудистый возраст. ОР, относительный риск. Адаптировано из (Elosua R., 2014).

Относительный риск сравнивает абсолютный риск пациента с риском другого пациента того же возраста и пола и идеальным уровнем ФР. «Пожизненный риск» оценивает прогрессирование ССЗ в зависимости от длительности воздействия ФР. Сосудистый возраст соответствует возрасту, в котором человек с ФР на идеальном уровне достигнет текущего риска пациента с наличием ФР.

Использование данных параметров позволяет замедлить прогрессирование ССЗ путем более раннего воздействия на ФР за счет своевременного информирования пациента.

Однако, объяснение риска ССЗ пациентам может быть сложной задачей [88, 177]. Сосудистый возраст был выдвинут как наиболее понятный способ объяснения риска ССЗ в течение всей жизни, особенно для молодых людей, которым необходимо изменить свой образ жизни, несмотря на то, что в течение следующих нескольких лет у них довольно низкий расчетный риск развития ССЗ

[17, 55]. Клинические исследования показали, что бумажные и онлайн-оценки риска, которые включают сосудистый возраст, могут помочь улучшить управление ФР по сравнению со стандартным подходом с устным консультированием об абсолютном риске [110, 256]. Предыдущие исследования показывают, что сосудистый возраст легко понимается пациентами и оказывает большее влияние на коммуникацию, чем стандартные оценочные шкалы риска ССЗ [35, 132, 169, 220]. Использование расчета сосудистого возраста также помогает улучшить коммуникацию с пациентами и повысить уровень комплаентности пациентов с ССЗ при длительном наблюдении [291]. Так, показано, что даже пациенты высокого и очень высокого риска недооценивают выраженность поражения сосудов применительно к своему возрасту, и расчет реального сосудистого возраста позволяет более конкретно показать риски пациента [16, 293]. В целом, исследования показывают, что сосудистый возраст является более эмоционально значимым форматом для передачи риска ССЗ пациентам, и визуальные варианты представления сосудистого возраста могут улучшить управление ФР по сравнению со стандартным подходом, включающим устные объяснения абсолютного риска [256].

При этом неоднократно показано, что СРСС является эффективным предиктором СС событий, особенно в группе пациентов высокого и очень высокого риска [230]. Несомненным достоинством данного показателя является тот факт, что расчет сосудистого возраста не требует проведения специальных исследований и основан только на анализе имеющихся ФР [100], а использование сосудистого возраста вместо паспортного существенно увеличивает прогностическую ценность расчета СС риска с помощью классических шкал [244].

Опираясь на проведенные исследования, новые канадские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемии включили расчет сосудистого возраста пациентов в алгоритм лечения для повышения вероятности того, что пациенты достигнут целевых уровней липидов и улучшат контроль гипертензии. Отмечено, что это особенно полезно для молодых людей, где рассчитанные 10-летние

показатели риска являются низкими [20]. Алгоритм расчета сосудистого возраста также был включен в рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ и по лечению дислипидемий и АГ [22] в качестве инструмента, позволяющего лучше оценить риск развития осложнений даже при невысоких значениях абсолютного риска.

Раннее выявление лиц с высоким риском и осуществление коррекции ФР имеет важные преимущества для контроля уровня здоровья и соответствует принципам профилактики СС событий в популяции. При этом непосредственное решение вопроса о необходимости лекарственной терапии должно основываться на абсолютном риске [52, 278]. Например, 100 человек без симптомов с 10-летним абсолютным риском 10% должны были бы принимать статины в течение 10 лет, чтобы предотвратить 2 случая ССЗ; остальные 98 человек не получили бы результата (у 90 не было бы случая, и у 8 было бы события, несмотря на лечение). (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Пример работы калькулятора абсолютного риска Американской коллегии кардиологов / Американской кардиологической ассоциации (ACC / АНА) в рамках помощи принятия решения Statin Choice <https://statindecisionaid.mayoclinic.org/>

В этом контексте особенно важен совместный подход к принятию решений, который требует четкого информирования об абсолютном риске ССЗ и абсолютной пользе лекарств [202]. Сосудистый возраст может помочь врачам донести потребность в изменении образа жизни на любом уровне абсолютного риска [291].

Взаимосвязь между СВ и значением абсолютного риска может быть очень различной [17, 55]. Например, калькулятор NZHF (www.knowyournumbers.co.nz) показывает взаимосвязь между абсолютным риском и СВ, а пороговые значения для лекарств определяются на основе 5-летнего абсолютного риска в соответствии с клиническими рекомендациями. Поддержание «идеального» уровня ФР означает, что вы остаетесь ниже порога необходимости приема лекарств даже с увеличением возраста. Калькуляторы СВ Объединенного британского общества (JBS) и Национальной службы здравоохранения (NHS) (www.jbs3risk.com/pages/risk_calculator.htm; www.nhs.uk/tools/pages/heartage.aspx) позволяют оценить абсолютный риск за 10 лет с отдельным расчетом возраста сердца на основе годовой частоты, полученной из модели QRISK [169]. Соответственно, подход к лечению совершенно иной: пациенты информируются о том, что им могут понадобиться лекарства в зависимости от СВ, даже если их 10-летний абсолютный риск низок. И СВ, и цифры абсолютного риска варьируются в зависимости от различных базовых моделей, но ключевой вопрос, который следует отметить - это то, как увеличение СВ связано с рекомендациями по лечению. NZHF описывает категорию риска как умеренную и ниже порога необходимости медикаментозной терапии, основанную на абсолютном риске, в то время как калькулятор NHS предполагает, что могут потребоваться как гиполипидемическая, так и гипотензивная терапия, даже если абсолютный риск в обоих случаях низкий.

Таким образом, неослабевающий интерес к поиску новых доступных параметров, отражающих сердечно-сосудистый риск, привели к появлению показателя «сосудистый возраст», представляющего собой способ выражения риска сердечно-сосудистых осложнений в виде возраста [15]. Данный параметр является чрезвычайно легким в восприятии, что позволяет улучшить коммуникацию между врачом и пациентом и способствует повышению приверженности к лечению. Кроме того, показатель сосудистого возраста может служить инструментом для переоценки категории сердечно-сосудистого риска. Измерение СВ следует использовать в дополнение к оценке абсолютного риска за

10 лет. Измерение СВ предназначено в первую очередь как руководство для врачей общей практики при принятии решения о начале приема лекарств, а также как способ показать пациенту возможность снизить СС риск путем ранних соответствующих изменений в образе жизни и медикаментозном лечении. Понятие СВ ясно и понятно пациентам, и это не запутанная, абстрактная или математическая концепция, подобная абсолютному риску.

В соответствии с Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [3] понятие СВ рекомендуется широко использовать при проведении профилактического консультирования, особенно молодых людей, имеющих низкий абсолютный и при этом высокий относительный риск [6]. Однако консенсуса по оптимальному инструменту оценки СВ на сегодняшний момент не найдено.

1.3 Патофизиология преждевременного сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом

Одним из наиболее распространенных ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов молодого и зрелого возраста считаются метаболический синдром (МС) и абдоминальное ожирение, являющееся его ключевым звеном. Именно сочетание абдоминального ожирения, МС и ССЗ, является одной из основных причин повышения СС риска и развития ранних изменений сердечно-сосудистой системы [211].

Ожирение и МС напрямую связаны со значительным снижением продолжительности жизни [49, 213, 217]. Практически половину данного эффекта можно отнести к увеличению смертности от ССЗ [197].

Существуют веские причины для оценки сосудистых биомаркеров СРСС у людей с ожирением и МС. Во-первых, сам по себе индекс массы тела (ИМТ) является плохим прогностическим маркером для индивидуального прогнозирования риска ССЗ. Во-вторых, используемые на настоящий момент шкалы оценки риска ССЗ могут недооценивать СС риск у лиц с ожирением и МС.

В-третьих, между возникновением ожирения и МС с явными сердечно-сосудистыми осложнениями существует вероятность задержки развития ССЗ в десятилетия.

Связь между МС и ранним сосудистым старением многогранна и обусловлена взаимодействием большого количества патофизиологических состояний, свойственных данной патологии, среди которых особое значение имеют следующие [205] :

- Сосудистая жесткость.
- Гемодинамическое старение, гипертензия.
- Микрососудистая и эндотелиальная дисфункция.
- Хроническое воспаление, системное и периваскулярное.
- Инсулинорезистентность.
- Нарушения функции инкретинов.
- Гипергликемия, воздействие конечных продуктов гликирования.
- Дислипидемия.
- Укорочение теломер.
- Когнитивные нарушения и старение мозга.
- Дисбиоз кишечной микрофлоры.
- Кальцификация меди артерий при нефропатии.
- Нейропатия и вегетативная нервная дисфункция.

Наличие изменений сосудистой стенки у пациентов с МС давно доказано, причем с увеличением тяжести или количества компонентов МС нарастает степень повреждения сосудов [117, 260]. Важно отметить, что такие неблагоприятные артериальные изменения были обнаружены у пациентов всех возрастов [117, 193], включая детей младшего возраста и подростков [64, 184], с или без явного ожирения, а также молодых [75] и пожилых людей [195], включая тех, кто получал или не получал лечения по поводу АГ [96]. Таким образом, повышенная артериальная жесткость при МС, по-видимому, частично вызвана тонкими метаболическими нарушениями, которые характерны для преддиабетических состояний. В подтверждение обратимости неблагоприятных эффектов МС, если они были скорректированы на ранних этапах жизни, анализ

состояния сосудов у 945 участников из исследования «Cardiovascular Risk in Young Finns Study» в возрасте 9–18 лет и снова после 21 года наблюдения показал, что у детей / подростков с МС была более высокая артериальная жесткость во взрослом возрасте, чем у детей без МС. Важно отметить, что у тех, кто снизил вес и скорректировал абдоминальное ожирение между детским / подростковым возрастом и зрелостью, была более низкая артериальная ригидность во взрослом возрасте, чем у пациентов, у которых МС наблюдался на протяжении всего периода наблюдения, при этом СВП была сопоставима с теми, у кого никогда не было МС в детском / подростковом и взрослом возрасте [194].

Возрастное повышение артериальной жесткости, по-видимому, усиливается при наличии МС [271], но это доказательство было главным образом получено из перекрестных исследований. До настоящего времени несколько проспективных когортных исследований, в которых были проведены повторные измерения артериальной жесткости с разницей в годы, показали, что у пациентов с МС не только исходно была более высокая артериальная жесткость, но также наблюдалось более резкое увеличение артериальной жесткости с возрастом по сравнению с теми, кто не имел МС [75]. Важным наблюдением в этом исследовании было то, что увеличение модуля упругости сонной артерии, связанное с МС, по-видимому, предшествовало структурным и локальным изменениям гемодинамики, опосредованным дезадаптивным ремоделированием сонной артерии. В частности, в течение 6-летнего периода наблюдения пациентов с МС в среднем от 36 до 42 лет наблюдалось значительно более резкое увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТИМ), которое сопровождалось более резким увеличением толщины адвентиции и сужением диаметра просвета, но не гемодинамического напряжения сосудистой стенки, которое уменьшилось.

Эти результаты, впервые обнаруженные в контексте исследования не только структурных свойств сонной артерии (то есть ТИМ), но также и гемодинамических (то есть гемодинамического напряжения сосудистой стенки) свойств при старении, подтверждают мнение о том, что утолщение ТИМ у молодых пациентов с МС могут в первую очередь отражать адаптивный ответ,

основанный на восстановлении местных гемодинамических условий до равновесного состояния, а не атеросклероза как такового. Важно подчеркнуть, что взаимосвязь между МС и артериальной жесткостью связана не только с повышенным АД: независимо от АД, при центральном ожирении и повышенных уровнях глюкозы часто встречаются признаки артериальной ригидности, тогда как дислипидемия не обязательно ассоциирована с данным состоянием. Более спорным является вопрос «независимой» роли ожирения в увеличении жесткости крупных артерий. Многие перекрестные исследования показали, что более высокие уровни ИМТ, в особенности центральный паттерн распределения жира, напрямую связаны с жесткостью артерий [251]. Однако ТИМ и скорость поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД) были ниже у пациентов с морбидным ожирением среднего возраста без нарушений углеводного обмена по сравнению с обследуемыми без ожирения [218]. Исследование пациентов с нормальным ИМТ или избыточной массой тела/ожирением первой степени показало прямую связь между количеством жировой ткани и СПВ только в возрасте старше 50 лет, в то время как у молодых исследуемых наблюдалась обратная связь [56].

Необходимо учитывать, что центральный жир, периферический жир и безжировая масса тела имеют, соответственно, неблагоприятную, нейтральную или благоприятную ассоциацию с артериальной жесткостью [69]. Понятно, что вопрос о том, как сам факт ожирения влияет на структуру и функцию крупных артерий, требует дальнейшего изучения, особенно у здоровых молодых людей без метаболических нарушений. С другой стороны, данные исследований показывают, что более высокий уровень центрального ожирения в молодом возрасте связан с более высокой артериальной жесткостью в более позднем возрасте [90] или с более быстрым прогрессированием артериальной ригидности [29]. Несмотря на то, что крупные рандомизированные контролируемые исследования подтвердили положительный эффект потери веса, достигнутый с помощью диеты и / или физических упражнений, среди пациентов без СД 2 типа и с избыточным весом / ожирением с (например, исследование ENCORE [127]) или без гипертонии (например, исследование SAVE [128]), сложно определить

степень возможного независимого или зависимого влияния на артериальную жесткость степени центрального ожирения по сравнению с сопутствующим более высоким АД и метаболическими нарушениями. Таким образом, в настоящее время у нас есть только фрагменты понимания относительно возможного множества вовлеченных в процесс компонентов. Всесторонний анализ этих проблем в контексте проспективного когортного исследования все еще отсутствует и, следовательно, наиболее оправдан.

Кроме того, оценка влияния МС на процессы сосудистого старения осложняется методами измерения сосудистой жесткости, которые применялись в исследовании. Скорость пульсовой волны на каротидно-бедренном участке (СПВ) считается «золотым стандартом» [234] измерения артериальной жесткости, благодаря большому количеству исследований, идентифицирующих СПВ как независимый предиктор общей смертности и сердечно-сосудистых событий. Однако, несмотря на важность СПВ, этот метод имеет ряд ограничений и неточностей. Во-первых, определение расстояния, пройденного волнами давления с использованием измерений поверхности тела, может не всегда достоверно отражать истинную длину сегмента артерии, особенно при ожирении или возрастных изменениях. Во-вторых, СПВ - это не простая однонаправленная длина пути для пульсовой волны, поэтому определение фактической длины пройденного пути довольно приблизительно [234]. Сердечно-голеностопный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI) [284] оценивает механические и эластические свойства артерий с помощью индекса бета-жесткости, который напрямую не зависит от уровня АД во время измерения.

При параллельном использовании этих методик измерения сосудистой жесткости возможно получение противоречивых результатов. Так, целью исследования «Advanced Approach to Arterial Stiffness» было сравнение артериальной жесткости, измеренной одновременно двумя различными методами в разных возрастных группах людей среднего и старшего возраста с МС или без него, а также изучение специфических эффектов различных компонентов МС на жесткость артерий [117].

В этом проспективном многоцентровом международном исследовании приняли участие 2224 пациента в возрасте от 40 лет и старше (1664 с МС и 560 без МС). Пациенты были обследованы в 32 центрах 18 европейских стран. Жесткость артерий оценивали с использованием сердечно-голеностопного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI) и СПВ на каротидно-бедренном участке в четырех возрастных группах: 40–49, 50–59, 60–74, 75–90 лет.

Показано, что как СПВ, так и CAVI увеличивались с возрастом, с более высоким коэффициентом корреляции для CAVI (сравнение коэффициентов $P < 0,001$). Скорректированные по возрасту и полу значения СПВ и CAVI были слабо взаимосвязаны ($r^2 = 0,06$, $P < 0,001$). Скорректированные по возрасту и полу значения для СПВ, но не CAVI, были выше при наличии МС (СПВ: $9,57 \pm 0,06$ против $8,65 \pm 0,10$, $P < 0,001$; CAVI: $8,34 \pm 0,03$ против $8,29 \pm 0,04$, $P = 0,40$; МС против МС). Отсутствие общего влияния МС на CAVI было связано с неоднородным влиянием компонентов МС на этот параметр: CAVI был положительно связан с высокой гликемией и высоким АД, в то время как не имел значительных корреляций с компонентами липидного спектра, в то же время проявляя отрицательную взаимосвязь с лишним весом. Напротив, все пять компонентов МС показали положительные ассоциации с СПВ.

Это крупное европейское многоцентровое исследование показывает различное влияние МС и возраста на CAVI и СПВ и предполагает, что возраст может оказывать более выраженное влияние на CAVI, тогда как МС увеличивает СПВ, но не CAVI. Это важное открытие непосредственно связано с неоднородным воздействием компонентов МС на CAVI.

Таким образом, данное исследование подтвердило полученные ранее данные о влиянии МС на СПВ. Напротив, у пациентов с МС не было показано значимых изменений CAVI, тем самым подтверждая, что эти два метода отражают различные аспекты артериальной жесткости. Объяснение диссоциирующего влияния окружности талии на СПВ и CAVI еще предстоит установить [117].

Амстердамское продольное исследование роста и здоровья (The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study, AGAHLIS) является одним из немногих

доступных долгосрочных когортных исследований, которые начались в детском / подростковом возрасте [182]. Уникальные характеристики этой когорты (более 30 лет наблюдения за людьми с 13 лет), с многочисленными повторными измерениями по широкому спектру характеристик образа жизни и биологических ФР ССЗ, охватывающими периоды от юности до зрелого возраста, позволяют достаточно точно оценить процесс артериального старения.

AGAHLS в настоящее время является одной из немногих когорт, которая собрала данные о характеристиках артериальной стенки участников (после 6-летнего наблюдения с момента первого измерения). Эти уникальные данные позволили глубже понять связи между метаболическим и сосудистым здоровьем (например, оценивая степень, в которой изменения в составе тела [164] и наличие МС [76], наблюдаемые в зрелом возрасте, влияют на изменения жесткости артерий). Кроме того, была изучена роль эндотелиальной дисфункции и низкоинтенсивного воспаления (на основании полученных данных определили широкий спектр соответствующих биомаркеров) [130].

Принимая во внимание основную информацию, обсуждаемую в настоящей главе, стоит подчеркнуть два ключевых вывода исследования AGAHLS (Рисунок 4):

1. увеличение ТИМ сонной артерии, связанное с МС, произошло после вызванного МС увеличения жесткости сонной артерии и, по-видимому, в первую очередь отражает адаптивный механизм восстановления локальных гемодинамических характеристик (ремоделирования), а не атеросклероза как такового - эти наблюдения подтвердили выбор использования оценок жесткости сонной артерии, а не ТИМ в качестве соответствующего маркера СРСС среди молодых людей;

2. улучшение состояния сосудов, наблюдаемое после исключения воздействия ФР, дает надежду на потенциальную обратимость EVA в зрелом возрасте [76]. Тем не менее, поскольку лишь небольшая часть людей смогла изменить свой статус МС, был сделан вывод о том, что вредные привычки, возникшие в раннем и сохраняющиеся до зрелого возраста, могут в значительной

степени препятствовать заметным и устойчивым улучшениям артериальной ригидности, обусловленным соответствующими вмешательствами у взрослых, поскольку такие вмешательства всегда будут иметь гораздо более короткую продолжительность, чем продолжительность жизни человека.

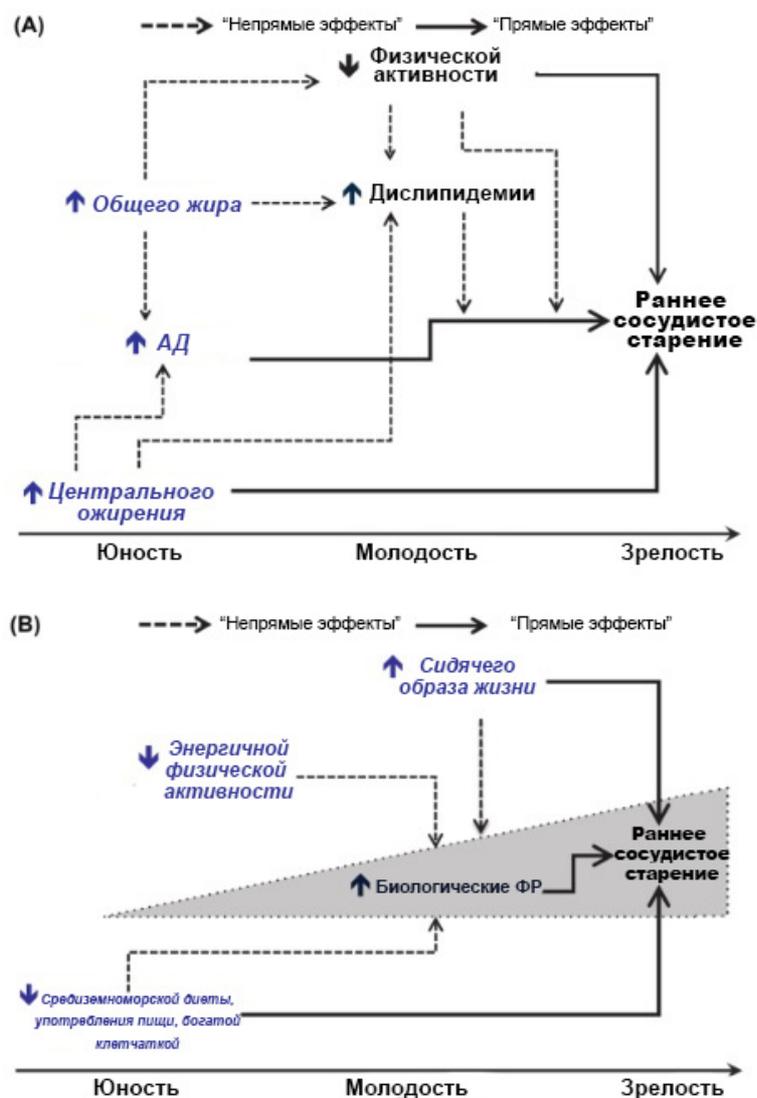


Рисунок 4 - Резюме основных выводов анализа ранних биологических (А) и образа жизни (В) детерминант раннего сосудистого старения (EVA). Адаптировано из (Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S., 2015).

Исследуемые ФР были помещены на диаграмму в критические периоды, когда они начали проявляться как детерминанты жесткости артерий у взрослых, а стрелки отражают взаимовлияющие факторы. Триггерные ФР выделены синим цветом.

Таким образом, проблема метаболического синдрома не может рассматриваться в отрыве от «общесоматического пациента»,

индивидуализированный подход, являющийся на настоящий момент наиболее актуальной стратегией терапии, обуславливает необходимость учитывать особенности этиопатогенеза и эффективности различных подходов к лечению у конкретных групп пациентов.

1.4 Методики определения сосудистого возраста

Предложенная Р.М. Nilsson [206] концепция «раннего сосудистого старения» позволяет эффективно использовать субклинические маркеры для стратификации риска ССЗ, оценки прогноза и выбора терапии [15], однако, до сих пор ведутся споры о методах измерения сосудистого возраста. Исходя из того что расчетная величина СВ отражает индивидуальную скорость старения, истинный возраст и морфофункциональное состояние систем и органов в конкретный временной интервал у каждого индивидуума, – этот параметр должен рассматриваться как обязательный при обследовании коморбидного пациента [12].

Сосудистый возраст может быть определен неинвазивно: путем измерения дисфункции эндотелия, скорости распространения пульсовой волны (СПВ), центрального артериального давления (цСАД), толщины комплекса интима-медия общей сонной артерии (ТИМ). Эти параметры можно рассматривать как «тканевые биомаркеры» поражения сосудов, которые могут быть более чувствительными, чем «циркулирующие биомаркеры» (например, С-реактивный белок, гипергликемия, дислипидемия) и показать значимые дополнительные результаты прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с классическими ФР [291].

Поскольку в основе повышения сосудистого возраста относительно хронологического (при использовании подхода, основанного на сопоставлении результатов пациента с референсными значениями здоровых лиц) лежит раннее сосудистое старение, в основе большинства инструментальных методик определения сосудистого возраста лежит оценка параметров атеросклероза и артериосклероза [15].

Прогрессивное нарастание жесткости артерий является основным маркером раннего сосудистого старения [242]. Так, часть исследователей использовала инструментальные маркеры изменения СС стенки, например, ТИМ, для сравнения данных пациента с референтными в популяции для соответствующего возраста и пола [24, 28, 39, 65, 66, 150, 235, 244, 290, 292].

Расчет сосудистого возраста с использованием легкодоступных в практике данных, входящих в системы оценки СС риска Framingham risk score, предложил D, Agostino R. et al. в 2008 году [139]. Для шкалы SCORE адаптацию расчета произвели в 2010г Cuende с соавторами, которые предложили алгоритм оценки сосудистого возраста у пациентов моложе 65 лет (максимальный хронологический возраст в таблицах SCORE) на основании шкалы SCORE для стран с низким и высоким риском СС осложнений. СВ по данной методике рассчитывается с учетом пола, возраста, статуса курения, наличия у пациента сахарного диабета, уровней артериального давления, ОХ и ХС ЛПВП сыворотки крови [87].

Однако, использование классических шкал риска для оценки СВ имеет ряд ограничений: разработка их на основе популяционных данных, полученных 20–30 лет назад, различие во влиянии ФР на прогноз в различных популяциях, невозможность учета приема АГТ и наличия в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, вмешательства на коронарных, сонных артериях или сердечных клапанах [15].

В 2013 году на основании результатов 5-летнего наблюдения за участниками исследования ASCOT-BPLA (n = 15955) без анамнеза предшествующих ССЗ [228] был разработан новый алгоритм оценки риска у пациентов с артериальной гипертензией, получающих АГТ, который получил название ASCORE [42] и методика оценки сосудистого возраста по данной шкале, включающей демографические параметры, статус курения, уровень систолического АД, наличие предшествующей АГТ и сахарного диабета, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, глюкозы и креатинина. В дальнейшем, на основании шкалы ASCORE, был разработан калькулятор сосудистого возраста ADVANT'AGE для смартфонов [7].

Существует также подход, основанный на расчёте сосудистого возраста, соответствующего риску ССС по данным степени кальциноза артерий, измеренном с помощью визуализирующих методов исследования, и соответствия этого риска возрасту по классическим шкалам риска. Калькулятор, созданный на основе этого подхода, был создан McClelland et al. [18] при проведении MESAm study (<http://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/ArterialAge.aspx>).

На данный момент в мире уже существует множество специальных устройств (Angiodefender, Arteriograph, Mobil-O-Graph, the CAVIsystem и так далее), которые позволяют оценить возраст сосудов с помощью традиционных ФР (возраст, пол, индекс массы тела, уровень артериального давления, курение и т.д.) и введением в алгоритм расчёта одного из показателей сосудистой жесткости или центральной гемодинамики. Однако нет никаких данных, подтверждающих точность данных устройств.

Расчет сосудистого возраста на аппарате VaSera (Япония) основан на измерении сердечно-голеностопного сосудистого индекса (CAVI) [284] и оценивает механические и эластические свойства артерий с помощью индекса бета-жесткости, который не зависит от уровня АД во время измерения [232].

Калькулятор QRISK оценивает биологический возраст сердца, который может превышать величину паспортного возраста (Healthy Heart Age), на основании шкалы риска, разработанной в Великобритании [152].

Таким образом, консенсуса по наиболее эффективному методу калькуляции сосудистого возраста до сих пор не найдено. Единственный общепринятый алгоритм расчета сосудистого возраста на европейском континенте подразумевает использование модифицируемой шкалы SCORE. К сожалению, данный алгоритм не учитывает таких важных ФР ССЗ как ожирение и нарушения углеводного обмена, а самое главное, не учитывает ключевого показателя сосудистого старения – жесткости сосудов, инструментом измерения которого является определение СРПВ на каротидно-фemorальном участке.

1.5 Анализ современных представлений о путях патогенетически обоснованной нефармакологической ангиопротекции и коррекции синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом

Одним из основных терапевтических подходов коррекции СРСС у пациентов с МС является внесение изменений в образ жизни, которые могут оказывать благоприятное воздействие при отказе от вредных привычек, которые могут ухудшить состояние сосудов. Тем не менее, неопределенное значение термина «образ жизни» охватывает многие элементы повседневной жизни: питание, физическую активность, снижение веса, курение, стресс и т.д. В последние несколько лет были опубликованы многочисленные исследования, посвященные изучению связи между артериальной жесткостью, показателями центрального давления / гемодинамики и влиянием окружающей среды и образа жизни.

Большинство таких исследований представляют собой перекрестные или патофизиологические исследования, в которых изучаются механизмы, устанавливаются теоретические предпосылки и сообщаются независимые ассоциации; такие исследования редко распространяются на клинические ассоциации и не могут обнаружить причинно-следственные связи. Интервенционные исследования предоставляют доказательства причинно-следственных связей. В отличие от того, что относится к «фармакологическому подходу», убедительные доказательства длительных наблюдательных исследований крайне ограничены в отношении некоторых элементов образа жизни или полностью отсутствуют в отношении других. Помимо этого, исследования, посвященные взаимодействию факторов образа жизни и сосудистых биомаркеров, не всегда адекватно контролируют влияние изолированных факторов, поэтому «чистое» влияние на старение сосудов остается неопределённым. Это особенно верно в отношении артериальной жесткости, биомаркера, тесно связанного с уровнями АД. Таким образом, сложно отделить АД-зависимое от АД-независимого воздействия вмешательств, причем последнее больше относится к сосудистому старению.

Согласно опубликованным ранее исследованиям, данных о том, что различные пищевые добавки и компоненты способны воздействовать на сосудистую жесткость и эндотелиальную функцию у здоровых людей, накоплено недостаточно [219, 272] и добавление различных диетических добавок к обычному рациону не имеет никаких кардиометаболических преимуществ у относительно здоровых лиц без ожирения. Таким образом, остается открытым вопрос о влиянии каких-либо продуктов питания на сосудистую жесткость.

Однако, принимая во внимание ключевые выводы исследования AGAHLS, становится понятно, что, применительно к пациентам с МС коррекция ФР, проявляющих себя как детерминанты жесткости артерий, прежде всего абдоминального ожирения, способны оказывать положительный эффект на течение РСС.

Одним из нефармакологических вмешательств с высокой доказательной базой является ограничение потребления соли с пищей. Исследования, изучавшие потребление соли с пищей и артериальную ригидность, показали положительное воздействие рестрикции потребления натрия на уровень СПВкф как для пациентов с АГ, так и для нормотензивных пациентов [262]. Причем 2 РКИ показали, что путем ограничения потребления соли удалось достичь нормализации СПВкф до возрастных норм у пациенток в постменопаузе [53] и в общей группе пациентов [93] (Рисунок 5).

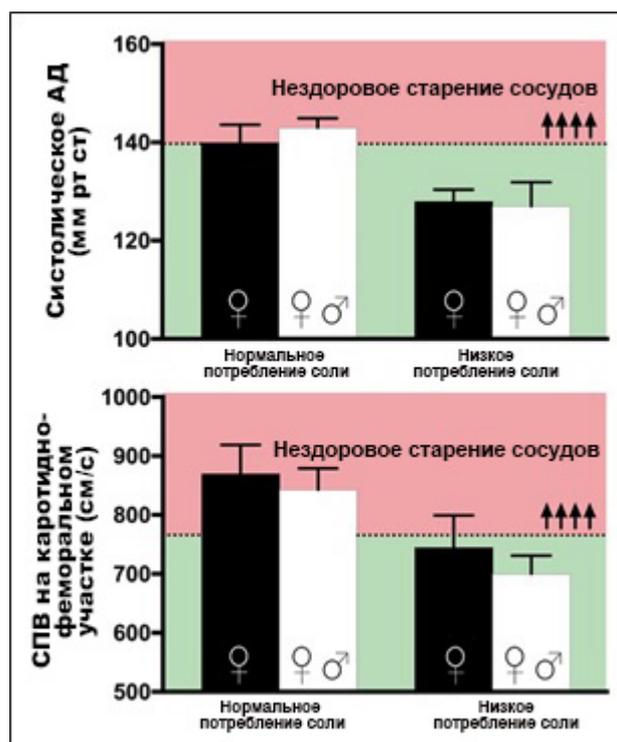


Рисунок 5 - Влияние снижение потребления соли на сосудистую жесткость.

Адаптировано из (Nowak K.L. et al., 2018).

Эффективность данного вмешательства дополнительно подтверждается данными о том, что диетическое ограничение натрия быстро улучшает состояние стенки сонной артерии, - еще один показатель артериальной жесткости, у взрослых пациентов с умеренно повышенным САД [94].

Направленные исследования, изучавшие влияние снижения потребления соли на процессы раннего сосудистого старения, отсутствуют. В целом, ограничение натрия в рационе оказывает значимый эффект на снижение САД и значительно снижает СПФкф у здоровых взрослых и пожилых людей. Таким образом, ограничение натрия в рационе питания представляет собой важную стратегию для профилактики СРСС, но необходимы дальнейшие исследования [262].

Также следует упомянуть, что потребление натрия тесно взаимодействует с потреблением калия [59]. Доказательства влияния добавок калия на СПВкф у здоровых взрослых неоднозначны, и взаимодействие потребления натрия и калия с пищей на сосудистую жесткость требуют дополнительных исследований [262].

Как было сказано ранее, ожирение связано с повышенной жесткостью аорты согласно большинству [174, 186], но не всем [68] соответствующим исследованиям. Причиной такого расхождения может быть неточный расчет эффекта снижения веса в отношении именно абдоминального ожирения [158].

Согласно другим данным, в плане влияния на СРСС важным является не столько текущая степень ожирения, сколько длительность пребывания пациента в данном состоянии. Длительность пребывания в состоянии избыточного веса / ожирения была рассчитана для лиц с по крайней мере двумя последовательными случаями ИМТ ≥ 25 кг / м² в предыдущем периоде (5-летние интервалы от 20 лет) и настоящей информацией об ИМТ. Множественный регрессионный анализ показал, что скорость пульсовой волны, как показатель артериальной жесткости, была независимо связана с длительностью избыточного веса / ожирения, но не с текущей степенью избыточного веса / ожирения [43].

Считается, что основные патофизиологические пути, связывающие ожирение и сосудистую дисфункцию, включают продукцию адипоцитокинов, которая оказывает вредное метаболическое действие и усиливает провоспалительный потенциал. Снижение веса улучшает множество метаболических параметров и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Это положительное влияние на функцию артерий проявляется даже у пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию [301]. Однако у пациентов с морбидным ожирением положительный эффект получен только для функции аортальной стенки, более позднее исследование с определением сердечно-лодыжечного индекса (CAVI) не показало значимых положительных изменений данного показателя после проведенной бариатрической операции [112]. В исследовании Swedish Obese Study (SOS) было установлено, что снижение массы тела после хирургического лечения ассоциировалось со значимым снижением уровня АД, глюкозы, инсулина, мочевой кислоты, ТГ и ОХС, повышением уровня ЛПВП у пациентов, сохранивших вес в течение 10 лет после лечения [258].

При этом стоит отметить, что колебания массы тела в любую сторону были положительно связаны с изменениями жесткости артерий. Прибавка в весе

увеличивала артериальную ригидность, и, наоборот, снижение веса имело противоположный эффект [239, 300]. Это было продемонстрировано в различных группах и не зависит от используемой диеты (на основе мяса или вегетарианские диеты), аналогичные положительные эффекты на артериальную жесткость были показаны при использовании комбинации аэробных упражнений и модификации диеты [287]. Изменения артериальной жесткости, вызванные снижением веса, в значительной степени объясняются снижением АД; тем не менее, снижение СПВ не зависело от степени изменения АД в одном из исследований [300].

Согласно последним рекомендациям, независимо от того, вследствие чего пациент решил снизить вес, прежде всего важна постановка реальных целей как в отношении планируемого снижения веса, так и в отношении скорости потери веса. Пациент должен понимать, что лечение ожирения – это долгий, часто даже пожизненный процесс, а без терапии заболевание прогрессирует. При этом основной целью лечения является снижение риска развития сопутствующих ожирению заболеваний и увеличение продолжительности жизни. Добиться этого можно путем снижения массы тела, на фоне чего происходит уменьшение выраженности ФР ССЗ, включая АД, ИР и СД 2 типа, дислипидемию и МС [148].

Выявлено снижение частоты развития АГ и СД в популяции людей с высоким риском развития этих заболеваний при снижении массы тела [215]. Установлено положительное влияние снижения массы тела на общую смертность и смертность от ССЗ, особенно в зрелом возрасте [185, 281].

Таким образом, исходя из теории энергетического дисбаланса, основной задачей при лечении таких пациентов становится создание отрицательного энергетического баланса. Этого можно добиться, снизив потребление энергии и/или увеличив ее расход. В настоящее время основным методом лечения ожирения является немедикаментозная коррекция массы тела с помощью диеты (снижение потребления энергии) и физических нагрузок (увеличение расхода энергии) [31]. И только при неэффективности немедикаментозных методов терапии предлагается назначение фармакологического или хирургического лечения.

На сегодняшний день было предложено множество различных вариантов диет для лечения ожирения, использующих различные подходы: снижение общей калорийности пищи, снижение содержания в пище белков, жиров или углеводов, и/или контроля гликемического индекса и съедаемых порций. В настоящее время стало очевидным, что снижение калорийности пищи является определяющим в отношении снижения массы тела. Различают следующие варианты диет: очень низкокалорийную - с суточной калорийностью пищи менее 800 ккал/сут., низкокалорийную - с суточной калорийностью от 800-1500 ккал/сут. и гипокалорийную - с суточной калорийностью более 1500 ккал/сут. Однако, как оказалось, все виды диет имели свои преимущества и недостатки, но общим для всех была невозможность их использования для долгосрочного лечения ожирения.

Эффективность изменения состава основных макронутриентов (белков, жиров и углеводов) в пищевом рационе также было изучено в сравнительном анализе рандомизированных контролируемых исследований разных вариантов диет: с пониженным содержанием углеводов, повышенным содержанием белков, повышенным и сниженным содержанием жиров и диеты с очень низким содержанием жиров [83]. Показано, что через 3-6 месяцев снижение массы тела было в 2 раза большим у пациентов, соблюдающих низкоуглеводную диету, по сравнению с пациентами, соблюдавшими низкожировую диету. В то же время, через 1 год лечения степень снижения массы тела не различалась между анализируемыми группами [277]. Так же было установлено, что на фоне низкоуглеводной диеты положительный эффект на уровень ТГ и ЛПВП был более выражен, чем у пациентов, соблюдавших низкожировую диету. В то же время показано, что диета с повышенным потреблением углеводов способствует развитию дислипидемии у больных ожирением, а диета с выраженным снижением жиров может провоцировать развитие атерогенной дислипидемии [103].

Состав питания, в зависимости от содержания основных макронутриентов, также способен оказывать значимое влияние на детерминанты РСС, В настоящее время установлено, что так называемый «диетический жир», в большинстве своем

представленный гидрогенизированными растительными и транс-жирами, при избытке его в пище способен активировать провоспалительные факторы, а также индуцировать оксидативный стресс у больных ожирением, способствуя поражению эндотелия и увеличению СС риска [151]. Как полагают исследователи, именно состав и объем пищи является пусковым фактором этих изменений. Аналогичные данные были получены и при чрезмерном употреблении глюкозы [25]. В то же время исследователями показано, что пища, богатая фруктами, злаками и пищевыми волокнами, то есть углеводами с низким гликемическим индексом, не является причиной оксидативного стресса или воспаления [229].

На основании анализа этих многочисленных данных по изменению характера питания у больных ожирением был сделан вывод о том, что оптимально соблюдение пациентами умеренно гипокалорийной диеты (-500/1000 ккал от привычного рациона в сутки), с ограничением потребления жира до 25-30% от общей суточной калорийности рациона и с преимущественным потреблением сложных углеводов (фрукты, овощи, зерновые) [91]. Данный подход полностью согласуется с принципами профилактики СРСС [175].

С другой стороны, физические упражнения неоднократно демонстрировали протективный эффект в отношении риска развития ССЗ и СД [223]. Регулярные упражнения положительно влияют на сосудистую жесткость, улучшают эндотелиальную функцию и предупреждают старение эндотелия, предположительно путём снижения оксидативного стресса [114, 261].

Поэтому логичным способом создания отрицательного энергетического баланса у пациентов с ожирением и МС является увеличение расхода энергии с помощью увеличения физической активности. Однако, добиться выраженного дефицита энергии могут помочь только длительные ФН высокой интенсивности, что не всегда приемлемо для пациентов с ожирением в связи с их образом жизни и низким комплаенсом [259].

Вместе с тем утверждение о значимой роли физической активности для предотвращения увеличения массы тела на сегодняшний день является неоспоримым [214].

Для профилактики ожирения и гиподинамии, а также с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений взрослым необходимо по крайней мере 150 мин (2 часа 30 мин) в неделю аэробной физической активности средней интенсивности или 75 мин (1 час 15 мин) в неделю аэробной физической активности высокой интенсивности [19, 156].

Пациентам с ожирением и избыточной массой тела рекомендуется 225-300 мин / неделю физической активности средней интенсивности или 150 мин в неделю аэробной физической активности высокой интенсивности, что эквивалентно тратам в 1800-2500 ккал / неделю [148]. .

По определению ВОЗ, физическая активность средней интенсивности определяется как выполнение упражнений на уровне 3.0 – 5.9 раз от интенсивности покоя. По шкале индивидуальных физических возможностей, физическая активность средней интенсивности составляет 5 или 6 по десятибалльной шкале. Физическая активность высокой интенсивности в абсолютном выражении относится к выполнению упражнений на уровне 6.0 и выше от интенсивности покоя для взрослых людей и 7.0 и выше для детей и подростков. По шкале индивидуальных физических возможностей, физическая активность высокой интенсивности составляет, как правило, 7 или 8 по десятибалльной шкале [2].

Уровень физической активности обратно коррелирует с возрастом, курением, гипертензией, ИМТ, соотношением ОТ/ОБ, ОХС и ХСЛПНП и ТГ [140]. Установлено, что адекватный уровень физической активности способствует снижению АД, нормализации липидного обмена, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации тонуса автономной нервной системы, улучшению функционального состояния эндотелия сосудов и снижению уровня СРБ. Так же выявлены такие положительные эффекты ФН как, антиишемический, антитромботический и антиаритмический. Кроме того, ФН положительно влияют на психическое состояние, улучшая настроение и качество жизни [134].

В проспективном исследовании больных с ожирением и МС было показано, что у физически активных пациентов с МС риск общей смертности и смертности

от ССЗ был ниже, чем у физически неактивных пациентов с МС [133]. В исследовании Nurses Health Study, проведенном в период с 1980 по 2000 год, было изучено влияние ожирения и низкой физической активности у женщин на риск развития ИБС. Оба фактора были ассоциированы с риском развития ИБС, но в то же время риск ИБС снижался у физически активных пациенток. Было установлено, что у женщин с ожирением, ведущих сидячий образ жизни, риск развития ИБС увеличивался в 3,44 раза, а у женщин с ожирением, но физически активных, риск ИБС увеличивался в 2,48 раз. У пациенток с нормальным весом, но ведущих сидячий образ жизни, относительный риск составил 1,48, по сравнению с физически активными женщинами нормального веса. Так же было показано, что при увеличении массы тела на 4-10 кг за период наблюдения риск развития ИБС возрастает на 27% по сравнению с пациентами, сохранявшими стабильный вес [212].

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно заключить, что из всех нефармакологических возможностей по коррекции СРСС наибольшую доказательную базу имеет ограничение потребления соли, снижение веса и гипокалорийная диета (снижают САД и артериальную ригидность), имеется доказательная база о том, что употребление ряда пищевых компонентов (в частности, флавоноидов) способно уменьшать артериальную жесткость, но крупных проспективных исследований на настоящий момент недостаточно. Физическая активность и соблюдение принципов рационального питания, несомненно, способны положительно воздействовать на все компоненты СРСС, однако доказательная база данных вмешательств пока недостаточна (Рисунок 6).

Стратегия здорового образа жизни	Эффекты	Доказательная база
 Аэробные нагрузки	↓ ↔ жесткость сосудов ↔ АД	
  Гипокалорийная диета/ снижение веса	↓ жесткость сосудов ↓ АД	
 Ограничение потребления соли	↓ жесткость сосудов ↓ АД	
 Употребление флавоноидов	↓ жесткость сосудов ↔ АД	
 Здоровые диетические привычки	↓ (?) жесткость сосудов ↓ АД	

Рисунок 6 - Суммация эффектов немедикаментозного воздействия на течение компонентов раннего сосудистого старения. Адаптировано из (Nowak K.L. et al., 2018).

1.6 Анализ современных представлений о путях патогенетически обоснованной фармакологической ангиопротекции и коррекции синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом

Многочисленные фармакологические агенты, как часто используемые, так и инновационные, представляют собой потенциальные стратегии для профилактики и терапии СРСС.

Влияние различных фармакологических вмешательств на сосудистый возраст на сегодняшний день не изучалось достаточно широко, однако представляется перспективным использование фармакологических агентов, направленных на лечение или замедление прогрессирования артериальной ригидности и сосудистого старения [11] (Рисунок 7).



Рисунок 7 - Течение раннего сосудистого старения и возможности ангиопротекции путем назначения корректоров атеросклеротического поражения сосудистой стенки (ADAM, Aggressive decrease of atherosclerosis modifiers). Адаптировано из (Nilsson P.M. et al., 2013).

Фармакологические инструменты, которые предлагается использовать для предупреждения раннего сосудистого старения, делятся на несколько групп [205]. Прежде всего, это фармакологические агенты, оказывающие воздействие на модифицируемые кардиоваскулярные ФР и классические лекарственные мишени (препараты для снижения веса и лечения никотиновой зависимости, антигипертензивные, гиполипидемические, сахароснижающие препараты, антиагреганты).

Обсуждается также возможность использования альтернативных классических таргетных препаратов, воздействующих на конкретные метаболические альтерации (половые гормоны (эстроген, тестостерон), блокаторы конечных продуктов гликирования, препараты для селективного лечения остеопороза, препараты для терапии нарушений сна (мелатонин)).

Обсуждаются возможности использования ингибиторов mTOR, активаторов AMP-активированной протеинкиназы, сиртуина, противовоспалительных цитокиновых препаратов.

В стадии разработки находятся препараты групп активаторов теломераз и ингибиторов фARNИЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ, а также других таргетных лекарственных средств, которые позволят более селективно воздействовать на патогенетические механизмы развития раннего сосудистого старения.

Но не вызывает сомнений, что медикаментозная ангиопротекция у пациентов с МС для профилактики развития СС событий должна воздействовать на максимальное количество патогенетических механизмов развития раннего сосудистого старения и соответствовать принципам персонализации медицинского воздействия. В настоящее время именно многофакторная профилактика является наиболее обоснованным подходом к длительному ведению пациентов данного профиля. Автор концепции раннего сосудистого старения, Р. Nilsson и соавторы [207], также высказывает мнение о том, что применение комбинации ингибитора РААС, АК и статина обеспечивает возможность комплексной коррекции артериальной ригидности как основного компонента сосудистого старения [207].

Особенности развития раннего сосудистого старения при наличии МС, а также необходимость комплексного подхода к лечению данного состояния нуждаются в дальнейшем изучении.

1.6.1 Коррекция модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска и классических лекарственных мишеней (препараты для снижения веса и лечения никотиновой зависимости, антигипертензивные, гиполипидемические, сахароснижающие препараты, антиагреганты)

Антигипертензивная терапия

Исследования, оценивавшие влияние антигипертензивных агентов на СПВкф, в основном проводились в группе пациентов с АГ, хотя дополнительные данные были предоставлены несколькими исследованиями, проведенными на здоровых добровольцах. В целом, большинство антигипертензивных агентов, включая вазодилататоры, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), по-видимому, оказывают

некоторое влияние на СПВкф, при этом наилучшие долгосрочные доказательства существуют для группы иАПФ/ БРА [157].

Имеющиеся данные продемонстрировали, что наибольший положительный эффект на ремоделирование сосудов оказывают лекарственные средства, блокирующие РААС и β -блокаторы с сосудорасширяющим эффектом (Таблица 2) в меньшей степени блокаторы кальциевых каналов (однако именно БКК показали наилучшие результаты по влиянию на ремоделирование резистивных артерий). Кроме того, показано, что диуретики не оказывают влияние на сосудистую жесткость, за исключением антагонистов альдостерона. Спиринолактон значительно снижал СПВкф в РКИ у пациентов со 2–3 стадиями ХБП, уже получавших блокаторы РААС и достигших целевого АД [105].

Таблица 2 - Влияние различных групп гипотензивных препаратов на СРПВ и на силу отраженной волны. Адаптировано из (Nilsson P.M. et al., 2015)

Класс препарата	Препарат	Влияние на СРПВ	Влияние на индекс аугментации
Ингибитор АПФ	Каптоприл	↓	↓
	Рамиприл	↓	↓
	Трандалоприл	↓	↓ / ↔
	Квинаприл	↓	↓
	Лизиноприл	↔	↔
	Периндоприл	↓	↓
	Эналаприл	↓	↓
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан	↓	↓
	Телмисартан	↓	↓
	Валсартан	↓	↓
	Кандесартан	↓	↓
	Олмесартан	↓	
Антагонисты альдостерона	Спиринолактон	↔ / ↓	↓
	Эплеренон	↓	
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин	↔	↓
	Нифедипин		↓
	Фелодипин	↓	↓
	Верапамил	↓	

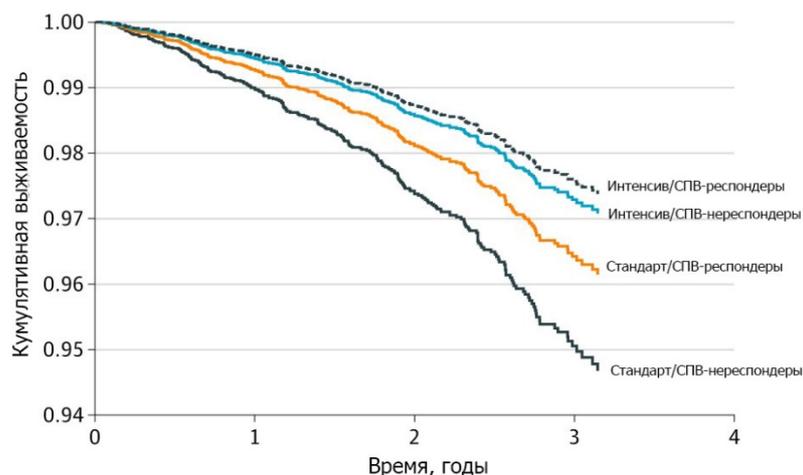
Диуретики	Гидрохлортиазид	↔	↔
	Индапамид	↔	↔
β-блокаторы	Атенолол	↓	↓ / ↔ / ↑
	Метопролол	↔	
	Бисопролол	↓	↑
	Небиволол	↓	↓

Лидирующие позиции иАПФ/БРА объясняются тем, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одним из ключевых факторов повышения артериальной ригидности, поэтому именно ее блокада представляется одним из реальных способов воздействия на сосудистое старение. Причем с этой точки зрения основное значение имеют в первую очередь иАПФ, которые блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также препятствуют деградации брадикинина, что сохраняет его вазопротективные эффекты. Эти механизмы позволяют реализовать долговременные органопротективные эффекты препаратов данного лекарственного класса [11, 285].

Следует отметить, что β-адреноблокаторы без вазодилатирующего эффекта могут быть менее полезны, потому что замедление ЧСС может увеличить пульсовое давление и степень увеличения центрального давления [41].

Высказывается также предположение о том, что степень индуцированного снижения САД более важна, чем класс АГТ для воздействия на СПВкф. Так, в исследовании SPRINT [26] проводили субанализ влияния АГТ на СПВкф в подгруппе участников, включавшей большое количество пациентов с ХБП и взрослых в возрасте ≥ 75 лет.

Результаты данного анализа показали, что лица, у которых СПВ реагировала на антигипертензивное лечение в течение 1 года, продемонстрировали на 42% более низкий риск смерти по сравнению с лицами, у которых данный показатель не изменился, независимо от снижения САД. СПВкф оказал достоверное влияние на СС смертность (ОР = 1,30 [95% ДИ, 1,17–1,43; $p < 0,001$]) и риск смерти от всех причин (ОР = 1,65 [95% ДИ, 1,46–1,87; $p < 0,001$]), независимо от оценки риска по Фрамингему [45].



Оценка риска				
Стандарт/СПВ-нереспондеры	1909	1862	1246	320
Стандарт/СПВ-респондеры	2305	2249	1581	434
Интенсив/СПВ-нереспондеры	680	666	454	104
Интенсив/СПВ-респондеры	3537	3470	2413	674

Рисунок 8 - Влияние СПВкф на выживаемость пациентов в исследовании SPRINT вне зависимости от САД. Адаптировано из (Vlachopoulos C. et al., 2019).

Таким образом, представлены важные доказательства влияния долгосрочного контроля АД (независимо от класса препарата) на жесткость артерий и значимость данного показателя в оценке риска СС катастроф. Кроме того, это указывает на то, что артериальная жесткость обусловлена структурными изменениями сосудистой стенки, а не только повышением АД.

Поэтому уменьшение артериальной жесткости за счёт быстрого снижения АД на фоне гипотензивной терапии не окажет значимого влияния на прогноз без дальнейшего снижения жесткости сосудов на фоне долгосрочной гипотензивной терапии.

Таким образом, АГТ является эффективным инструментом обратного ремоделирования сосудов и, вследствие этого, предупреждения развития атеросклероза, и должна быть обязательно рекомендована лицам с признаками РСС. При этом для реализации данной задачи необходимо подбирать наиболее эффективные препараты, оказывающие ангиопротективный эффект как на крупные, так и малые артерии.

При этом в 2018 г. была представлена новая версия Рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с АГ [23], в которой одним из основных тезисов является необходимость использования у

большинства больных в качестве стартовой терапии комбинацию антигипертензивных препаратов. Данная стратегия обеспечивает повышение эффективности отдельных компонентов АГТ и, соответственно, возможность достижения целевых уровней АД у подавляющего большинства больных, а также позволяет снизить частоту и выраженность возможных побочных эффектов и обеспечивает хорошую переносимость из-за возможности применения низких доз препаратов. При назначении фиксированных комбинаций, помимо всего вышечисленного, наблюдается повышение приверженности к назначенной терапии благодаря упрощенному режиму приема, и, наконец, более выраженное влияние на процессы сосудистого ремоделирования и сосудистую жесткость за счет синергизма эффектов препаратов разных классов.

Гиполипидемическая терапия

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины) рассматриваются как терапия первой линии при повышенном уровне ЛПНП. Крупномасштабные исследования продемонстрировали клинические преимущества статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. Многочисленные исследования оценивали влияние статинов на СПВкф у взрослых, страдающих гиперхолестеринемией, изолированной систолической гипертензией или с избыточным весом/ожирением [115]. За исключением 1 исследования [231], во всех исследованиях последовательно сообщалось о значительном снижении СПВкф, как правило, без изменения САД [40, 122].

Недавние результаты обзора 3 мета-анализов А. Reklou и коллег [115] показали, что статины оказывают положительное влияние на сосудистую жесткость, причем независимо от их гиполипидемического эффекта. Этот эффект является дозозависимым и максимален для розувастатина и аторвастатина по сравнению с менее мощными статинами. Эзетимиб (\pm статин) также, по-видимому, снижает показатели сосудистой жесткости у пациентов с дислипидемией. Фибраты не влияют на артериальную жесткость. Ингибиторы PCSK9 имеют патогенетические механизмы, которые благотворно влияют на все

ФР сосудистой жесткости, что предполагает их положительное влияние, однако целенаправленных исследований до сих пор не проводилось. Авторы делают вывод, что у пациентов с дислипидемией назначение высоких доз статинов (\pm эзетимиб) будет не только снижать уровни ЛПНП, но и улучшать сосудистую жесткость (в дополнение к другим эффектам). Этот эффект на сосудистую жесткость может способствовать сокращению сосудистых событий.

Таким образом, статины хорошо зарекомендовали себя как безопасный класс лекарственных препаратов, однако приверженность к статинотерапии остается низкой, особенно в пожилом возрасте [262].

Поскольку антигипертензивные препараты и статины обычно назначаются в большинстве случаев, следует рассматривать возможность назначения фиксированных комбинаций для увеличения приверженности, критически важной для достижения долгосрочного эффекта терапии [262].

В настоящее время представляется актуальным использование «полипилюль» для более эффективного контроля ФР ССЗ, особенно АГ и дислипидемии. На данный момент на фармацевтическом рынке РФ представлена фиксированная комбинация лизиноприл+ амлодипин+ розувастатин. Европейское исследование Rosalia [109] и национальное исследование ТРИУМВИРАТ [5] подтвердили безопасность и эффективность данной комбинации для контроля ФР и снижения абсолютного ССР. Но в этих исследованиях не оценивали влияние данной комбинации на параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, поэтому остается открытым вопрос: предупреждает ли данная комбинация раннее сосудистое старение?

С.В. Недогода и соавторы [10] оценивали возможности данной фиксированной комбинации в достижении дополнительной ангиопротекции у 60 пациентов с АГ и высокой СПВ (>10 м/с), которая сохранялась, несмотря на предшествующую длительную комбинированную антигипертензивную терапию [10]. Длительность наблюдения составила 24 нед. Результаты показали, что при замене двойных комбинаций на препарат, содержащий амлодипин + лизиноприл + розувастатин, наблюдалось снижение СПВ на 14,4%, индекса аугментации – на

14,5%, центрального систолического АД – на 8,1% ($p < 0,01$ для всех сравнений с исходным значением).

Гипогликемическая терапия

Было доказано, что гипергликемия, независимо от других ФР, ускоряет процессы увеличения сосудистой жесткости и сосудистого старения в любом возрасте, причем HbA1c является независимым предиктором снижения эндотелиальной функции и увеличения СПВкф [142], коррелируя со всеми показателями сосудистой жесткости, кроме индекса аугментации [238].

Однако, до недавнего времени гипогликемические средства обладали скромной доказательной базой в отношении сосудистой жесткости и центральной гемодинамики.

Хотя ранее сообщалось, что метформин незначительно, но положительно влияет на показатели сосудистой жесткости и центральной гемодинамики [210], недавнее обсервационное проспективное популяционное когортное исследование The Maastricht Study, включившее 3451 пациента, показало, что использование метформина не было связано с СПВкф (скорректированный коэффициент регрессии В: -0,04 (ДИ -0,11-0,02)), причем вне зависимости от кумулятивной дозы, продолжительности применения, средней суточной дозе или времени с момента первого применения [198].

иДПП4 показывали нейтральный [118] или слабopоложительный [155] эффект в отношении показателей сосудистой жесткости.

Однако после публикаций исследований кардиоваскулярной безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) - EMPA-REG OUTCOME [308], CANVAS PROGRAM [57], DECLARE TIMI [30] и агонистов глюкагон подобного пептида 1 (аГПП1) – LEADER [180] и SUSTAIN-6 [168] о положительном влиянии на частоту кардиоваскулярных катастроф интерес к механизмам данного эффекта резко возрос [153].

Одним из механизмов влияния на СС конечные точки у иНГЛТ-2 и аГПП1 считают как раз влияние на сосудистую жесткость и процесс сосудистого старения. Так, эмпаглифлозин [143] и канаглифлозин [252] ранее

демонстрировали положительное влияние на СПВкф, причем для канаглифлозина исследователи связали эффект со снижением уровня мочевой кислоты. Лираглутид, аГПП1, также показал положительный эффект на состояние сосудистой стенки [111].

Недавнее прямое сравнительное исследование иНГЛТ2, аГПП1 и иДПП4 у 99 пациентов с СД 2 типа показало, что иНГЛТ2 и иДПП4 значительно влияли как на СПВкф ($11,46 \pm 2,77$ против $9,83 \pm 2,19$ м / с и $10,89 \pm 2,35$ против $9,68 \pm 1,77$ м / с соответственно, $P = 0,01$ для обоих), так и на индекс аугментации ($28,81 \pm 8,55$ против $25,82 \pm 7,40$ и $27,91 \pm 13,05$ против $24,91 \pm 12,70$ соответственно, $P = 0,01$ для обоих). Напротив, аГПП1 снижали СПВкф ($12,82 \pm 3,00$ м/с на исходном уровне по сравнению с $11,67 \pm 2,77$ м/с во время наблюдения, $P < 0,001$), но не индекс аугментации ($31,64 \pm 6,21$ против $30,18 \pm 6,03$, $P = 0,18$). НвА1с снижался равномерно во всех группах: $7,52\%$ против $6,72\%$ для иНГЛТ2, $7,76\%$ против $6,92\%$ для иДПП4, и $8,19\%$ против $6,85\%$ для аГПП1, $P < 0,001$ для всех) [120].

Проведенный недавно Batzias K. и коллегами [118], мета-анализ 26 РКИ, изучавших влияние новых гипогликемических препаратов на сосудистую жесткость показал, что только иНГЛТ-2 значительно улучшали эндотелиальную функцию (на $1,14\%$, 95% ДИ: от $0,18$ до $1,73$). Данные оценки влияния на поток-зависимую вазодилатацию для иДПП4 (изменение на $0,86\%$, 95% ДИ: от $-0,15$ до $1,86$) или аГПП1 (изменение на $2,37\%$, 95% ДИ: от $-0,51$ до $5,25$) не достигли статистической значимости (Рисунок 9).

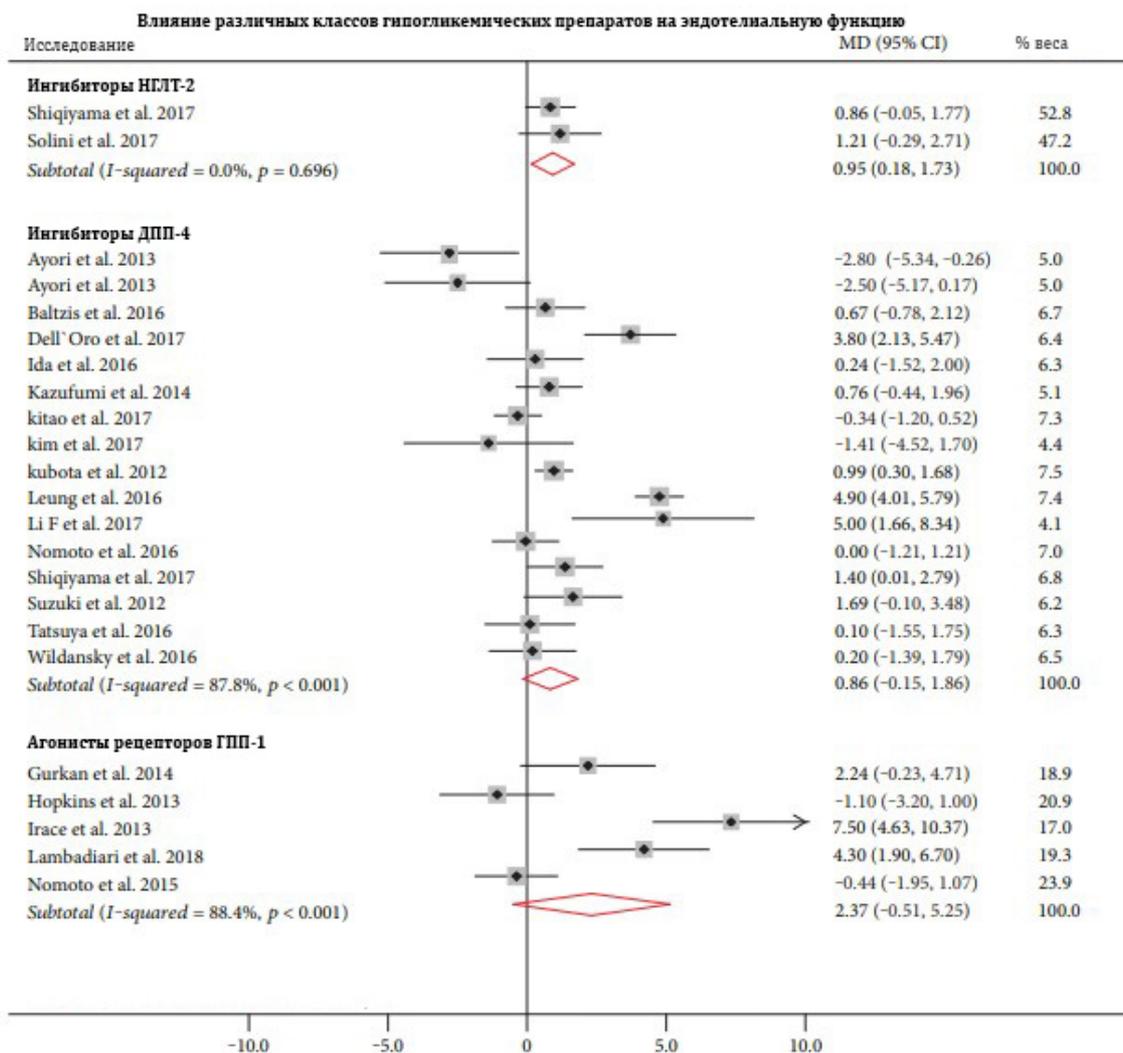


Рисунок 9 - Эффект различных классов гипогликемических препаратов на эндотелиальную функцию (поток-зависимую вазодилатацию сонной артерии). Адаптировано из (Batzias K. et al., 2018).

При оценке влияния на показатель сосудистой жесткости показано, что иГПП1 и, в меньшей степени, иДПП4 способны значимо снижать СПВкф до -1,97, 95% ДИ: от -2,65 до -1,30 м/с и -0,18, 95% ДИ: от -0,30 до -0,07 м/с, соответственно. К сожалению, данных о воздействии иНГЛТ 2 на данный показатель на настоящий момент недостаточно для суммаризации эффекта (Рисунок 10).

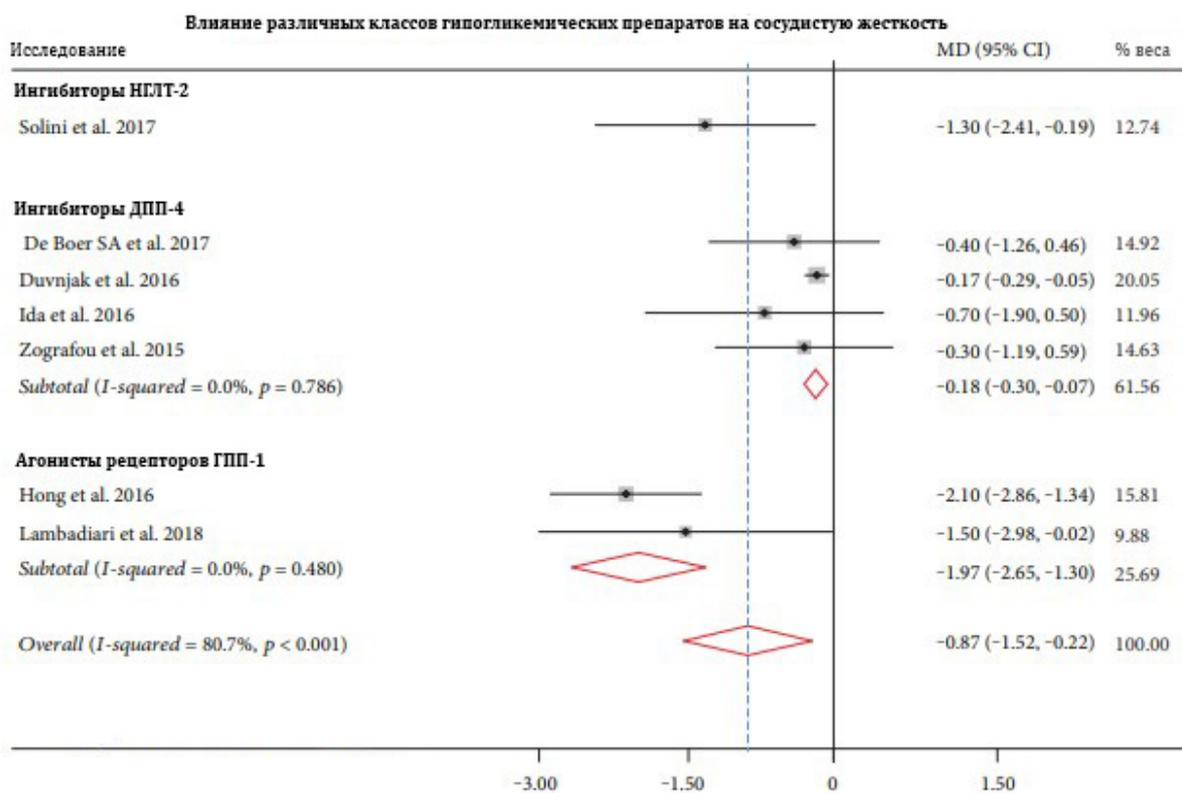


Рисунок 10 - Эффект различных классов гипогликемических препаратов на СПВкф.

Адаптировано из (Batzias K. et al., 2018).

Таким образом, новые противодиабетические препараты по-разному влияют на функцию эндотелия и артериальную ригидность, и эти данные могут объяснить различные эффекты этих препаратов на риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом 2 типа [118].

Таким образом, фармакологические стратегии для коррекции СРСС могут модулировать функциональные или структурные компоненты артериальной жесткости. Антигипертензивные агенты в первую очередь нацелены на функциональный (вазоконстрикторный) компонент артериальной жесткости посредством прямой модуляции АД, однако иАПФ/БРА могут быть особенно эффективными в снижении жесткости артерий и действительно более эффективны в долгосрочной перспективе, чем другие антигипертензивные средства, поскольку они также оказывают антифиброзное действие [222]. Статины также модулируют тонус гладких мышц за счет повышения биодоступности NO [161] и снижения активности симпатической нервной системы [257], выраженности окислительного стресса [160]. Метформин

способствует активации эндотелиальной NO-синтазы путем активации АМПК в эндотелии [27] и дополнительно ингибирует передачу сигналов ядерного фактора κВ и уменьшает воспаление. Метформин может также изменять жесткость артерий и снижать АД, способствуя потере веса. Механизмы воздействия новых гипогликемических препаратов на процессы сосудистого старения пока остаются малоизученными.

Дополнительными агентами, модулирующими функциональную регуляцию жесткости артерий, являются рапамицин, который активирует артериальную АМФК и снижает окислительный стресс [92], и ресвератрол, который повышает активность эндотелиальной NO-синтазы, уменьшает образование супероксида под действием NAD (P) H-оксидаз и уменьшает ядерный фактор κВ-опосредованное воспаление и окислительный стресс [246]. Необходимы дальнейшие исследования в отношении основных механизмов, с помощью которых предшественник NAD + может снижать АД и жесткость аорты, вероятно, как вариант, может быть задействована активация сиртуина-1 [295]. Противовоспалительная цитокиновая терапия, предположительно, снижает жесткость артерий благодаря противовоспалительным эффектам, как показало исследование CANTOS и мета-анализы использования других антицитокиновых препаратов [200, 276]. Активация PPAR-γ также снижает циркулирующие маркеры воспаления [36]. Фармакологические агенты могут также воздействовать на структурные компоненты жесткости артерий, в частности антифиброзные агенты [307].

Таким образом, пути фармакологической коррекции СРСС требуют дальнейшего изучения и уточнения.

1.6.2 Коррекция конкретных метаболических альтераций (препараты для заместительной гормональной терапии, мелатонин)

Роль половых гормонов и заместительной гормональной терапии в замедлении процессов раннего сосудистого старения

В течение всей жизни половые гормоны влияют на паттерны ремоделирования сердца и сосудов, которые значительно различаются в зависимости от гендерной принадлежности. Суммация различий представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Особенности старения сердца и сосудов у мужчин и женщин. Адаптировано из [Merz A.A., Cheng S., 2016)

Мужчины	Женщины	Причина различий
Структура сердца и ЛЖ		
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Большие абсолютные значения массы ЛЖ, толщины стенок и размеров полости во всех возрастах 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Более ускоренное увеличение толщины стенки ЛЖ, особенно в условиях таких ФР, как АГ и СД 2 типа ▶ Более выраженное с возрастом концентрическое ремоделирование 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Увеличение пульсовой нагрузки у пожилых женщин ▶ Различная экспрессия генов компонентов внеклеточного матрикса в состояниях перегрузки давлением ▶ Снижение эстрогенов в постменопаузе (рецепторы эстрогенов в миокарде)
Функция сердца и ЛЖ		
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Более раннее начало нарушения систолической функции ▶ Относительно меньшее снижение диастолической функции 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Более выраженное с возрастом снижение ФВ, систолической нагрузки и укорочения ЛЖ ▶ Более раннее начало нарушения систолической функции ▶ Относительно большее снижение диастолической функции 	<p>Более выраженное с возрастом концентрическое ремоделирование может сопровождаться более выраженной диастолической дисфункцией у женщин</p>
Структура артерий		
<ul style="list-style-type: none"> ▶ ТИМ, кальцификация коронарных артерий, и наличие бляшек чаще встречаются у мужчин, чем у женщин в молодом и среднем возрасте 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ТИМ, кальцификация коронарных артерий, и наличие бляшек увеличиваются в более позднем возрасте у женщин 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Увеличение ТИМ более последовательно связано с традиционными ФР у мужчин ▶ Выявление кальцификации коронарных артерий у женщин улучшает прогнозирование риска ССЗ

		у женщин с низким риском и пожилых женщин, но не у мужчин старшего возраста ▶ Мужчины чаще имеют атеросклеротические бляшки с более высоким риском
Функция артерий		
▶ Большая эндотелиальная дисфункция и артериальная ригидность в возрасте до 60 лет	▶ Эндотелиальная дисфункция и артериальная жесткость увеличиваются в постменопаузе	▶ Связь состояния ЛЖ и сосудов более выражена у женщин; может также способствовать их более высокой заболеваемости СН с сохранённой ФВ

Субклинические изменения в структуре и функциях сердца и сосудов, обусловленные половыми гормонами, взаимодействуют с традиционными механизмами патофизиологических заболеваний и влияют на повышение вероятности развития заболевания. Возрастные показатели смертности, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, собранные в США с 1999 по 2013 годы показывают (Рисунок 11), что у мужчин смертность от ССЗ снижается после середины жизни, в то время как у женщин она неуклонно увеличивается в течение всей жизни (В). Распространенность артериальной гипертензии выше у мужчин до 45 лет, одинакова у мужчин в возрасте от 45 до 64 лет и выше и у женщин старше 65 лет (С). Возрастные показатели смертности от ишемической болезни сердца (D) и сердечной недостаточности (E) также подтверждают эти данные.

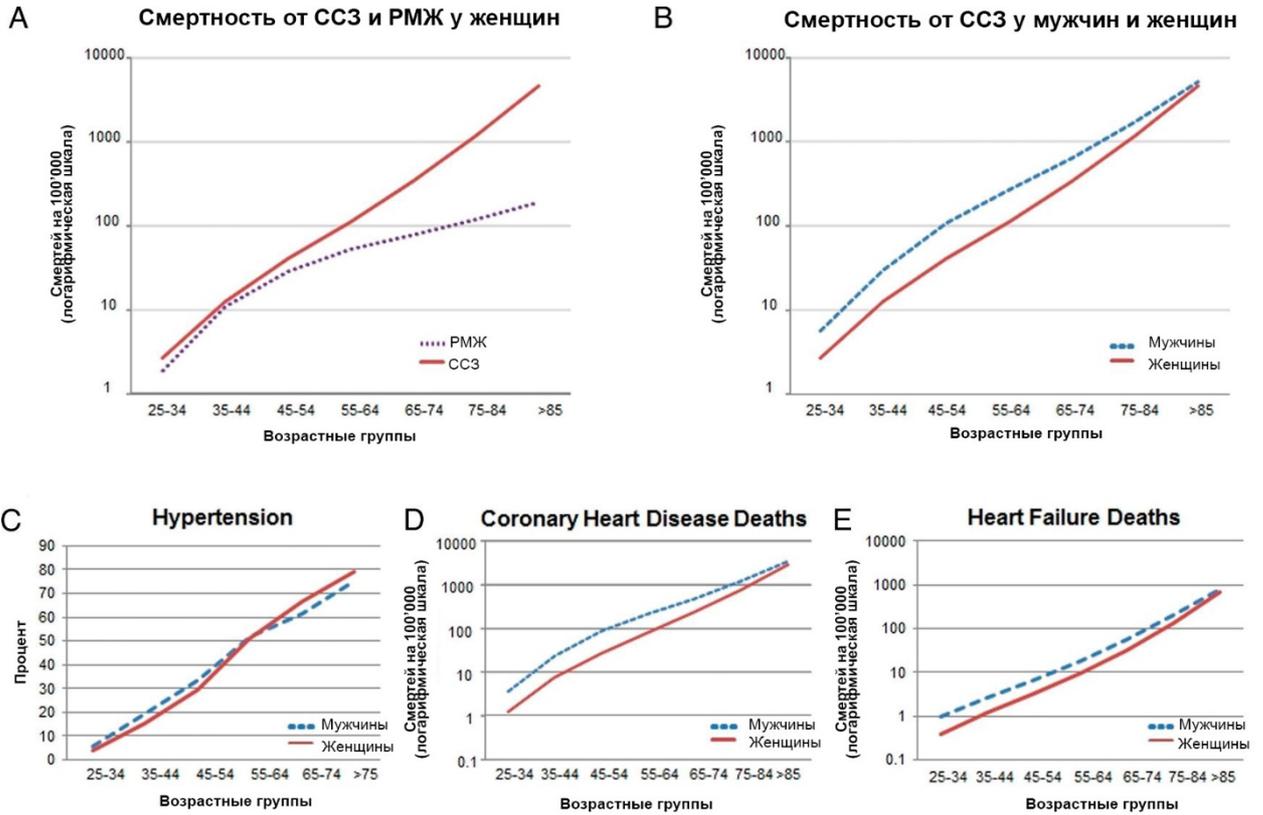


Рисунок 11 - Гендерные различия в частоте сердечно-сосудистых исходов (Health, United States, 2015).

Паттерны сосудистого старения также различаются между полами на протяжении всей жизни, и эти различия имеют значение для риска ССЗ (Таблица 3, Рисунок 12).

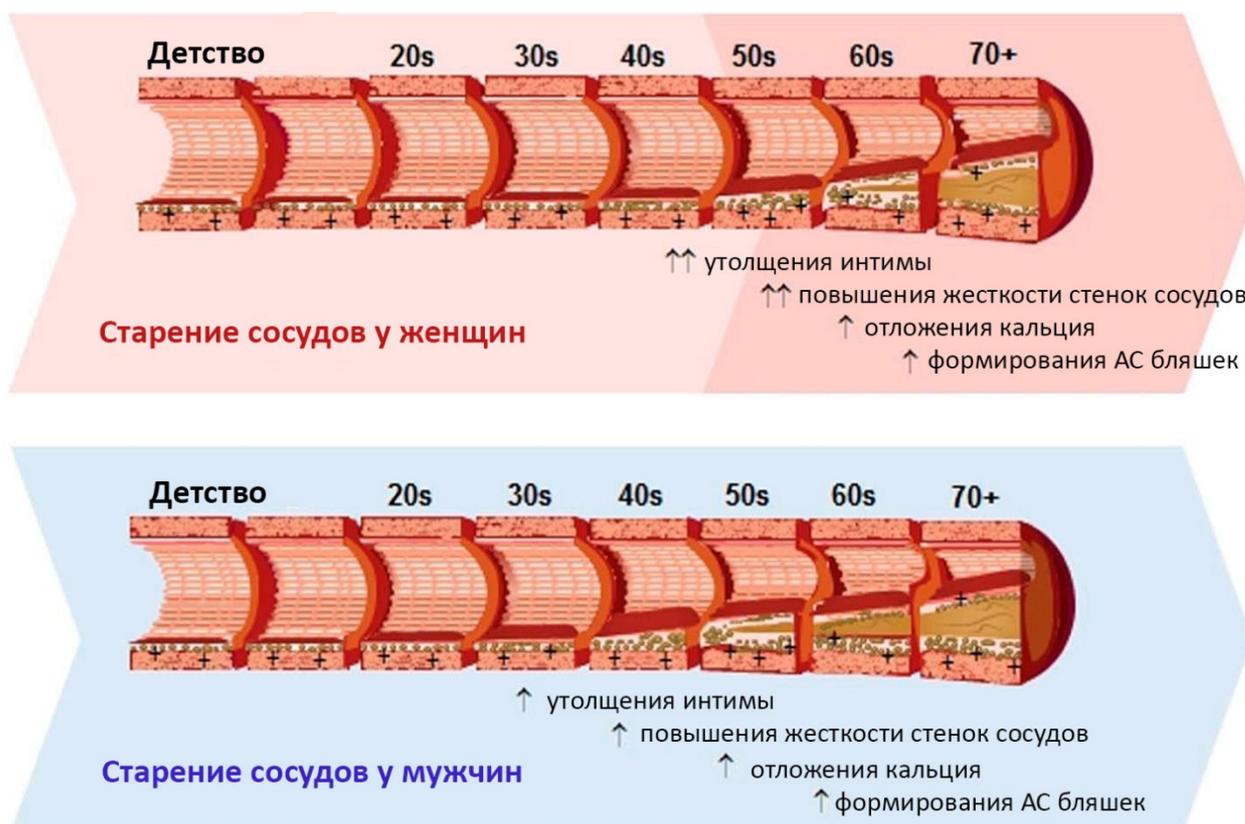


Рисунок 12 - Особенности старения сосудов у мужчин и женщин. Адаптировано из (Merz A.A., Cheng S., 2016). Символы «+» обозначают присутствие рецепторов эстрогена в артериальной сосудистой сети (включая эндотелий, клетки гладких мышц и внеклеточный матрикс).

Возрастные изменения сосудистой функции, как правило, включают увеличение эндотелиальной дисфункции и артериальной жесткости, сопровождающееся повышением САД и пульсового давления [173]. Мужчины имеют более выраженную эндотелиальную дисфункцию и артериальную жесткость, чем женщины, вплоть до шестого десятилетия, когда возрастная артериальная дисфункция начинает прогрессировать у женщин. У женщин снижение эндотелиальной функции замедляется до наступления менопаузы, после чего скорость снижения ускоряется до уровня, который наблюдается у мужчин. В то время как женщины в пременопаузе имеют более низкий вегетативный тонус и барорецепторный ответ, а также лучшую общую сосудистую функцию, чем мужчины аналогичного возраста [204], у женщин в постменопаузе артерии более жесткие, чем у мужчин, даже с учётом размеров тела и диаметра аорты [70]. Эти сосудистые различия клинически отражаются на распространенности АГ в течение всей жизни: до 45 лет АГ встречается у мужчин чаще, чем у женщин;

между 45 и 64 годами показатели АГ одинаковы для мужчин и женщин; а в возрасте 65 лет и старше АГ встречается у женщин чаще, чем у мужчин [203].

Половые различия в паттернах старения сосудов, по-видимому, лежат в основе различий в частоте выявления типичных и атипичных атеросклеротических заболеваний (Рисунок 13). Так, симптомы классической ИБС относительно постоянны на протяжении всей жизни у мужчин, но варьируются в зависимости от возраста у женщин, у которых распространенность типичной ИБС до менопаузы низкая, а затем резко возрастает после 50 лет, затрагивая от 14% женщин в возрасте до 45 лет и до 79% женщин в возрасте 75 лет и старше [167].



Рисунок 13 - Особенности старения сердца и сосудов у мужчин и женщин.

Адаптировано из (Merz A.A., Cheng S., 2016).

Степень, в которой заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе способна замедлить сосудистое старение, остается предметом постоянных дискуссий. Вопрос является методологически сложным для изучения, однако следует признать, что уровни ФР у женщин действительно могут изменяться во время менопаузы, а в некоторых случаях резко [255], что, вероятно,

связано с сочетанием хронологического старения и менопаузального перехода. Таким образом, независимо от конечной причины, женщины должны быть осведомлены о том, что их ССР может возрасти во время менопаузы, и им следует проконсультироваться относительно необходимости изменения ФР и образа жизни.

Что касается возможной роли ЗГТ, то инициатива «Здоровье женщин» (WHI) продемонстрировала, что заболеваемость раком молочной железы и связанная с ней смертность были ниже у женщин в постменопаузе, которые принимали только эстроген, по сравнению с плацебо [304], независимо от того, когда была начата гормональная терапия. В отличие от этого, крупные испытания гормональной терапии в период менопаузы, включая WHI, не продемонстрировали очевидного снижения ни субклинических ССЗ, ни СС катастроф [60, 233, 304], хотя есть некоторые свидетельства того, что гормональная терапия, начатая в более раннем возрасте по сравнению с более поздним возрастом, может дать более выраженные протективные эффекты и быть более безопасной [225]. Фактически, достаточное количество данных подтверждает гипотезу о том, что кардиопротективные эффекты гормональной терапии зависят от времени и более полезны, чем вредны, если они начаты в перименопаузальном или раннем постменопаузальном периоде, а не позднее. Соответственно, экспериментальные и физиологические данные также свидетельствуют о различном влиянии эстрогена на сосудистую реактивность в зависимости от того, когда начинается терапия в зависимости от возраста и менопаузального статуса.

Относительно влияния ЗГТ на сосудистое старение у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом (ВАД) также имеются неоднозначные данные. Исследование TRAVERSE, первое РКИ терапии тестостероном с достаточной статистической мощностью для оценки сердечно-сосудистых событий, началось в 2018 году, и его результаты будут доступны только в 2028 году.

На настоящий момент мета-анализы РКИ заместительной терапии тестостероном сообщают о противоречивых результатах, возможно, из-за

недостаточной мощности проведенных исследований или слишком короткой продолжительности для оценки сердечно-сосудистых событий (Рисунок 14).

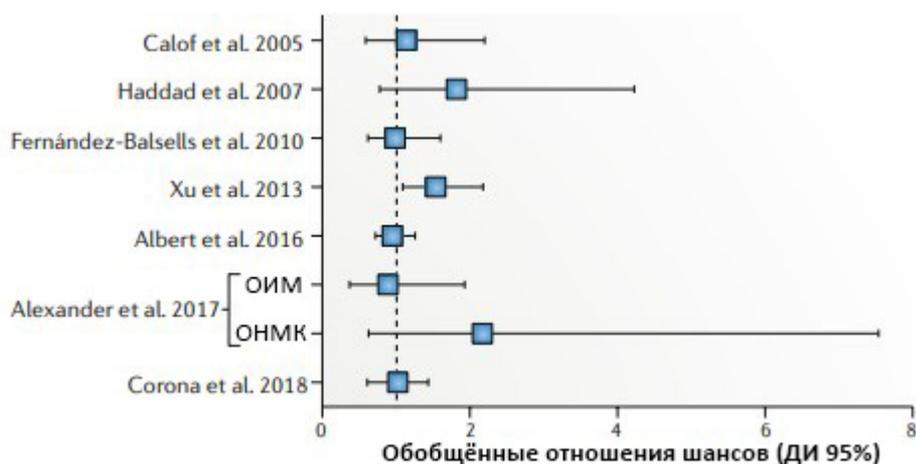


Рисунок 14 - Влияние лечения тестостероном на комбинированную СС точку безопасности. Суммация имеющихся мета-анализов. Адаптировано из (Gagliano-Jucá T., Basaria S., 2019).

Однако хорошо известно, что наличие ВАД увеличивает риск ССЗ и риск развития СД 2 типа и МС.

Неоднократно была показана тесная взаимосвязь уровня тестостерона и показателей эндотелиальной функции (ПЗВД сонной артерии), а также показателями сосудистой жесткости (СПВкф, ТИМ) [126, 254, 265], а коррекция ВАД ЗГТ препаратами тестостерона значительно улучшала показатели эндотелиальной функции и сосудистой жесткости [107, 126].

Проведенные исследования показали, что тестостерон модулирует тонус сосудов, увеличивает эритропоз (который может вызывать эритроцитоз у некоторых мужчин) и влияет на агрегацию тромбоцитов, электрофизиологию и сократительную активность кардиомиоцитов. Кроме того, в исследованиях, оценивающих влияние сывороточного уровня эндогенного тестостерона и тестостерона на прогрессирование атеросклероза и воспаление, а также на метаболические параметры, такие как чувствительность к инсулину и гомеостаз липидов, сообщалось о противоречивых результатах. Эти метаболические

эффекты, вероятно, включают в себя сложные взаимодействия печени, скелетных мышц и жировой ткани.

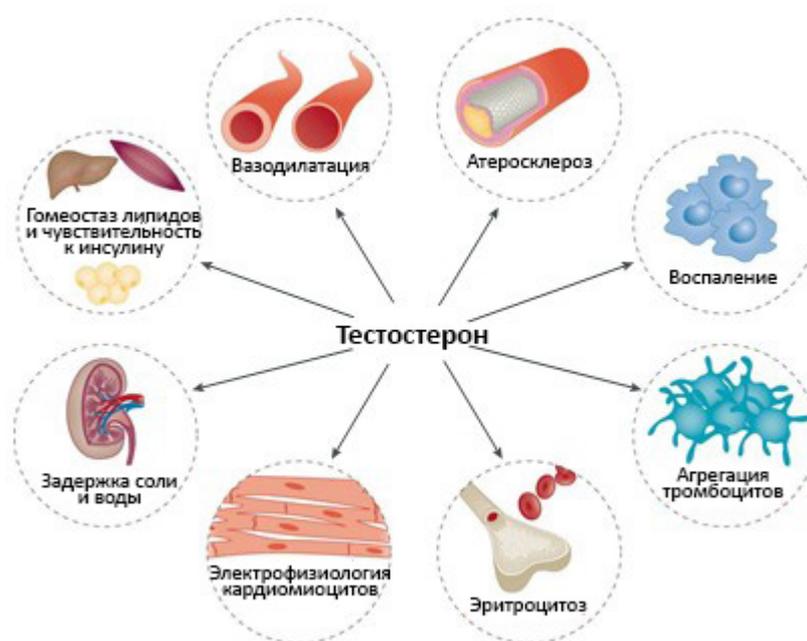


Рисунок 15 - Эффекты ЗГТ тестостероном на ССЗ. Адаптировано из (Gagliano-Jucá T., Basaria S., 2019).

Многие мужчины с заболеваниями сердца также имеют жалобы на наличие эректильной дисфункции (ЭД), проблемы, которая часто усугубляется лекарствами, используемыми для лечения ССЗ. Большое количество исследований и мета-анализов предоставили доказательства связи между ВАД и увеличением ССЗ и общей смертности [172]. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ВАД имеют худший прогноз количества госпитализаций и смерти [240], а назначение ЗГТ при ВАД оказывает благотворное влияние на улучшение физической работоспособности, уменьшение ишемии миокарда и ИБС у пациентов с ХСН. Снижение ИМТ и окружности талии, а также улучшение гликемического контроля и липидного профиля наблюдаются у мужчин с ВАД, получающих терапию тестостероном [268].

Популяционные исследования предполагают, что низкие уровни эндогенного тестостерона в сыворотке крови являются ФР СС событий, хотя эти исследования не могут установить причинность или исключить обратную связь, и некоторые из этих ассоциаций могут быть результатом остаточного смещения.

Существует более 100 исследований, показывающих пользу от назначения ЗГТ при ВАД в плане снижения выраженности ССЗ или уменьшения ФР [138]. Однако, имеется и несколько спорных ретроспективных и эпидемиологических исследований, которые предполагают увеличение смертности у пациентов на фоне ЗГТ терапии, что привело к сомнениям насчет целесообразности такой терапии. Так, в ретроспективном исследовании, включившем данные 8 709 мужчин, которые прошли коронарографию и имели низкие концентрации тестостерона в сыворотке (<300 нг / дл), скорректированный анализ показал, что у 1223 мужчин, получавших ЗГТ тестостероном, риск развития совокупности сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от всех причин) был выше по сравнению с мужчинами, которые не получали заместительную терапию тестостероном [46]. Тем не менее, не было внесено никаких поправок на базовые уровни тестостерона в сыворотке, которые были ниже у мужчин, получавших терапию тестостероном (175 нг / дл), чем у мужчин, которые не получали тестостерон (205 нг / дл). Учитывая эти ограничения, а также тот факт, что в это исследование были включены только мужчины, которые были направлены на коронарную ангиографию, результаты анализа могут быть неприменимы к общей популяции.

Последующее ретроспективное исследование оценило большую группу из 55 593 мужчин, которые получали внутримышечную терапию тестостероном. Было показано, что риск нефатального инфаркта миокарда через 90 дней после назначения тестостерона был на 36% выше, чем в предыдущем году, и увеличивался с возрастом (на 119 % выше у мужчин в возрасте ≥ 65 лет и на 243% выше у мужчин в возрасте ≥ 75 лет) [162]. Важно, что это исследование показало, что риск нефатального ИМ был выше даже среди более молодых мужчин, у которых были распространенные сердечно-сосудистые заболевания. Интересно, что среди мужчин, которые не принимали ЗГТ, риск нефатального ИМ снизился в течение 91–180-дневного интервала после назначения ЗГТ, что указывает на то, что повышение риска было острым и, вероятно, из-за введения тестостерона. В другом крупном исследовании «случай-контроль» повышенный риск возникновения ИМ был связан с первым назначением тестостерона за последние

90 дней (ОР 1,41, 95% ДИ 1,06–1,87), тогда как получаемая в настоящее время и в прошлом терапия тестостероном не была связана с повышенным риском развития ИМ [267]. Важным ограничением этого исследования было то, что контрольные лица не были отобраны на основании низкого уровня тестостерона в сыворотке. Напротив, в другом исследовании, в котором оценивались 6 355 пациентов в возрасте ≥ 66 лет, которым была проведена хотя бы одна инъекция тестостерона, в сочетании с 19 065 контрольными пациентами, было установлено, что лечение тестостероном не было связано с более высоким риском ИМ (ОР 0,84, 95% ДИ 0,69 –1.02) и, действительно, лечение тестостероном было полезным у мужчин с наибольшим риском ИМ (ЧСС 0,69, 95% ДИ 0,53–0,92) [248]. Аналогичные результаты были выявлены и в когорте RHYME [270].

Существует также плацебо-контролируемое подисследование TTrial, демонстрирующее увеличение не кальцифицированной коронарной артерии и уменьшение общего объема бляшек у мужчин, получавших ЗГТ [269], результаты которого, однако, не совпадают с результатами других РКИ, например, TEAAM trial [125] и потому открыты для обсуждения (Рисунок 16).

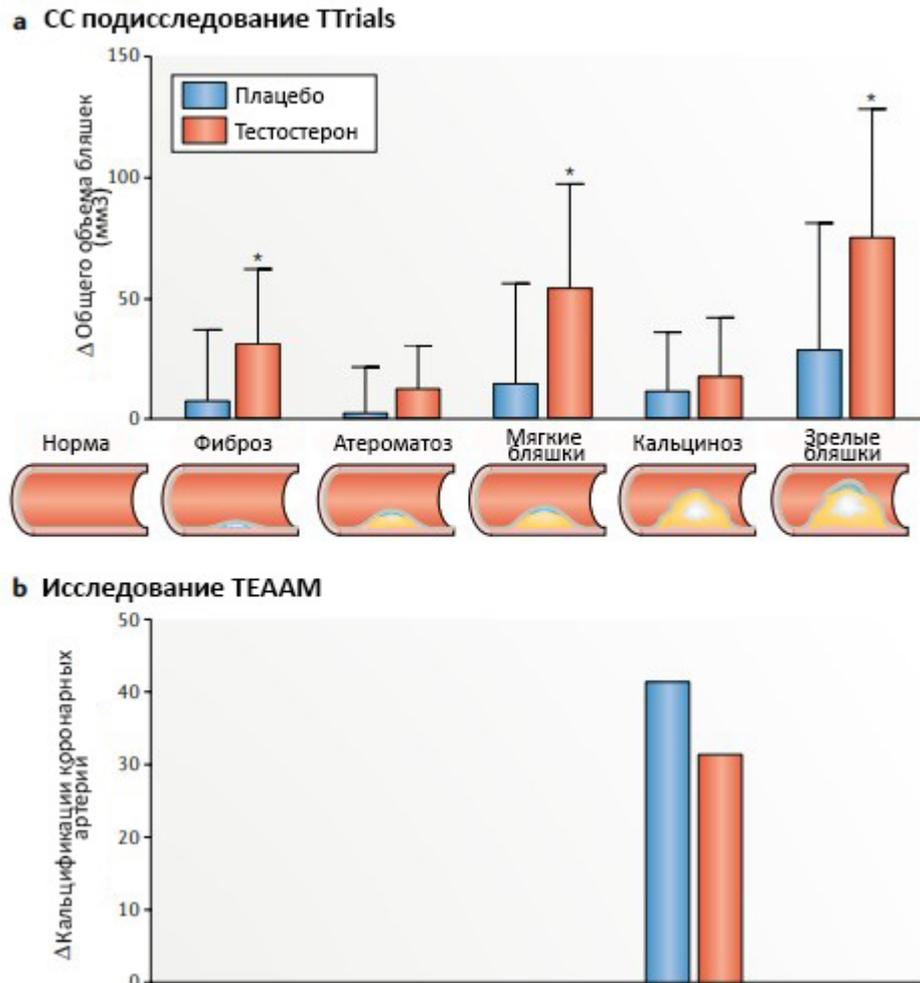


Рисунок 16 - Влияние лечения тестостероном на бляшки коронарных артерий в клинических испытаниях. Адаптировано из (Gagliano-Jucá T., Basaria S., 2019).

Мужчины с ЭД и ТД, которые не реагируют на ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), могут быть спасены путем лечения ТД. Есть данные, позволяющие предположить, что ингибиторы Т и PDE5 могут действовать синергетически, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Предполагается, что тип препарата тестостерона также оказывает влияние на сердечно-сосудистые исходы [80]. Среди 544,115 мужчин в возрасте ≥ 18 лет, начавших заместительную терапию тестостероном, те, кто получал внутримышечные инъекции, имели повышенный риск сердечно-сосудистых событий (ИМ, нестабильная стенокардия и инсульт; ОР 1,26, 95% ДИ 1,18–1,35), госпитализации (ОР 1,16, 95 % ДИ 1,13–1,19) и смерть (ОР 1,34, 95% ДИ 1,15–1,56) по сравнению с мужчинами, получающими трансдермальный гель тестостерона. В этом исследовании также не сообщалось о концентрациях

тестостерона в сыворотке при лечении (важное ограничение), хотя возможно (но не поддается проверке), что мужчины на внутримышечном тестостероне могли достичь супрафизиологических концентраций тестостерона в крови.

Исследование TRAVERSE [289] является первым рандомизированным, контролируемым исследованием, которое подходит для оценки частоты сердечно-сосудистых событий при заместительной терапии тестостероном. Начиная с 2018 года, исследователи начали набирать плановую выборку из примерно 6000 мужчин в возрасте 45–80 лет с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем общего тестостерона в сыворотке крови <300 нг / дл для приема геля тестостерона или плацебо. Запланированная продолжительность лечения составляет 5 лет, и основной конечной точкой является время до MACE (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин). Вторичные исходы включают время до появления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин или процедуры сердечной реваскуляризации). Результаты этого исследования предоставят более убедительные доказательства сердечно-сосудистой безопасности заместительной терапии тестостероном.

Таким образом, до получения результатов исследования TRAVERSE клиницисты должны индивидуализировать лечение тестостероном после информированного обсуждения со своими пациентами рисков и преимуществ заместительной терапии тестостероном.

Циркадные ритмы и мелатонин в замедлении процессов раннего сосудистого старения

В супрахиазматическом ядре головного мозга ритмические колебания часовых генов ответственны за ритмы во сне и двигательную активность. В сосудистой ткани также имеются циркадные гены, контролирующие сосудисто-специфические функции. Координация сократимости сосудов, передачи сигналов

эндотелия и клеточного обмена может быть точно рассчитана для оптимизации кровотока и перфузии тканей в соответствии с потребностями. Более того, не все кровеносные сосуды созданы одинаково. Артерии следуют другому времени, чем вены, демонстрируя циркадные колебания различных фаз, которые сохраняются в течение 12 циркадных циклов *ex vivo* [63]. Специфичные для сосудистого русла ритмы могут четко регулировать передачу сигналов в соответствии со специфическими функциями сосудистого русла. Артериальные часы могут однозначно управлять механикой, структурой / ремоделированием и передачей сигналов, которые могут влиять на прогрессирование заболевания, тогда как его дисфункция может влиять на атеросклероз и ремоделирование.

Было показано, что дисфункция циркадных часов непосредственно влияет на ремоделирование сосудов и реакцию на повреждение в артериях [294]. В артериолах циркадные часы могут контролировать вазоактивные сигналы, которые регулируют сопротивление периферических сосудов, чтобы влиять на АД [73]. В венах этот механизм может влиять на гемостаз и тромбоз. Микрососуды могут аналогичным образом регулироваться циркадными часами для регулирования перфузии тканей и ангиогенеза, как было продемонстрировано на мышцах [163], хотя до настоящего времени ни одно исследование не изучало непосредственно циркадную функцию в микрососудах.

Существующие различия в циркадных колебаниях по сосудистому дереву [250] могут быть связаны с тем, что гемодинамические силы, способны действовать как внешний сигнал, однозначно захватывающий артериальное, венозное и микрососудистое русло аналогично тому, как цикл «свет-темнота» сбрасывает центральный циркадный ритм, а прием пищи – циркадный ритм ЖКТ.

Нарушение работы циркадных генов также непосредственно влияет на увеличение скорости прогрессирования атеросклероза [98].

Давно установлена связь между артериальной ригидностью и патологическими циркадными паттернами АД [241]. Раннее старение сосудов может объяснить возможный механизм результатов. При этом раннее старение

сосудов усиливает факторы, с помощью которых изменения небольших артерий влияют на фенотип крупных артерий, и наоборот, изменения в крупных артериях влияют на фенотип малых артерий, приводя к замкнутому кругу повышенного периферического сосудистого сопротивления, увеличения жесткости крупных артерий, повышения центрального артериального давления и, в конечном итоге, повреждения органов-мишеней. Хорошо изученным является тот факт, что барорефлекторный контроль ССС, активности симпатических нервов, РААС и эндотелиальной функции сосудов способствует циркадным паттернам АД. Структурные изменения сосудов снижают чувствительность артериального барорецептора. Ослабление барорефлекторного контроля АД приводит к аномальным изменениям АД [241]. Старение сосудов приводит к увеличению уровня рецепторов ангиотензина 1, что связано с усилением симпатической активности и нарушением вегетативной функции и приводит к патологическим циркадным паттернам АД. Сосудистая эндотелиальная дисфункция является фактором аномальных циркадных паттернов АД.

Таким образом, коррекция циркадных ритмов представляется полезной в плане воздействия на процессы РСС.

Естественным корректором циркадных ритмов является их регулятор – мелатонин. Все больше данных подтверждают терапевтический потенциал мелатонина при сердечно-сосудистых патологиях [188, 263].

Хорошо изучены положительные эффекты мелатонина на сосудистую функцию (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов) благодаря его прямым и косвенным регуляторным эффектам, связанным с сильными антиоксидантными, противовоспалительными, антилипидемическими и вазомоторными свойствами (вазодилатация), которые способствуют регуляции АД (антигипертензивные эффекты) [170]. Эти эффекты также связаны с ферментативной модуляцией, улучшением функции эндотелия и снижением реактивности тромбоцитов (Рисунок 17).

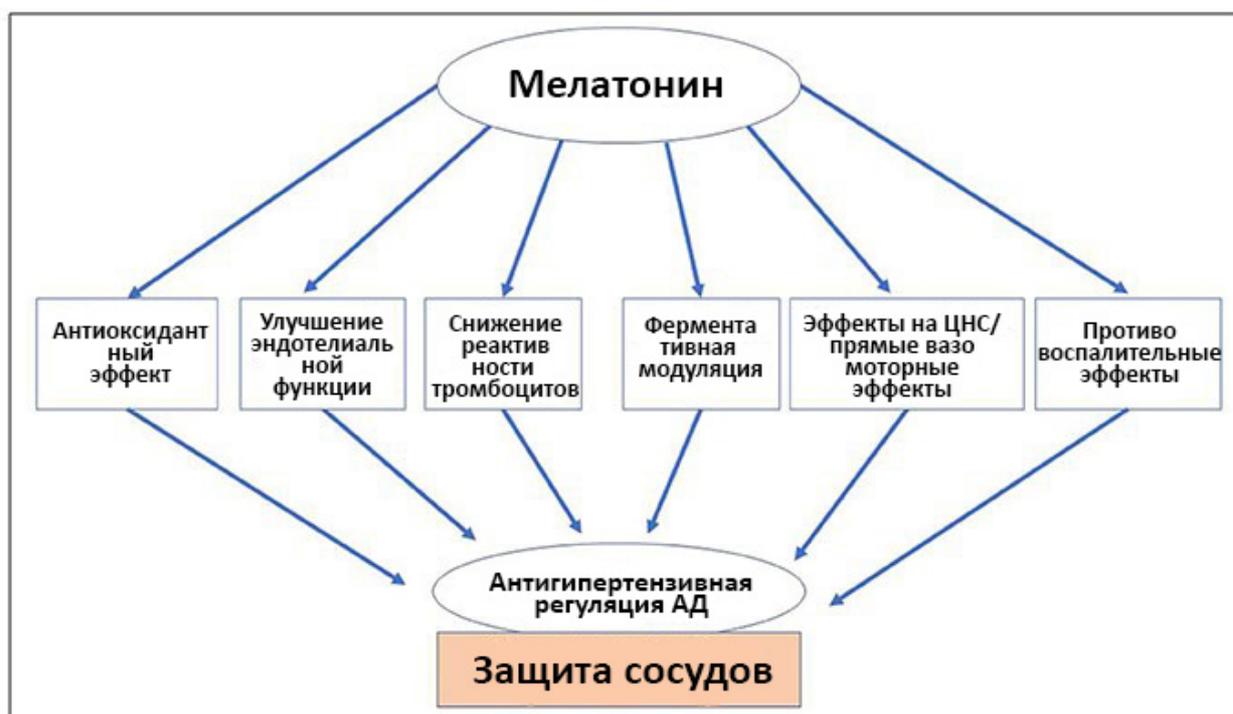


Рисунок 17 - Положительные эффекты мелатонина при АГ и сосудистых нарушениях.

Адаптировано из (Jiki Z., Lecour S., Nduhirabandi F., 2018).

Как антиоксидант и противовоспалительное средство мелатонин, по-видимому, может играть важную роль в ангиопротекции при синдроме РСС [306] за счет воздействия на МТ-рецепторы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, адренергические и пептидергические окончания периваскулярных нервов, адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры стимуляции мышечного сокращения, угнетения секреции серотонина, снижения продукции вазопрессина и норадреналина. Помимо этого, назначение мелатонина стимулирует продукцию простагландина E₂, простациклина, приводит к активации дофаминэргических и ГАМК-эргических механизмов. Мелатонин обладает рядом эндотелий-протективных качеств: он увеличивает биодоступность NO, активирует антиоксидантные защитные ферменты, является акцептором свободных радикалов, нормализует липидный обмен и профиль АД. Мелатонин оказывает атеропротективное влияние, действуя на различных этапах атерогенеза: он ингибирует образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшает жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализует свободные радикалы, уменьшает перекисное окисление липидов, модулирует клиренс холестерина и предотвращает утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий [263].

Кроме того, доказаны антиоксидантный и гиполипидемический эффекты синтетических аналогов мелатонина [188, 221, 263].

Положительный эффект приема мелатонина показан при различных сердечно-сосудистых патологиях [188, 263, 221], накоплена обширная доказательная база благотворного влияния экзогенного мелатонина на сердечно-сосудистую систему. Однако влияние назначения экзогенного мелатонина при десинхронозах на процессы сосудистого старения изучены недостаточно.

Таким образом, основываясь на результатах проведенных исследований, можно сделать заключение о том, что СРСС имеет ярко выраженный полиморбидный характер. Однако, накопленных данных недостаточно, чтобы прийти к выводу, какая терапия и в каком режиме является предпочтительной для пациентов с СРСС.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Планирование исследования

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

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

Диагноз «Метаболический синдром» ставился согласно критериям IDF, 2005г. при наличии 1 обязательного критерия (центральное ожирение ($OT \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин)) и любых 2 из 4 необязательных критериев:

1. ТГ ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), или специфическая гиполипидемическая терапия.
2. ЛПВП ≤ 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин, или специфическая гиполипидемическая терапия.
3. САД ≥ 130 мм рт.ст. или ДАД ≥ 85 мм рт.ст., или прием гипотензивной терапии.
4. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или СД 2 типа.

Исследование проводилось как открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах для изучения эффективности различных режимов ангиопротекции у пациентов с МС.

Пациент включался в исследование при соблюдении правил GCP – Good clinical practice (Качественной Клинической практики), при условии подписания информированного согласия, и соответствия критериям включения, а также при отсутствии критериев исключения.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие письменного информированного согласия на участие в программе.
2. Возраст от 35 до 80 лет.
3. Подтвержденный диагноз метаболического синдрома согласно критериям IDF, 2005г.

Критериями исключения из исследования были:

1. Возраст моложе 35 лет и старше 80 лет.
2. Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к препаратам исследования.
3. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ОИМ, стенокардия напряжения ФК 3-4, нестабильная стенокардия, ХСН II-IV по NYHA, НМК, с клинически значимыми изменениями ЭКГ, требующими терапии).
4. Симптоматическая артериальная гипертензия.
5. Заболевания, нарушающие кишечную проходимость и/или абсорбцию.
6. Любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.
7. Инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе любых сроков давности, а также другие клинически значимые неврологические заболевания.
8. Острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства).
9. Клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или на выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания).

10. Неспособность понять суть программы исследования.

В качестве показателя эффективности оценивалась динамика нижеперечисленных параметров под влиянием различных режимов терапии: выраженность МС (MSSS, Metabolic syndrome severity score), параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СПВкф, индекс аугментации, цПД, цСАД), расчетный СПВ (рСПВ), сосудистый возраст (рассчитанный по методике СВспф, СВрспв, СВмс и модифицированной шкале SCORE), ИМТ, ОТ, показатели офисного АД, липидный спектр сыворотки крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), показатели углеводного обмена (гликемия натощак, HbA1c) и инсулинорезистентности (НОМА-IR), АЛТ, АСТ, креатинин, мочевая кислота, уровень провоспалительного маркера (С-реактивный белок).

У пациентов, которым назначалась ЗГТ, контролировались также уровни соответствующих гормонов (общий тестостерон, СССГ и биоактивный тестостерон для мужчин, ФСГ и эстрадиол для женщин) и параметров безопасности (ОАК, ПСА и осмотр уролога для мужчин, ОАК, коагулограмма, УЗИ молочных желез и органов малого таза, гинекологическое обследование и маммография для женщин).

Длительность наблюдения пациента в программе составила 24 недели терапии при назначении гиполипидемических, антигипертензивных и гипогликемических препаратов и 30 недель при назначении ЗГТ.

2.1.2 Объект исследования; распределение пациентов в процессе исследования

На I этапе у 750 пациентов с диагностированным МС согласно критериям IDF 2005 г., и 100 здоровых добровольцев (группа контроля) было проведено физикальное обследование с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии), с измерением АД (аппарат OMRON 750 IT), клинический и биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного обмена (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), углеводного обмена (уровня

гликемии натощак, HOMA-IR), уровня мочевой кислоты, вЧСРБ, исследование параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (измерение скорости пульсовой волны с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерение индекса аугментации в аорте методом аппланационной тонометрии, измерение толщины комплекса интима-медиа (Aloka ProSound a7), цСАД, цПД), оценку выраженности МС (MSSS, Metabolic syndrome severity score), сбор анамнеза.

Была проведена оценка особенностей клинического течения МС у обследуемой группы пациентов, распространённость и степень выраженности сосудистого старения среди пациентов с МС, расчет показателей СВ по 8 методикам – SCORE, Framingham с учетом значений ИМТ и липидов, QRISK-3-2018, а также с использованием инструментальных методов –СПВкф, ИА, ТИМ и рСПВ), и взаимосвязь с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СПВкф, индекс аугментации и центральное пульсовое давление), степенью тяжести МС (MSSS z-score), уровнем мочевой кислоты и степенью выраженности неинфекционного воспаления (вЧСРБ).

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

Первая группа пациентов с МС и СРСС подвергалась мероприятиям по коррекции компонентов МС путем изменения образа жизни (мероприятия по модификации образа жизни описаны ниже). Данная группа являлась группой сравнения.

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

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

В группе 2.2. пациентам с МС, СРСС и СД 2 типа на стабильной монотерапии метформином не менее 6 месяцев, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен эмпаглифлозин (Джардинс®, Берингер Ингельхайм Фарма) 25 мг/сут или ситаглиптин (Янувия®, Мерк Шарп и Доум) 100 мг/сут.

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

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

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

В группе 3.1. пациентам мужского пола в возрасте от 35 до 50 лет с МС, СРСС и признаками наличия андрогенного дефицита (оценка по шкале AMS \geq 26 баллов), при выявлении у них в результате обследования уровня общего тестостерона <12 нмоль/л рекомендовались стандартные мероприятия по изменению образа жизни или изменение образа жизни в сочетании с назначением

тестостерона ундеканоата 1000 мг в 4 мл масляного раствора в начале исследования, через 6 и 18 недель (Небидо®, Bayer Pharma AG).

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

В группе 3.3. пациентам с МС, СРСС и наличием жалоб на качество сна, после заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна при результате менее 19 рекомендовались стандартные мероприятия по изменению образа жизни и гигиене сна или мероприятия по модификации образа жизни, гигиене сна и прием препарата мелатонина (Циркадин®, SwissCo Services, AG) в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

Распределение пациентов в исследовании отображено на рисунке 18.

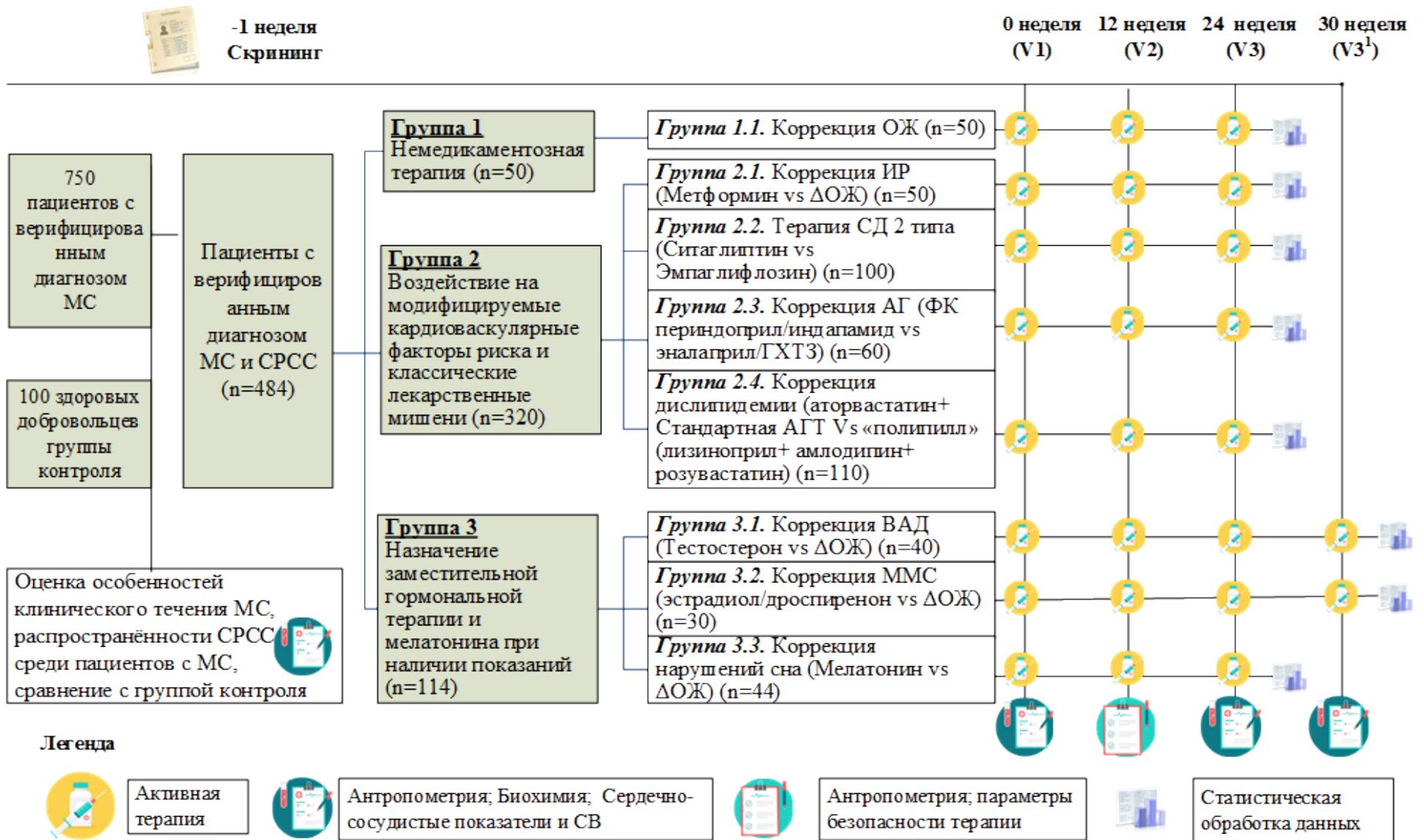


Рисунок 18 - Распределение пациентов в исследовании.

Сопутствующая терапия не подвергалась изменению за исключением случаев, потребовавших отмены или уменьшения дозы гипотензивных препаратов.

Все пациенты получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения, рекомендации по ведению пищевого дневника и увеличению физической активности (рекомендовалась как минимум активная ходьба быстрым шагом 30-40 минут в день до состояния усталости, рекомендованный уровень физической активности – минимум 150 мин в неделю). Всем пациентам рекомендовалось соблюдение сбалансированной рациональной гипокалорийной диеты, учитывающей нормативное потребление калорий.

Рекомендуемая норма потребления калорий определялась по формуле ВОЗ (1985), учитывающей суточный расход энергии (скорость основного обмена, вес, пол, возраст пациента) и уровень физической активности (ФА), которая ранжируется с помощью коэффициента: низкому уровню ФА соответствует значение коэффициента, равное 1,1; умеренному уровню ФА - 1,3; высокому уровню ФА - 1,5.

Женщины

18 - 30 лет $(0,0621 \times \text{вес в кг} + 2,0357) \times 240$ (ккал)

31 - 60 лет $(0,0342 \times \text{вес в кг} + 3,5377) \times 240$ (ккал)

> 60 лет $(0,0377 \times \text{вес в кг} + 2,7545) \times 240$ (ккал)

1,0 - низкая физ.
активность

Мужчины

18-30 лет $(0,0630 \times \text{вес в кг} + 2,8957) \times 240$ (ккал)

31-60 лет $(0,0484 \times \text{вес в кг} + 3,6534) \times 240$ (ккал)

>60 лет $(0,0491 \times \text{вес в кг} + 2,4587) \times 240$ (ккал)

X 1,3 - умеренная физ.
активность

1,5 - высокая физ.
активность

Для снижения веса пациентам рекомендовалось достигнуть дефицита калорий в размере 500-750 ккал/сут или около 30% от общей калорийности, рассчитанной для пациента. Суточная калорийность пищи для женщин была не менее 1200 ккал, а для мужчин не менее 1500 ккал.

Рекомендованная диета была сбалансирована по основным

макронутриентам – содержание жиров 25-30%, белков 10-15% и углеводов 55-60%.

Так же были даны рекомендации по кратности питания, ограничению потребления легкоусвояемых углеводов и увеличению потребления фруктов, овощей и злаков:

✓ Ограничение потребления пищи с высокой энергетической плотностью (включая пищу, содержащую животные жиры, другие продукты с высоким содержанием жиров, кондитерские изделия, сладкие напитки и т.д.) и выбор пищи с низкой энергетической плотностью (например, крупы, фрукты, овощи).

✓ Насыщенные жирные кислоты не более 10% от общего потребления энергии, остальная часть жиров должна потребляться в виде полиненасыщенных жирных кислот.

✓ Потребление клетчатки (из цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей) должно составлять около 30-45 г в сутки.

✓ Употреблять по 2-3 порции (около 200г) фруктов и овощей в сутки.

✓ Прекращение употребления пищи быстрого приготовления и продукции сетей быстрого питания (не более 1% от общего потребления энергии)

✓ Ограничение употребления алкоголя (в пересчете на чистый спирт менее 20 г / сут для мужчин и 10 г / сут для женщин)

✓ Ограничение употребления соли <5 г в день.

Пациенты были обучены методике подсчета калорийности пищи и содержанию жира в пищевом рационе. Соблюдение диеты контролировалось по пищевым дневникам на протяжении всего исследования.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (2008г), с трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011г. “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным Этическим комитетом. Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование

Проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни (в т. ч. перенесенные и сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства, наследственный анамнез, аллергоанамнез), особенностей сопутствующей лекарственной терапии.

Физикальное обследование включало общий осмотр с измерением роста, веса, ОТ, АД, определением индекса массы тела по формуле $ИМТ = \text{масса тела в кг} / (\text{рост в м})^2$, оценку кожных покровов, характера оволосения, в том числе и лобкового, мышечной системы, состояния грудных желез, а также оценку состояния и степени развития наружных половых органов.

При сборе анамнеза и проведении физикального обследования исключались вторичные формы абдоминального ожирения (гипотиреоз, синдром и болезнь Иценко-Кушинга и другие). При подозрении на наличие этих заболеваний пациентов направляли к эндокринологу для обследования, и при исключении данной патологии больные включались в исследование.

Вес измерялся в утреннее время натощак. Окружность талии и бедер измерялась в положении стоя, мерную ленту при измерении ОТ располагали горизонтально посередине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер.

Измерение АД проводили 3-хкратно, с интервалом 3 минуты (аппарат OMRON 750 IT), в положении сидя, после 10-15 минут отдыха.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

2.2.2.1 Клинический анализ крови (гемоцитограмма)

Забор крови проводился из локтевой вены утром натощак на фоне

свободного питьевого режима в пробирки типа «вакутейнер». Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе HmX (Beckmann Coulter) методом проточной цитометрии.

2.2.2.2 Биохимический анализ крови

Для проведения биохимического анализа крови использовалась венозная кровь, которая забиралась у пациентов утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи) из кубитальной вены. Пациент обязательно соблюдал правила подготовки к забору крови. Производился забор 5.0 мл крови из кубитальной вены в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4°C на скорости 3000 оборотов в мин в течение 15 минут, после чего проводился биохимический анализ: определение уровня ОХ, ТГ, ЛПВП, ГПН, МК на биохимическом анализаторе Hitachi 912, с использованием стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария).

ЛПНП рассчитывались по формуле Фридвалда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): $ХС\ ЛПНП = ОХ - \{ХС\ ЛПВП + (ТГ/2,2)\}$ в ммоль/л. При более высокой концентрации ТГ ХС ЛПНП определяли методом препаративного ультрацентрифугирования. В наше исследование пациенты с уровнем ТГ более 4,5 ммоль/л не включались.

Базальный уровень инсулина определяли РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия). Оценка резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса НОМА-IR по формуле (Matthews, 1985):

НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5.

Значение индекса, превышавшее 2,5, рассматривалось, как наличие инсулинорезистентности [227].

С целью оценки безопасности терапии контрольные биохимические анализы включали определение АлАТ, АсАТ и креатинина. Контрольные анализы проводились исходно и на каждом визите в процессе терапии. Критерием для

отмены терапии считалось повышение трансаминаз выше 3 верхних пределов нормы и креатинина выше 150 мкмоль/мл

Высококчувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) определяли с использованием нефелометрического иммуноферментного анализа (Dade Behring hs-CRP; BNII Nephelometer System, Marburg, Del). Все образцы анализировали с использованием замороженной с момента сбора и обработки сыворотки при -70°C.

На основании уровня СРБ пациентов стратифицировали на 3 категории: низкий риск (СРБ <1.0 мг/л), умеренный риск (СРБ 1.0 - 3.0 мг/л), средний риск (СРБ >3.0 мг/л) согласно рекомендациям АНА/CDC [32, 85].

У пациентов, которым проводилась ЗГТ, определяли также уровень половых гормонов. Забор крови проводился из локтевой вены утром после ночного голодания на фоне свободного питьевого режима в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4°C на скорости 3000 оборотов в мин в течение 15 минут, после чего проводился анализ.

Уровни общего тестостерона и СССГ исследовались на автоматическом анализаторе “IMMULITE 1000, США” стандартным иммунохемилюминесцентным способом. Поскольку секреция тестостерона является пульсирующей, для исключения ложных показаний забор крови производился трижды с интервалом 20 мин, в каждом образце определяли уровень общего Т, в качестве истинного рассматривался самый низкий показатель из трех. Уровень и % свободного и биодоступного тестостерона определялся расчетным методом по адаптированной формуле Вермюлена, доступной в виде онлайн-калькулятора: <http://issam.ch/freetesto.htm>. Уровень альбумина принимался равным 4,3 г/дл. За норму были приняты следующие показатели: общий тестостерон – 12–33 нмоль/л, СССГ – 13–71 нмоль/л, свободный тестостерон – 5,5–42 пкг/мл.

Методом определения уровня содержания ФСГ и эстрадиола являлся хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах на автоматическом анализаторе “IMMULITE 1000, США”.

Также гормональное обследование включало определение пролактина, ЛГ,

ТТГ, которое проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i2000 фирмы Abbott, Германия.

При исследовании коагулограммы у пациенток, получавших ЗГТ, определялись уровни фибриногена, протромбина, МНО, протромбинового времени (ПВ), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), протромбинового индекса (ПИ), тромбинового времени, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы).

2.2.3 Инструментальные методы обследования

Производилась оценка состояния сосудистой стенки (измерение скорости пульсовой волны с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерение давления аугментации и индекса аугментации в аорте методом аппланационной тонометрии), оценка толщины комплекса интима-медиа сонной артерии на аппарате Aloka ProSound a7.

Жесткость артерий эластического типа измерялась посредством неинвазивного метода измерения СПВ с помощью компьютеризированного автоматического прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Принцип работы основан на последовательной регистрации пульсовых волн высокоточным аппланационным тонометром, который накладывают на проксимальную (сонную) артерию и, с коротким промежутком времени, на дистальную (бедренную) артерию с одновременной регистрацией ЭКГ.

Все исследования проводились справа от пациента, лежащего на спине, после 5-10 минутного отдыха. Перед началом исследования фиксировались возраст, пол и изменялись АД, ЧСС в положении лежа 3-хкратно, вес, рост, ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), пульсовое давление. У всех пациентов точки для постановки датчика были одинаковыми. Расстояние между точками для постановки датчика определялось мерной лентой в конце исследования по расстоянию между точками по следам датчика. При определении величины D для расчета СПВ на каротидно-фemorальном участке, расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычитается из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией. Датчик устанавливается на основании шеи справа при

небольшом разогнутом состоянии головы для регистрации пульсовых волн на правой общей сонной артерии, вторая точка постановки датчика – область паховой складки у места проекции правой бедренной артерии. Устанавливались 3 ЭКГ электрода на грудную клетку для контроля и записи II стандартного отведения.

СПВкф вычисляли с использованием времени прохождения пульсовой волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ, в метрах в секунду. Для этого определяли время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Скорость вычислялась по формуле: $Скорость = D/T$, где D – расстояние между двумя точками, где регистрируется пульс, а T – время, необходимое для прохождения пульсовой волной данного расстояния. Учитывая, что с дыханием изменяется внутригрудное давление, а, следовательно, и напряжение стенки артерий, артериальное кровяное давление и СПВ, анализировались около 10 достоверных последовательных пульсовых волн в течение всего дыхательного цикла.

Индекс аугментации рассчитывался с помощью SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), в котором для расчета используется пульсовая волна, снимаемая при помощи аппланационного тонометра на лучевой артерии, что обеспечивает большее удобство и лучшее качество измерения. Расчет индекса аугментации обеспечивается за счет валидированной генерализованной функции преобразования.

Дуплексное сканирование сонных артерий с определением ТИМ проводилось на аппарате Aloka ProSound a7 (USA) с помощью линейного датчика UST-5524 с частотой 7 МГц (направление плоскости сканирования было строго перпендикулярно продольной оси сосуда и сосудистой стенки). Проводилось сканирование через максимальный диаметр сосуда, в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). В режиме «on-line» оценивался ход сонных артерий, состояние просвета, количественные и качественные показатели кровотока по данным доплерографии; наличие, количество, локализация и структурные характеристики атеросклеротических

бляшек в ОСА, ее бифуркации. В продольном сечении измерялся комплекс интима-медиа на уровне бифуркации ОСА. ТИМ оценивалась на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, и рассчитывалась как расстояние между двумя линиями интерфейса: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии. При наличии бляшки в зоне измерений анализ ТИМ выполнялся на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки. В нашей работе за норму при оценке ТИМ принимали значение до 1,0 мм, 1,0–1,4 мм – утолщение, более 1,4 мм расценивали как формирование атеросклеротической бляшки.

Всем пациенткам, которым проводили назначение ЗГТ, проводилось гинекологическое исследование (осмотр наружных половых органов, исследование влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануальное влагалищное исследование с оценкой величины матки, ее консистенции, формы, состояния придатков, наличия спаечного процесса в малом тазу), исследование цервикальных мазков, маммографическое исследование в двух проекциях - боковой и прямой (краниокаудальной – прямая – СС, медиолатеральной – косая – MLO), по показаниям проводились снимки в косых проекциях и прицельные снимки на рентгеновской маммографической установке - Mammo diagnost UC, фирмы Philips, Голландия. В процессе ЗГТ проводилось УЗИ молочных желез и органов малого таза при помощи прибора Aloka ProSound a7 с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно.

2.2.4 Анкетирование

Для выявления проявлений андрогенного дефицита у мужчин с МС и СРСС использовался международный опросник AMS (Aging Male Symptoms), включающих в себя 17 описаний симптомов, наличие и выраженность которых предлагается оценить по 5-бальной шкале. Баллы суммируются. В зависимости от количества баллов устанавливается степень выраженности клинических проявлений андрогенного дефицита. Результаты заполнения анкеты AMS оценивались следующим образом: 17-26 баллов - симптомы андрогенного

дефицита не выражены, 37-49 баллов - средней выраженности, более 50 баллов - резко выражены.

Для выявления и количественной оценки степени выраженности нарушений циркадного ритма «сна-бодрствования», помимо данных анамнеза, применялась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна. В данном опроснике пациентам предлагалось оценить по пятибалльной шкале следующие параметры сна: время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения. Интерпретация результатов тестирования проводилась по суммарно набранному количеству баллов: 22 и выше - сон оценивается как нормальный, 18 баллов и менее - сон нарушен, 19–21 балл - пограничные значения. Пациенты, набравшие менее 19 баллов, ранжировались как пациенты с наличием нарушений сна.

2.2.5 Методика расчета индекса степени тяжести метаболического синдрома

МС традиционно классифицируется на основе дихотомических критериев, что делает невозможным оценку спектра изменений данного состояния и отслеживание рисков, связанных с МС, с течением времени.

Индекс степени тяжести МС (Metabolic Syndrome Severity Score, MSSS) позволяет определить степень выраженности МС на настоящий момент. Данный критерий учитывает пол, возраст, расу и этническую принадлежность. В зависимости от вышеперечисленных параметров с использованием значений клинических маркеров (ОТ, САД, уровень ЛПВП и ТГ, ГПН) рассчитывается интегральный показатель степени тяжести МС [33], показавший высокую прогностическую ценность у пациентов с МС (показана корреляция с долгосрочным риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [166, 302]) и обладающий способностью изменяться в зависимости от текущего состояния пациента.

Клиническое использование MSSS дает потенциальную возможность выявлять пациентов с наивысшим риском, мотивировать пациентов к изменению

образа жизни и отслеживать ход лечения с течением времени.

Расчет MSSS для взрослых пациентов европеоидной популяции осуществлялся по формулам [89]:

Мужчины = $-5.4473 + 0.0125 \times \text{окружность талии (см)} - 0.0251 \times \text{ЛПВП(мг/дл)} + 0.0047 \times \text{САД (мм рт.ст.)} + 0.8244 \times \ln(\text{ТГ(мг/дл)}) + 0.0106 \times \text{ГПН (мг/дл)}$

Женщины = $-7.2536 + 0.0254 \times \text{окружность талии (см)} - 0.0120 \times \text{ЛПВП(мг/дл)} + 0.0075 \times \text{САД (мм рт.ст.)} + 0.5800 \times \ln(\text{ТГ(мг/дл)}) + 0.0203 \times \text{ГПН (мг/дл)}$.

Калькулятор MSSS также доступен в виде онлайн-инструмента по адресу: <https://metscalc.org> [199].

Значение MSSS выражается в виде z-score. Z-score - это способ оценки данных конкретного пациента (например, MSSS) в контексте значений данного параметра для других людей в популяции. Технически - это число стандартных отклонений от среднего значения, которым является конкретное значение. Z-score = 0 для данного человека указывает, что значение для этого человека равно среднему значению для населения. А $z = 2$ означает, что значение на 2 стандартных отклонения выше среднего значения по населению, то есть значительно «выше среднего» [196].

Существуют соответствующие процентилю: так, $z = 0$ эквивалентно 50-му процентилю, что снова указывает на то, что у 50 процентов населения степень тяжести МС ниже, чем у индивидуума. $Z = 2$ эквивалентно 97,7-му процентилю, что указывает на то, что у 97,7% населения степень тяжести МС ниже, чем у индивидуума. Z-показатели также могут быть отрицательными; $z = -2$ - это 2,28-й процентилю, то есть только примерно 2% населения имеет более низкую степень выраженности МС [166].

Перевод z-score в перцентили осуществлялся с помощью Microsoft Excel по формуле:

Перцентиль MSSS=NORM.S.DIST(«значение z-score»;TRUE)

2.2.6 Методика определения синдрома раннего старения сосудов

Дихотмический критерий отсутствия или наличия СРСС определялся как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО [71] согласно европейским популяционным данным [236] (Таблица 4).

Таблица 4 - Значения СПВкф по возрастным группам для постановки СРСС

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

2.2.7 Методика определения расчетной скорости пульсовой волны

Расчетная скорость пульсовой волны (рСПВ) в этом исследовании была рассчитана с использованием уравнений, основанных на Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration [237] иллюстрирующих зависимость СПВкф от возраста и среднего АД (срАД) по методике Greve S. и коллег [131]:

$$pСПВ = 9.58748315543126 - 0.402467539733184 * ПВ + 4.56020798207263 * 10^{-3} * ПВ^2 - 2.6207705511664 * 10^{-5} * ПВ^2 * срАД + 3.1762450559276 * 10^{-3} * ПВ * срАД - 1.83215068503821 * 10^{-2} * срАД, где$$

ПВ- паспортный возраст

срАД – среднее АД по формуле $срАД = ДАД + 0.4(САД - ДАД)$

2.2.8 Методика расчета сосудистого возраста

Расчет сосудистого возраста у пациентов с МС проводился с использованием различных подходов [9, 15].

Расчет сосудистого возраста с использованием инструментальных маркеров.

Первый подход заключался в использовании инструментальных маркеров изменения СС стенки, например, ТИМ, СПВкф и ИА для сравнения данных пациента с референтными в популяции для соответствующего возраста и пола [24, 28, 39, 65, 66, 150, 244, 290, 292, 235].

Так, в данной работе с применением методики, предложенной [226] рассчитывались значения СВспв по данным измерения СПВкф и СВА_{1x} по данным измерения индекса аугментации. Аналогично рассчитывались значения СВрспв для рСПВ, методика расчета которого описана выше.

Расчет основывался на измерении параметров жесткости сосудистой стенки и сравнении их с возрастными-гендерными референтными данными по материалам Anglo-Cardiff Collaborative Trial (АССТ) [209], в котором определяли периферическое и центральное АД, индекс аугментации и СПВ у 4001 здоровых добровольца в возрасте от 18 до 90 лет. Показано, что возрастные изменения индекса аугментации (AI_x) более выражены у молодых людей (до 50 лет), в то время как изменения СПВ более выражены у пожилых людей (более 50 лет) (Рисунок 19).

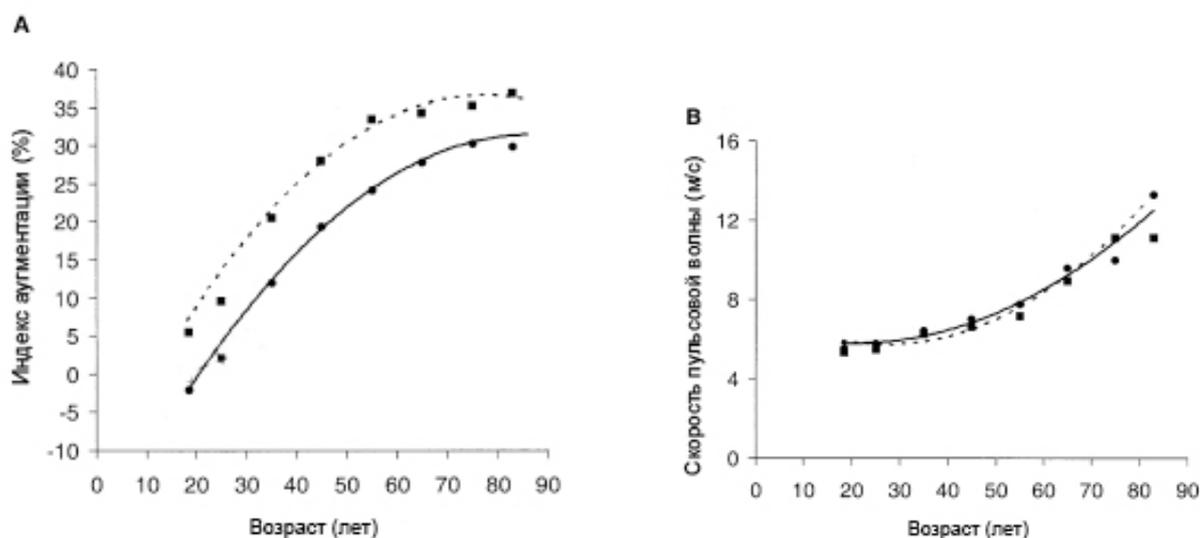


Рисунок 19 - Кривые регрессии, отражающие влияние возраста на значения индекса аугментации (А) и СПВ (В) у мужчин (круги, сплошные линии) и женщин (квадраты, пунктирные линии) (адаптировано из (McEniery C.M. et al., 2005).

Примечание: Точки данных являются групповыми средними для каждого дециля возраста.

Оценочные функции для возраста и параметров артериальной жесткости, использованные для расчета сосудистого возраста, приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Функции оценки СВ по данным расчета СПВ и ИА (адаптировано из (Betge S. et al., 2017)

Параметр	Мужчины			Женщины			
	r ²	p	Уравнение регрессии	r ²	p	Уравнение регрессии	F
ИА (%)	0.53	<0.001	$y = 1.30x - 0.008x^2 - 23.744$	0.46	<0.001	$y = 1.586x - 0.011x^2 - 20.510$	93.0
СПВ (м.с)	0.61	<0.001	$y = -0.017x + 0.001x^2 + 5.490$	0.63	<0.001	$y = -0.086x + 0.002x^2 + 6.363$	0.77

На основании данных измерения ТИМ ОСА с использованием преобразованной [1] формулы Нона S. et al. [67] для оценки степени утолщения по мере старения внутренней и средней оболочек общей сонной артерии (ТИМ = $(0,009 \times \text{возраст}) + 0,116$) рассчитывали также сосудистый возраст по формуле: $\text{СВ}_{\text{тим}} = (\text{ТИМ} - 0,116) \div 0,009$.

Расчет сосудистого возраста с использованием оценочных шкал

Расчет сосудистого возраста с использованием легкодоступных в практике данных, входящих в системы оценки СС риска Framingham risk score, предложил D. Agostino R. et al. в 2008 году [139]. На основании данных крупного популяционного исследования Framingham Heart Study D'Agostino и коллеги разработали алгоритм расчета СВ для стран североамериканского континента с учетом следующих параметров: пол и возраст пациента, статус курения, уровень

ОХ и ЛПВП, уровень САД и информации о приеме гипотензивных средств, статус СД.

На основании предложенного алгоритма D'Agostino и M.J. Pencina были разработаны два калькулятора расчета СВ, использовавшиеся в данной работе: классический, основанный на использовании всех вышеупомянутых параметров (СВфрамлипид), а также упрощенный, в котором уровень липидов заменили на показатель ИМТ (СВфрамимт). Оба калькулятора находятся в открытом доступе на сайте исследования Framingham Heart Study (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>) (Рисунок 20).

а)

	A	B	C	D				
1	From The Framingham Heart Study							
2	General CVD Risk Prediction							
4	Risk Factor	Units	(Type Over Placeholder Values in Each Cell)	Notes				
5	Sex	male (m) or female (f)	f					
6	Age	years	24	Enter a Value Between 30-74				
7	Systolic Blood Pressure	mmHg	125,0					
8	Treatment for Hypertension	yes (y) or no (n)	n					
9	Smoking	yes (y) or no (n)	n					
10	Diabetes	yes (y) or no (n)	n					
11	HDL	mg/dL	45					
12	Total Cholesterol	mg/dL	180					
14	Your 10-Year Risk							
15	(The risk score shown is derived on the basis of an equation. Other print products, use a point-based system to calculate a risk score that approximates the equation-based		0,8%	If value is < the minimum for the field, enter the minimum value. If value is > the maximum for the field, enter the maximum value.				
16								
17	Your Heart/Vascular Age		24					
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29	Calculator prepared by R.B. D'Agostino and M.J. Pencina based on a publication by D'Agostino et al. in Circulation							

б)

From The Framingham Heart Study			
General CVD Risk Prediction			
Risk Factor	Units	(Type Over Placeholder Values in Each Cell)	Notes
Sex	male (1) or female (0)	0	
Age	years	30	
Systolic Blood Pressure	mmHg	125,0	
Treatment for Hypertension	yes (1) or no (0)	1	
Smoking	yes (1) or no (0)	1	
Diabetes	yes (1) or no (0)	1	
Body Mass Index	kg/m ²	22,5	
(The risk score shown is derived on the basis of an equation. Other print products, use a point-based system to calculate a risk score that approximates the equation-based one.)		6,0%	If value is < the minimum for the field, enter the minimum value. If value is > the maximum for the field, enter the maximum value.
Your Heart/Vascular Age		34	
Calculator prepared by R.B. D'Agostino and M.J. Pencina based on a publication by D'Agostino et al. in Circulation			

Рисунок 20 - Калькуляторы для расчета СВ на основании Framingham risk score с учетом уровня липидов (А) и ИМТ (В) (доступно по адресу: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>).

Для использования описанных калькуляторов они были внедрены в базу данных Excel с помощью макроса VBA:

```
Sub Macro2()
Dim v(), i&, rInp As Range, rOut As Range
With Workbooks("Fram_bmi.xls")
Set rInp = .Sheets("Sheet_2").Range("C5:C11")
Set rOut = .Sheets("Sheet_2").Range("C17")
End With
v = Range("A3", Cells(Rows.Count, 86).End(xlUp)).value
```

```
For i = 1 To UBound(v)
```

```
rInp.value = WorksheetFunction.Transpose(Array( _
v(i, 6), v(i, 9), v(i, 20), v(i, 8), v(i, 7), v(i, 3), v(i, 12)))
v(i, 1) = rOut.value
Next
Range("C13").Resize(UBound(v)).value = v
End Sub
```

Для шкалы SCORE адаптацию расчета произвели в 2010г Cuende JI и колл. [87]. Алгоритм расчета СВ для шкалы SCORE (для стран высокого и низкого риска) был разработан с учетом пола, возраста, статуса курения, уровней артериального давления, ОХ сыворотки крови. На территории РФ рекомендовано

использование алгоритма расчета сосудистого возраста для стран с высоким ССР. Методика расчета сосудистого возраста по SCORE представлена на рисунке 21.

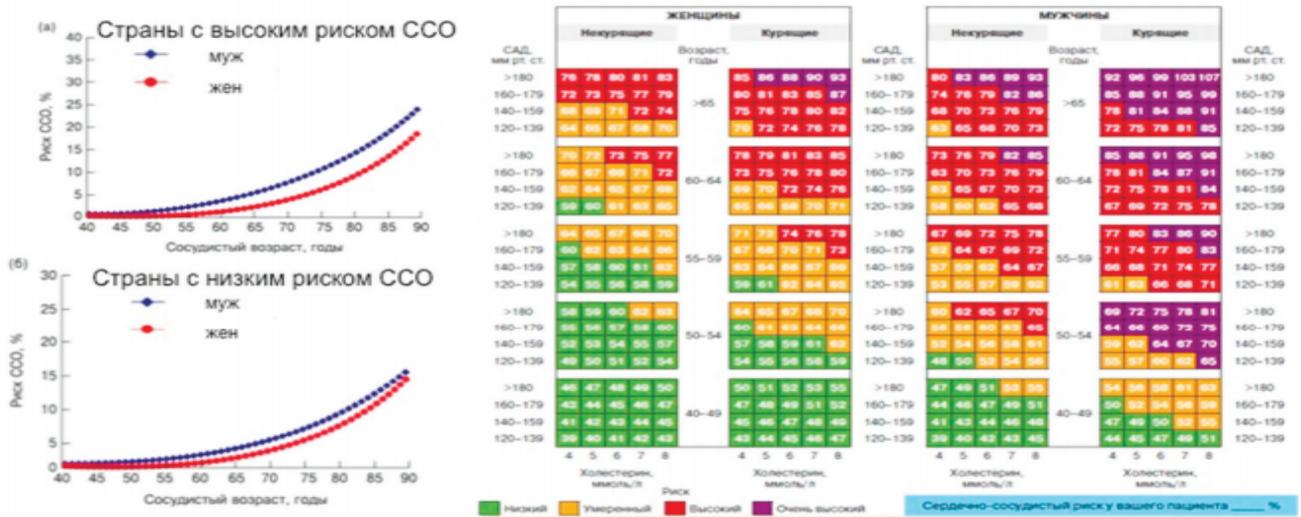


Рисунок 21 - Алгоритм расчета сосудистого возраста в странах с высоким сердечно-сосудистым риском (адаптировано из (Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д., 2017; Cuende J.I., Cuende N., Calaveras-Lagartos J., 2010).

В данной работе использовалась собственная адаптация шкалы оценки СВ по SCORE на базе Excel с помощью макроса VBA – параметры пациента автоматически обрабатывались в соответствии с имеющимися диапазонами СС риска.

Следует отметить, что значения CVscore соответствуют таковым по результатам использования калькулятора ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нем соответствует алгоритму SCORE, а расчет СС риска производится на основании шкалы ASCORE [4, 7].

Также всем пациентам рассчитывали биологический возраст сердца по шкале QRISK-3 в модификации 2018 г. [152]. Калькулятор QRISK-3 был разработан по результатам открытого проспективного когортного исследования, проводившегося в 1309 медицинских центрах Англии и Уэльса, в которых заполнялась база данных QRESEARCH (версия 4). В базу данных было внесено 7 889 803 пациентов. За период наблюдения зафиксировано 363 565 сердечно-сосудистых событий, что соответствовало 50.8 млн человеко-лет наблюдения [152].

При расчете риска в алгоритме QRISK-3 учитываются следующие параметры:

- Возраст (25–84 года).
- Пол.
- Этническая принадлежность.
 - ИМТ.
- Курение:
 - не курит;
 - ранее курил;
 - курит <10 сигарет в день;
 - курит 10–19 сигарет в день;
 - курит >10 сигарет в день.
- Сахарный диабет (СД):
 - нет;
 - СД 1-го типа;
 - СД 2-го типа.
- Стенокардия у родственников в возрасте <60 лет.
- Хроническая болезнь почек.
- Фибрилляция предсердий.
- Гипотензивная терапия.
- Ревматоидный артрит.
- Уровень холестерина и липопротеинов высокой плотности.
- Уровень систолического АД (САД) и вариабельности АД.
- Наличие мигреней.
- Прием кортикостероидов.
- Системная красная волчанка.
- Прием атипичных антипсихотиков.
- Наличие психических заболеваний.
- Наличие эректильной дисфункции у мужчин.

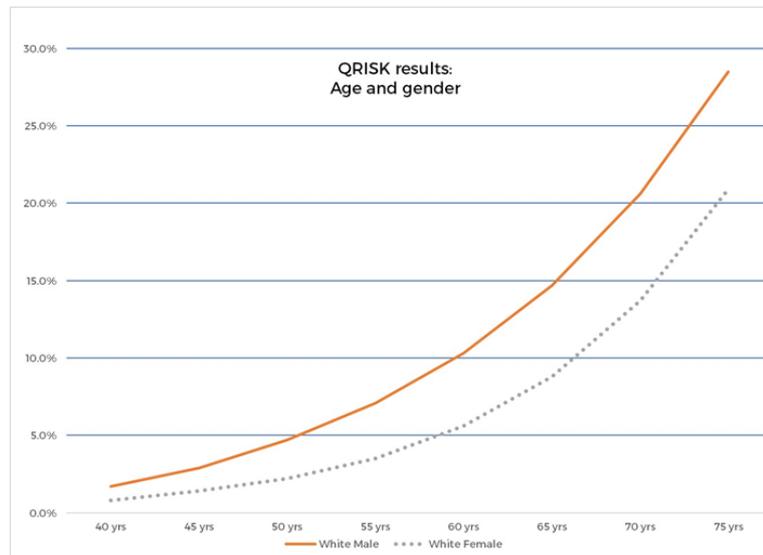


Рисунок 22 - Кривые расчета СВ на основании QRISK-3-2018 (адаптировано из (Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P., 2017).

Калькулятор доступен онлайн по ссылке: www.qrisk.org, анализ вышперечисленных параметров в автоматическом режиме позволяет рассчитать индивидуальный риск и определить биологический возраст сердца (Рисунок 23).

Welcome to the QRISK®3-2017 risk calculator

This calculator is only valid if you do not already have a diagnosis

Reset Copyright Algorithm

About you

Age (25-84):

Sex: Male Female

Ethnicity:

UK postcode: leave blank if unknown

Postcode:

Clinical information

Smoking status:

Diabetes status:

Angina or heart attack in a 1st degree relative <60?

Chronic kidney disease (stage 3, 4, or 5)?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Do you have migraines?

Rheumatoid arthritis?

Systemic lupus erythematosus (SLE)?

Severe mental illness?

On atypical antipsychotic medication?

Are you on regular steroid tablets?

A diagnosis of or treatment for erectile dysfunction?

Leave blank if unknown

Total cholesterol: HDL cholesterol ratio:

Systolic blood pressure (mm Hg):

Standard deviation of at least two most recent systolic blood pressure readings (mm Hg):

Body mass Index

Height (cm):

Weight (kg):

Your results

Your risk of having a heart attack or stroke within the next 10 years is:

In other words, in a crowd of 100 people with the same risk factors as you, 23 are likely to have a heart attack or stroke within the next 10 years.

Risk of a heart attack or stroke

Your score has been calculated using estimated data, as some information was left blank.

Your body mass index was calculated as 31.22 kg/m².

Calculate risk

Рисунок 23 - Калькулятор для расчета СВ на основании QRISK-3 -2018 (доступно по адресу: <https://www.qrisk.org>).

2.3 Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием NCSS 2019 Statistical Software (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA,

ncss.com/software/ncss), STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273) с пакетом XLSTAT и Visual Basic. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга.

Непрерывные количественные данные выражались в виде среднего значения и его стандартного отклонения: $M(SD)$ или в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего: $M \pm SEM$, если не указано другого. При отличном от нормального распределения количественного признака, данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: $Me (25-75 \text{ перцентили})$, если не указано другого. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) – число объектов с одинаковым значением признака и долей (%).

Проверка гипотез о равенстве групповых средних, медиан, мод и дисперсий для количественных признаков проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела-Валлиса, Сиджела-Тьюки и Ансари-Брэдли.

При сопоставлении 3-х и более групп использовался метод Краскела-Уоллиса и в случае статистически значимого различия групп проводилось попарное сравнение групп с использованием теста Манна-Уитни с поправкой Бонферони при оценке значения p . Для сравнения показателей в двух зависимых группах использовался критерий Вилкоксона. Различие между качественными признаками оценивалось с помощью двустороннего критерия Фишера. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). При анализе взаимосвязей порядковых признаков с количественными использовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмана (R). При этом оценка коэффициентов корреляции производилась с помощью сортировки, начиная с максимальных значений, а далее с уменьшенными значениями с оценкой влияния принадлежность наблюдений к той или иной подгруппе конкретного

качественного признака на интенсивность и статистическую значимость корреляционных связей. То есть уменьшается или увеличивается коэффициент корреляции для одной и той же пары количественных признаков в зависимости от того, к какой группирующей градации принадлежат анализируемые наблюдения. И меняются ли при этом максимальные значения от одного коэффициента корреляции, например, Пирсона, к максимальному значению второго коэффициента – Спирмена, т.е. меняется ли тип взаимосвязи между парой количественных признаков.

С целью анализа диагностической значимости показателей СВ, рассчитанных по различным методикам, по отношению к эталонному тесту были построены характеристические кривые (ROC-кривые): график зависимости чувствительности от 1-специфичности (по оси абсцисс – 1-специфичность, по оси ординат – чувствительность).

Предтестовую вероятность СРСС определяли как превышение значений СПВкф на более чем два стандартных отклонения от возрастных референсных значений для европеоидной популяции [236].

Характеристическая кривая – отображение соотношения между долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных как несущих признак (то есть чувствительностью) и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных как несущих признак (то есть специфичностью) при варьировании порога активации. Метрика диагностической ценности: площадь под кривой (AUC) - площадь, ограниченная ROC-кривой и абсциссой. Площадь под кривой (AUC) оценивали в диапазоне 0-1: <0,6 – непригодно; 0,61-0,8 – требуется доработка; >0,81 – может быть допущено к клинической валидации [8]. Значение AUC = 0,70 указывает на то, что, если мы случайным образом выберем человека, у которого разовьется болезнь, и другого, у которого вероятности нет, оценка риска будет выше у пострадавшего лица, чем в контроле в 70% случаев. В идеале статистика должна быть около 1, а значение 0,50 будет означать, что функция будет эквивалентна непредсказуемости.

С целью определения наиболее релевантного порогового значения СВ для

различных методов на основе ROC-анализа проводилось определение оптимальных значений порога активации (так называемого «cut-off»). Для этого использовали три методики [147]: оценка минимального расстояния от верхнего левого угла до ROC-кривой (Минимум d); индекса Юдена (Youden index), который отображает максимальное расстояние от диагональной линии до ROC-кривой; точки на кривой ROC, где чувствительность и специфичность теста равны (Рисунок 24).



Рисунок 24 - Методика определения оптимальных значений порога активации «cut-off».

Для определения пороговой величины предтестовую вероятность СРСС рассматривали как превышение значений СПВкф на более чем два стандартных отклонения от возрастных референсных значений для европеоидной популяции [236].

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. Вероятные кандидаты для регрессионного анализа включались в модель в случае, если они статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали с СРСС, соответствовали закону нормального распределения (в случае распределения отличного от нормального осуществлялось преобразование Бокса–Кокса) и не отмечалось избыточной коллинеарности с другими переменными. Для отбора в модель статистически значимых признаков была выполнена процедура Random Forest, реализованная в STATISTICA. Сначала в

модель были включены все независимые признаки, затем последовательно удалялись статистически не значимые, до тех пор, пока в модели не остались только статистически достоверные коварианты с уровнем $p < 0,05$. После построения модели была проведена оценка нормальности распределения остатков путем построения вероятностного графика остатков.

Для выявления клинических показателей, ассоциированных с СРСС, на основании корреляционного анализа были выявлены клинические характеристики, коррелирующие с величиной СПВкф. Затем для отобранных предикторов построены линейные регрессионные модели и с учетом полученных данных были построены множественные регрессионные модели с введением фиксированных переменных (пол, СД 2 типа, курение, получение АГТ) и серийной корреляцией ошибок регрессии с последовательным включением в каждую новую модель в качестве независимой переменной одного из клинических предикторов увеличения СПВкф в зависимости от значения его регрессионного коэффициента.

Таким образом была получена регрессионная модель, позволяющая рассчитать СВ на основании клинических параметров и на основании введенных данных построены ROC–кривые с расчетом значения площади под кривой.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. В случае p более 0,05, но менее 0,1 говорили о тенденции к достоверности различий.

ГЛАВА 3 РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ И СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ПАРАМЕТРАМИ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

3.1 Общая характеристика исследуемой популяции пациентов

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

Обследовано 750 пациентов с МС, средний возраст $56,82 \pm 9,81$ лет. В соответствии с целью и задачами исследования, при выборе пациентов были определены следующие критерии включения: возраст от 35 до 80 лет, соответствие диагностическим критериям МС (IDF, 2005 г), добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Дихотмический критерий отсутствия или наличия СРСС определялся как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236].

100 практически здоровых пациентов без выявленных метаболических нарушений рассматривались в качестве группы контроля, средний возраст $55,1 \pm 4,63$ лет (Таблица 6).

Таблица 6 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100) (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС – (n=266)	
Паспортный возраст, лет	56,82±9,81	57,98±9,39 [#]	52,03±10,48 [#]	55,1±4,63
Возрастная группа (n, %)				
30-39	20 (2,7%)*	14 (2,9%)	6 (2,3%)	3 (0%)
40-49	148 (19,7%)	105 (21,7%) [#]	43 (16,2%) [#]	22 (22%)
50-59	307 (40,9%)*	182 (37,6%) [#]	125 (47,0%) [#]	57 (57%)*
60-69	178 (23,7%)	147 (30,4%) [#]	31 (11,7%) [#]	18 (18%)
>70	97 (12,9%)*	36 (7,4%)	61 (22,9%)	0 (0%)*
Гендерная принадлежность (n, %)				
<i>Мужчины</i>	315(42%)	203(42%)	112 (42%)	49 (49%)
<i>Женщины</i>	435(58%)	281(58%)	154 (58%)	51 (51%)
Курение (n, %)				
<i>Да</i>	245(33%)	203(42%) [#]	42 (16%) [#]	30(30%)
<i>Нет</i>	505(67%)*	281(58%) [#]	224 (84%) [#]	70(70%)*
ИМТ, кг/м²	31,43±4,8*	31,27±4,8	31,72±4,79	23,92±1,6*
ОТ, см	109,16±14,8*	109,62±15,13 [#]	108,31±14,21 [#]	80,98±6,56*
СД 2 типа (n, %)				
<i>Да</i>	302(40%)*	253(52%) [#]	49 (18%) [#]	0(0%)*
<i>Нет</i>	448(60%)*	231(48%) [#]	217(82%) [#]	100(100%)*
Антигипертензивная терапия (n, %)				
<i>Да</i>	500(67%)*	333(52%) [#]	167(63%) [#]	0(0%)*
<i>Нет</i>	250(33%)*	151(48%) [#]	99(37%) [#]	100(100%)*
Уровень САД, мм рт. ст. (n, %)				
<i>Нет антигипертензивной терапии</i>				
<130	47 (18,8%)*	32(21,2%) [#]	15(15,2%) [#]	88 (88%)*

130-139	67 (26,8%)*	33(21,9%)#	34(34,3%)#	12 (12%)*
140-159	109(43,6%)*	65(43,1%)	45(45,5%)	0(0%)*
160-179	26 (10,4%)*	22(14,5%)#	4(4%)#	0(0%)*
≥ 180	1 (0,4%)*	1(0,4%)	0(0%)	0(0%)*
<i>Получают антигипертензивную терапию</i>				
<130	24 (4,8%)	9(2,7%)#	15(9%)#	-
130-139	88 (17,6%)	55(16,5%)#	33(19,8%)#	-
140-159	287 (57,4%)	197(59,2%)	90(54%)	-
160-179	89(17,8%)	63(18,9%)	26(15,6%)	-
≥ 180	11(2,2%)	9(2,7) #	2(1,2%)#	-
ОХ, ммоль/л	5,87±1,16*	5,94±1,15#	5,75±1,17#	4,41±0,53*
Уровень ОХ (n, %)				
<5.2	293 (39,1%)*	183 (37,8%)	110 (41,4%)	94 (94%)*
5.2-6.4	243 (32,4%)*	152 (31,4%)	91 (34,2%)	6 (6%)*
6.5-7.7	172 (22,9%)*	120 (24,8%)#	52 (19,5%)#	0 (0%)*
≥ 7.8	42 (5,6%)*	29 (6,0%)#	13 (4,9%)#	0 (0%)*
<p><i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$, статистически значимые различия между группой МС и контролем #- $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-</p>				

В целом, пациенты с СРСС были старше пациентов без СРСС – средний возраст составил $57,98 \pm 9,39$ и $52,03 \pm 10,48$, соответственно ($p < 0,05$). При этом в группе с СРСС было больше пациентов возрастной группы 50-69 лет, чем в группе без СРСС. Однако пациенты старшей возрастной группы - >70 лет, наоборот, чаще встречались в группе пациентов без СРСС – 22,9% против 7,7%, соответственно ($p < 0,05$).

Пациенты были сопоставимы по гендерной принадлежности во всех группах сравнения.

При анализе аддиктивного поведения пациентов выявлено, что 33% пациентов с

МС курят в настоящее время, при этом данное значение достоверно не отличалось от группы контроля (30%). Однако, в группе пациентов с СРСС курили уже 42% пациентов, в отличие от 16% курящих в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия).

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

Наличие СД 2 типа было более характерно для пациентов с СРСС – распространенность в данной группе составила 52%, тогда как в группе пациентов без СРСС – всего 18% ($p < 0,05$ для межгруппового различия). В среднем, 40% пациентов с МС имели СД 2 типа.

Антигипертензивную терапию пациенты с СРСС принимали реже, чем пациенты без такового – 52% и 63%, соответственно ($p < 0,05$ для межгруппового различия).

У пациентов, не принимавших АГТ, в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без СРСС достоверно чаще выявлялся уровень САД > 130 мм рт.ст. (21,2% против 15,2% соответственно, $p < 0,05$) и > 160 мм рт.ст. (14,9% против 4% соответственно, $p < 0,05$).

У пациентов, получавших АГТ, частота достижения уровня САД ниже 130 мм рт.ст. была достоверно выше в группе пациентов без СРСС – 9% в сравнении с 2,7% в группе пациентов с СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия). Значения САД ниже 140 мм рт.ст. на АГТ также чаще наблюдались в группе пациентов без СРСС – 19,8% в сравнении с 16,5% в группе пациентов с СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия). Напротив, превышение уровня САД выше целевых значений чаще присутствовало в группе пациентов с СРСС – 80,8% в сравнении с 70,8% в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия).

У подавляющего числа пациентов с МС был выявлен повышенный уровень общего ХС. При этом превышение значений ОХ выше 6,5 ммоль/л также

достоверно чаще встречалось в группе пациентов с СРСС - 30,8% в сравнении с 24,4% в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия).

Сопутствующие заболевания отмечались у 398 (53%) больных МС и представлены были в основном болезнями органов дыхания, пищеварения, мочеполовой системы и костно-мышечной системы.

Все пациенты отмечали нарушения в пищевом режиме. Исходный анализ дневников питания показал, что у всех пациентов превышение суточной калорийности составляло от 30 до более 100%, потребление жиров составляло 40-50% от суточного рациона (в основном, за счет продуктов, содержащих скрытые и трансгенные жиры), у многих в питании преобладали легкоусвояемые углеводы. 61% пациентов пропускали завтрак, вечерний прием пищи у 94% пациентов являлся самым обильным. 45 % пациентов отмечали наличие перекусов ночью.

В целом, встречаемость и выраженность ФР достоверно превышала таковую в группе пациентов с СРСС в отличие от пациентов без СРСС (Рисунок 25).

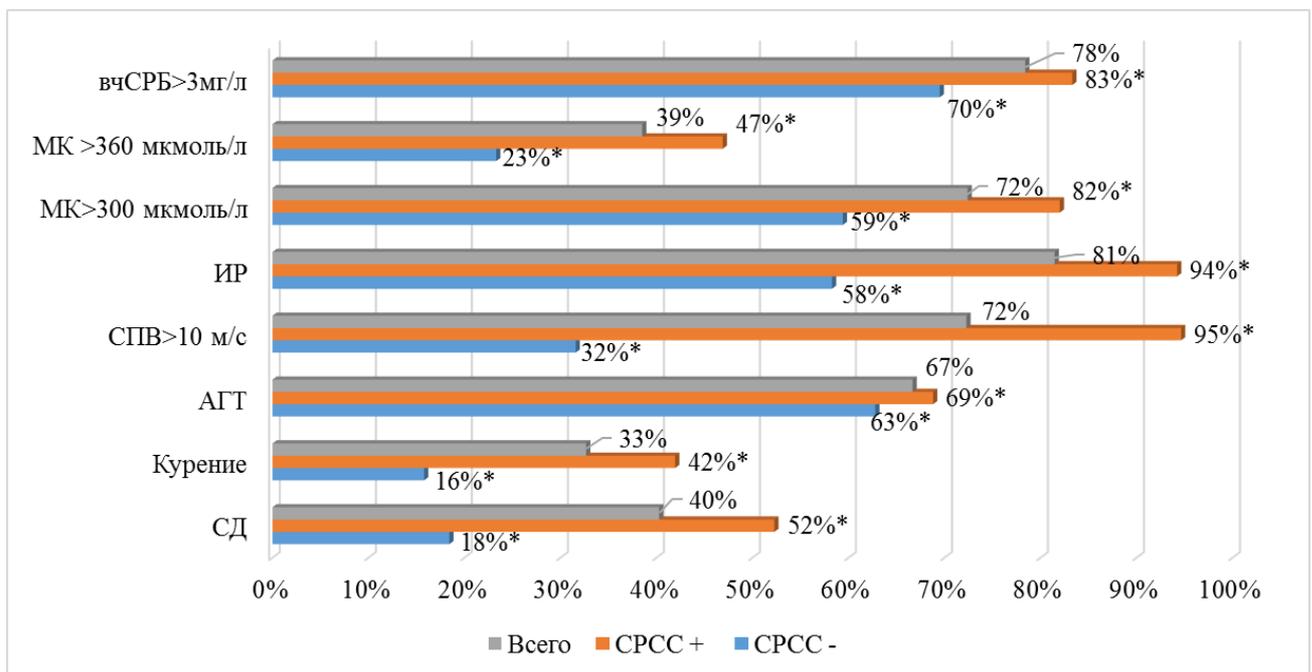


Рисунок 25 - Сравнение распространенности ФР в группе пациентов с МС и СРСС+, СРСС- и всего. Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении СРСС+ и СРСС- , χ^2 -критерий.

3.2 Анализ показателей ртериального давления и жесткости сосудистой стенки у пациентов с метаболическим синдромом с/без синдрома раннего сосудистого старения

При анализе показателей офисного САД и ДАД, а также ЧСС, выявлено, что они достоверно выше у пациентов с СРСС по сравнению с группой пациентов без СРСС: показатели САД - $147,94 \pm 14,02$ мм рт. ст. против $144,78 \pm 14,29$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$) и ДАД - $89 \pm 10,32$ мм рт. ст. против $85,51 \pm 8,42$ мм рт. ст., соответственно ($p < 0,05$). Уровень ЧСС в группах достоверно не отличался (Таблица 7).

Таблица 7 - Показатели АД, ЧСС и показателей сосудистой жесткости в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с МС (n=750) (M±m)			Группа контроля (n=100) (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС – (n=266)	
АГТ (да/нет, n, %)	500(67%)/ 250(33%)*	333(52%)/ 151(48%)#	167(63%)/ 99(37%)#	0(0%)/ 100(100%)*
САД офисное, мм рт. ст.	$146,82 \pm 14,19^*$	$147,94 \pm 14,02^{\#}$	$144,78 \pm 14,29^{\#}$	$125,1 \pm 4,46^*$
ДАД офисное, мм рт. ст.	$87,76 \pm 9,83^*$	$89 \pm 10,32$	$85,51 \pm 8,42$	$79,2 \pm 5,57^*$
ЧСС, уд в мин	$73,9 \pm 9,61$	$74,11 \pm 9,42$	$73,51 \pm 9,94$	$71,3 \pm 6,17$
СПВкф, м/с	$11,49 \pm 2,53^*$	$12,79 \pm 1,84^{\#}$	$9,12 \pm 1,8^{\#}$	$8,29 \pm 1,27^*$
СПВ > 10 м/с, (n, %)	542(72%)*	458 (95%)#	84 (32%)#	6(6%)*
рСПВкф, м/с	$10,24 \pm 1,62^*$	$10,25 \pm 1,54$	$10,21 \pm 1,75$	$8,58 \pm 0,69^*$
ИА, %	$25,93 \pm 7,85^*$	$26,18 \pm 7,73$	$25,47 \pm 8,05$	$16,35 \pm 0,96^*$
цСАД, мм рт.ст.	$139,16 \pm 14,2^*$	$140,62 \pm 13,9^{\#}$	$136,5 \pm 14,42^{\#}$	$126,6 \pm 13,9^*$
цПД, мм рт.ст.	$47,74 \pm 10,45^*$	$48,34 \pm 10,6^{\#}$	$46,64 \pm 10,09^{\#}$	$42,34 \pm 10,6^*$

ТИМ, мм	1±0,21*	1,01±0,2 [#]	0,97±0,22 [#]	0,65±0,09*
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$, статистически значимые различия между группой МС и контролем #- $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-				

Как уже отмечалось ранее, АГТ терапию пациенты с СРСС принимали реже, чем пациенты без такового – 52% и 63%, соответственно ($p < 0,05$ для межгруппового различия), при этом частота достижения целевого АД < 140 мм рт.ст. составляла 19,2% в группе пациентов с СРСС против 28,8% в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия).

СПВкф в группе пациентов с СРСС был достоверно выше аналогичного показателя как в группе пациентов без СРСС - $12,79 \pm 1,84$ м/с против $9,12 \pm 1,8$ м/с ($p < 0,05$ для межгруппового различия), так и в среднем среди пациентов с МС - $12,79 \pm 1,84$ м/с против $11,49 \pm 2,53$ м/с ($p < 0,05$ для межгруппового различия). При анализе количества пациентов, у которых СПВкф превышал 10 м/с выявлено, что в группе пациентов с СРСС таких пациентов было 95%, тогда как в группе пациентов без СРСС – только 32%. Однако для рСПВкф различия между пациентами с/без СРСС не были статистически значимыми, тогда как в среднем, среди пациентов с МС рСПВкф был достоверно выше, чем в группе контроля - $10,24 \pm 1,62$ м/с против $8,29 \pm 1,27$ м/с ($p < 0,05$ для межгруппового различия).

Показатель ИА был достоверно выше в группе пациентов с МС по сравнению с группой контроля - $25,93 \pm 7,85\%$ против $16,35 \pm 0,96\%$ ($p < 0,05$ для межгруппового различия), однако достоверно не отличался в группах пациентов с/без СРСС.

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

3.3 Показатели липидного обмена и уровня мочевой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом

У всех пациентов было проведено биохимическое исследование крови для определения содержания ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, МК, креатинина и ГПН. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Лабораторные параметры обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с МС (n=750) (M±m)			Группа контроля (n=100) (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС – (n=266)	
ОХ, ммоль/л	5,87±1,16*	5,94±1,15	5,75±1,17	4,41±0,53*
ЛПНП, ммоль/л	3,87±1,08*	3,91±1,1	3,8±1,03	2,57±0,59*
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,36*	1,14±0,37	1,12±0,34	1,24±0,16*
ТГ, ммоль/л	1,91±0,86*	1,95±0,85 [#]	1,83±0,86 [#]	1,27±0,25*
Мочевая кислота, мкмоль/л	348,06±86,41*	367,25±84,41 [#]	313,14±78,88 [#]	290,9±67,77*
Уровень мочевой кислоты, (n, %)				
<300 мкмоль/л	207 (27,6%)*	87 (18,0%) [#]	120 (45,1%) [#]	47 (47%)*
>300 мкмоль/л	543 (72,4%)*	397 (82,0%) [#]	146 (59,4%) [#]	41 (41%)*
>360 мкмоль/л	289 (38,5%)*	227 (46,9%) [#]	62 (23,3%) [#]	12 (12%)*
Креатинин, мкмоль/л	92,93±16,83	93,15±17,09	92,54±16,37	91,6±12,2
ГПН, ммоль/л	5,67±1,11*	5,78±1,16	5,48±0,98	5,14±0,49*
<i>Примечание:</i>				
*- p < 0,05, статистически значимые различия между группой МС и контролем				
#- p < 0,05, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-				

Как видно из представленной таблицы, наблюдаемые нами пациенты с МС характеризовались достоверно более высокими уровнем ТГ, снижением уровня ЛПВП и повышением уровня ЛПНП по сравнению с группой контроля.

Уровень ОХ у больных МС по сравнению с контрольной группой составил $5,87 \pm 1,16$ ммоль/л против $4,41 \pm 0,53$ ммоль/л ($p < 0,05$), ЛПНП - $3,87 \pm 1,08$ ммоль/л против $2,57 \pm 0,59$ ммоль/л и сниженное ЛПВП - $1,14 \pm 0,37$ ммоль/л против $1,12 \pm 0,34$ ммоль/л ($p < 0,05$ для межгрупповых различий). Однако между группами пациентов с/без СРСС данные показатели значимо не различались.

При этом уровень ТГ, также значимо отличавшийся в контрольной группе и группе пациентов с МС, достоверно различался и в группах пациентов с наличием и отсутствием СРСС - значения в группе с СРСС и без него составили $1,95 \pm 0,85$ ммоль/л против $1,83 \pm 0,86$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$).

Уровень МК в группе пациентов с МС был также значимо выше контрольной - $348,06 \pm 86,41$ мкмоль/л против $290,9 \pm 67,77$ мкмоль/л, и достоверно различался в группах пациентов с СРСС и без него - $367,25 \pm 84,41$ мкмоль/л против $313,14 \pm 78,88$ мкмоль/л ($p < 0,05$ для межгрупповых различий).

Повышение уровня МК выше 300 мкмоль/л было выявлено у 72% пациентов с МС (при этом данный показатель составил 82% в группе пациентов с СРСС и 59,4% в группе пациентов без СРСС), уровень МК выше 360 мкмоль/л выявлялось у 38,5% пациентов с МС (46,9% в группе пациентов с СРСС и 23,3% в группе пациентов без СРСС) ($p < 0,05$ для межгрупповых различий).

Результаты изучения показателей липидного обмена и уровня МК показали, что у большинства пациентов с МС выявлены нарушения показателей липидного обмена различной степени выраженности, а также значимое повышение уровня МК по сравнению с группой контроля, однако группы с/без СРСС достоверно различались только по уровню ТГ и МК.

ГПН у больных МС по сравнению с контрольной группой была достоверно выше - $5,67 \pm 1,11$ ммоль/л против $5,14 \pm 0,49$ ммоль/л ($p < 0,05$), однако между группами пациентов с/без СРСС значимых различий обнаружено не было. Уровень креатинина между группами значимо не отличался.

3.4 Выраженность метаболического синдрома, неинфекционного воспаления и инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом с/без синдрома раннего сосудистого старения

Результаты оценки выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Выраженность МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС

Показатель	Пациенты с МС (n=750) (M±m)			Группа контроля (n=100) (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС – (n=266)	
НОМА-ИР	5,48±2,72*	6,52±2,48 [#]	3,59±2,04 [#]	1,3±0,43*
вчСРБ, мг/л	4,21±1,56*	4,44±1,56 [#]	3,8±1,48 [#]	1,03±0,59*
вчСРБ >3 мг/л, (n,%)	588 (78,4%)*	403 (83,3%) [#]	185 (69,5%) [#]	0 (0%)*
Уровень вчСРБ (n, %)				
<1 мг/л	10 (1,3%)*	1 (0,2%) [#]	9 (3,4%) [#]	81 (81%)*
1-3 мг/л	152 (20,3%)*	80 (16,5%) [#]	72 (27,1%) [#]	19 (19%)*
>3 мг/л	588 (78,4%)*	403 (83,3%) [#]	185 (69,5%) [#]	0 (0%)*
MSSS (z-score)	0,38±0,67*	0,42±0,7 [#]	0,31±0,6 [#]	-0,27±0,21*
Тяжесть МС согласно MSSS (n, %)				
<i>MSSS 1-й квартиль (<25й процентиль)</i>	44 (5,9%)*	24 (5,0%) [#]	20 (7,5%) [#]	2 (2%)*
<i>MSSS 2-й квартиль (25й -50й процентиль)</i>	126 (16,8%)*	87 (18,0%) [#]	39 (14,7%) [#]	90 (90%)*
<i>MSSS 3-й квартиль (50й -75й процентиль)</i>	371 (49,5%)*	221 (45,7%) [#]	150 (56,4%) [#]	8 (8%)*

<i>MSSS 4-й квартиль (>75й процентиль)</i>	209 (27,9%)*	152 (31,4%)#	57 (21,4%)#	0 (0%)*
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$, статистически значимые различия между группой МС и контролем #- $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-				

Для оценки степени тяжести МС использовали индекс Metabolic Syndrome Severity Score, рассчитанный с использованием значений клинических маркеров (ОТ, САД, уровень ЛПВП и ТГ, ГПН) и являющийся интегральным показателем степени тяжести МС [33], обладающим высокой прогностической ценностью для определения долгосрочного риска развития СД 2 типа и ССЗ [166, 302]). Помимо этого, данный показатель способен изменяться в зависимости от контроля МС, что позволяет использовать его для оценки эффективности терапии.

В зависимости от степени тяжести МС, определенного по z-критерию, пациенты были стратифицированы на 4 группы:

1. MSSS 1-й квартиль (<25й процентиль) – т.е. у 25% и менее пациентов степень выраженности МС ниже;
2. MSSS 2-й квартиль (25й -50й процентиль) - у 25%-50% пациентов степень выраженности МС ниже;
3. MSSS 3-й квартиль (50й -75й процентиль) - у 50%-75% пациентов степень выраженности МС ниже;
4. MSSS 4-й квартиль (>75й процентиль) - у 75% и более пациентов степень выраженности МС ниже.

Таким образом, чем выше квартиль MSSS, тем более тяжелая степень МС наблюдается у пациента [166].

По результатам оценки выявлена достоверно большая степень тяжести МС у пациентов с СРСС и без такового (Таблица 9, Рисунок 26). Так, в группе пациентов с МС и СРСС 31,4% пациентов относились к 4 квартилю MSSS, тогда как в группе пациентов без СРСС данный показатель составил 21,4%. При этом средний z- score MSSS составил $0,42 \pm 0,7$ в группе пациентов с СРСС и $0,31 \pm 0,6$ в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой).

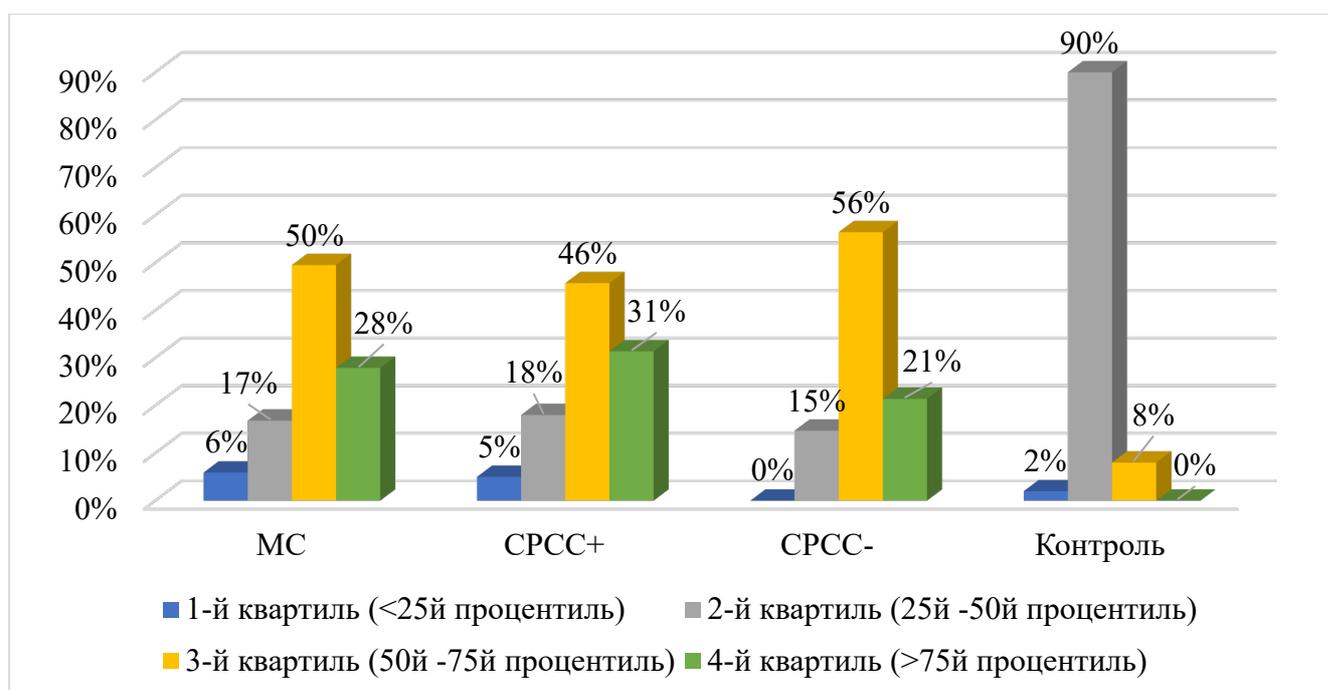


Рисунок 26 - Сравнение степени тяжести МС в группах ($p < 0,05\%$ при сравнении всех групп).

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

Оценка концентрации вчСРБ в сыворотке крови пациентов показала, что пациенты с CPCC и без него значительно различались как по средней концентрации вчСРБ - $4,44 \pm 1,56$ и $3,8 \pm 1,48$ мг/л, соответственно ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой), так и по проценту пациентов, у которых уровень вчСРБ превышал 3 мг/л – 83,3% против 69,5%, соответственно ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой), при общем проценте в группе пациентов с МС 78,4%.

На основании уровня СРБ пациентов стратифицировали на 3 категории: низкий риск (СРБ $< 1,0$ мг/л), умеренный риск (СРБ 1.0 - 3.0 мг/л), средний риск (СРБ $> 3,0$ мг/л) согласно рекомендациям АНА/CDC [32, 85].

Показано, что среди пациентов с МС практически отсутствовали пациенты с уровнем вчСРБ < 1 мг/л – 1,3% в среднем по группе, 0,2% среди пациентов с CPCC и 3,4% в группе пациентов без CPCC (Рисунок 27).

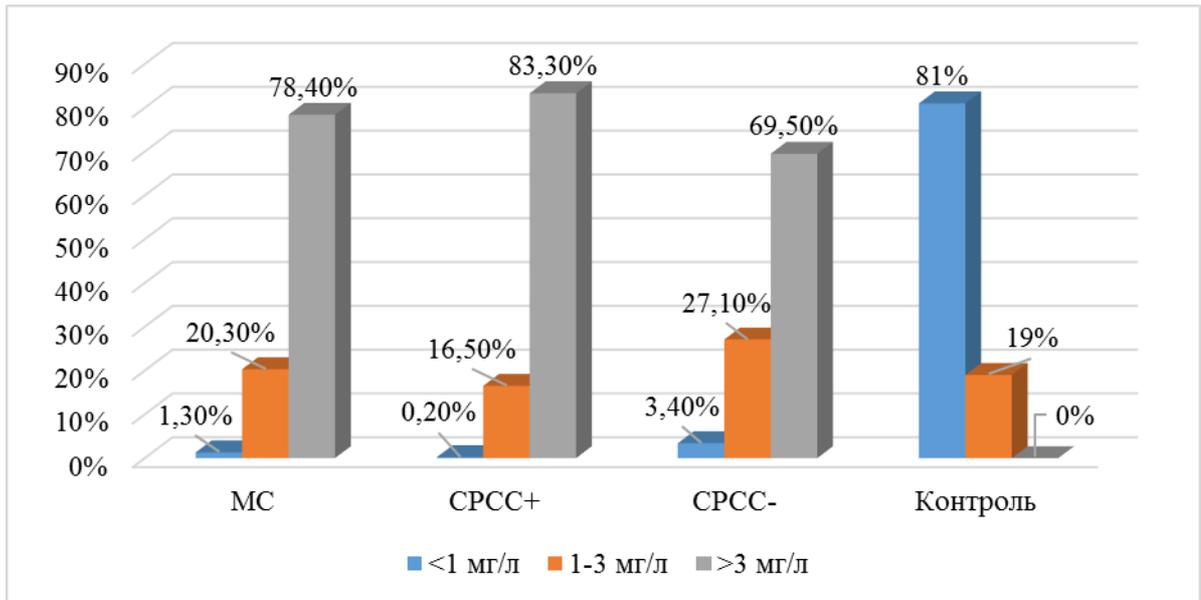


Рисунок 27 - Выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, определенного по уровню вЧСРБ, в группах ($p < 0,05\%$ при сравнении всех групп).

При этом распределение пациентов между диапазонами вЧСРБ < 3 мг/л и > 3 мг/л показало, что у пациентов с CRCC выраженность неинфекционного воспаления значительно превосходит таковую у пациентов без CRCC, что согласуется с полученными ранее данными [247].

3.5 Анализ сосудистого возраста в группе пациентов с метаболическим синдромом в группе контроля

В ходе анализа популяции пациентов с MC был рассчитан СВ по 8 различным методикам - СВспв, СВрспв, СВscore, СВframlipids, СВfram bmi, СВAlx, СВтим и QRISK-3. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сосудистый возраст, рассчитанный по различным методикам (значение/разница с паспортным возрастом) ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с MC (n=750), ($M \pm m$)			Группа контроля (n=100) ($M \pm m$)
	Все пациенты	CRCC + (n=484)	CRCC - (n=266)	
Паспортный	56,82±9,81	57,98±9,39 [#]	52,03±10,48 [#]	53,1±4,63

возраст, лет				
СВспв, лет	75,11±12,02 [*] / 18,29±13,01 [*]	81,49±6,78 [#] / 25,13±9,32 [#]	63,52±10,72 [#] / 5,84±8,91 [#]	58,34±11,75 [*] / 5,24±13,06 [*]
СВрспв, лет	69,72±9,6 [*] / 12,9±11,47 [*]	70,55±9,94 [#] / 12,15±11,93 [#]	67,58±8,33 [#] / 14,85±9,92 [#]	61,65±4,56 [*] / 8,55±2,24 [*]
СВscore, лет	59,33±12,05 [*] / 2,51±5,87 [*]	59,75±12,08/ 3,4±5,93 [#]	58,56±11,98/ 0,88±5,41 [#]	51,99±7,25 [*] / -1,11±4,5 [*]
СВframlipids, лет	88,75±35,74 [*] / 31,92±29,98 [*]	92,85±35,82 [#] / 36,5±30,48 [#]	81,27±34,41 [#] / 23,59±27,19 [#]	54,33±7,92 [*] / 1,23±6,75 [*]
СВfram bmi, лет	92,9±30,08 [*] / 36,08±24,28 [*]	97,5±30,54 [#] / 41,15±24,91 [#]	84,54±27,36 [#] / 26,86±20,07 [#]	57,77±7,57 [*] / 4,67±6,4 [*]
СВА1х, лет	54,34±23,3 [*] / -2,48±25,88 [*]	55,15±23,96/ -1,2±26,79 [#]	52,87±22/ -4,81±24 [#]	34,27±6,16 [*] / -18,83±7,91 [*]
СВтим, лет	98,16±23,35 [*] / 41,34±23,43 [*]	99,79±22,61 [#] / 43,44±22,8 [#]	95,19±24,41 [#] / 37,52±24,09 [#]	58,89±10,01 [*] / 5,79±11,38 [*]
QRISK-3, лет	70,19±10,4 [*] / 13,37±7,37 [*]	71,43±10,07 [#] / 15,08±7,56 [#]	67,94±10,63 [#] / 10,27±5,87 [#]	55,24±9,74 [*] / 2,24±4,06 [*]
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$, статистически значимые различия между группой МС и контролем #- $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-				

В целом, значения СВ, рассчитанные с помощью алгоритма с использованием значений ТИМ, оказались максимальными (Рисунок 28). При этом для всех методик, кроме СВscore и СВА1х, средние значения СВ достоверно различались в группах с и без СРСС (Таблица 10, Рисунок 28).

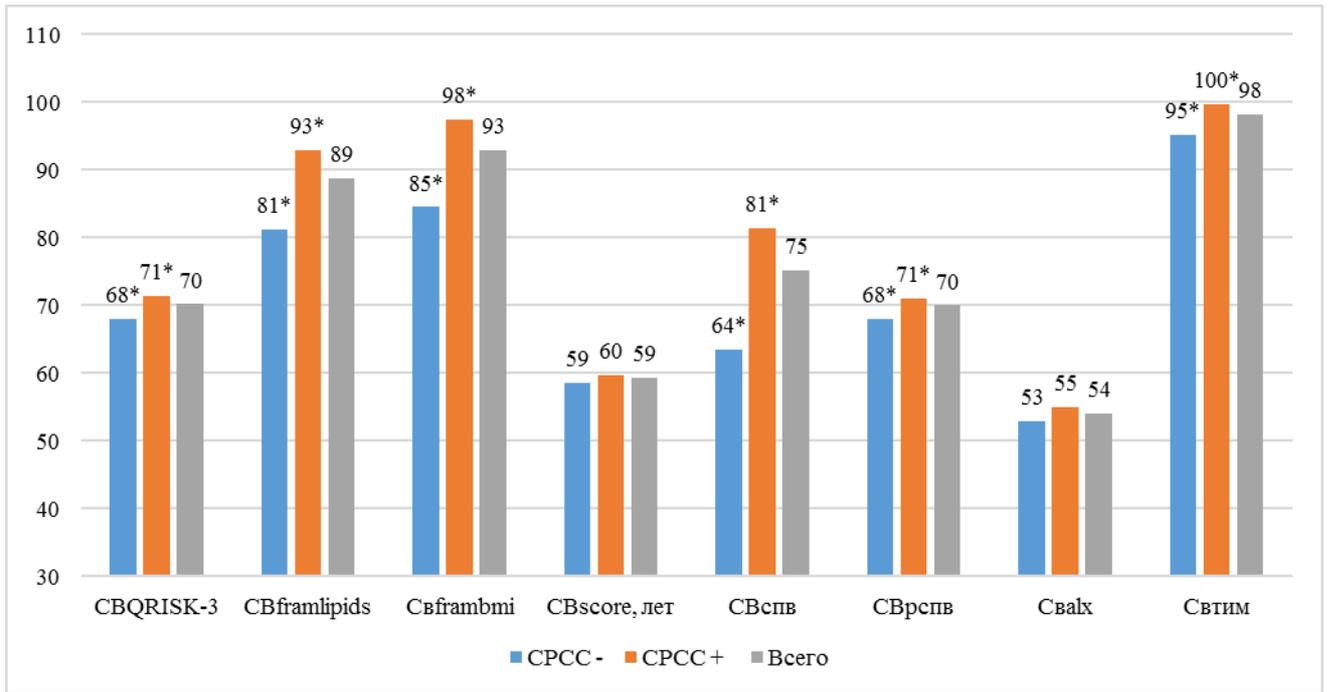


Рисунок 28 - Значения СВ, рассчитанного по разным методикам, у пациентов с и без CPCC. Примечание: *- $p < 0,05$, статистически значимые различия между CPCC+ и CPCC-.

В среднем, превышение паспортного возраста составило 32,2% при оценке сосудистого возраста с помощью СПФкф, 23,5% - с помощью шкалы QRISK, 4,4% - с использованием шкалы SCORE, 56,2% и 63,5% - с помощью СВframlipids и СВframбmi, соответственно, 72,8% - с помощью СВтим. СВaлx, напротив, в среднем оказался ниже паспортного на 4,4% (Рисунок 29).

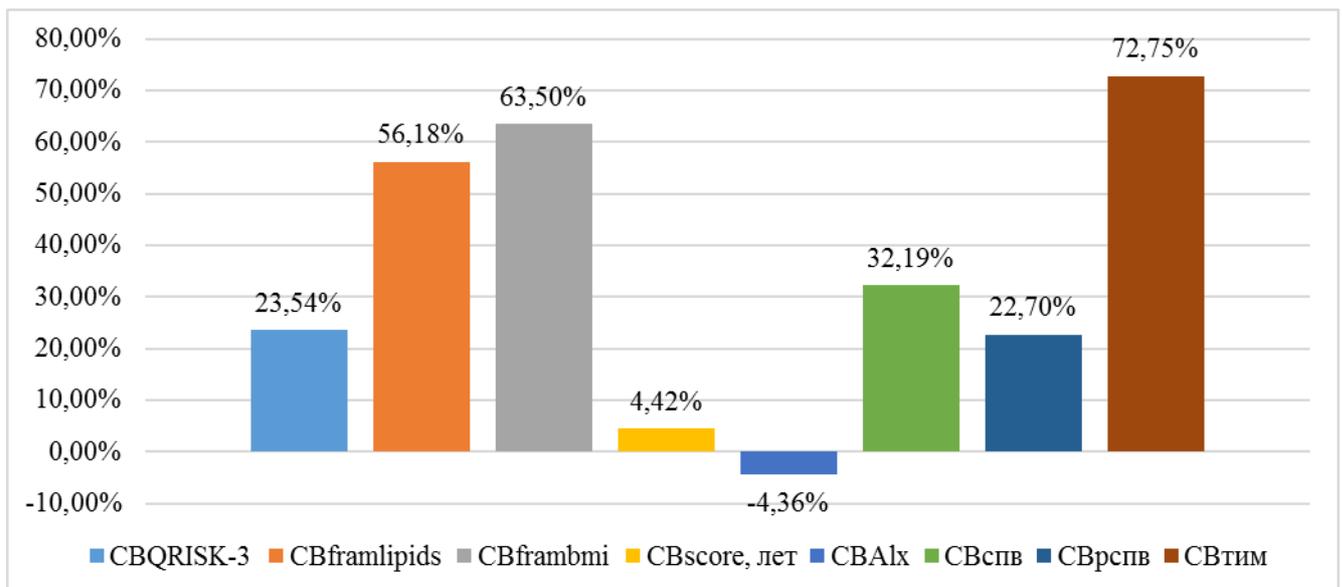


Рисунок 29 - Отличие паспортного и СВ, рассчитанного по разным методикам, у пациентов с MC, %.

Обращает на себя внимание тот факт, что, хотя значения СВscore в группах

пациентов с СРСС и без него не достигли статистически значимого различия, разница между паспортным возрастом и СВscore различалась между группами достоверно - $3,4 \pm 5,93$ и $0,88 \pm 5,41$ лет для пациентов с СРСС и без него, соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 29). В среднем, сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE в популяции лиц с МС был на 2,5 года выше паспортного. Для всех остальных методик также отмечалась достоверная разница различий между паспортным и СВ у пациентов с СРСС и без такового (Рисунок 30).

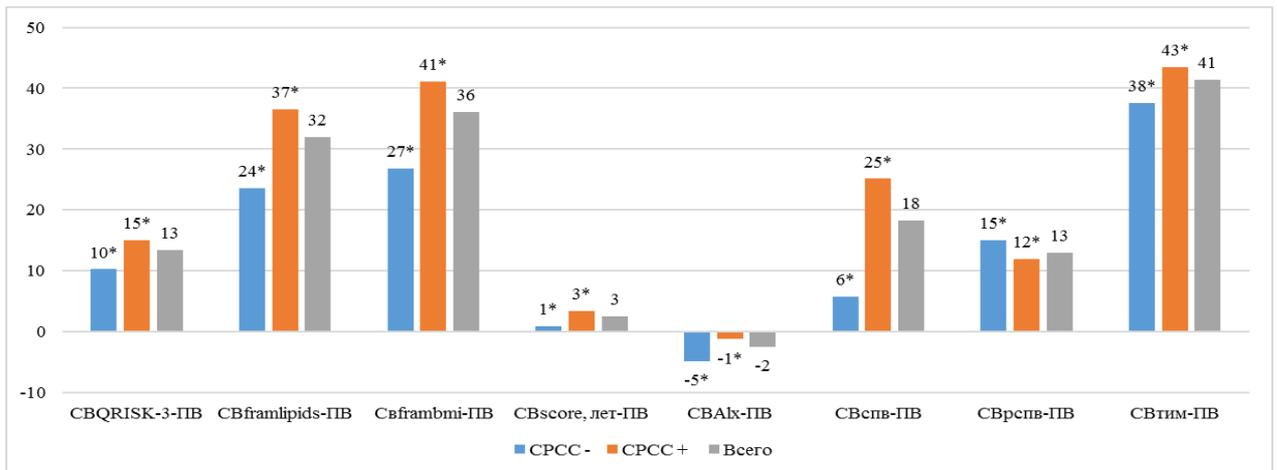


Рисунок 30 - Разница СВ, рассчитанного по разным методикам и паспортного возраста, у пациентов с и без СРСС. Примечание: *- $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

3.6 Диагностическая ценность и пороговые значения различных методик вычисления сосудистого возраста при определении синдрома раннего сосудистого старения

С целью анализа диагностической значимости показателей СВ, рассчитанной по различным методикам по отношению к эталонному тесту были построены характеристические кривые (ROC-кривые): график зависимости чувствительности от 1-специфичности (по оси абсцисс – 1-специфичность, по оси ординат – чувствительность).

Предтестовую вероятность СРСС определяли, как превышение значений СПВкф на более чем два стандартных отклонения от возрастных референсных

значений для европеоидной популяции [236].

На рисунке 31 представлены ROC-кривые, а в Таблице 11 - значения площади под кривой для различных методик определения СВ.

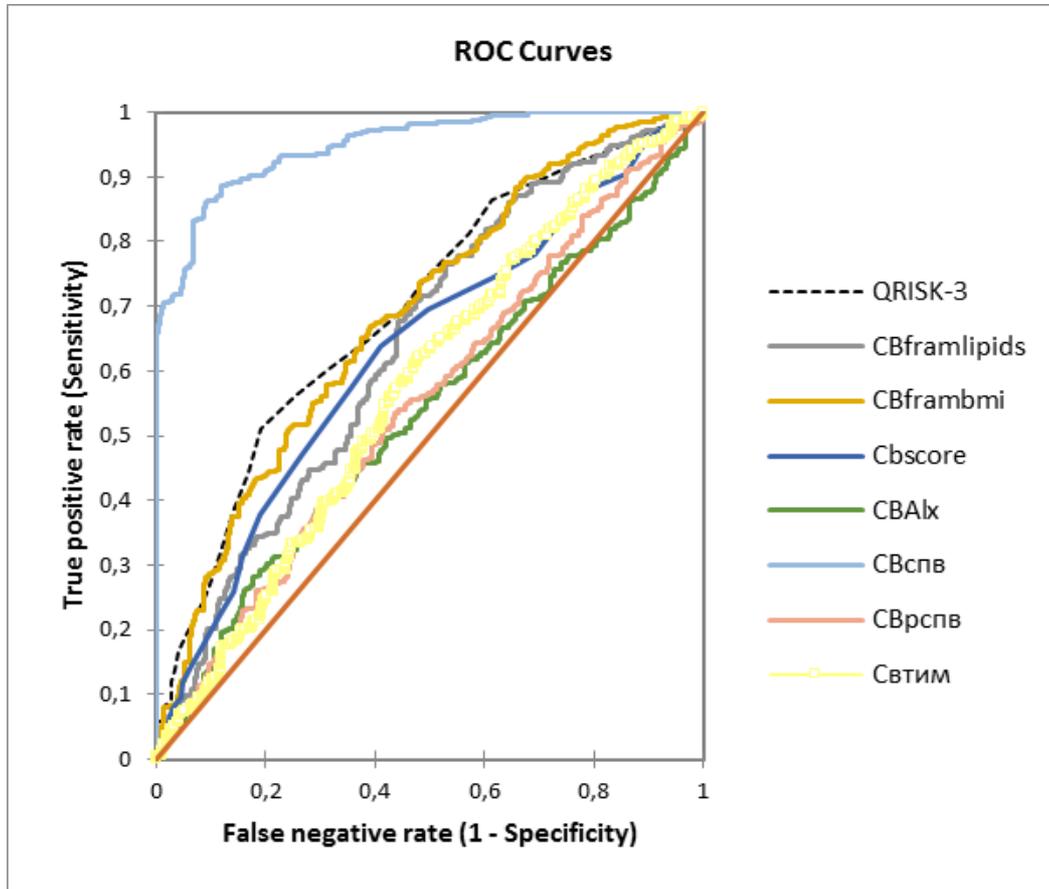


Рисунок 31 – ROC-кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС.

Таблица 11 – Значения площади под кривой диагностических тестов на наличие синдрома РСС

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная Ошибка	<i>P</i>	95% ДИ	
СВспв	0,949	0,007	<0,001	0,936	0,96
СВрспв	0,551	0,022	0,019	0,508	0,59
СВscore	0,630	0,021	<0,001	0,589	0,67
СВframlipids	0,641	0,021	<0,001	0,600	0,68
СВframmbmi	0,686	0,020	<0,001	0,647	0,72
СВАIx	0,537	0,022	0,087	0,495	0,57
СВтим	0,575	0,025	0,001	0,487	0,58
QRISK-3	0,697	0,020	<0,001	0,659	0,73

По результатам построения ROC-кривых наибольшие значения площади были получены для показателей СВ, рассчитанных по методикам СВспв (AUC >0,81 – может быть допущено к клинической валидации), СВscore, СВframlipids, СВframбmi и QRISK-3 (AUC >0,6 <0,8 – требуется доработка), что указывает на диагностическую значимость этих методов. Поскольку алгоритм расчета СВframlipids и СВframбmi аналогичен, за исключением включенных в анализ параметров (уровень липидов или ИМТ), но диагностическая значимость СВframбmi по данным ROC-анализа в группе пациентов с МС выше (стоит отметить важность выбора параметров, включенных в оценку), в дальнейшем групповой анализ проводили для параметра СВframбmi.

Методики СВтим, СВalx и СВрспв были исключены из дальнейшего анализа в связи с низкой диагностической ценностью при МС.

Затем, при анализе полученных ROC-кривых, было проведено определение оптимальных значений порога активации («cut-off») - оценка минимального расстояния от верхнего левого угла до ROC-кривой (Минимум d); индекса Юдена (Youden index), который отображает максимальное расстояние от диагональной линии до ROC-кривой; точки на кривой ROC, где чувствительность и специфичность теста равны (Se + Sp) [147]. Пороговые значения для различных методик определения СВ представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты расчета пороговых значений СВ для постановки СРСС, рассчитанные по различным методикам

Критерий	Значение СВ выше паспортного (лет)			
	СВспв	СВscore	СВframбmi	СВQRISK-3
	≥ 14,5	≥ 1	≥ 12,7	≥ 5
Se + Sp	1,593	1,236	1,307	1,176
Максимальный индекс Youden's	0,593	0,236	0,307	0,176
Минимальное расстояние от верхнего левого угла до ROC-кривой	0,288	0,550	0,498	0,435

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

При дальнейшем анализе для оценки влияния возраста на диагностическую точность методик определения СВ пациенты были стратифицированы на 5 возрастных групп с последующей оценкой AUC методов определения СВ с помощью ROC- анализа в каждой из них (Рисунок 32, Таблица 13).

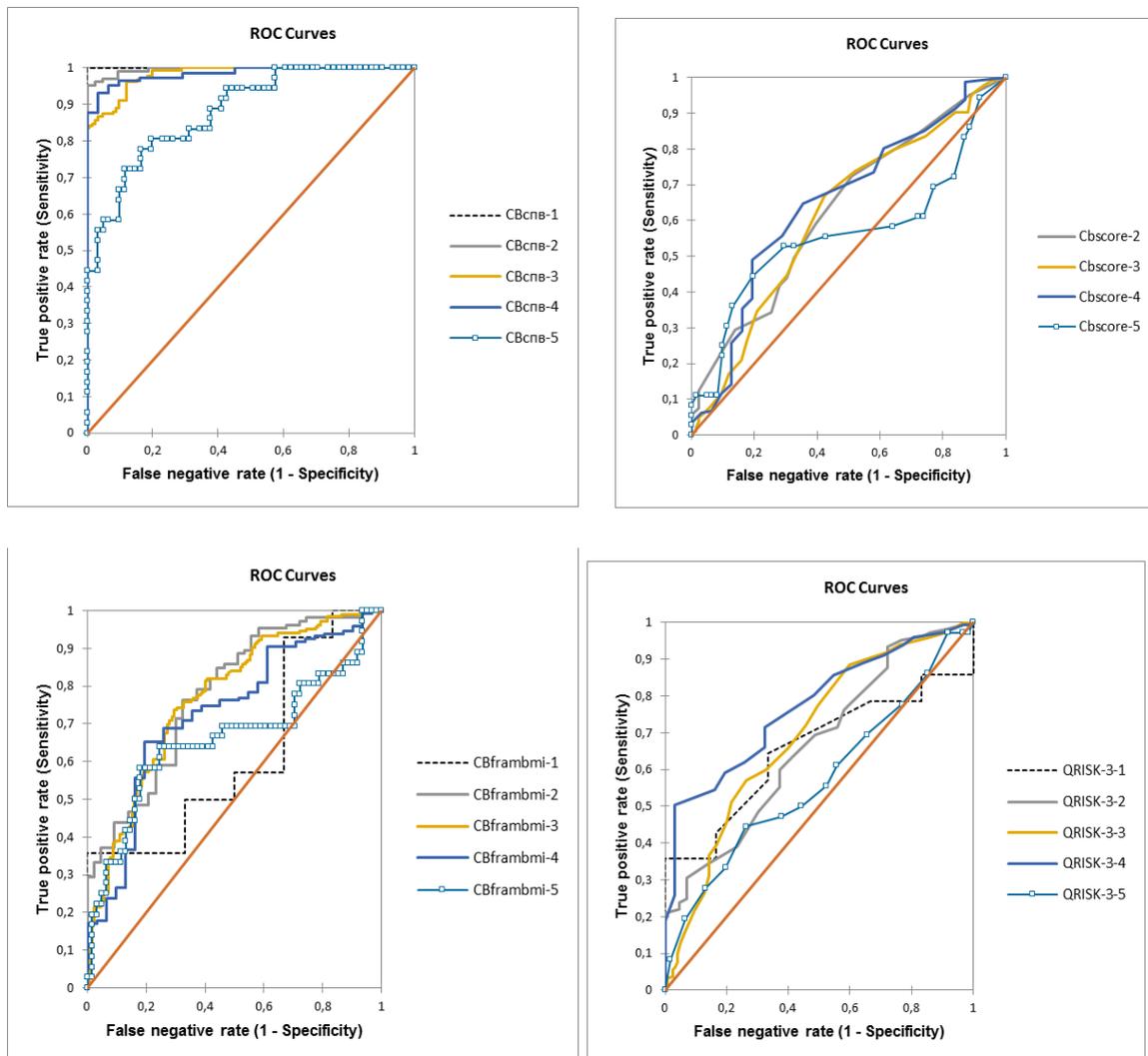


Рисунок 32 – ROC–кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС у пациентов различных возрастных групп.

Примечание: возрастные группы 30-39 лет (1), 40-49 лет (2), 50-59 лет (3), 60-69 лет (4), >70 лет (5)

Таблица 13 – Значения площади под кривой диагностических тестов на наличие синдрома РСС у пациентов различных возрастных групп

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная Ошибка	<i>P</i>	95% ДИ	
30-39 лет (1)					
СВспв	1,000	0,000	<0,001	1,000	1,000
СВscore	-	-	-	-	-
СВframbmi	0,619	0,140	0,394	0,345	0,893
QRISK-3	0,655	0,123	0,207	0,414	0,895
40-49 лет (2)					
СВспв	0,996	0,003	<0,001	0,991	1,000
СВscore	0,631	0,050	0,009	0,533	0,728
СВframbmi	0,778	0,041	<0,001	0,691	0,858
QRISK-3	0,666	0,048	<0,001	0,572	0,759
50-59 лет (3)					
СВспв	0,982	0,005	<0,001	0,972	0,992
СВscore	0,617	0,033	<0,001	0,552	0,681
СВframbmi	0,767	0,027	<0,001	0,713	0,820
QRISK-3	0,695	0,031	<0,001	0,634	0,755
60-69 лет (4)					
СВспв	0,984	0,007	<0,001	0,971	0,998
СВscore	0,652	0,056	0,006	0,543	0,761
СВframbmi	0,727	0,049	<0,001	0,631	0,823
QRISK-3	0,771	0,041	<0,001	0,692	0,851
>70 лет (5)					
СВспв	0,881	0,034	<0,001	0,814	0,948
СВscore	0,563	0,067	0,343	0,432	0,694
СВframbmi	0,658	0,063	0,013	0,534	0,783
QRISK-3	0,571	0,063	0,256	0,448	0,694

Показано, что методика СВспф сохраняет чувствительность и специфичность вне зависимости от возрастной группы, различия между результатами статистически недостоверны. Шкала SCORE, аналогично со шкалой QRISK-3, максимальную чувствительность и специфичность показывает в

возрастной группе 60-69 и 40-49 лет, ее диагностическая значимость снижается в группе пациентов старше 70 лет. СВframbmi показывает высокую чувствительность и специфичность во всех возрастных группах, кроме молодых пациентов в диапазоне 30-39 лет (Рисунок 33).

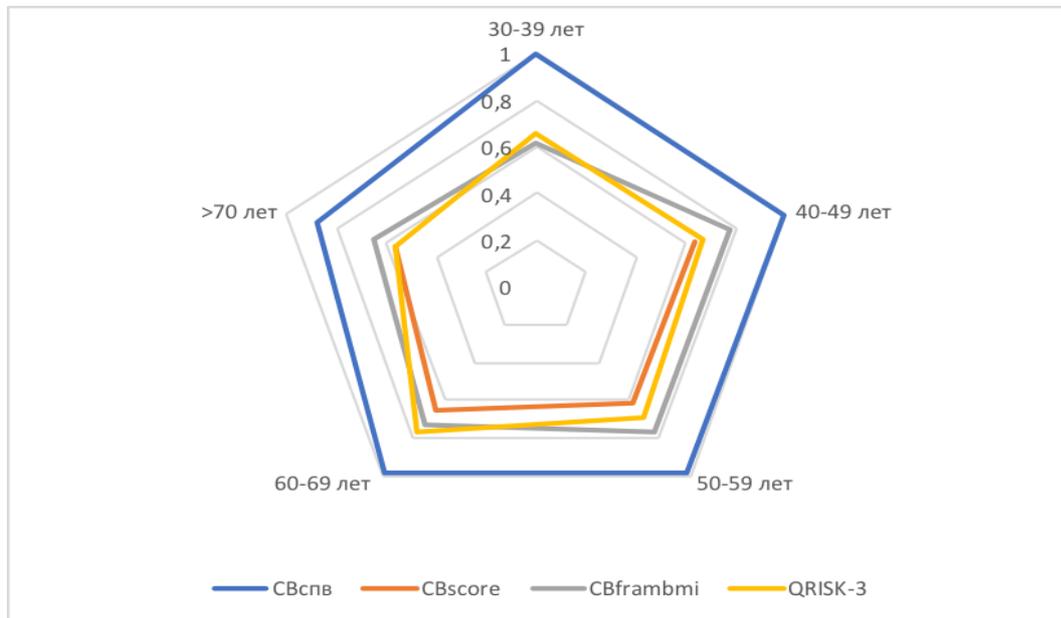
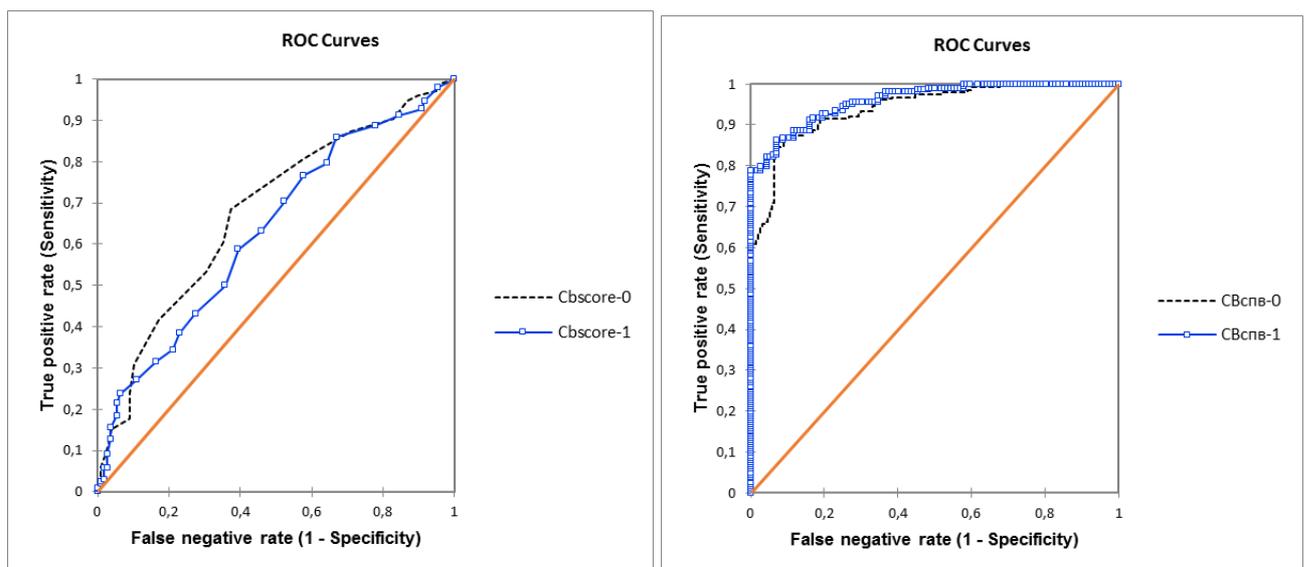


Рисунок 33 - Диагностическая ценность различных методик определения СВ в зависимости от возрастной группы.

Аналогичный межгрупповой анализ был проведен для оценки влияния половой принадлежности пациентов на диагностическую точность методик определения СВ (Рисунок 34, Таблица 14).



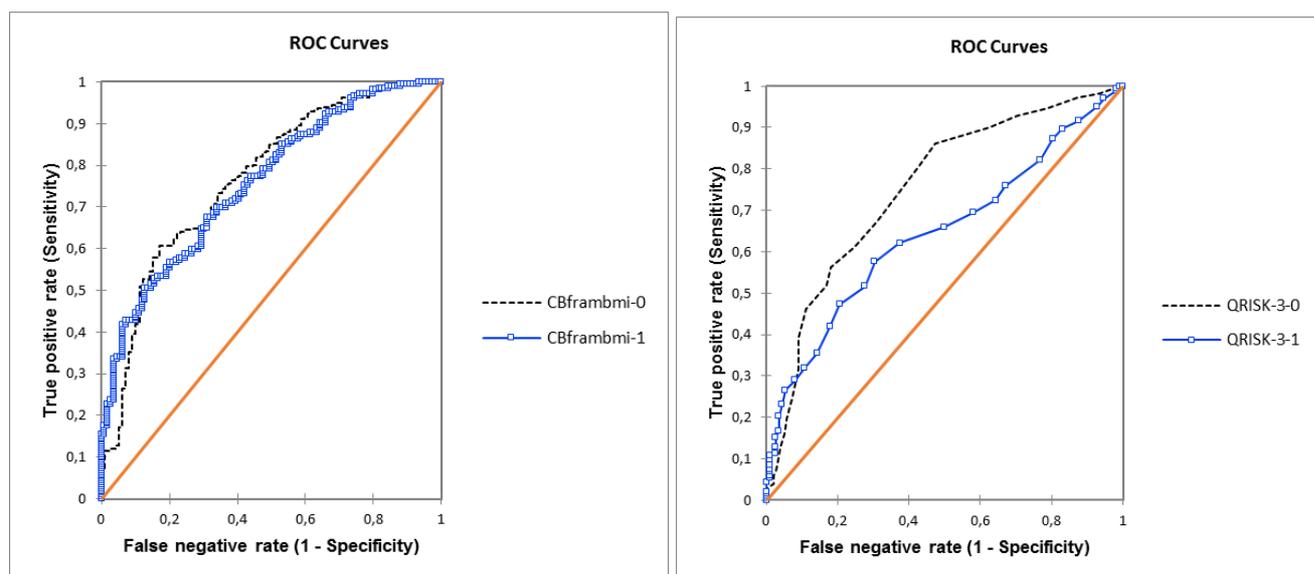


Рисунок 34 – ROC–кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС у мужчин (1) и женщин (0).

Таблица 14 – Значения площади под кривой диагностических тестов на наличие синдрома РСС у мужчин и женщин

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная Ошибка	<i>P</i>	95% ДИ	
Мужчины					
СВспв	0,960	0,009	<0,001	0,942	0,978
СВscore	0,632	0,032	<0,001	0,568	0,695
СВframbmi	0,756	0,027	<0,001	0,703	0,810
QRISK-3	0,645	0,031	<0,001	0,584	0,706
Женщины					
СВспв	0,942	0,010	<0,001	0,922	0,962
СВscore	0,678	0,030	<0,001	0,619	0,736
СВframbmi	0,768	0,027	<0,001	0,714	0,822
QRISK-3	0,753	0,025	<0,001	0,705	0,801

Показано, что у пациентов разного пола значение СВ, определенного по методике СВспв, достоверно не отличалось между группами ($p=0,485$), как и для методики СВframbmi и QRISK-3. Напротив, методика СВscore оказалась более специфичной для выявления СРСС у женщин - $p < 0,001$ для различий между группами.

Далее был проведен групповой анализ в зависимости от степени тяжести МС. Пациенты были стратифицированы на 4 группы:

1. MSSS 1-й квартиль (<25й процентиль);
2. MSSS 2-й квартиль (25й -50й процентиль);
3. MSSS 3-й квартиль (50й -75й процентиль);
4. MSSS 4-й квартиль (>75й процентиль).

Оценка AUC методов определения СВ с помощью ROC- анализа провели в каждой из групп (Рисунок 35, Таблица 15).

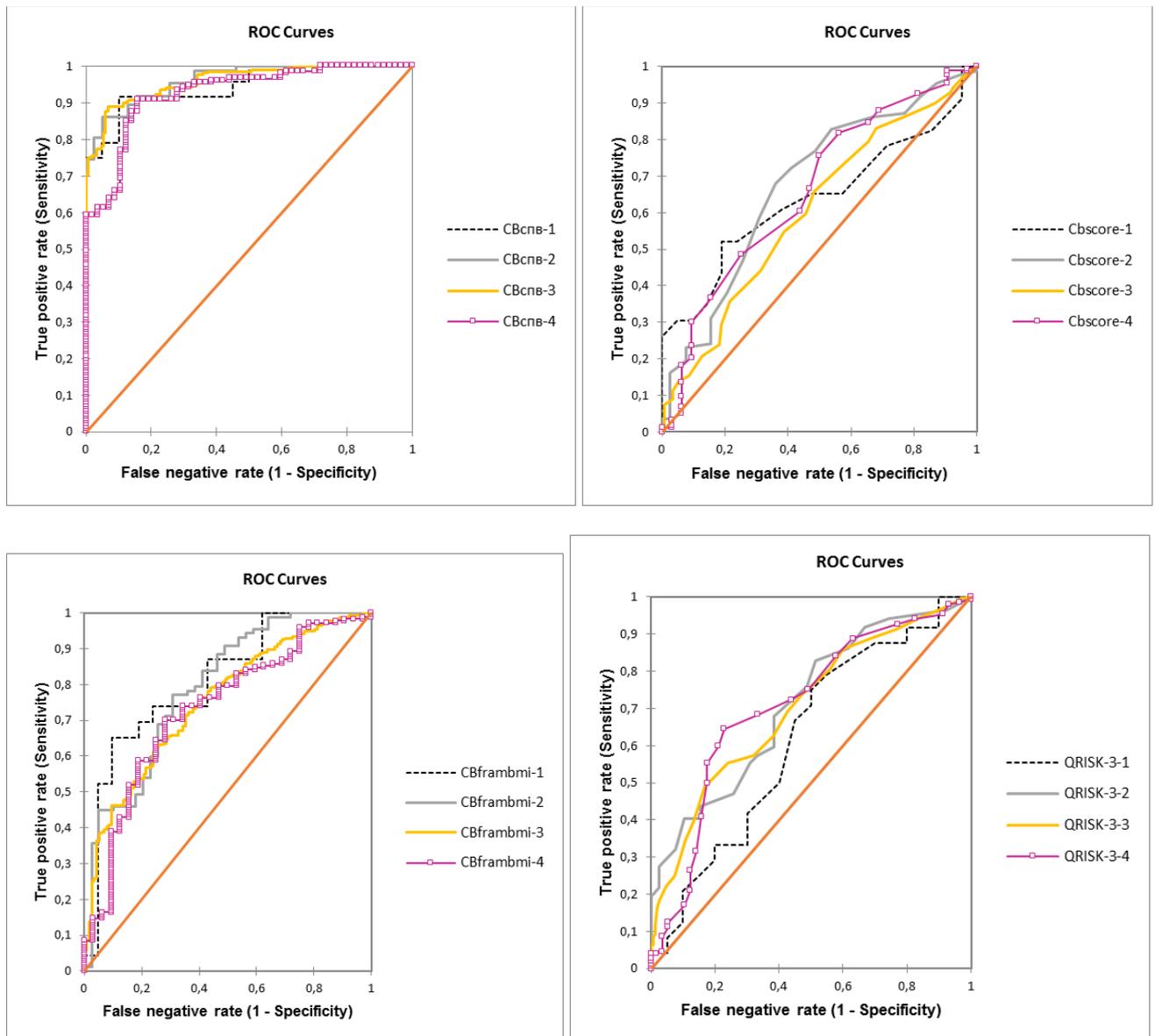


Рисунок 35 – ROC-кривые диагностических тестов на наличие синдрома ПСС у пациентов с различной степенью тяжести МС по MSSS z-score (квартили 1-4).

Таблица 15 – Значения площади под кривой диагностических тестов на наличие синдрома РСС у пациентов с различной степенью тяжести МС по MSSS z-score

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная Ошибка	<i>P</i>	95% ДИ	
MSSS 1-й квартиль (<25 ^й процентиль)					
CBспв	0,946	0,031	<0,001	0,8886	1,000
CBscore	0,638	0,085	<0,001	0,471	0,805
CBframбmi	0,810	0,066	<0,001	0,680	0,939
QRISK-3	0,618	0,087	0,175	0,448	0,788
MSSS 2-й квартиль (25 ^й -50 ^й процентиль)					
CBспв	0,962	0,014	<0,001	0,935	0,989
CBscore	0,678	0,052	<0,001	0,575	0,780
CBframбmi	0,793	0,044	<0,001	0,706	0,880
QRISK-3	0,642	0,053	<0,001	0,539	0,745
MSSS 3-й квартиль (50 ^й -75 ^й процентиль)					
CBспв	0,960	0,009	<0,001	0,943	0,976
CBscore	0,605	0,031	<0,001	0,544	0,677
CBframбmi	0,752	0,026	<0,001	0,701	0,803
QRISK-3	0,703	0,027	<0,001	0,651	0,756
MSSS 4-й квартиль(>75 ^й процентиль)					
CBспв	0,925	0,019	<0,001	0,888	0,962
CBscore	0,661	0,053	0,003	0,557	0,766
CBframбmi	0,730	0,049	<0,001	0,635	0,825
QRISK-3	0,709	0,041	<0,001	0,628	0,790

Различия между группами были достоверны для CB QRISK-3 1 квартиля и 2 - 4 квартиля, 2 - 4 квартиль между собой достоверно не отличались. Результаты CBframбmi достоверно отличались только между квартилями 1 и 3 - 4. Результаты значений CBспв не зависели от исходной степени тяжести МС ($p > 0,05$ для различий между группами). Точность методики CBscore снижалась с увеличением степени тяжести МС.

Помимо этого, наличие СД 2 типа также влияло на точность определения СРСС, определенного по методике SCORE (но не CBспв, CBframбmi и QRISK-3) (Рисунок 36, Таблица 16).

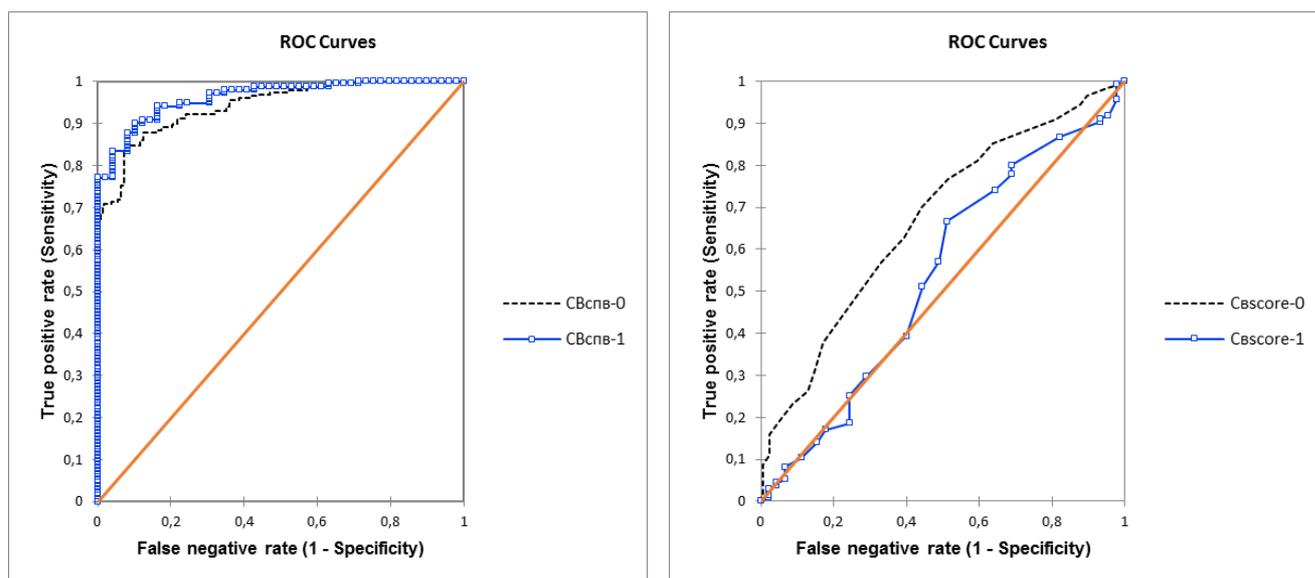


Рисунок 36 – ROC–кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС у пациентов с СД 2 типа (1) и без СД 2 типа (0).

Таблица 16 – Значения площади под кривой диагностических тестов на наличие синдрома РСС у пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная Ошибка	<i>P</i>	95% ДИ	
У лиц с СД 2 типа					
СВспв	0,962	0,010	<0,001	0,942	0,983
СВscore	0,535	0,052	0,496	0,434	0,637
У лиц без СД 2 типа					
СВспв	0,942	0,010	<0,001	0,923	0,962
СВscore	0,683	0,025	<0,001	0,633	0,733

Показано, что наличие СД 2 типа резко снижает чувствительность и специфичность СВ, оцененного по методике SCORE, для выявления СРСС, что является несомненным препятствием для использования данной методики в группе пациентов с МС.

3.7 Взаимосвязь синдрома раннего сосудистого старения с факторами риска

Для выявления клинических показателей, независимо ассоциированных с СРСС, исходно были отобраны переменные на основе традиционных оценок тяжести МС и СС риска.

При отборе параметров использовали байесовский информационный критерий, позволяющий отбирать наиболее значимые факторы, при этом ограничивая их количество. Оценивали силу связи между увеличением на одну единицу каждой непрерывной переменной и сравнивали силу связи для качественных переменных, например, курения.

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. Вероятные кандидаты для регрессионного анализа включались в модель в случае, если они статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали с СРСС, подчинялись закону нормального распределения (в случае распределения отличного от нормального осуществлялось преобразование Бокса–Кокса) и не отмечалось избыточной коллинеарности с другими переменными. Для отбора в модель статистически значимых признаков была выполнена процедура Random Forest, реализованная в STATISTICA. Сначала в модель были включены все независимые признаки, затем последовательно удалялись статистически не значимые, до тех пор, пока в модели не остались только статистически значимые коварианты с уровнем $p < 0,05$ (Рисунок 37).

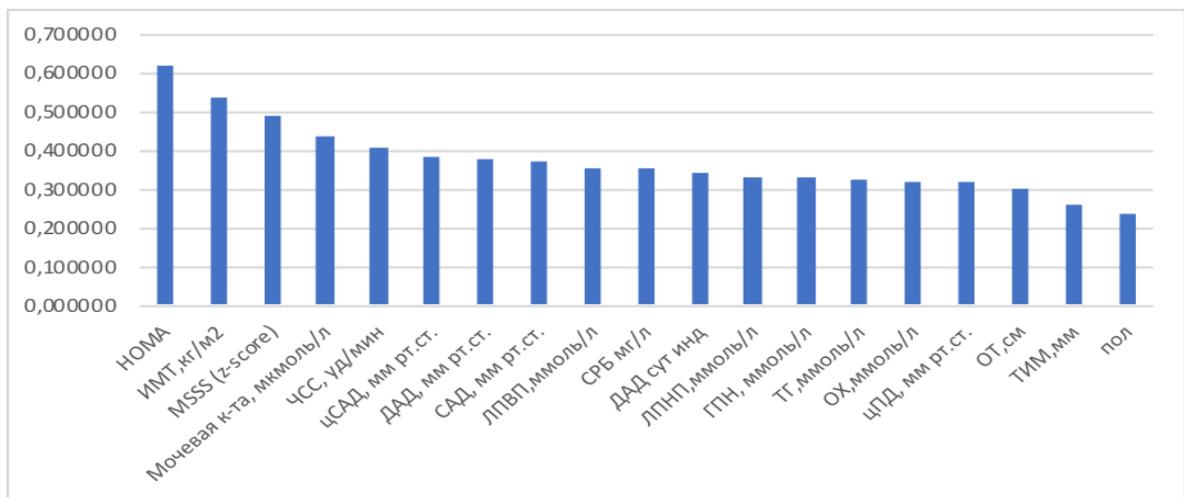


Рисунок 37 – Значимость ФР по данным процедуры Random Forest.

Далее была произведена сортировка для каждого подмножества признаков от лучших к худшим по значению R^2 , ориентируясь на минимально возможное количество включенных признаков.

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

Затем была отобрана модель с 8 переменными, в качестве независимых предикторов СРСС в модель вошли: возраст, наличие СД 2 типа, ДАД, наличие клинических маркеров ИР, уровень мочевой кислоты, вчСРБ, ИМТ.

После построения модели была проведена оценка нормальности распределения остатков путем построения вероятностного графика остатков.

Таким образом, по данным многомерной логистической регрессии (Рисунок 38, Таблица 17), шансы наличия СРСС увеличивались более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза у лиц с наличием ИР. Кроме того, риск наличия СРСС возрастал на 76% при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% при увеличении вчСРБ на 1 мг/л и на 9% с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% при увеличении ДАД на 1 мм рт.ст., на 1% с каждым 1 мкмоль/л повышения уровня МК. Обращает на себя внимание тот факт, что взаимосвязь СРСС и ИМТ характеризовалась отрицательной величиной – каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ приводил к снижению риска СРСС на 6%.

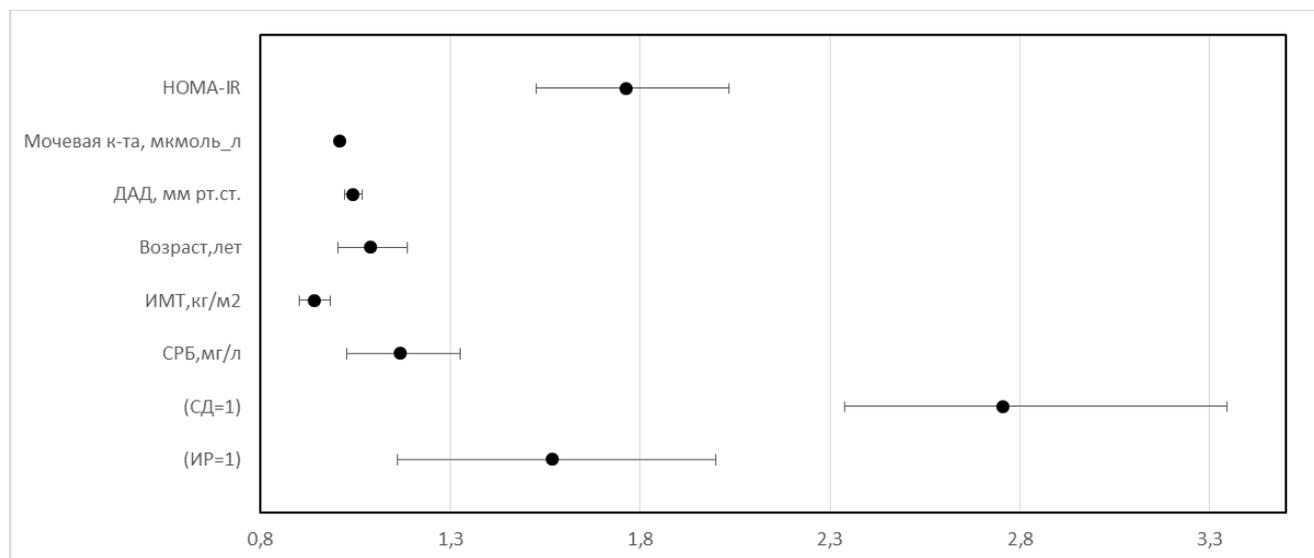


Рисунок 38 – Результаты многомерной логистической регрессии ФР СРСС.

*Итоги регрессии для зависимой переменной: СРСС ($R = 0,68192388$, $R^2 = 0,46502018$, Скоррект. $R^2 = 0,44657260$; $F(6,174) = 25,208$, $p < 0,00001$)

Таблица 17 – Результаты многомерной логистической регрессии ФР СРСС. Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов $b(i)$, отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Показатель	Регрессионный коэффициент $b(i)$	ОР	P	95% ДИ	
НОМА-IR	0,5665	1,76	<0,001	1,53	2,03
Мочевая к-та,	0,0071	1,01	<0,001	1,00	1,01
ДАД, мм рт.ст.	0,0429	1,04	<0,001	1,02	1,07
Возраст, лет	0,0978	1,09	<0,001	1,00	1,19
ИМТ, кг/м ²	-0,0600	0,94	<0,001	0,90	0,98
вчСРБ, мг/л	0,1543	1,17	<0,001	1,03	1,33
(СД=1)	1,0130	2,75	<0,001	2,34	3,35
(ИР=1)	0,4505	1,57	<0,001	1,16	2,00

Далее, на основании корреляционного анализа, выявлены клинические характеристики, коррелирующие с основной детерминантой СРСС - величиной СВспв. Для отобранных предикторов построены линейные регрессионные модели и с учетом полученных данных - множественные регрессионные модели с введением фиксированных переменных (пол, СД 2 типа, курение, получение АГТ) и серийной корреляцией ошибок регрессии с последовательным включением в каждую новую модель, в качестве независимой переменной, одного из клинических предикторов увеличения СВ в зависимости от значения его регрессионного коэффициента (Таблица 18).

Таблица 18 - Результаты множественной линейной регрессии ФР увеличения СПВкф. Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов $b(i)$, 95% доверительного интервала (ДИ) и стандартной ошибки

Фактор риска	Коэффициент регрессии $b(i)$	95% ДИ		Ст. Ошибка	P
СД 2 типа	0,5960	1,75	5,57	0,14	<0,001
ИМТ, кг/м ²	-0,0430	0,32	0,88	0,01	<0,001

МК, мкмоль/л	0,0044	-0,07	-0,02	0,00	<0,001
ИР	0,1138	0,00	0,01	0,19	<0,001
Курение	0,0601	-0,26	0,49	0,14	0,553
САД, мм рт. ст.	0,0043	-0,20	0,32	0,01	0,657
вчСРБ, мг/л	0,1909	0,01	0,02	0,04	<0,001
НОМА-IR	0,5500	0,12	0,26	0,03	<0,001
ОХ, ммоль/л	0,0152	0,49	0,61	0,05	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,3711	-0,09	0,12	0,17	0,782
ТГ, ммоль/л	0,0234	0,05	0,70	0,08	0,026
ЛПНП, ммоль/л	0,0000	-0,14	0,19	0,00	0,778
ДАД, мм рт.ст.	0,0212	0,01	0,03	0,01	0,002
ЧСС, уд/мин	0,0034	-0,01	0,02	0,01	0,646
MSSS, z-score	0,0008	-0,01	0,01	0,11	0,890
цСАД, мм рт.ст.	0,1083	-0,05	0,11	0,01	0,337
АГТ=1	0,0062	-0,01	0,02	0,13	0,505

* Статистически значимые значения представлены жирным шрифтом.

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

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

Далее множественные ФР, отобранные в регрессионных моделях, использовали для разработки модели расчета СВ у пациентов с МС для прогнозирования СРСС с помощью алгоритма Random Forest, включая уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР. Другими ФР, которые также были изучены, но не использовались в модели, поскольку они

обладали повышенной интерколлинеарностью с другими ФР, ухудшали прогностическую точность модели или не были статистически значимыми, были рСПВ, вчСРБ, ИМТ и ОТ, уровень АД, ЧСС, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, АГТ, статус курения.

Степень влияния независимых факторов на величину СВ рассчитывался, исходя из величины стандартизированных коэффициентов регрессии β (logOR для каждого из факторов) (Таблица 18) с помощью формулы:

$$k = \frac{100\beta_j}{-j|\beta_j|} \nu R^2, ? \%$$

Итоговая формула расчета СВмс представлена ниже:

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

где ПВ – паспортный возраст, лет;

МК – уровень мочевой кислоты, мкмоль/л;

НОМА_{ir} – индекс НОМА-IR;

СД_1 – наличие СД 2 типа;

ИР_1 – наличие клинических маркеров инсулинорезистентности

На рисунке 39 и в Таблице 19 представлены ROC–кривые и значения площади под кривой для СВспф, СВscore и разработанного алгоритма определения СВмс.

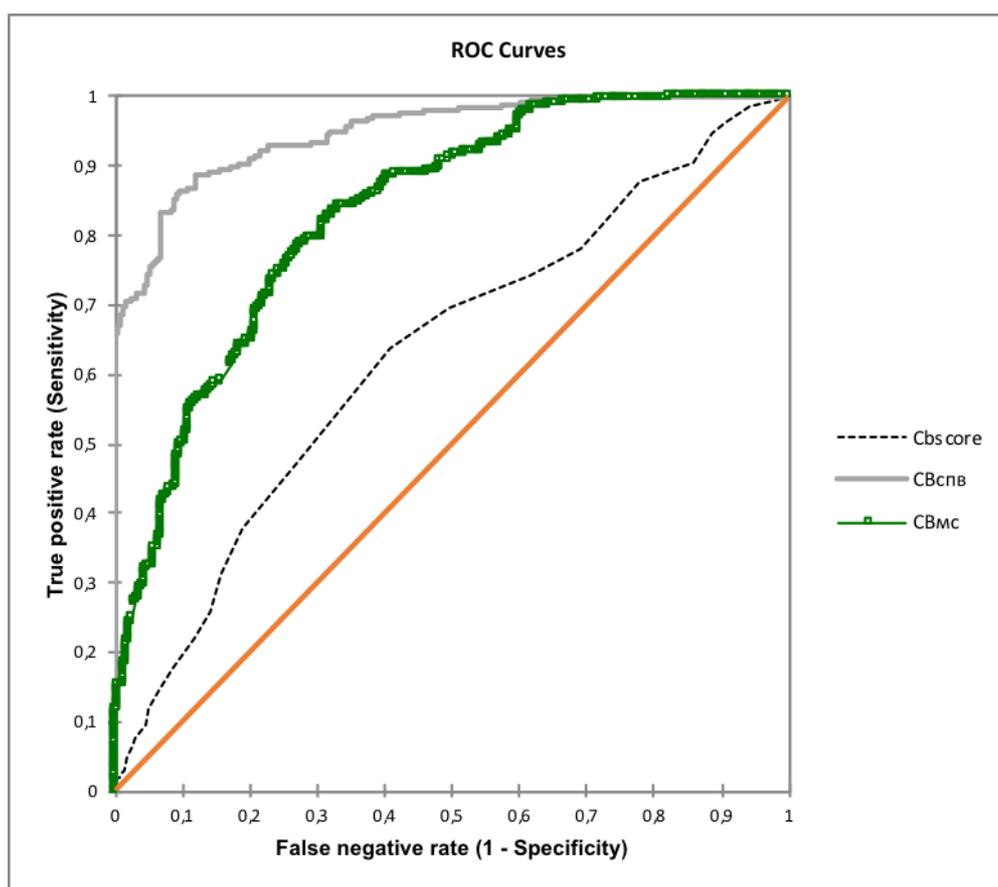


Рисунок 39 – ROC–кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС.

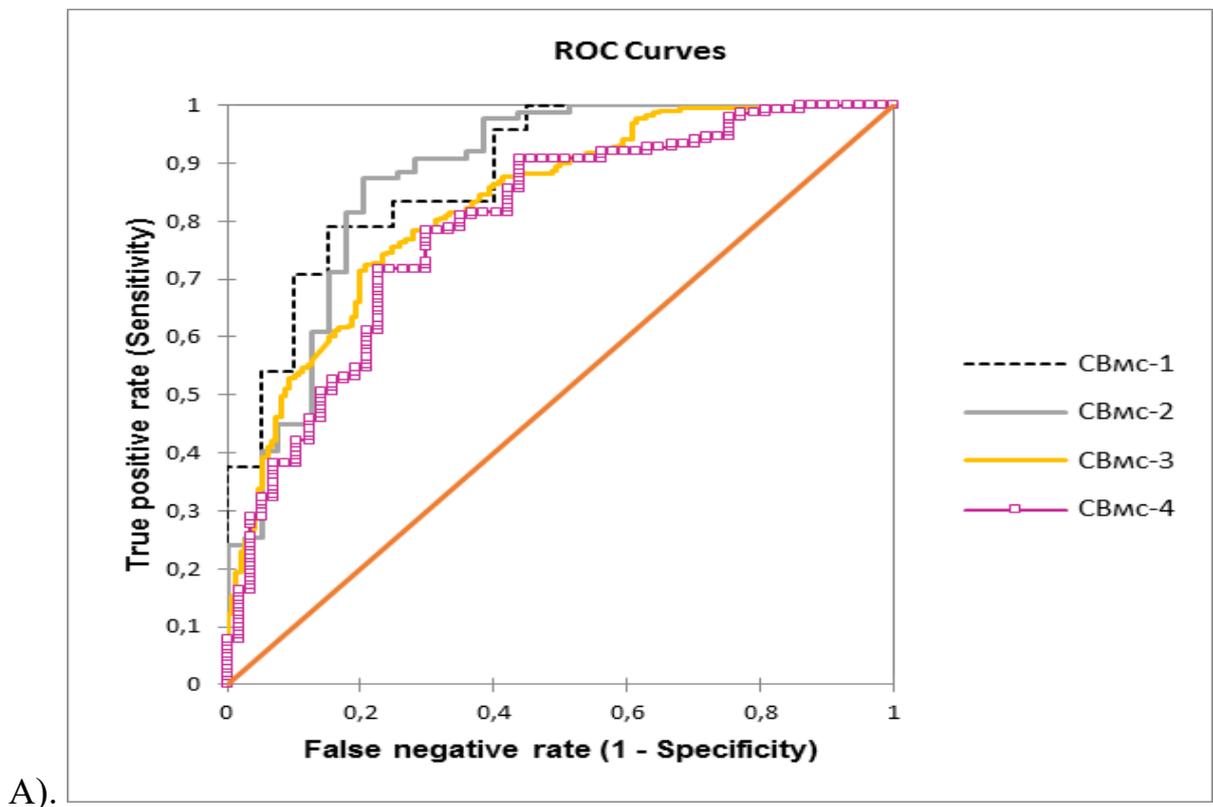
Таблица 19 – Значения площади под кривой диагностических тестов на наличие синдрома РСС

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная Ошибка	<i>P</i>	95% ДИ	
CBспв	0,949	0,007	<0,001	0,936	0,963
CBscore	0,630	0,021	<0,001	0,589	0,671
CBмс	0,830	0,016	<0,001	0,799	0,860

По результатам построения ROC–кривых видно, что значение площади под кривой для CBмс составило 0,83 (AUC >0,81 - может быть допущено к клинической валидации), что выше значений для CBscore, CBframlipids, CBfram bmi и QRISK-3 (AUC >0,6 <0,8 - требуется доработка), что говорит о высокой чувствительности и специфичности данного метода, основанного на общеклинических обследованиях, в диагностике CPCC. Наиболее точным, по данным исследования, является метод диагностики CPCC, основанный на анализе инструментальных показателей жесткости сосудистой стенки - CBспв.

Далее при анализе полученных ROC-кривых было проведено определение оптимальных значений порога активации («cut-off») для СВмс с помощью оценки минимального расстояния от верхнего левого угла до ROC-кривой (Минимум d); индекса Юдена (Youden index), который отображает максимальное расстояние от диагональной линии до ROC-кривой; точки на кривой ROC, где чувствительность и специфичность теста равны ($Se + Sp$) [147]. Пороговое значение для СВмс, указывающее на наличие CPCC, составляет его разница с паспортным возрастом более чем на +10 лет.

Для проверки зависимости методики от тяжести МС и возрастной группы был проведен дополнительный ROC-анализ. На рисунке 40 представлены ROC-кривые и значения площади под кривой для группового анализа.



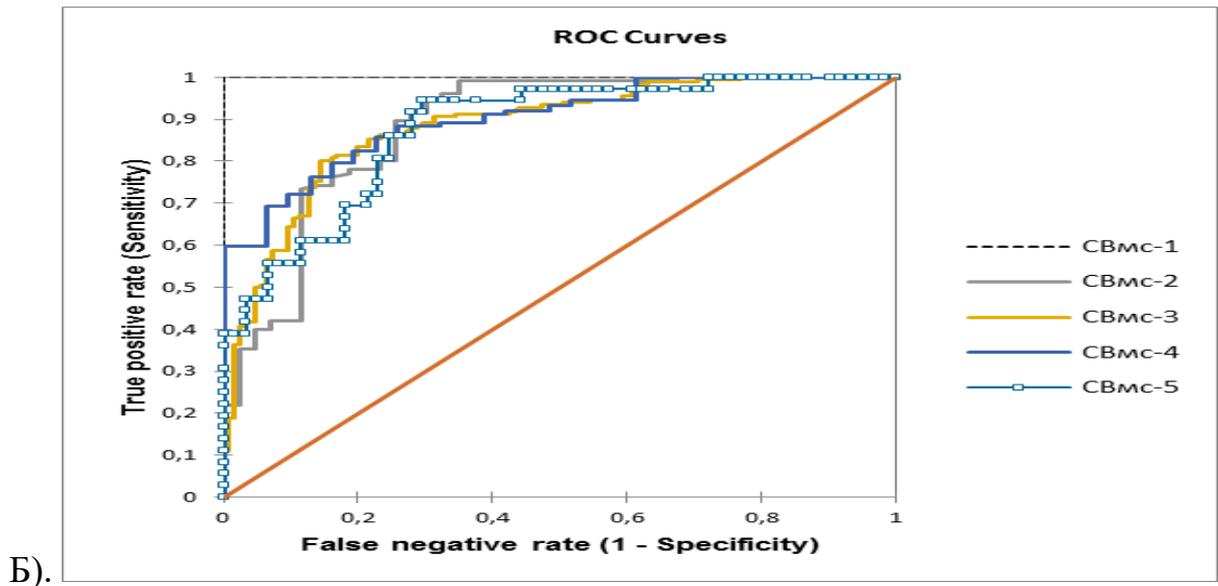


Рисунок 40 – ROC–кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС у пациентов с различной степенью тяжести МС по MSSS z-score (А) и возрастной группы (Б).

Показано, что чувствительность и специфичность определения СВмс для диагностики СРСС не зависит от степени тяжести МС и возраста пациентов, различия между значениями площади под кривой были недостоверны во всех случаях межгруппового сравнения.

По результатам исследования был разработан онлайн-калькулятор для расчета СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС, доступный по адресу <http://evams.medexsysapp.com> (Рисунок 41).

Сколько лет вашим сосудам?

Ваш пол: Мужской Женский

Ваш возраст:

Ваш вес:

Уровень мочевой кислоты:

HOMA-IR:

Сахарный диабет: Да Нет

Инсулинорезистентность: Да Нет

Ваш возраст сосудов равен:

68



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

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

Рисунок 41 – Онлайн-калькулятор для расчета СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС.

Заключение

При сравнении пациентов с МС с и без СРСС отмечено, что между группами имелись достоверные различия по частоте выявления ФР ССЗ - СД 2 типа, курения, АГТ. Анализ показателей АД и жесткости сосудистой стенки показал значимые различия САД и ДАД в группах, более низкую частоту достижения целевого АД <140 мм рт.ст., повышение уровня СПВкф и более высокую выявляемость СПВкф>10 м/с - в группе пациентов с СРСС таких пациентов было 95%, тогда как в группе пациентов без СРСС – только 32%.

Анализ параметров липидного спектра и уровня МК показали, что у большинства пациентов с МС выявлены нарушения показателей липидного обмена различной степени выраженности, а также значимое повышение уровня МК по сравнению с группой контроля, однако группы с/без СРСС достоверно различались только по уровню ТГ и МК. Значимо различалась между группами с/без СРСС частота повышения уровня МК выше 300 мкмоль/л - 82% в группе пациентов с СРСС и 59,4% в группе пациентов без СРСС и выше 360 мкмоль/л - 46,9% и 23,3%, соответственно ($p < 0,05$ для межгрупповых различий).

При оценке выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в группах пациентов с и без СРСС показано, что у пациентов с СРСС МС протекал достоверно тяжелее - 31,4% пациентов данной группы относились к 4 квартилю MSSS, тогда как в группе пациентов без СРСС данный показатель составил 21,4%, средний z-score MSSS составил $0,42 \pm 0,7$ в группе пациентов с СРСС и $0,31 \pm 0,6$ в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой). Индекс НОМА-IR в группе пациентов с СРСС был на 45% выше, чем в группе пациентов без СРСС, что указывает на наличие более выраженной ИР. Выраженность неинфекционного воспаления в группе СРСС значимо превосходит таковую у пациентов без СРСС, процент пациентов, у которых уровень вЧСРБ превышал 3 мг/л составил 83,3% против 69,5%, соответственно ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой).

Расчёт СВ по 7 различным методикам – СВспв и СВрспв, СВscore, СВframlipids, СВfram bmi, СВAlx, СВтим и QRISK-3 показал, что для всех методик, кроме СВAlx, разница СВ и паспортного возраста достоверно отличалась в группах с и без СРСС, превышение паспортного возраста составило 32,2% при оценке сосудистого возраста с помощью СПФкф, 23,5% - с помощью шкалы QRISK, 4,4% - с использованием шкалы SCORE, 56,2% и 63,5% - с помощью СВframlipids и СВfram bmi, соответственно, 72,8% - с помощью СВтим. СВAlx, напротив, в среднем оказался ниже паспортного на 4,4%.

С целью анализа диагностической значимости показателей СВ, рассчитанной по различным методикам по отношению к эталонному тесту были построены ROC-кривые, показавшие, что наибольшую чувствительность и специфичность в выявлении СРСС показал СВ, рассчитанный по методике СВспв ($AUC > 0,81$ - может быть допущено к клинической валидации), СВscore, СВframlipids, СВfram bmi и QRISK-3 ($AUC > 0,6 < 0,8$ - требуется доработка). Стоит отметить, что значения СВAlx и СВрспв практически полностью совпадали, хотя были низкочувствительны и низкоспецифичны. Наивысшими пороговыми значениями для постановки СРСС характеризовались методики СВспв и СВfram bmi - наличие СРСС диагностировалось при превышении паспортного возраста на $\geq 14,5$ и $\geq 12,7$ лет, соответственно. Для СВ, измеренного по алгоритму

SCORE пороговое значение для постановки СРСС составило превышение паспортного возраста на ≥ 1 год, для алгоритма QRISK-3 – на ≥ 5 лет. Групповой анализ в зависимости от возрастной группы, тяжести МС, пола и наличия СД 2 типа показал, что методика СВспф обладает устойчивостью и сохраняет чувствительность и специфичность во всех группах. Шкалы расчета СВ SCORE и QRISK-3 максимальную чувствительность и специфичность показывают в возрастной группе 60-69 и 40-49 лет, их диагностическая значимость снижается в группе пациентов старше 70 лет. СВframбmі показывает менее точные результаты для молодых пациентов в диапазоне 30-39 лет. Гендерная принадлежность не влияла на результаты для всех методик, кроме СВscore, которая оказалась более специфичной для выявления СРСС у женщин. Тяжесть МС обратно влияла на точность диагностики СРСС по шкале СВframбmі и СВscore (с увеличением тяжести падала чувствительность и специфичность методик). Точность методики QRISK-3, напротив, оказалась минимальной для пациентов 1 квартиля по МССС. Наличие СД 2 типа резко снижает чувствительность и специфичность СВ, оцененного по методике SCORE (но не СВспв, СВframбmі и QRISK-3), что является несомненным препятствием для использования данной методики в группе пациентов с МС.

По данным многомерной логистической регрессии, шансы наличия СРСС увеличивались более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза у лиц с наличием ИР. Кроме того, риск наличия СРСС возрастал на 76% при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% при увеличении вчСРБ на 1 мг/л и на 9% с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% при увеличении ДАД на 1 мм рт.ст., на 1% с каждым 1 мкмоль/л повышения уровня МК. Обращает на себя внимание тот факт, что взаимосвязь СРСС и ИМТ характеризовалась отрицательной величиной – каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ приводил к снижению риска СРСС на 6%.

На основании корреляционного анализа выявлены клинические характеристики, связанные с основной детерминантой СРСС - величиной СВспв. Показано, что по результатам множественной линейной регрессии достоверными независимыми предикторами повышения СПФкф являлись наличие СД2 типа и

клинических маркеров ИР, уровень мочевой кислоты, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ДАД. Сохранялась отрицательная достоверная корреляция с ИМТ.

ФР, отобранные в регрессионных моделях (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР), использовали для разработки модели расчета СВ у пациентов с МС для прогнозирования СРСС с помощью алгоритма Random Forest. По результатам построения ROC-кривых показано, что значение площади под кривой для разработанного метода определения СВмс составило 0,83 (AUC >0,81 - может быть допущено к клинической валидации), что выше значений для СВscore, СВframlipids, СВfram bmi и QRISK-3 (AUC >0,6 <0,8 - требуется доработка). Это говорит о высокой чувствительности и специфичности данного метода, основанного на общеклинических обследованиях, в диагностике СРСС. Пороговое значение для СВмс, указывающее на наличие СРСС, составляет его разница с паспортным возрастом более чем на +10 лет. По результатам исследования был разработан онлайн-калькулятор для расчета СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС.

Наиболее точным по-прежнему является метод диагностики СРСС, основанный на анализе инструментальных показателей жесткости сосудистой стенки – СВспв.

ГЛАВА 4 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МЕТФОРМИНОМ И КОРРЕКЦИЕЙ ОБРАЗА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

4.1 Общая характеристика исследования

В соответствии с дизайном исследования, описанным в главе II, в исследование было включено 100 пациентов (41 мужчина и 59 женщин, средний паспортный возраст $52,9 \pm 6,1$ лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., наличием СРСС, который определялся, как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236], без СД 2 типа, никогда не принимавших метформин. Если ранее пациенты принимали стабильную гипотензивную, гиполипидемическую терапию, то она оставалась неизменной на протяжении всего исследования.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования подвергались контролю на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделях исследования.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, имеющие ХБП 3б стадии и более, повышение уровня печеночных трансаминаз, более чем в 2 раза от верхней границы референсного интервала, с предшествующей терапией системными

глюкокортикоидами менее чем за 3 месяца до включения, а также с наличием других противопоказаний к применению метформина, указанных в инструкции к его применению.

Всем включенным в исследование пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни, подробно описанные во II главе.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

Пациенты группы 1, у которых на протяжении 24 недель терапию МС проводили путем изменения образа жизни без фармакотерапевтической коррекции, составили группу сравнения (19 мужчин и 31 женщина, средний возраст $52,3 \pm 6,3$ лет).

Пациентам группы 2 (22 мужчины и 28 женщин, средний возраст $53,05 \pm 6,75$ лет) на 24 недели был назначен метформин 1000 мг 2 раза в сутки в течение всего периода исследования (Глюкофаж®, Merck Sante). Начальная доза метформина составила 1000 мг/сут (1 таблетка во время ужина). Через неделю, согласно инструкции, доза препарата была увеличена до 2000 мг/сут (вторая таблетка назначалась утром во время завтрака). Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациентов до конца исследования.

4.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 20. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 20 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Метформин (n=50) (M±m)	Группа сравнения (n=50) (M±m)
Паспортный возраст, лет	53,05±6,75	52,3±6,3

Гендерный состав (м/ж)	22/28	19/31
САД офисное, мм рт. ст.	134,3±4,1	134,1±5,4
ОХ, ммоль/л	5,5±1,11*	5,2±0,9*
ИМТ, кг/м²	33,3±2,99*	32,2±3,3*
<i>Примечание:</i>		
*- $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы		

Как видно из таблицы 20, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. Завершили исследование все 100 пациентов, после чего полученные данные были статистически обработаны.

4.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения

В таблице 21 представлена динамика ИМТ, ОТ, липидного спектра, уровня мочевой кислоты, креатинина и гликемии натощак в сравниваемых группах.

Таблица 21 - Динамика антропометрических и биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	Метформин (n=50) (M±m)			Группа сравнения (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ИМТ, кг/м²	33,3±2,99	31,7±1,3	-5,0	32,2±3,3	31,5±3	-2,2
ОТ, см	114,7±15,8	112±7,1	-2,4	118,3±12,3	114,3±9,5	-3,4
ГПН, ммоль/л	5,4±0,6	5,2±0,8	-3,7	5,3±0,7	5,3±0,7	-2,1
ОХ, ммоль/л	5,5±1,3	5,3±0,8	-3,6	5,2±0,9	5,1±0,9	-1,9
ЛПНП, ммоль/л	4±1,1	4,1±1,2	2,5	3,2±0,8	3,1±0,8	-3,1
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,2	1±0,1	4,4	0,9±0,3	0,91±0,2	1,1

ммоль/л						
ТГ, ммоль/л	2,1±0,9	1,7±0,5	-19,1*#	2,3±1	2,3±0,9	-4,1#
Мочевая кислота, мкмоль/л	367,4±44,4	335,6±33,9	-8,7*#	344±55,6	348,7±49,6	1,4#
Креатинин, мкмоль/л	84,4±16	80,6±17,8	-4,5	86,8±14,3	86,7±12,1	-0,1
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

Как видно из полученных данных, в группах метформина и сравнения снижение ИМТ и ОТ не достигло статистической значимости. Выявленное, даже незначительное, снижение показателей в обеих группах, тем не менее, подтверждает эффективность мероприятий, направленных на изменение образа жизни, в борьбе с ожирением.

При анализе результатов отмечено отсутствие значимого влияния на уровни ОХ, ЛПВП и ЛПНП при применении обеих стратегий терапии. Однако, через 24 недели терапии в группе метформина уровень ТГ снизился на 19,1%, что достоверно лучше ($p < 0,05$), чем в-группе сравнения (-4,1%). Уровень мочевой кислоты через 24 недели снизился в группе терапии метформином на 8,7%, став достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

В таблице 22 представлена динамика степени тяжести МС, маркеров ИР и неинфекционного воспаления в сравниваемых группах.

Таблица 22 - Динамика выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в сравниваемых группах

Показатель	Метформин (n=50) (M±m)			Группа сравнения (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %

НОМА-IR	4,3±1,1	3,8±0,8	-11,6*#	4,1±1,2	4,0±0,8	-3,7
вчСРБ, мг/л	2,8±0,9	2,6±1,2	-7,4*	2,8±1,3	2,7±1,2	-3,6
вчСРБ >3 мг/л, (n,%)	20 (40%)	13 (26%)	-35	23 (46%)	21 (42%)	-9
MSSS (z-score)	0,38±0,67	0,31±0,6	-18,4*#	-0,28±0,6	-0,3±0,6	-6,7

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

Снижение уровня вчСРБ было статистически значимым в группе метформина по сравнению с исходными данными и группой изменения образа жизни ($p < 0,05$). В группе сравнения снижение уровня вчСРБ не достигло статистической значимости.

При этом стоит отметить, что, несмотря на небольшие абсолютные цифры снижения вчСРБ, как терапия метформином, так и изменение образа жизни позволили реклассифицировать 35% и 9% пациентов, соответственно, из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ. Вероятно, эффект вмешательств максимально реализуется именно при высоком уровне неинфекционного воспаления.

Статистически значимое снижение индекса НОМА было достигнуто в группе метформина ($p < 0,05$), но не в группе сравнения ($p < 0,05$). Данные подтверждаются и динамикой показателя степени тяжести МС - MSSS. Снижение данного показателя в группе метформина составило 18,4% ($p < 0,05$), что подчёркивает эффект терапии метформином в сочетании с коррекцией образа жизни на уровень ТГ.

4.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах терапии

В таблице 23 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах.

Таблица 23 - Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах

Показатель	Метформин (n=50) (M±m)			Группа сравнения (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	134,3±4,1	130,8±5,8	-2,7	134,1±5,4	133,9±3,8	-0,2
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,3±6,4	87,6±5,7	1,5	85,8±5,4	88,3±8,9	2,9
ЧСС, уд/мин	75,9±7,2	71,5±3,4	-5,8*#	74,9±12,3	71,6±9,5	-4,4#
СПВкф, м/с	12,4±1,8	11,7±1,8	-5,7	11,8±2,3	11,3±2,4	-4,2
ИА, %	26,1±6,1	24,4±7,5	-6,5	24,6±8,3	24,3±8	-1,2
цПД, мм рт. ст.	48,4±6,8	47,5±5,9	-1,9	48,1±7,3	47,5±6,4	-1,25
ТИМ, мм	0,94±0,17	0,9±0,14	-2,13	0,92±0,21	0,91±0,19	-1,08

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

При анализе полученных результатов отмечается статистически незначимое снижение офисного САД в обеих группах по сравнению с исходными значениями. Достоверной разницы между группами выявлено не было. Обращает на себя внимание небольшое, но достоверное снижение ЧСС в группе терапии

метформином, что, по-видимому, отражает снижение гиперсимпатикотонии на фоне снижения инсулинорезистентности.

В группе терапии метформином не было выявлено статистически значимого снижения СРПВкф по сравнению с исходными значениями и группой сравнения ($p < 0,05$). В группе терапии метформином не выявлено достоверного ($p < 0,05$) снижения ИА по сравнению с исходными данными и с группой изменения образа жизни ($p < 0,05$). В группе сравнения снижение ИА также было статистически не достоверным ($p < 0,05$). Снижение цПД было статистически незначимым в группе терапии метформином как по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$), так и с группой сравнения ($p > 0,05$). В группе сравнения статистически значимого снижения цПД также зафиксировано не было. В обеих группах было отмечено статистически незначимое снижение ТИМ по сравнению с исходными параметрами.

В таблице 24 представлена динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах.

Таблица 24 - Динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах

Показатель	Метформин (n=50) (M±m)			Группа сравнения (n=50) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Паспортный возраст, лет	53,1±6,7			52,3±6,3		
СВспв, лет	81,4±6,9	78,5±8,3	-3,6	78,4±9,3	75,3±24	-3,9
СВscore, лет	53,6±12,7	52,9±13,3	-1,3	52,9±9,1	51,7±10,6	-2,3
СВмс, лет	73,9±8,5	69,5±11,3	-6*#	66,8±7,4	67,6±7,3	1,2#
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии метформином, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore и СВспф, но СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и

уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями. Снижение сосудистого возраста, измеренного по данной шкале, составило в среднем 4,4 года. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

Заключение

Мероприятия по изменению образа жизни у пациентов с МС с СРСС оказались сопоставимы с терапией метформином по способности корректировать антропометрические параметры, влиять на уровень ОХ, ЛПВП и ЛПНП.

Терапия метформином показала целый ряд преимуществ перед немедикаментозной коррекцией образа жизни по динамике таких ключевых параметров инсулинорезистентности, как уменьшение уровня ТГ (-19,1% в группе метформина против недостоверного снижения в группе сравнения, $p < 0,05$), индекса НОМА (-11,6% против недостоверного снижения в группе сравнения, $p < 0,05$). Динамика показателя степени тяжести МС - MSSS показала, что снижение данного показателя в группе метформина составило 18,4% ($p < 0,05$), что связано с эффектом терапии метформином в сочетании с коррекцией образа жизни на уровень ТГ.

Терапия метформином оказала достоверное положительное влияние на уровень мочевой кислоты - снижение составило 8,7% против недостоверного снижения в группе сравнения, $p < 0,05$).

Стратегии сравнения различались по влиянию на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления - снижение уровня вчСРБ составило в группе метформина 7,4% против недостоверного снижения в группе сравнения, $p < 0,05$. При этом стоит отметить, что, несмотря на небольшие абсолютные цифры снижения вчСРБ, как терапия метформином, так и изменение образа жизни позволили реклассифицировать 35% и 9% пациентов, соответственно, из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ. Вероятно, эффект вмешательств максимально реализуется именно при высоком уровне неинфекционного воспаления.

Обращает на себя внимание небольшое, но достоверное снижение ЧСС в группе терапии метформином, что, по-видимому, отражает снижение гиперсимпатикотонии на фоне снижения инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты.

Обе стратегии терапии не показали статистически значимых отличий (по сравнению как с исходными показателями, так и между группами) по влиянию на сосудистую жесткость (СПВкф) и параметры центральной гемодинамики (цПД и ИА).

Сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии метформином, однако данные были статистически незначимы для СВscore и СВспф. При этом СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями - снижение СВ, измеренного по данной шкале, составило в среднем 4,4 года. Это говорит о высокой чувствительности данной методики к изменению патогенетических механизмов раннего сосудистого старения у пациентов с МС. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

5.1 Общая характеристика исследования

В исследование было включено 100 пациентов (58 мужчин и 42 женщины, средний паспортный возраст $55,9 \pm 5,9$ лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., наличием СРСС, который определялся, как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236], и СД 2 типа, ранее получавших монотерапию метформином в стабильной дозе (1000 мг 2 раза в день) не менее 6 месяцев, но не достигшие на момент включения целевого уровня HbA1c (7%-9%). Если до исследования пациенты принимали стабильную гипотензивную, гиполипидемическую терапию, то она оставалась неизменной на протяжении всего исследования.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, а также уровень HbA1c подвергались контролю на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделях исследования.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, имеющие ХБП 3б стадии и более, повышение уровня печеночных трансаминаз, более чем в 2 раза от верхней границы референсного интервала, с предшествующей терапией системными глюкокортикоидами менее чем за 3 месяца до включения, а также с наличием других противопоказаний к применению препаратов сравнения, указанных в инструкции к применению.

Всем включенным в исследование пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни, подробно описанные во II главе.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

В группе 1 (29 мужчин и 21 женщина, средний возраст $56,8 \pm 6,1$ лет) пациентам с МС, СРСС и СД 2 типа на стабильной монотерапии метформином не менее 6 месяцев, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен эмпаглифлозин (Джардинс®, Берингер Ингельхайм Фарма) 25 мг/сут.

В группе 2 (28 мужчин и 21 женщина, средний возраст $55,3 \pm 6,3$ лет) пациентам с МС, СРСС и СД 2 типа на стабильной монотерапии метформином не менее 6 месяцев, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен ситаглиптин (Янувия®, Мерк Шарп и Доум) 100 мг/сут.

5.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 25. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 25 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Эмпаглифлозин (n=51) (M±m)	Ситаглиптин (n=49) (M±m)
Паспортный возраст, лет	56,8±6,1	55,3±6,3
Гендерный состав (м/ж)	29/21	28/21
САД офисное, мм рт. ст.	135,5±11	134,9±9,5
НbA1c, %	7,8±0,6*	7,5±0,4*
ОХ, ммоль/л	5,66±0,9*	6,1±1,7*
ИМТ, кг/м ²	34,2±2,3*	34,7±4,7*
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы		

Из таблицы 25 следует, что группы пациентов были сопоставимы по сравниваемым показателям. Группы были также сопоставимы по сопутствующей терапии ССЗ (включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию). Как исходно, так и на момент окончания исследования не отмечалось различий между группами по дозе принимаемого пациентами метформина (1000 мг 2 раза в день). Завершили исследование все 100 пациентов, после чего данные были статистически обработаны.

5.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах терапии

В таблице 26 представлена динамика ИМТ, ОТ, НbA1c, липидного спектра, уровня мочевой кислоты, креатинина и гликемии натощак в сравниваемых группах.

Таблица 26 - Динамика антропометрических и биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	Эмпаглифлозин (n=51) (M±m)			Ситаглиптин (n=49) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ИМТ, кг/м ²	34,2±2,3	31,1±2,9	-9,1*#	34,7±4,7	34,3±4,4	-1,2#
ОТ, см	108,6±10,3	104,2±10,4	-4,1*#	109,6±19,3	107,5±17,7	-1,9#
ГПН, ммоль/л	8,9±1,1	6,9±1	-22,5*#	8,0±1,3	6,7±2,3	- 16,6*#
НbA1c,%	7,8±0,6	6,9±0,6	-11,5*	7,5±0,4	6,8±0,9	-9,8*
ОХ, ммоль/л	5,66±0,9	5,68±0,9	0,4#	6,1±1,7	5,5±1,1	-9,5*#
ЛПНП, ммоль/л	3,43±1,1	3,55±1	3,5#	4,0±1,4	3,4±0,8	- 15,1*#
ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,2	1,01±0,2	9,8*#	1,3±0,3	1,5±0,3	15,7*#
ТГ, ммоль/л	2,89±0,9	2,69±0,9	-6,9*#	1,8±0,6	1,4±0,5	-21*#
Мочевая кислота, мкмоль/л	374,3±87,7	328,9±27,7	-12,1*#	356,1±34,3	374,2±39,6	5,1*#
Креатинин, мкмоль/л	94±13,3	89,9±10,7	-4,4#	92,4±17,2	95,9±12,8	3,8*#

Примечание:
*- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями
#- p < 0,05 различие между группами

Как видно из полученных данных, за период наблюдения достоверные изменения ИМТ и ОТ зарегистрированы лишь в группе терапии эмпаглифлозином – оба параметра снизились на 9,1% и 4,1%, соответственно (p < 0,05 для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

В обеих группах пациентов на фоне проводимой сахароснижающей терапии отмечалось снижение уровня ГПН и HbA1c. Через 6 месяцев наблюдения ГПН снизилась на 22,5% и 16,6% в группе эмпаглифлозина и ситаглиптина, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение HbA1c составило в группе эмпаглифлозина - 11,5%, а в группе ситаглиптина - 9,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p = 0,58$ для межгруппового сравнения). На момент окончания участия в исследовании 80% пациентов (41 человек) достигли целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$ в группе эмпаглифлозина и 71% (35 человек) в группе ситаглиптина.

В группе пациентов, находившихся на терапии ситаглиптином наблюдалось значимое увеличение уровня ЛПВП на 15,7%, а также снижение ОХС на 9,5%, ТГ – на 21%, ЛПНП – на 15,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эмпаглифлозина в то же время отмечался незначительный прирост уровней ОХС на 0,4%, ЛПНП на 3,5%, однако он не достиг статистической значимости. Кроме того, у пациентов данной группы достоверно повысился уровень ЛПВП – на 9,8% и снизился уровень ТГ – на 6,9% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) (Рисунок 42).

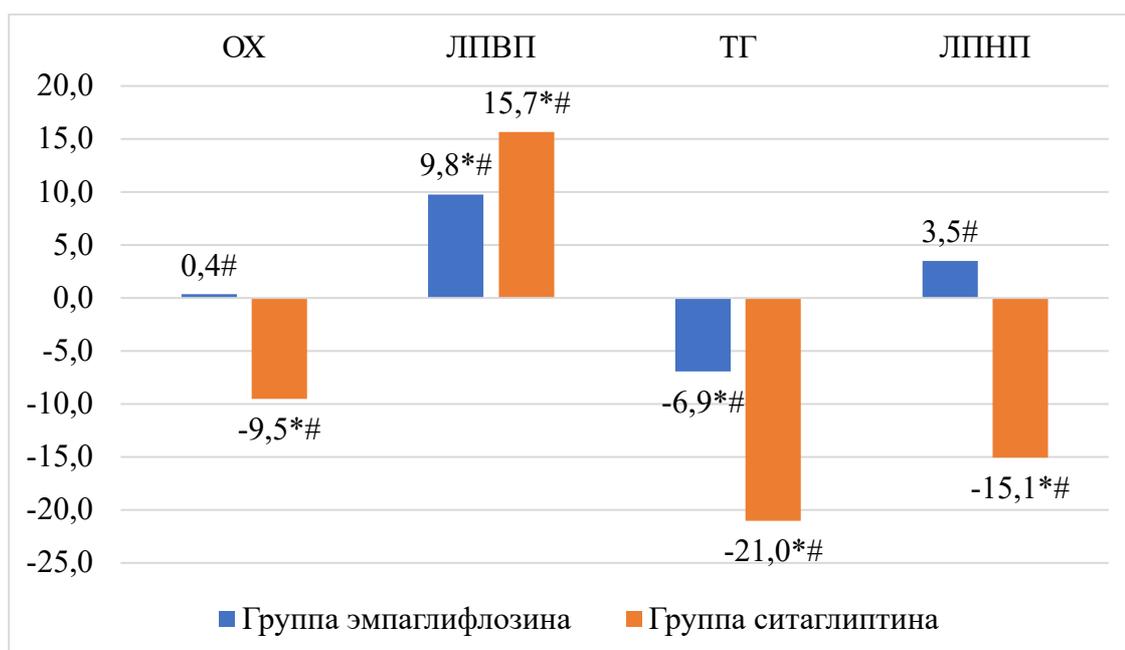


Рисунок 42 - Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

Уровень мочевой кислоты через 24 недели достоверно снизился в группе терапии эмпаглифлозином на 12,1% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, что согласуется с результатами большинства исследований [305].

Важно тот факт, что в настоящем исследовании ситаглиптин достоверно повышал уровни креатинина и мочевой кислоты в сыворотке, хотя увеличение было незначительным (3,8% и 5,1%, соответственно, $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями и динамикой данных показателей в группе эмпаглифлозина), а динамика уровня креатинина и мочевой кислоты имела значительную положительную корреляцию.

В таблице 27 представлена динамика степени тяжести МС, маркеров ИР и неинфекционного воспаления в сравниваемых группах.

Таблица 27 - Динамика выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в сравниваемых группах

Показатель	Эмпаглифлозин (n=51) (M±m)			Ситаглиптин (n=49) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
НОМА-IR	4,7±1,3	3,1±0,9	-34*	4,4±1,1	3,0±0,8	-31,8*
вчСРБ, мг/л	3,1±1,2	1,5±0,8	-51,6*#	3,2±0,9	2,5±0,7	-22,1*#
вчСРБ >3 мг/л, (n, %)	51 (100%)	0 (0%)	-100	49 (100%)	42 (85%)	-15
MSSS (z- score)	1,2±0,9	0,36±0,45	-70*#	1,41±0,67	0,7±1,3	-59%*#

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

Обе группы исследуемой терапии продемонстрировали значимое снижение уровня С-реактивного белка: у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, он снизился на 51,6%, у пациентов, принимавших ситаглиптин, - на 22,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Мы применили множественный линейный регрессионный анализ для выявления

факторов, связанных с изменениями в вчСРБ в группе эмпаглифлозина. В качестве зависимой переменной рассматривали динамику уровня вчСПВ за 24 недели (\log [вчСРБ через 6 месяцев] минус \log [вчСРБ исходно]), в качестве предикторов – динамику ГПН, HbA_{1c}, ИМТ, уровня липидов сыворотки и мочевой кислоты, АД, НОМА-IR. По результатам анализа ($R^2 = 0,9751$, $p < 0,001$) показано, что изменения вчСРБ были в значительной степени связаны с изменениями НОМА-IR ($t = 2,554$, $p = 0,0214$), уровня САД ($t = - 2,332$, $p = 0,0432$) и мочевой кислоты ($t = - 2,421$, $p = 0,0312$).

Выраженный эффект эмпаглифлозина на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления позволил реклассифицировать 100% из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ. В группе ситаглиптина данный показатель составил 15% пациентов.

В обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА: на 31,8% в группе ситаглиптина ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными) и на 34% в группе эмпаглифлозина ($p < 0,01$ для сравнения с исходными данными), но различия между группами были статистически не значимы. Данные подтверждаются и динамикой показателя степени тяжести МС – MSSS. Снижение индекса инсулинорезистентности в группе эмпаглифлозина составило 70% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), ситаглиптина - 59% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что отражает эффект терапии на ключевые параметры МС – уровень гликемии натощак, абдоминальное ожирение, уровень липидов с АД.

5.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения

В таблице 28 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах.

Таблица 28 - Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах

Показатель	Эмпаглифлозин (n=51) (M±m)			Ситаглиптин (n=49) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	135,5±11	125,7±11,7	-7,2*#	134,9±9,5	132,5±6,0	-1,8
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,3±11,3	82,4±11,4	-3,4	83,2±5,7	82,1±6,4	-1,3
ЧСС, уд/мин	75±12,2	74,5±13,4	-0,7	71,7±8,1	71,6±9,5	-0,2
СПВкф, м/с	11,8±1,9	10,1±1,8	-14,4*#	11,4±2,4	10,8±1,6	-5,3#
ИА, %	31,7±8,5	29,8±8,2	-6*#	34,5±9,7	33,6±8,4	-2,6#
цПД, мм рт. ст.	37,2±7,2	34,3±7,4	-7,8*#	40,6±7,8	40,1±7,7	-1,2#
ТИМ, мм	0,99±0,17	0,97±0,14	-0,13	1,14±0,1	1,13±0,1	-1,3
<i>Примечание:</i>						
*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями						
#- $p < 0,05$ различие между группами						

В ходе выполнения исследования прием эмпаглифлозина по сравнению с ситаглиптином сопровождался небольшим снижением уровня систолического АД (САД) – на 7,2% ($p < 0,05$), снижение диастолического АД (ДАД) – на 3,4% не достигло уровня статистической значимости, что согласуется с данными о влиянии терапии эмпаглифлозином и ситаглиптином на уровень АД [305, 224].

По показателям жёсткости аорты, общей сонной и плечевой артерий за период наблюдения зарегистрирована незначительная положительная динамика в группе ситаглиптина, однако снижение оцениваемых параметров было статистически не значимым. В то же время у пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечалось достоверное снижение СПВкф на 14,4%, цПД на

7,8%, а также индекса аугментации на 6,0% ($p < 0,05$) (Рисунок 43). В обеих группах было отмечено статистически незначимое снижение ТИМ по сравнению с исходными параметрами.

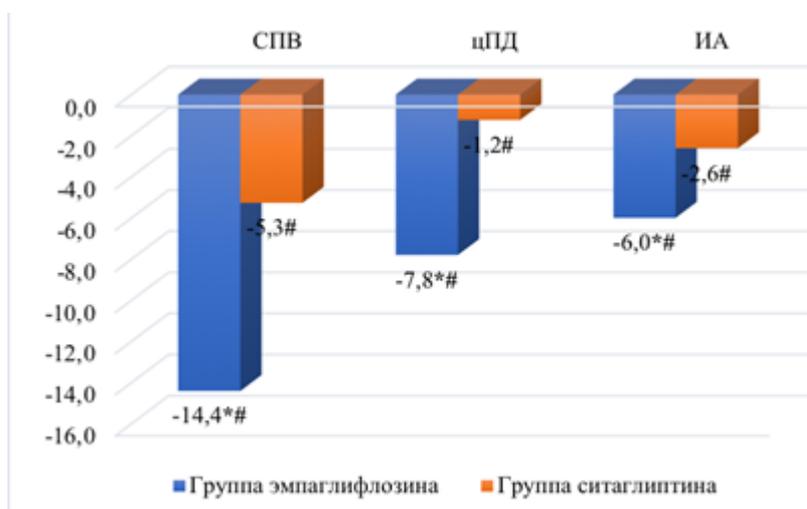


Рисунок 43 - Динамика параметров сосудистой жесткости в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

В таблице 29 представлена динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах.

Таблица 29 - Динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах

Показатель	Эмпаглифлозин (n=51) (M±m)			Ситаглиптин (n=49) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Паспортный возраст, лет	53,1±6,7			52,3±6,3		
СВспв, лет	84,8±4,8	77,3±5,6	- 8,8%*#	75,5±8,5	75,5±8,4	-0,1#
СВscore, лет	57,6±11,3	57,1±12,3	-1,3	56,9±9,2	56,7±10,5	-2,3
СВмс, лет	75,8±10,6	70,6±9,8	-6,9*#	73,3±10,6	69,6±11,3	-5,1*#

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в обеих группах терапии, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для CVscore, но динамика уровня СВспв в группе эмпаглифлозином составила - 8,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что демонстрирует среднее снижение СВспв на 7,5 лет. В группе ситаглиптина СВспв достоверно не изменился. СВмс отразил положительное влияние терапии на параметры МС – снижение составило 6,9% и 5,1% в группе эмпаглифлозина и ситаглиптина, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение сосудистого возраста, измеренного по данной шкале, составило в среднем 5,1 и 3,7 года в группе эмпаглифлозина и ситаглиптина, соответственно.

На протяжении всего периода наблюдения серьезных нежелательных явлений, включая гипогликемии и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), зарегистрировано не было ни в одной из групп. У 1 пациента в группе эмпаглифлозина зарегистрирована инфекция половых органов (баланопостит), не потребовавшая отмены препарата исследования. Эпизодов инфекций мочевыводящих путей (подтвержденных клинически значимыми изменениями содержания лейкоцитов и белка в разовой порции утренней мочи) не выявлено.

Заключение

Динамика антропометрических параметров показала, что за период наблюдения достоверные изменения ИМТ и ОТ зарегистрированы лишь в группе терапии эмпаглифлозином – оба параметра снизились на 9,1% и 4,1%, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Ситаглиптин продемонстрировал нейтральное воздействие на данные показатели.

Обе группы терапии оказались эффективны в коррекции гипергликемии - на фоне проводимой сахароснижающей терапии отмечалось снижение уровня ГПН и HbA1c. Через 6 месяцев наблюдения ГПН снизилась на 22,5% и 16,6% в группе эмпаглифлозина и ситаглиптина, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с

исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение HbA1c составило в группе эмпаглифлозина - 11,5%, а в группе ситаглиптина - 9,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p = 0,58$ для межгруппового сравнения). На момент окончания участия в исследовании 80% пациентов (41 человек) достигли целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$ в группе эмпаглифлозина и 71% (35 человек) в группе ситаглиптина.

Динамика липидного спектра различалась между группами. Терапия ситаглиптином привела к значимому увеличению уровня ЛПВП на 15,7%, а также снижению ОХС на 9,5%, ТГ – на 21%, ЛПНП – на 15,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эмпаглифлозина в то же время отмечался незначительный прирост уровней ОХС на 0,4%, ЛПНП на 3,5%, однако он не достиг статистической значимости. Кроме того, у пациентов данной группы достоверно повысился уровень ЛПВП – на 9,8% и снизился уровень ТГ – на 6,9% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Уровень мочевой кислоты через 24 недели достоверно снизился в группе терапии эмпаглифлозином на 12,1% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, что согласуется с результатами большинства исследований [305]. Интересно, что в настоящем исследовании ситаглиптин достоверно повышал уровни креатинина и мочевой кислоты в сыворотке, хотя увеличение было незначительным (3,8% и 5,1%, соответственно, $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями и динамикой данных показателей в группе эмпаглифлозина), а динамика уровня креатинина и мочевой кислоты имела значительную положительную корреляцию.

Обе группы исследуемой терапии продемонстрировали значимое воздействие на уровень низкоинтенсивного воспаления - снижение уровня вЧСРБ в группе эмпаглифлозина составило 51,6%, ситаглиптина - 22,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что изменения вЧСРБ на терапии эмпаглифлозином были в значительной степени связаны с изменениями НОМА-IR ($t = 2,554$, $p = 0,0214$), уровня САД ($t = - 2,332$, $p = 0,0432$) и мочевой кислоты (t

= - 2,421, $p = 0,0312$). Выраженный эффект эмпаглифлозина на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления позволил реклассифицировать 100% из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ. В группе ситаглиптина данный показатель составил 15% пациентов.

В обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА: на 31,8% в группе ситаглиптина ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными) и на 34% в группе эмпаглифлозина ($p < 0,01$ для сравнения с исходными данными), но различия между группами были статистически не значимы. Данные подтверждаются и динамикой показателя степени тяжести МС – МССS. Снижение данного показателя в группе эмпаглифлозина составило 70% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), ситаглиптина – 59% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что отражает эффект терапии на ключевые параметры МС – уровень гликемии натощак, абдоминальное ожирение, уровень липидов с АД.

В ходе выполнения исследования прием эмпаглифлозина по сравнению с ситаглиптином сопровождался небольшим снижением уровня систолического АД (САД) - на 7,2% ($p < 0,05$), снижение диастолического АД (ДАД) - на 3,4% не достигло уровня статистической значимости, что согласуется с данными о влиянии терапии эмпаглифлозином и ситаглиптином на уровень АД [224, 305].

У пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечалось достоверное снижение СПВкф на 14,4%, цПД на 7,8%, а также индекса аугментации на 6,0% ($p < 0,05$). Ситаглиптин не показал значимого влияния на данные показатели.

Показано, что СВ, измеренный по всем шкалам, снизился в обеих группах терапии, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, но динамика уровня СВспв в группе эмпаглифлозином составила -8,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что демонстрирует среднее снижение СВспв на 7,5 лет. В группе ситаглиптина СВспв достоверно не изменился. СВмс отразил положительное влияние терапии на параметры МС – снижение составило 6,9% и 5,1% в группе эмпаглифлозина и ситаглиптина, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и

межгруппового сравнения). Снижение сосудистого возраста, измеренного по данной шкале, составило в среднем 5,2 и 3,7 года в группе эмпаглифлозина и ситаглиптина, соответственно. Данные результаты еще раз демонстрируют высокую чувствительность данного инструмента к изменению патогенетических механизмов раннего сосудистого старения у пациентов с МС.

Параметры безопасности показали высокую безопасность проводимой терапии, СНЯ зарегистрировано не было ни в одной из групп. У 1 пациента в группе эмпаглифлозина зарегистрирована инфекция половых органов (баланопостит), не потребовавшая отмены препарата исследования. Эпизодов инфекций мочевыводящих путей (подтвержденных клинически значимыми изменениями содержания лейкоцитов и белка в разовой порции утренней мочи) не выявлено.

ГЛАВА 6 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

6.1 Общая характеристика исследования

В исследование было включено 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин, средний паспортный возраст $56,1 \pm 7,9$ лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., наличием СРСС, который определялся, как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236], АГ 1-2 степени, не достигшие целевых уровней АД на фоне предшествующей гипотензивной терапии. Если ранее пациенты принимали стабильную гиполипидемическую терапию, то она оставалась неизменной на протяжении всего исследования.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; АГ 1-2 степени (САД 140-179 мм рт. ст.; ДАД 90-109 мм рт. ст.) по данным медицинской документации; не достижение целевого АД ($АД \geq 140/90$ мм рт. ст.) на фоне предшествующей АГТ или нерегулярный прием гипотензивной терапии в течение последнего месяца перед включением в исследование.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, подвергались контролю на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделях исследования.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-

инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, у которых отмечалась повышенная чувствительность, аллергические реакции или нежелательные явления, возникавшие на фоне приёма иАПФ и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков; недостаточность кровообращения II и более ФК по NYHA; ИБС, стенокардия II и более ФК; острый инфаркт миокарда или перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; паренхиматозные заболевания почек; симптоматическая АГ или АГ 3 степени; почечная недостаточность: креатинин > 160 мкмоль/л, гиперкалиемия; печеночная недостаточность, превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более; СД 1 типа; СД 2 типа; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; АВ блокада II-III степени; дыхательная недостаточность II и более степени; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо некомпенсированный гипотиреоз); регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов; неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания; онкологические заболевания в течение последних 5 лет, а также с наличием других противопоказаний к применению препаратов сравнения, указанных в инструкции к применению.

Всем включенным в исследование пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни, подробно описанные во II главе.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

В группе 1 (17 мужчин и 13 женщин, средний возраст $56,5 \pm 6,5$ лет) пациентам с МС, СРСС и цифрами САД >140 мм рт.ст., помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, в качестве гипотензивной терапии

назначалась фиксированная комбинация периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в сутки (Нолипрел® А Би-форте, Les Laboratoires Servier)

В группе 2 (18 мужчин и 12 женщин, средний возраст $55,6 \pm 9,7$ лет) пациентам с МС, СРСС и цифрами САД >140 мм рт.ст., помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, в качестве гипотензивной терапии назначалась фиксированная комбинация эналаприла 20 мг и гидрохлортиазида (ГХТЗ) 12,5 мг в сутки (Энап®-НЛ 20, KRKA).

6.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 30. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 30 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Периндоприл + Индапамид (n=30) (M±m)	Эналаприл + ГХТЗ (n=30) (M±m)
Паспортный возраст, лет	$56,5 \pm 6,5$	$55,6 \pm 9,7$
Гендерный состав (м/ж)	17/13	18/12
САД офисное, мм рт. ст.	$159,8 \pm 11,4^*$	$152,9 \pm 11,6^*$
ДАД офисное, мм рт. ст.	$93,7 \pm 12,0^*$	$86,6 \pm 7,3$
ЧСС, уд/мин	$78,3 \pm 7,7^*$	$76,2 \pm 5,6^*$
ОХ, ммоль/л	$5,6 \pm 1,1^*$	$5,7 \pm 1,1^*$
ИМТ, кг/м ²	$31,0 \pm 3,4^*$	$29,8 \pm 2,3^*$
<i>Примечание:</i>		
<i>*- p < 0,05, статистически значимые отклонения от нормы</i>		

Как видно из таблицы 30, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по сравниваемым показателям. Пациенты считались «достигшими целевого уровня АД», если у них регистрировалось снижение уровня АД до

<140/90 мм рт. ст. При контроле на 4 неделе от начала терапии у 100% пациентов обеих групп отмечалось достижение целевого уровня АД, в связи, с чем досрочно из исследования не был выведен ни один пациент. Завершили исследование все 60 пациентов, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

6.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения

В таблице 31 представлена динамика ИМТ, ОТ, липидного спектра, уровня мочевой кислоты, креатинина и гликемии натощак в сравниваемых группах.

Таблица 31 - Динамика антропометрических и биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	Периндоприл + Индапамид (n=30) (M±m)			Эналаприл + ГХТЗ (n=30) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ИМТ, кг/м ²	31,0±3,4	30,6±3,8	-1,2	29,8±2,3	29,9±2,3	0,3
ОТ, см	104,1±11,7	103,0±10,9	-1,0	102,1±11,5	102,5±10,8	0,3
ГПН, ммоль/л	4,9±1,1	4,9±1	-0,3	5,0±1,3	5,1±2,3	2,0
ОХ, ммоль/л	5,6±1,1	5,4±1,0	-4,0	5,7±1,1	5,6±0,9	-2,2
ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,0	3,3±1,0	-5,3	3,5±1,0	3,4±0,9	-3,5
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,4±0,3	11,1*#	1,3±0,4	1,27±0,3	-4,9#
ТГ, ммоль/л	1,7±0,8	1,5±0,9	-13,6*#	1,9±1,2	1,91±0,4	1,0#
Мочевая кислота, мкмоль/л	362,1±97,8	346,2±96,2	-4,4*#	403,7±39,8	403,2±42,4	-0,1#

Креатинин, мкмоль/л	75,5±10,8	74,7±9,7	-1,1	97,7±12,4	97,6±12,4	-0,1
<i>Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями #- p < 0,05 различие между группами</i>						

Как видно из полученных данных, за период наблюдения достоверных изменений ИМТ и ОТ в обеих группах не зарегистрировано.

В группе терапии фиксированной комбинацией периндоприлом и индапамидом у пациентов отмечались благоприятные сдвиги в липидном профиле: достоверно снизились уровни ТГ на 13,6%, уровень ЛПВП повысился на 11,1% (p < 0,05 для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение уровней ОХ на 4% и ЛПНП на 5,3% у этой группы пациентов не достигло уровня статистической значимости (Рисунок 44) для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения

В группе эналаприла с гидрохлортиазидом также отмечалось клинически мало выраженное снижение показателей ОХ на 2,2%, ЛПНП на 3,5%. В то же время уровень антиатерогенных ЛПВП у пациентов этой группы снизился на 4,9%, а атерогенных ТГ – возрос на 1%. Изменение не достигло статистической значимости, но динамика свидетельствует о неблагоприятном метаболическом эффекте рассматриваемой комбинации (Рисунок 44).

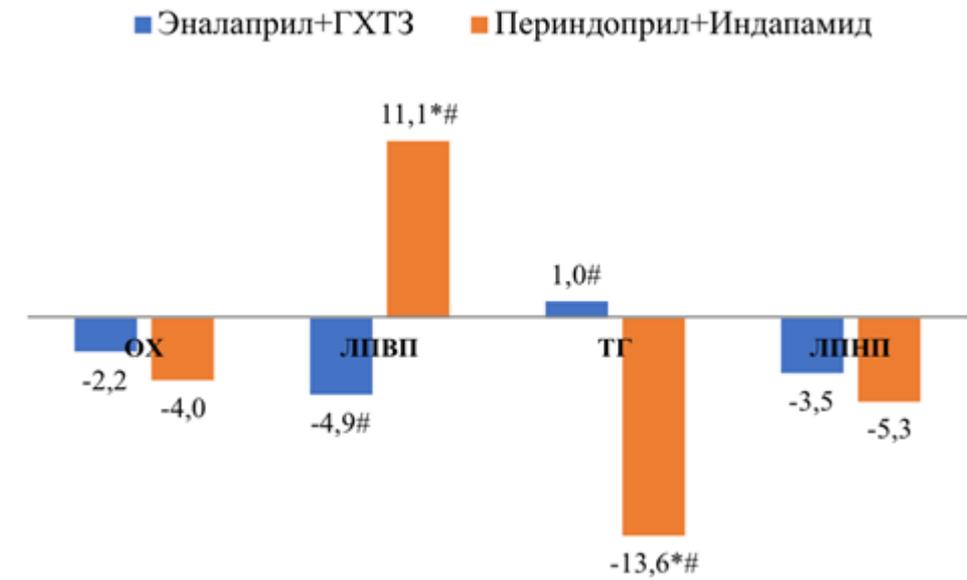


Рисунок 44 - Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

Уровень мочевой кислоты через 24 недели незначительно, но достоверно снизился в группе терапии ФК периндоприл+индапамид на 4,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эналаприла с гидрохлортиазидом динамики уровня МК не достигла статистической значимости.

В таблице 32 представлена динамика степени тяжести МС, маркеров ИР и неинфекционного воспаления в сравниваемых группах.

Таблица 32 - Динамика выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в сравниваемых группах

Показатель	Периндоприл + Индапамид (n=30) (M±m)			Эналаприл + ГХТЗ (n=30) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
НОМА-IR	3,0±1,6	2,9±1,4	-4,3*#	2,7±1,3	2,8±1,3	4,8#
вчСРБ, мг/л	5,2±3,3	4,3±3,6	-17,7*#	4,2±1,6	4,7±2,3	12,9#
вчСРБ >3 мг/л, (n,%)	30 (100%)	27 (90%)	-10	30(100%)	30 (100%)	0

MSSS (z-score)	1,7±0,8	1,51±0,7	-11,2*#	1,47±0,43	1,35±1,3	-8,2*#
<i>Примечание:</i>						
*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями						
#- $p < 0,05$ различие между группами						

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное, снижение тощаковой гликемии, а также индекса инсулинорезистентности HOMA-IR в группе периндоприла с индапамидом, что, по-видимому, связано с более выраженным снижением атерогенных фракций липидного спектра у пациентов в этой группе. Достоверного влияния на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности фиксированная комбинация эналаприла с гидрохлортиазидом не оказала, однако обращает на себя внимание неблагоприятная динамика исследуемых параметров, говорящая об усугублении инсулинорезистентности на фоне данного режима терапии.

У пациентов, принимавших периндоприл с индапамидом, было отмечено статистически значимое снижение уровня вЧСРБ на 17,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе терапии эналаприлом и ГХТЗ наблюдались противоположные изменения, не достигшие уровня статистической достоверности: уровень вЧСРБ у пациентов возрос в среднем на 12,9%. Положительный эффект периндоприла с индапамидом на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления позволил реклассифицировать 10% из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вЧСРБ.

Динамика показателя степени тяжести МС - MSSS отразила гипотензивный эффект препаратов у пациентов с МС и АГ - снижение данного показателя в группе периндоприл с индапамидом составило 11,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), эналаприла и ГХТЗ - 8,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

6.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения

В таблице 33 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах.

Таблица 33 - Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах

Показатель	Периндоприл + Индапамид (n=30) (M±m)			Эналаприл + ГХТЗ (n=30) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	159,8±11,4	136,7±12,0	-14,5*	152,9±11,6	132,5±7,9	-13,4*
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93,7±12,0	87,8±14,0	-6,3*	86,6±7,3	80,9±7,4	-6,6*
ЧСС, уд/мин	78,3±7,7	72,6±8,4	-7,2	76,2±5,6	72,5±7,9	-4,9
СПВкф, м/с	12,63±1,7	10,7±1,8	-15,2*#	12,87±1,3	12,0±1,6	-6,7#
ИА, %	29,5±6,7	26,3±6,0	-10,7*#	18,7±9,1	20,0±7,3	7,2#
цПД, мм рт. ст.	57,0±17,7	42,4±10,0	-25,6*#	37,9±6,3	32,0±3,3	-15,6*#
ТИМ, мм	0,99±0,21	0,97±0,15	-2,27	1,08±0,18	1,06±0,14	-1,62

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

При проведении офисного измерения АД на завершающем визите исследования достоверных различий в плане снижения АД между группой, получавшей фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, и группой пациентов, получавшей фиксированную комбинацию эналаприла с гидрохлортиазидом, выявлено не было. Показатель САД снизился на 14,5% в группе, получавшей периндоприл с индапамидом, и на 13,4% в группе эналаприла с ГХТЗ ($p < 0.05$ для сравнения во всех случаях). Уровень ДАД снизился на 6,3% в группе периндоприла с индапамидом и на 6,6% в группе пациентов, которые принимали комбинацию эналаприла с ГХТЗ ($p < 0.05$ для сравнения во всех случаях).

Средняя ЧСС на фоне терапии периндоприлом и индапамидом в фиксированной комбинации снизилась за 24 недели на 7,2%, в группе эналаприла с ГХТЗ - на 4,9%, однако статистической значимости изменение данного параметра не достигло ни в одной из групп.

Нами выявлено также улучшение упруго-эластических свойств артерий за счет статистически значимого снижения СПВкф по сравнению с исходным уровнем в обеих группах терапии. При этом на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом было отмечено более выраженное снижение данного показателя - на 15,2% по сравнению с терапией эналаприлом и гидрохлортиазидом, на фоне приема которой СПВкф снизилась на 6,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Говоря о динамике такого показателя сосудистой жесткости, как индекс аугментации, стоит отметить, что в группе периндоприла с индапамидом он достоверно уменьшился на 10,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в то время как в группе эналаприла с гидрохлортиазидом уровень этого параметра, напротив, недостоверно возрос на 7,2%. Тем не менее, различие между группами по этому показателю было статистически достоверным. В обеих сравниваемых группах пациентов отмечалось достоверное снижение цПД, однако снижение в группе периндоприла с индапамидом превосходило таковое в группе сравнения, составив 25,6% против 15,6%, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и

межгруппового сравнения). В обеих группах было отмечено статистически незначимое снижение ТИМ по сравнению с исходными параметрами (Рисунок 45).

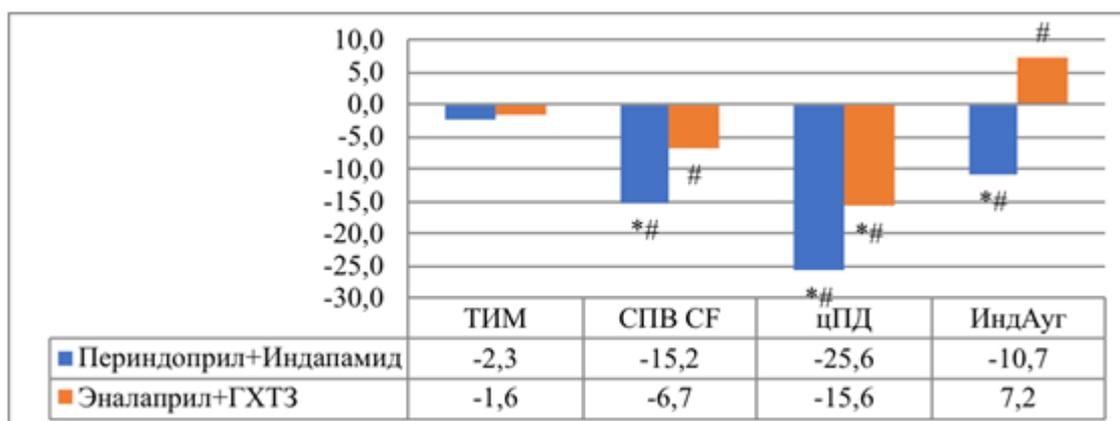


Рисунок 45 - Динамика параметров сосудистой жесткости в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

В таблице 34 представлена динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах.

Таблица 34 - Динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах

Показатель	Периндоприл + Индапамид (n=30) (M±m)			Эналаприл + ГХТЗ (n=30) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Паспортный возраст, лет	56,5±6,5			55,6±9,7		
СВспв, лет	81,48±5,84	72,8±6,2	- 10,7%*#	82,41±4,63	82,5±8,4	0,1#
СВscore, лет	64,6±12,44	59±12,3	-8,7*#	63,67±9,83	59,5±10,5	-6,6*#
СВмс, лет	72,66±7,44	71,5±10,9	-1,6*#	73,12±8,29	73,0±11,3	0,2#

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

Динамика показателей сосудистого возраста CVscore отразила положительное влияние терапии на уровень АД - в группе периндоприла с индапамидом снижение этого параметра было максимально выраженным и составило 8,7%, достигнув уровня статистической значимости ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение сосудистого возраста в группе эналаприла с гидрохлортиазидом составило 6,6%, и так же было статистически достоверным ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Динамика уровня CVспв в группе периндоприла с индапамидом составила - 10,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что демонстрирует среднее снижение CVспв на 8,7 лет. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом CVспв достоверно не изменился. CVмс изменился незначительно, но достоверно в группе периндоприла с индапамидом - снижение составило 1,6% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение сосудистого возраста, измеренного по данной шкале, составило в среднем 1,2 года. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом CVмс достоверно не изменился.

Заключение

Обе группы терапии оказались эффективны в коррекции АД - на фоне проводимой терапии показатель САД снизился на 14,5% в группе, получавшей периндоприл с индапамидом, и на 13,4% в группе эналаприла с ГХТЗ ($p < 0,05$ для сравнения во всех случаях). Уровень ДАД снизился на 6,3% в группе периндоприла с индапамидом и на 6,6% в группе пациентов, которые принимали комбинацию эналаприла с ГХТЗ ($p < 0,05$ для сравнения во всех случаях). Достоверных различий в плане снижения АД между группой, получавшей фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, и группой пациентов, получавшей фиксированную комбинацию эналаприла с гидрохлортиазидом, выявлено не было.

Динамика показателя степени тяжести МС – MSSS- отразила гипотензивный эффект препаратов у пациентов с МС и АГ - снижение данного

показателя в группе периндоприл с индапамидом составило 11,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), эналаприла и ГХТЗ – 8,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Продемонстрировано улучшение упруго-эластических свойств артерий за счет статистически значимого снижения СПВкф по сравнению с исходным уровнем, более выраженное на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом - снижение данного показателя составило 15,2% по сравнению с терапией эналаприлом и гидрохлортиазидом, на фоне приема которой СПВкф снизилась на 6,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Индекс аугментации в группе периндоприла с индапамидом достоверно уменьшился на 10,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в то время как в группе эналаприла с гидрохлортиазидом уровень этого параметра, напротив, недостоверно возрос на 7,2%. Тем не менее, различие между группами по этому показателю было статистически достоверным. В обеих сравниваемых группах пациентов отмечалось достоверное снижение цПД, однако снижение в группе периндоприла с индапамидом превосходило таковое в группе сравнения, составив 25,6% против 15,6%, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Динамика липидного спектра различалась между группами: на терапии периндоприлом и индапамидом у пациентов отмечались благоприятные сдвиги в липидном профиле - достоверно снизились уровни ТГ на 13,6%, уровень ЛПВП повысился на 11,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эналаприла с ГХТЗ уровень антиатерогенных ЛПВП снизился на 4,9%, а атерогенных ТГ – возрос на 1%. Изменение не достигло статистической значимости, но динамика свидетельствует о неблагоприятном метаболическом эффекте рассматриваемой комбинации.

Уровень мочевой кислоты через 24 недели незначительно, но достоверно снизился в группе терапии ФК периндоприл+индапамид на 4,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что подтверждает

данные, полученные ранее [136]. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом динамика уровня МК не достигла статистической значимости.

При оценке воздействия терапии на уровень низкоинтенсивного неинфекционного воспаления показано, что в группе периндоприла и индапамида отмечено статистически значимое снижение уровня вчСРБ на 17,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе терапии эналаприлом и ГХТЗ наблюдались противоположные изменения, не достигшие уровня статистической достоверности: уровень вчСРБ у пациентов возрос в среднем на 12,9%. Положительный эффект периндоприла с индапамидом на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления позволил реклассифицировать 10% из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ.

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное, снижение индекса НОМА-IR в группе периндоприла с индапамидом, что, по-видимому, связано с более выраженным снижением атерогенных фракций липидного спектра у пациентов в этой группе. Достоверного влияния на показатели ИР фиксированная комбинация эналаприла с гидрохлортиазидом не оказала, однако обращает на себя внимание неблагоприятная динамика исследуемых параметров, говорящая об усугублении инсулинорезистентности на фоне данного режима терапии.

Динамика СВscore отразила положительное влияние терапии на уровень АД - в группе периндоприла с индапамидом снижение этого параметра было максимально выраженным и составило 8,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение СВscore в группе эналаприла с гидрохлортиазидом составило 6,6%, и так же было статистически достоверным ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Динамика уровня СВспв в группе периндоприла с индапамидом составила -10,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что демонстрирует среднее снижение СВспв на 8,7 лет. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом СВспв достоверно не изменился. СВмс изменился

незначительно, но достоверно в группе периндоприла с индапамидом – снижение составило 1,6% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение сосудистого возраста, измеренного по данной шкале, составило в среднем 1,2 года. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом СВмс достоверно не изменился.

ГЛАВА 7 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И КОНЦЕПЦИИ «ПОЛИПИЛЛ» В СНИЖЕНИИ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

7.1 Общая характеристика исследования

В исследование было включено 110 пациентов (53 мужчины и 57 женщин, средний паспортный возраст $54,9 \pm 6,7$ лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., наличием СРСС, который определялся, как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236], АГ 1-2 степени, достигшие целевых уровней АД на фоне предшествующей гипотензивной терапии и уровнем ЛПНП $>2,5$ ммоль/л.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, подвергались контролю на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделях исследования.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица, у которых отмечалась повышенная чувствительность, аллергические реакции или нежелательные явления, возникавшие на фоне приёма иАПФ и/или антагонистов кальция, статинов; недостаточность кровообращения II и более ФК по NYHA; ИБС, стенокардия II и

более ФК; острый инфаркт миокарда или перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; паренхиматозные заболевания почек; симптоматическая АГ или АГ 3 степени; почечная недостаточность: креатинин > 160 мкмоль/л, гиперкалиемия; печеночная недостаточность, превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более; СД 1 типа; СД 2 типа; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; АВ блокада II-III степени; дыхательная недостаточность II и более степени; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо не компенсированный гипотиреоз); регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов; неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания; онкологические заболевания в течение последних 5 лет, а также с наличием других противопоказаний к применению препаратов сравнения, указанных в инструкции к применению.

Всем включенным в исследование пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни, подробно описанные во II главе.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

В группе 1 (27 мужчин и 28 женщин, средний возраст $54,5 \pm 9,7$ лет) пациентам с МС, СРСС, уровнем ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л и целевыми цифрами АД рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, а в качестве гиполипидемической терапии назначался аторвастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки (Липтонорм®, M.J. BIOPHARM). Гипотензивная терапия, получаемая пациентами на протяжении как минимум 3 предшествующих месяцев, оставалась неизменной.

В группе 2 (26 мужчин и 29 женщин, средний паспортный возраст $55,3 \pm 6,5$) пациентам с МС, СРСС, уровнем ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л и целевыми цифрами АД, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, назначенная ранее двухкомпонентная гипотензивная терапия была заменена на тройную

комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин (10 мг + 5 мг + 20 мг) (Эквамер®, Gedeon Richter).

7.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 35. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 35 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=55) (M±m)	Аторвастатин + предшествующая АГТ (n=55) (M±m)
Паспортный возраст, лет	55,3±6,5	54,5±9,7
Гендерный состав (м/ж)	26/29	27/28
САД офисное, мм рт. ст.	139,8±11,4	132,9±11,6
ДАД офисное, мм рт. ст.	87,7±12,0	86,6±7,3
ЧСС, уд/мин	74,6±7,7*	73,4±6,8*
ОХ, ммоль/л	6,4±1,0*	6,1±1,0*
ИМТ, кг/м²	28,8±3,5*	27,9±5,1*
<i>Примечание: *- p < 0,05, статистически значимые отклонения от нормы</i>		

Анализ исходной гипотензивной терапии показал, что 58% пациентов получали комбинацию иАПФ + тиазидный/тиазидоподобный диуретик, 24% - комбинацию БРА + тиазидный диуретик, 6% - комбинацию иАПФ + бета-блокатор, 2% - комбинацию бета-блокатор + тиазидоподобный диуретик, 2% комбинацию иАПФ + агонист 11-имидазолиновых рецепторов, 2% комбинацию недигидропиридиновые АК + БРА, 2% комбинацию иАПФ +

дигидропиридиновый АК, 2% комбинацию дигидропиридиновый АК + тиазидоподобный диуретик, 2% комбинацию бета-блокатор + БРА.

В группе аторвастатина исходная гипотензивная терапия была оставлена без изменений, в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – заменена на ФК.

Завершили исследование все 110 пациентов, после чего данные были статистически обработаны.

7.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения

В таблице 36 представлена динамика ИМТ, ОТ, липидного спектра, уровня мочевой кислоты, креатинина и гликемии натощак в сравниваемых группах.

Таблица 36 - Динамика антропометрических и биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=55) (M±m)			Аторвастатин + предшествующая АГТ (n=55) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ИМТ, кг/м ²	28,8±4,6	28,4±4,3	-1,4	27,9±5,1	28,0±4,2	3,5
ОТ, см	86,9±13,0	86,2±12,7	-0,8	90,3±11,2	89,1±9,4	-1,3
ГПН, ммоль/л	4,7±1,1	4,8±1	2,2	4,9±1,3	5,0±2,3	2,0
ОХ, ммоль/л	6,4±1,0	4,5±1,0	-29,4*#	6,1±1,0	4,7±0,9	-23*#
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,1	2,5±1,1	-38*#	3,9±1,17	2,5±1,0	-35,9*#
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,3	10,5*#	1,17±0,4	1,2±0,4	2,7#
ТГ, ммоль/л	2,5±0,7	1,7±0,5	-31,9*#	2,7±1,2	2,1±0,6	-22,2*#

Мочевая кислота, мкмоль/л	342,1±64,7	305,2±96,2	-10,8*	355,1±75,6	310,7±55,4	-12,5*
Креатинин, мкмоль/л	81,6±9,5	72,7±8,3	-10,9	77,7±12,4	75,6±12,4	-2,7
<i>Примечание:</i>						
*- <i>p < 0,05 в сравнении с исходными значениями</i>						
#- <i>p < 0,05 различие между группами</i>						

Как видно из представленных данных, сравнение антропометрических показателей через 24 недели терапии с исходными значениями не выявило статистически значимых изменений в обеих группах терапии.

Гиполипидемический эффект был выраженным в обеих группах - терапия Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин обеспечила статистически достоверное снижение уровня ОХ на 29,4%, ЛПНП на 38%, ТГ на 31,9% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), статистически значимый ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) подъем уровня ЛПВП (на 10,5%). В группе аторвастатина снижение общего холестерина составило 23%, ЛПНП - 35,9%, ТГ - 22,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), подъем уровня ЛПВП (на 2,7%) оказался статистически не значим по сравнению с исходными значениями (Рисунок 46).

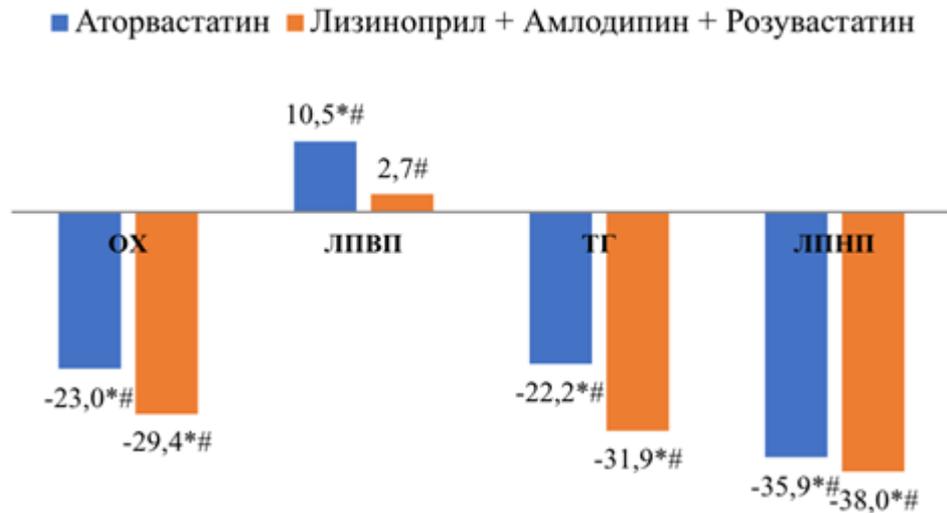


Рисунок 46 - Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

Поскольку дозировка статинов была эквивалентна в обеих группах, данное различие, возможно, объясняется тем, что была отмечена более низкая приверженность к терапии в группе пациентов на терапии аторвастатином. Так, 56% пациентов отмечали, что забывают принять препарат как минимум 1 раз в неделю.

Параметры безопасности (АЛТ, АСТ и креатинин) достоверно не изменились в обеих группах.

Уровень мочевой кислоты через 24 недели снизился в группе терапии аторвастатином на 12,5%, в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – на 10,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p > 0,05$ для межгруппового сравнения). При этом результаты множественной логистической регрессии показали, что снижение уровня мочевой кислоты в группах было независимо связано только с терапией аторвастатином или амлодипином и базовой концентрацией мочевой кислоты в сыворотке, но не с другими переменными, включая липидные параметры (ОШ, 1,65; ДИ 95%, 1,14-2,40; $P = 0,008$).

В таблице 37 представлена динамика степени тяжести МС, маркеров ИР и неинфекционного воспаления в сравниваемых группах.

Таблица 37 - Динамика выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в сравниваемых группах

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=55) (M±m)			Аторвастатин + предшествующая АГТ (n=55) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
НОМА-IR	3,8±2,1	3,4±1,5	-10,5*#	2,7±1,3	2,5±1,3	-4,3#
вчСРБ, мг/л	4,01±1,6	2,6±1,5	-35*#	4,2±1,6	3,01±2,3	-27*#
вчСРБ >3 мг/л, (n,%)	55 (100%)	4 (7,3%)	-92,7	55 (100%)	9 (16,4%)	-83,6
MSSS (z-score)	0,25±0,7	0,15±0,3	-60*#	0,31±0,5	0,19±0,3	-38,7*#
<i>Примечание:</i>						
*- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями						
#- p < 0,05 различие между группами						

При анализе влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин - снижение составило 10,5% (p < 0,05 для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Аторвастатин не оказал значимого влияния на данный параметр.

В обеих группах терапии отмечена достоверная коррекция уровня низкоинтенсивного неинфекционного воспаления - статистически значимое снижение уровня вчСРБ составило 35% в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и 27% в группе терапии аторвастатином (p < 0,05 для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Этот эффект позволил реклассифицировать 92,7% и 83,6% в группах Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и аторвастатин из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ.

Динамика показателя степени тяжести МС - MSSS отразила значимое влияние терапии на уровень липидов - снижение данного показателя в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин составило 60% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), аторвастатина - 38,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

7.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения

В таблице 38 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах.

Таблица 38 - Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=55) (M±m)			Аторвастатин + предшествующая АГТ (n=55) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	139,8±11,4	129,3±12,0	-7,5*#	132,9±11,6	128,4±7,9	-3,4#
Офисное ДАД, мм рт. ст.	87,7±12,0	82,2±14,0	-6,3*#	86,6±7,3	85,4±7,4	-1,6#
ЧСС, уд/мин	74,6±7,7	73,2±6,9	-1,87	73,4±6,8	73,2±6,7	-0,3
СПВкф, м/с	12,5±1,3	10,7±1,4	-14,7*#	12,7±1,3	11,5±1,6	-9,7*#
ИА, %	27,5±9,1	23,5±9,2	-	28,7±9,1	27,3±7,3	-4,8*#

			14,4*#			
цПД, мм рт. ст.	34,2±6,9	30,1±6,3	- 11,9*#	37,9±6,3	36,3±3,3	-4,2*#
ТИМ, мм	1,07±0,22	1,03±0,2	-3,95	1,08±0,18	1,06±0,14	-1,62
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД показано, что перевод пациентов с МС и АГ с ранее получаемой двухкомпонентной гипотензивной терапии на приём «полипилл» на фиксированную тройную комбинацию лизиноприла, амлодипина и розувастатина обладает целым рядом клинических преимуществ. В первую очередь, необходимо отметить возможность дополнительного гипотензивного эффекта: снижение уровня САД (на 7,5%) и ДАД (на 6,3%) по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе амлодипина значимого влияния на показатели офисного АД обнаружено не было. Средняя ЧСС значимо не изменилась на фоне терапии в обеих группах.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф, ИА, цПД на 14,7%, 14,4% и 11,9% соответственно по сравнению с исходными значениями. В группе терапии амлодипином снижение СРПВкф, ИА, цПД составило, соответственно, 9,7%, 4,8% и 4,2% по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение ТИМ за период наблюдения не достигло статистической значимости в сравнении с исходными данными ни в одной из групп (Рисунок 47).

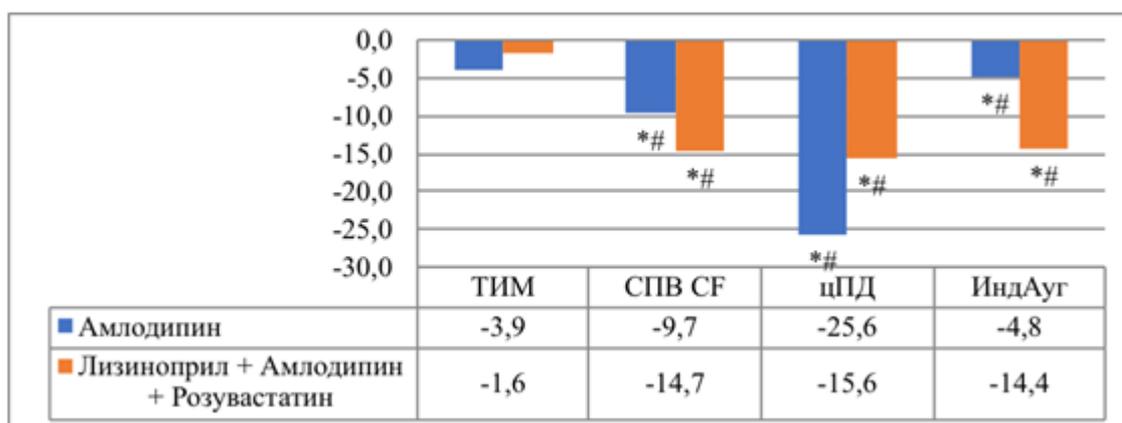


Рисунок 47 - Динамика параметров сосудистой жесткости в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

В таблице 39 представлена динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах.

Таблица 39 - Динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах

Показатель	Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин (n=55) (M±m)			Аторвастатин + предшествующая АГТ (n=55) (M±m)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Паспортный возраст, лет	55,3±6,5			54,5±9,7		
СВспв, лет	81,19±4,91	73,86±5,36	-9,1%*#	81,41±4,63	76,6±5,3	-5,9*#
СВscore, лет	60,8±10,0	54,6±8,9	-10,2*#	59,11±9,83	53,9±10,5	-8,8*#
СВмс, лет	74,3±7,6	68,6±7,8	-7,7*#	73,14±8,06	68,8±7,8	-5,9*#

Примечание:
 *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями
 #- $p < 0,05$ различие между группами

Динамика показателей сосудистого возраста СВscore отразила положительное влияние терапии на уровень липидов - в группе терапии

амлодипином снижение этого параметра составило 8,8%, или 5,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), а в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин - 10,2% или 6,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Различия обусловлены, по-видимому, дополнительными гипотензивными преимуществами комбинированной терапии.

Динамика уровня СВспв в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин составила -9,1%, или минус 7,4 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в группе аторвастатина - -5,9%, или минус 4,8 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). СВмс изменился незначительно, но достоверно в обеих группах: Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин показал снижение на 5,9%, или 4,3 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), аторвастатин - на 7,7%, или 5,7 лет ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Заключение

Обе стратегии терапии оказывали эффективное гиполипидемическое действие - терапия Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин обеспечила статистически достоверное снижение уровня ОХ на 29,4%, ЛПНП на 38%, ТГ на 31,9% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), статистически значимый ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) подъем уровня ЛПВП (на 10,5%). В группе аторвастатина снижение ОХ составило 23%, ЛПНП - 35,9%, ТГ - 22,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), подъем уровня ЛПВП (на 2,7%) оказался статистически не значим по сравнению с исходными значениями. Поскольку дозировка статинов была эквивалентна в обеих группах, данное различие, возможно, объясняется тем, что была отмечена более низкая приверженность к терапии в группе пациентов на терапии аторвастатином. Так, 56% пациентов отмечали, что забывают принять препарат как минимум 1 раз в неделю.

Обе стратегии терапии оказали выраженное влияние на уровень низкоинтенсивного неинфекционного воспаления. Показано, что статистически значимое снижение уровня вчСРБ составило 35% в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и 27% в группе терапии аторвастатином ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Этот эффект позволил реклассифицировать 92,7% и 83,6% в группах Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и аторвастатин из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ. Влияние статинов на уровень вчСРБ и ранее был продемонстрирован в многочисленных РКИ [38].

Динамика показателя степени тяжести МС – MSSS- отразила значимое влияние терапии на уровень липидов - снижение данного показателя в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин составило 60% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), аторвастатина – 38,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф, ИА, цПД на 14,7%, 14,4% и 11,9% соответственно по сравнению с исходными значениями. В группе терапии амлодипином снижение СРПВкф, ИА, цПД составило, соответственно, 9,7%, 4,8% и 4,2% по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение ТИМ за период наблюдения не достигло статистической значимости в сравнении с исходными данными ни в одной из групп.

Уровень мочевой кислоты через 24 недели снизился в группе терапии аторвастатином на 12,5%, в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – на 10,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p > 0,05$ для межгруппового сравнения). При этом результаты множественной логистической регрессии показали, что снижение уровня мочевой кислоты в группах было независимо связано только с терапией аторвастатином или амлодипином и базовой концентрацией мочевой кислоты в сыворотке, но не с другими переменными,

включая липидные параметры (ОШ, 1,65; ДИ 95%, 1,14-2,40; $P = 0,008$), что согласуется с предыдущими исследованиями в этой области [124, 183].

Анализ влияния сравниваемых стратегий на уровень АД показал, что перевод пациентов с МС и АГ с ранее получаемой двухкомпонентной гипотензивной терапии на приём «полипилл» - фиксированной тройной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина приводит к реализации дополнительного гипотензивного эффекта: снижение уровня САД (на 7,5%) и ДАД (на 6,3%) по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе амлодипина значимого влияния на показатели офисного АД обнаружено не было. Средняя ЧСС значимо не изменилась на фоне терапии в обеих группах.

При анализе влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – снижение составило 10,5% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Аторвастатин не оказал значимого влияния на данный параметр.

Динамика показателей CVscore отразила положительное влияние терапии на уровень липидов - в группе терапии амлодипином снижение этого параметра составило 8,8%, или 5,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), а в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин - 10,2% или 6,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Различия обусловлены, по-видимому, дополнительными гипотензивными преимуществами комбинированной терапии. Динамика уровня СВспв в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин составила -9,1%, или минус 7,4 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в группе аторвастатина - -5,9%, или минус 4,8 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). СВмс изменился незначительно, но достоверно в обеих группах: Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин показал снижение на 7,7%, или 5,7 лет ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), аторвастатин на

5,9%, или 4,3 года - ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

ГЛАВА 8 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕНДЕР-СПЕЦИФИЧНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТНЫМ АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ

8.1 Общая характеристика исследования

В исследование было включено 40 пациентов (средний паспортный возраст $45,3 \pm 3,7$ лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., наличием СРСС, который определялся, как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236], и признаками наличия нормо- или гипогонадотропного вторичного андрогенного дефицита, развившегося на фоне абдоминального ожирения (оценка по шкале AMS > 26 баллов) при выявлении у них в результате обследования уровня общего тестостерона <12 нмоль/л.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, а также уровень андрогенов (общий Т, СССГ, свободный и биодоступный тестостерон) и показатели безопасности ЗГТ (уровень ПСА и ОАК) подвергались контролю на 4-ой, 18-ой и 30-ой неделях исследования.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица моложе 35 лет и старше 50 лет;

имеющие противопоказания или отмеченную ранее непереносимость к препаратам исследования; с уровнем ПСА выше 4 нг/мл, раком предстательной железы, молочной железы или подозрением на него; имеющие врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом, приобретенный первичный гипогонадизм (травмы, облучение), лекарственно обусловленное снижение секреции тестостерона (антиандрогены, глюкокортикоиды), известные заболевания, приводящие к снижению секреции тестостерона (гипотиреоз, гиперпролактинемия, опухоли гипофиза); имеющие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ОИМ, стенокардия напряжения ФК 3-4, нестабильная стенокардия, ХСН II-IV по NYHA, НМК, с клинически значимыми изменениями ЭКГ, требующими терапии), симптоматическую АГ, заболевания, нарушающие кишечную непроницаемость и/или абсорбцию, СД 2 типа, любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности, инсульта или транзиторные ишемические атаки в анамнезе любых сроков давности, а также другие клинически значимые заболевания.

Всем включенным в исследование пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни, подробно описанные во II главе.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

В группе 1 (средний паспортный возраст $45,5 \pm 2,4$ лет) пациентам мужского пола с МС, СРСС и признаками наличия андрогенного дефицита (оценка по шкале AMS > 26 баллов), при выявлении у них в результате обследования уровня общего тестостерона < 12 нмоль/л рекомендовались стандартные мероприятия по изменению образа жизни.

В группе 2 (средний паспортный возраст $45,1 \pm 6,37$) пациентам мужского пола с МС, СРСС, и признаками наличия андрогенного дефицита (оценка по шкале AMS > 26 баллов), при выявлении у них в результате обследования уровня общего тестостерона < 12 нмоль/л помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был назначен тестостерона ундеканат 1000 мг в 4 мл масляного раствора в начале исследования, через 6 и 18 недель (Небидо®, Bayer Pharma AG) (Рисунок 48).

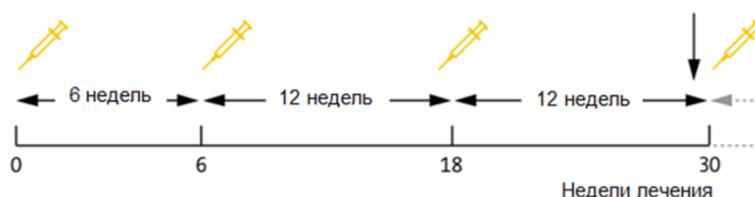


Рисунок 48 - Схема терапии тестостерона ундеканоатом (внутримышечное введение).

8.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 40. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 40 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Тестостерона ундеканоат (n=20) (M±m)	Группа контроля (n=20) (M±m)
Паспортный возраст, лет	45,1±6,37	45,5±2,4
Общий тестостерон, нмоль/л	9,01±2,11*	8,67±5,01*
САД офисное, мм рт. ст.	132,4±20,47	132,79± 1,26
ДАД офисное, мм рт. ст.	84,6±9,47	79,42±4,97
ЧСС, уд/мин	68,49±11,11	67,75±4,35
ИМТ, кг/м ²	35,88±9,1*	32,69±12,46*
<i>Примечание:</i> *- p < 0,05, статистически значимые отклонения от нормы		

Сопутствующая терапия не подвергалась изменению. Завершили исследование все 40 пациентов, после чего данные были статистически обработаны.

8.3 Динамика гормональных показателей, выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения

В таблице 41 представлена динамика андрогенного статуса в сравниваемых группах.

Таблица 41 - Динамика андрогенного статуса в сравниваемых группах

Показатель	Тестостерона ундеканат (n=20) (M±m)			Группа контроля (n=20) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
ОТ, нмоль/л	9,01±1,44	18,76±4,81	108,2*#	8,67±5,01	9,19±2,14	6,04*#
Биодоступный Т, нмоль/л	4,4±1,88	10,83±3,1	146,4*#	5,03±0,97	5,74±1,04	14,12*#
% биодоступного Т	49,9±15,67	55,71±7,12	11,6*#	51,30±12,50	54,70±11,70	6,63*#
Свободный Т, нмоль/л	0,19±0,05	0,44±0,09	131,6*#	0,21±0,03	0,23±0,04	9,52*#
% своб Т	2,21±0,57	2,45±0,44	10,6*#	2,19±0,37	2,33±0,41	6,39*#
СССГ, нмоль/л	27,8±17,2	26,9±14,1	-3,2	25,16±15,29	25,00±10,37	-0,64
индекс СТ	41,5±21,1	69,4±14,5	67,2	47,21±14,0	56,75±25,8	20,1

			*#	1	3	9 *#
<i>Примечание:</i> * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями # - $p < 0,05$ различие между группами						

Показано, что на фоне проводимой терапии у всех пациентов из группы Тестостерона ундеканоат показатели общего - $18,76 \pm 4,81$ нмоль/л (увеличение на 108,2%) и биодоступного тестостерона $10,83 \pm 3,1$ нмоль/л (увеличение на 146,4%) ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) достигли средне-нормальных концентраций в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции ВАД [268].

У пациентов контрольной группы также зафиксировано незначительное увеличение уровня как общего ($p < 0,05$), так и биодоступного тестостерона ($p < 0,05$), что можно объяснить увеличением уровня физической активности и коррекцией пищевого поведения, причем повышение уровня биодоступного тестостерона в группе контроля было статистически более достоверным ($p < 0,01$), чем повышение уровня общего Т ($p < 0,05$). Вышеописанные результаты подтверждают эффективность тестостерона ундеканоата в компенсации андрогенного дефицита, а также указывают на адекватность дозы проводимой терапии.

В таблице 42 представлена динамика ИМТ, ОТ, липидного спектра, уровня мочевой кислоты и гликемии натощак в сравниваемых группах.

Таблица 42 - Динамика антропометрических и биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	Тестостерона ундеканоат (n=20) (M±m)			Группа контроля (n=20) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
ИМТ, кг/м ²	$35,88 \pm 9,1$	$32,36 \pm 4,99$	-10,9 *#	$32,69 \pm 12,46$	$32,66 \pm 1,44$	-0,07 #

ОТ, см	115,3±21,8	99,9±23,2	-15,5 *#	111,5±29,7	109,6±9,6	-1,7 #
ГПН, ммоль/л	5,55±0,67	5,37±0,45	-3,35	5,37±3,29	5,21±0,75	-3,03
ОХ, ммоль/л	5,66±0,93	5,09±0,88	-11,2 *#	4,92±1,79	4,79±0,62	-2,7 #
ЛПНП, ммоль/л	3,64±1,27	3,25±1,1	-12 *#	3,09±1,38	3,06±0,61	-1,03 #
ЛПВП, ммоль/л	0,84±0,55	0,83±0,43	-1,2	0,83±0,40	0,84±0,13	1,1
ТГ, ммоль/л	1,99±2,13	1,76±1,53	-13 *#	2,21±1,67	2,16±0,64	-2,3#
Мочевая кислота, мкмоль/л	387,3±56,4	347,4±62,2	-10,3 *#	329,8±87,2	318,4±40,1	-3,45
<i>Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями #- p < 0,05 различие между группами</i>						

Как видно из представленных данных, в группе, получавшей Тестостерона ундеcanoат, было отмечено клинически значимое статистически достоверное снижение ИМТ на 10,9% и ОТ на 15,5% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Данные, полученные ранее и рядом других исследователей [116], позволяет сделать вывод о том, что назначение препаратов тестостерона на фоне контроля за выполнением рекомендаций относительно изменения образа жизни играет важную роль в коррекции массы висцеральной жировой ткани. Тестостерон не только обладает собственной мощной липолитической активностью. Помимо этого, устраняя другие симптомы андрогенного дефицита (сниженное настроение, слабость, апатию), он

способствует возрастанию мотивации к осуществлению мероприятий, направленных на снижение веса.

При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе Тестостерона ундеканоата динамика снижения концентрации общего ХС составила 11,19% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ - 13,07% и ЛПНП - 12% соответственно ($p < 0.05$), подтверждая антиатерогенное действие тестостерона [274]. Этот факт подтверждает то, что в группе контроля к 30 неделе терапии отмечено достоверное, однако незначительное снижение уровня ОХ, ТГ и ЛПНП без достоверных различий между ними (Рисунок 49). Влияние на уровень ЛПВП оказалось незначимых в обеих группах.

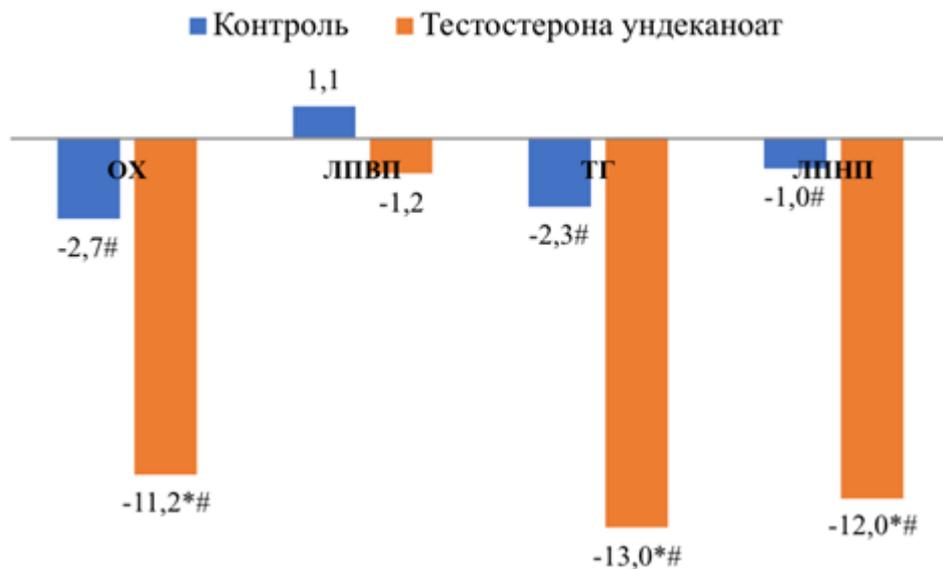


Рисунок 49 - Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

Уровень мочевой кислоты через 30 недель снизился в группе терапии Тестостерона ундеканоатом на 18,3% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p > 0.05$ для межгруппового сравнения), в группе контроля изменения не были статистически значимыми.

В таблице 43 представлена динамика степени тяжести МС, маркеров ИР и неинфекционного воспаления в сравниваемых группах.

Таблица 43 - Динамика выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в сравниваемых группах

Показатель	Тестостерона ундеканонат (n=20) (M±m)			Группа контроля (n=20) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
НОМА-IR	5,48±2,72	3,75±1,5	-31,7*#	5,1±1,67	4,9±1,3	-4,3#
вчСРБ, мг/л	4,21±1,56	4,13±1,5	-1,9	3,9±1,6	3,9±2,3	-0,1
вчСРБ >3 мг/л, (n,%)	20 (100%)	20 (100%)	0	20 (100%)	20 (100%)	0
MSSS (z- score)	0,38±0,67	0,31±0,3	-18,4*#	0,36±0,5	0,34±0,3	-6,7

Примечание:
 *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями
 #- $p < 0,05$ различие между группами

При анализе влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Тестостерона ундеканоата – снижение составило 31,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вчСРБ, несмотря на наличие значимой корреляции между уровнем общего тестостерона и вчСРБ ($r = -0.59$; $P = 0.01$).

Степень тяжести МС – MSSS- снизилась на фоне терапии Тестостерона ундеканоатом на 18,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом антиатерогенного эффекта ЗГТ и ее влияния на уровень ИР.

8.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения

В таблице 44 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах.

Таблица 44 - Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах

Показатель	Тестостерона ундеканат (n=20) (M±m)			Группа контроля (n=20) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	132,4±20,5	130,2±10,2	-1,7	132,8±11,3	125,1±7,5	-5,77
Офисное ДАД, мм рт. ст.	84,6±9,47	82,7±10,01	-2,2	79,42±4,97	82,88±5,64	4,35
ЧСС, уд/мин	68,49±11,11	68,01±9,1	-0,7	67,75±4,35	70,50±5,81	4,06
СПВкф, м/с	11,49±2,53	10,65±1,4	- 7,3*#	11,7±1,3	11,7±1,6	-0,4#
ИА, %	21,12±6,17	20,23±5,19	-4,2	23,50±5,25	23,00±6,45	-2,13
цПД, мм рт. ст.	34,7±7,9	34,1±6,3	-1,9	37,3±6,3	36,3±3,3	-4,2
ТИМ, мм	0,69±0,11	0,67±0,08	-2,8	0,79±0,46/	0,78±0,08	-0,90
<i>Примечание:</i> *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями #- p < 0,05 различие между группами						

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Тестостерона ундеканоат произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф на 7,3% по сравнению с исходными значениями. ИА, цПД и ТИМ за период наблюдения значимо не изменились в сравнении с исходными данными ни в одной из групп.

В таблице 45 представлена динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах.

Таблица 45 - Динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах

Показатель	Тестостерона ундеканоат (n=20) (M±m)			Группа контроля (n=20) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
Паспортный возраст, лет	45,1±6,37			45,5±2,4		
СВспв, лет	80,43±9,15	76,6±9,5	- 4,8%*#	81,7±4,5	81,6±5,3	-0,1#
СВscore, лет	45,14±2,97	44,6±8,9	-1,2	59,11±9,83	53,9±10,5	-8,8
СВмс, лет	71±8,5	66,56±9,8	-6,3*#	73,4±7,6	73,3±7,8	-0,2#
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии Тестостерона Ундеканоатом, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -4,8%, или минус 3,8 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями - снижение составило 6,3% или 4,4 года. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

В таблице 46 представлена динамика параметров безопасности андрогензаместительной терапии в сравниваемых группах.

Таблица 46 - Динамика показателей безопасности терапии в сравниваемых группах

Показатель	Тестостерона ундеканат (n=20) (M±m)			Группа контроля (n=20) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
ПСА общий, пг/мл	0,96±0,65	0,85±0,51	-11,5	1,4±0,55	1,3±0,68	-7,1
Гематокрит, %	46,5±4,4	49,3±4,5	6,02*#	44,3±1,2	44,4±2,1	0,15#
Гемоглобин, г/л	162,1±14,3	165,8±14,7	2,3	145,8±12,1	145,5±13,0	-0,19
Эритроциты, 10 ⁶ /мм ³	5,2±0,5	5,5±0,5	5,8*#	5,3±6,2	5,2±0,7	- 0,26#

Примечание:
*- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями
#- p < 0,05 различие между группами

В группе, получавшей терапию тестостероном, было отмечено статистически достоверное, однако клинически мало значимое повышение уровней эритроцитов и гематокрита. В остальных группах статистически значимых изменений получено не было.

Известно, что терапия тестостероном сопровождается стимуляцией красного кровяного ростка. Данный эффект реализуется через стимуляцию синтеза эритропоэтина, а также посредством воздействия на чувствительные к андрогенам рецепторы к эритропоэтину в красном ростке костного мозга. Также нельзя исключить эффект конверсии тестостерона в эстрогены, имеющие самостоятельное стимулирующее влияние на красный росток костного мозга. Вероятнее всего, повышение показателей красной крови связано с гиперстимуляцией эритропоэза во время вызываемых спустя несколько недель, после введения препарата «пиков» концентрации.

Считается, что в тех случаях, когда терапия тестостероном проводится по показаниям и доза препарата подбирается правильно, в физиологических дозах, повышение производных красного кровяного ростка в целом происходит в пределах нормальных значений, что подтверждают полученные нами результаты.

Во всех группах наблюдения было получено статистически достоверное, однако, клинически невыраженное изменение уровня общего ПСА в среднем на 0,3 нг/мл за 30-недельный период наблюдения. Изменение уровня ПСА в группе контроля не отличается от такового в течение данного периода времени в популяции мужчин аналогичного возраста, следовательно, различные режимы терапии МС не отличаются по влиянию на данный параметр.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при применении тестостерона ундеканоата необходим систематический контроль параметров красной крови с целью своевременной коррекции интервала между инъекциями. Правильно подобранные интервалы введения препарата снизят риск отрицательного влияния пиковой гиперстимуляции эритропоэза на показатели гемоцитограммы.

Заключение

Показано, что на фоне проводимой терапии у всех пациентов из группы Тестостерона ундеканоат показатели общего и биодоступного тестостерона достигли средне-нормальных концентраций в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции ВАД [268], что указывает на адекватность дозы проводимой терапии. Компенсация андрогенного дефицита сопровождается уменьшением выраженности ключевого компонента МС - абдоминального ожирения. Полученные результаты в очередной раз подтверждают необходимость коррекции андрогенного дефицита в лечении МС у мужчин.

При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе Тестостерона ундеканоата динамика снижения концентрации общего ХС составила 11,19% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ -13,07% и ЛПНП - 12% соответственно ($p < 0.05$), подтверждая ранее показанное антиатерогенное действие тестостерона [274]. В

группе пациентов, находящихся на андрогензаместительной терапии, было выявлено достоверное снижение уровня мочевой кислоты. Полученные данные свидетельствуют о наличии дополнительного патогенетического механизма повышения уровня мочевой кислоты у мужчин с андрогенным дефицитом и МС. Таким образом, можно предположить, что одним из способов коррекции гиперурикемии при МС может быть заместительная терапия андрогенного дефицита, в результате которой ожидается частичная нормализация уровня мочевой кислоты. Кроме того, андрогенный дефицит может являться пусковым механизмом развития гиперурикемии [44].

При оценке влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Тестостерона ундеканоата - снижение составило 31,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Способность андрогензаместительной терапии при ВАД корректировать уровень инсулинорезистентности была показана и в других исследованиях [106, 266].

В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вчСРБ, несмотря на наличие значимой корреляции между уровнем общего тестостерона и вчСРБ ($r = -0.59$; $P = 0.01$). Относительно влияния ЗГТ тестостероном имеются противоречивые данные, однако большинство из них свидетельствует о том, что эффект ЗГТ на маркеры воспаления реализуется только через длительный период времени [50, 86, 275, 283].

Степень тяжести МС – MSSS снизилась на фоне терапии Тестостерона ундеканоатом на 18,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом антиатерогенного эффекта ЗГТ и ее влияния на уровень ИР.

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено, хотя в других исследованиях было показано, что при длительной терапии у пациентов наблюдается снижение уровня АД [190, 299]. Однако длительность нашего исследования не позволила выявить этот эффект.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Тестостерона ундеканоат произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф на 7,3% по сравнению с исходными значениями, что согласуется с имеющимися данными [107]. ИА, цПД и ТИМ за период наблюдения значимо не изменились в сравнении с исходными данными ни в одной из групп.

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии Тестостерона Ундеканоатом, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -4,8%, или минус 3,8 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями - снижение составило 6,3% или 4,4 года. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными. Стоит отметить, что значения СВscore были значимо ниже, чем значения СВспф и СВмс в группе пациентов с андрогенодефицитом, не учитывая повышение кардиоваскулярного риска у достаточно молодых мужчин.

Анализ показателей безопасности подтвердил хорошую переносимость ЗГТ и отсутствие клинически значимого влияния терапии на показатели гемоцитогаммы и уровень ПСА.

ГЛАВА 9 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕНДЕР - СПЕЦИФИЧНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

9.1 Общая характеристика исследования

В исследование было включено 30 пациенток (средний паспортный возраст $52 \pm 4,2$ года) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., наличием СРСС, который определялся, как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236], и с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, АМГ и ингибина В ниже референсных значений, появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера).

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования, а также показатели безопасности ЗГТ (ОАК, коагулограмма, УЗИ молочных желез и органов малого таза, гинекологическое обследование и маммография) подвергались контролю на 4-ой, 12-ой и 30-ой неделях исследования.

Пациентки не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались лица моложе 45 лет и старше 60 лет, имеющие противопоказания или отмеченную ранее непереносимость к

препаратам исследования; имеющие симптоматическую АГ; сахарный диабет 1 и 2 типа; любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности; злокачественные новообразования; коагулопатии; тромбозы, тромбозы в анамнезе; гиперпластические процессы эндометрия, аденомиоз, более 3х миоматозных узлов, миоматозные узлы более 4 см в диаметре, узлы субмукозные и с центрипитальным ростом, кистозные образования в яичниках; абсолютные противопоказания к менопаузальной гормональной терапии.

Всем включенным в исследование пациенткам давались рекомендации по изменению образа жизни, подробно описанные во II главе.

Методом конвертов пациентки были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

В группе 1 (средний паспортный возраст $52,3 \pm 2,41$ лет) пациенткам женского пола в возрасте от 45 до 60 лет с МС, СРСС и с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, АМГ и ингибина В ниже референсных значений, выявление симптомов, преимущественно вазомоторного характера), рекомендовались стандартные мероприятия по изменению образа жизни.

В группе 2 (средний паспортный возраст $51,9 \pm 2,85$ лет) пациенткам женского пола в возрасте от 45 до 60 лет с МС, СРСС и с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, АМГ и ингибина В ниже референсных значений, выявление симптомов, преимущественно вазомоторного характера), помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен 1 мг 17β – эстрадиол/ 2 мг дросперинон (Анжелик®, BayerPharmaAG) 1 раз в сутки.

9.2 Клинико-демографические характеристики пациенток, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 47. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 47 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	МГТ эстрадиол/ дросперинон (n=15) (M±m)	Группа контроля (n=15) (M±m)
Паспортный возраст, лет	51,9±2,85	52,3±2,41
ФСГ, мЕд/мл	90,98±6,13*	89,47±5,01*
Эстрадиол, пмоль/л	23,3±5,99*	21,15±6,21*
САД офисное, мм рт. ст.	132,5±3,7	132,79± 6,9
ДАД офисное, мм рт. ст.	79,4±5,15	80,4±7,6
ЧСС, уд/мин	72,3±8,63	67,75±4,35
ИМТ, кг/м²	31,43±4,8*	32,1±7,4*
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы		

Сопутствующая, назначенная ранее, терапия не подвергалась изменению. Завершили исследование все 30 пациенток, после чего данные были статистически обработаны.

9.3 Динамика выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения

В таблице 48 представлена динамика ИМТ, ОТ, липидного спектра, уровня мочевой кислоты и гликемии натощак в сравниваемых группах.

Таблица 48 - Динамика антропометрических и биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	МГТ эстадиол/ дросперинон (n=15) (M±m)			Группа контроля (n=15) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
ИМТ, кг/м ²	31,43±4,8	29,9±3,73	-4,8	32,1±7,4	31,6±8,4	-1,6
ОТ, см	101,8±11,9	87,34±8,67	-14,2*#	101,5±19,7	100,6±11,6	-0,9#
ГПН, ммоль/л	5,7±0,27	5,42±0,4	-4,9	5,3±0,15	5,3±0,75	-0,03
ОХ, ммоль/л	5,88±0,77	5,37±0,58	-8,6*#	5,92±1,9	5,79±0,6	-2,2#
ЛПНП, ммоль/л	4,12±0,7	3,57±0,65	-13,3*#	4,09±1,8	3,97±0,6	-2,9#
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,15	0,89±0,11	-1,1	0,8±0,40	0,81±0,3	1,2
ТГ, ммоль/л	1,93±0,28	1,71±0,14	-11,3*#	2,01±1,27	1,98±1,4	-1,5#
Мочевая кислота, мкмоль/л	324,3±16,49	290±18,05	-10,5*#	322±38,5	304,95±28,36	-5,2

Примечание:
*- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями
#- p < 0,05 различие между группами

Как видно из представленных данных, снижение ИМТ не достигло статистической значимости в обеих группах. Однако, выявлено достоверное снижение ОТ в группе МГТ на 14,2% (p < 0,05 для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что свидетельствует о позитивном эффекте терапии на выраженность абдоминального ожирения, реализующееся за

счет коррекции дефицита эстрогенов в сочетании с антиминералокортикоидным действием дроспиренона.

При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе эстрадиол/дросперинон динамика снижения концентрации общего ХС составила 8,6% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ -11,3% и ЛПНП - 13,3% соответственно ($p < 0.05$). В группе контроля к 30 неделе терапии отмечено достоверное, однако незначительное снижение уровня ОХ, ТГ и ЛПНП без достоверных различий между ними (Рисунок 50). Влияние на уровень ЛПВП оказалось незначимых в обеих группах.

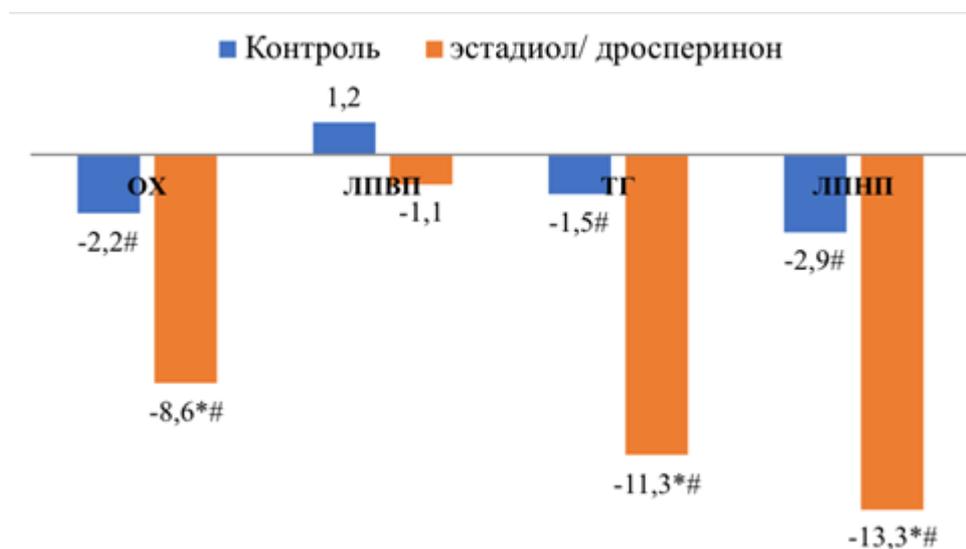


Рисунок 50 - Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

Уровень мочевой кислоты через 30 недель снизился в группе терапии эстрадиол/дросперинон на 10,5% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p > 0.05$ для межгруппового сравнения), в группе контроля изменения не были статистически значимыми.

В таблице 49 представлена динамика степени тяжести МС, маркеров ИР и неинфекционного воспаления в сравниваемых группах.

Таблица 49 - Динамика выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в сравниваемых группах

Показатель	МГТ эстадиол/ дросперинон (n=15) (M±m)			Группа контроля (n=15) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
НОМА-IR	5,7±1,43	4,9±1,5	-13,8*#	5,34±1,8	5,3±1,5	-1#
вчСРБ, мг/л	4,87±1,24	4,83±1,5	-1,0	4,9±1,7	4,9±2,3	-0,1
вчСРБ >3 мг/л, (n,%)	15 (100%)	15 (100%)	0	15 (100%)	15 (100%)	0
MSSS (z- score)	0,76±0,56	0,68±0,4	-10,4*#	0,81±0,5	0,80±0,1	-1,2
<i>Примечание:</i> *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями #- p < 0,05 различие между группами						

При анализе влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе эстадиол/дросперинон - снижение составило 13,8% (p < 0,05 для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вчСРБ [119].

Степень тяжести МС - MSSS снизилась на фоне терапии эстадиол/дросперинон на 10,4% (p < 0,05 для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом влияния МГТ на антропометрические параметры, липидный спектр и уровень ИР.

9.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения

В таблице 50 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах.

Таблица 50 - Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах

Показатель	МГТ эстадиол/ дросперинон (n=15) (M±m)			Группа контроля (n=15) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
Офисное САД, мм рт. ст.	132,5±3,7	125,8±6,2	-5,1	132,79±6,9	125,6±7,5	-5,4
Офисное ДАД, мм рт. ст.	79,4±5,15	78,2±4,86	-1,5	80,4±7,6	81,8±5,64	1,7
ЧСС, уд/мин	72,3±8,63	70,9±7,85	-1,9	67,75±4,35	68±5,3	1,06
СПВкф, м/с	10,4±1	9,5±1,4	-9,1*#	10,7±1,3	10,7±1,5	-0,4#
ИА, %	28,9±5,1	22,4±5,9	-22,5*#	27,5±5,5	27,2±4,15	-1,2#
цПД, мм рт. ст.	42,5±7,6	41,7±6,3	-1,9	37,3±6,3	36,3±3,3	-4,2
ТИМ, мм	0,8±0,1	0,8±0,1	-0,6	0,79±0,45	0,78±0,08	-0,90

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе эстадиол/дросперинон произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф на 9,1% и ИА на 22,5% по сравнению с исходными значениями. цПД и ТИМ за период наблюдения значимо не изменились в сравнении с исходными данными ни в одной из групп.

В таблице 51 представлена динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах.

Таблица 51 - Динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах

Показатель	МГТ эстадиол/ дросперинон (n=15) (M±m)			Группа контроля (n=15) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
Паспортный возраст, лет	51,9±2,85			52,3±2,41		
СВспв, лет	74,68±3,94	71,8±5,5	- 3,9%*#	71,6±4,5	71,6±5,3	-0,1#
СВscore, лет	52,6±6,08	51,8±5,94	-1,5	54,3±9,83	53,9±10,5	-0,7
СВмс, лет	72,89±5,61	69,76±6,7	-4,3*#	72,4±7,6	72,3±7,8	-0,2#

Примечание:

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

#- $p < 0,05$ различие между группами

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии эстадиол/дросперинон, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -3,9%, или минус 2,9 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями - снижение составило 4,3% или 3 года. В

группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

У всех женщин, принимавших МГТ, не было зарегистрировано клинически значимых изменений в коагулограмме. После окончания наблюдения всем пациенткам проводилось УЗИ молочных желез и органов малого таза, маммография в 2х проекциях, осмотр гинеколога и мазок на онкоцитологию - противопоказаний к дальнейшему применению МГТ не выявлено.

Заключение

При анализе динамики антропометрических показателей показано, что, хотя снижение ИМТ не достигло статистической значимости в обеих группах, выявлено достоверное снижение ОТ в группе МГТ на 14,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что свидетельствует о позитивном эффекте терапии на выраженность абдоминального ожирения, реализующееся за счет коррекции дефицита эстрогенов в сочетании с антиминералокортикоидным действием дроспиренона.

При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе эстрадиол/ дросперинон динамика снижения концентрации общего ХС составила 8,6% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ -11,3% и ЛПНП – 13,3% соответственно ($p < 0,05$), данный эффект зависит главным образом от прогестина, входящего в состав терапии, так как показано, что эстрогены в монотерапии способны негативно влиять на уровень ТГ и нейтрально – на уровень ОХ и ЛПНП [82, 121,181].

В группе пациенток, находящихся на МГТ, было выявлено достоверное снижение уровня мочевого кислоты на 10,5% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p > 0,05$ для межгруппового сравнения), что и ранее было показано в РКИ и является эффектом коррекции дефицита эстрогенов в постменопаузе [282].

При оценке влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе эстрадиол/ дросперинон – снижение составило 13,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) и обусловлено

комбинированным эффектом коррекции эстрогенодефицита и антиминокортикоидного эффекта дроспиренона [74].

В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вчСРБ, что позволяет сделать вывод о нейтральном влиянии эстрадиола/дроспиренона на неинфекционное низкоинтенсивное воспаление. Отметим, что для пероральных форм эстрадиола в комбинации с другими прогестинами ранее было показано негативное влияние на данный показатель [119].

Степень тяжести МС – МССS- снизилась на фоне терапии МГТ на 10,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом влияния МГТ на антропометрические параметры, липидный спектр и уровень ИР.

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено. Несмотря на входящий в состав схемы дроспиренон, имеющий антиминокортикоидное действие, показано, что оно реализуется только при повышении АД, а эстрогены в монотерапии по данным РКИ не приводят к изменению уровня АД [181]. В нашем исследовании принимали участие только нормотензивные пациентки, поэтому нам не удалось отследить влияние на данный параметр.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе эстрадиол/ дроспиренон произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф на 9,1% и ИА на 22,5% по сравнению с исходными значениями. Данный эффект, опять же, видимо, связан с антиминокортикоидным действием дроспиренона [102], так как эстрогены в монотерапии или в комбинациях с другими прогестинами оказывали нейтральное или слабоотрицательное влияние на данные показатели [95, 113].

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии эстрадиол/ дроспиренон, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -3,9%, или минус 2,9 лет ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по

сравнению с исходными значениями - снижение составило 4,3% или 3 года. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

Анализ показателей безопасности подтвердил хорошую переносимость МГТ.

ГЛАВА 10 АНГИОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТЕРАПИИ МЕЛАТОНИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СИНДРОМОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И НАРУШЕНИЯМИ ЦИРКАДНОГО РИТМА

10.1 Общая характеристика исследования

В исследование было включено 44 пациента (средний паспортный возраст $52,4 \pm 5,9$ лет) с МС, отвечающим критериям IDF 2005 г., наличием СРСС, который определялся, как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО согласно европейским популяционным данным [236], и наличием жалоб на качество сна, после заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна при результате менее 19 баллов.

Все лабораторные показатели, используемые на I и II этапах исследования подвергались контролю на 4-ой, 18-ой и 30-ой неделях исследования.

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния, СД 2 типа. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них наличия манифестации клинической патологии.

В исследование не включались пациенты, имеющие хроническую почечную недостаточность, повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 2 раза, принимавшие глюкокортикоиды менее чем за 3 месяца до включения, а также имеющие другие противопоказания к применению мелатонина, указанные в

аннотации к применению.

Всем включенным в исследование пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни и гигиене сна, подробно описанные во II главе.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на две группы, в соотношении 1:1.

В группе 1 (средний паспортный возраст $52,3 \pm 6,3$ лет) пациентам с МС, СРСС и наличием жалоб на качество сна, после заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна при результате менее 19 рекомендовались стандартные мероприятия по изменению образа жизни и гигиене сна.

В группе 2 (средний паспортный возраст $52,4 \pm 5,4$ лет) пациентам с МС, СРСС и наличием жалоб на качество сна, после заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна при результате менее 19 рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни и гигиене сна и прием мелатонина (Циркадин®, SwissCo Services, AG) в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

10.2 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 52. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 52 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Мелатонин (n=22) (M±m)	Группа контроля (n=22) (M±m)
Паспортный возраст, лет	52,4±5,4	52,3±6,3
АБОСХС, баллы	16,3±2,0*	16,2±2,2*
Пол (М/Ж)	12/10	13/9

САД офисное, мм рт. ст.	136,8±7,8	132,8±6,6
ДАД офисное, мм рт. ст.	85,6±6,7	85,5±3,2
ИМТ, кг/м²	34,3±4,9*	32,7±3,0*
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы		

Сопутствующая терапия не подвергалась изменению. Завершили исследование все 44 пациента, после чего данные были статистически обработаны.

10.3 Динамика качества сна, выраженности метаболического синдрома, неинфекционного воспаления, инсулинорезистентности, антропометрических и биохимических показателей при различных вариантах лечения

Показано, что через 24 недели терапии у группы пациентов, получавших мелатонин в дополнение к стандартному лечению МС, достоверно улучшились субъективные характеристики сна: сократилась длительность засыпания, уменьшилось количество ночных пробуждений, что привело к статистически значимому увеличению суммарной балльной оценки с 16,3±2,0 до 21,1±2,6 балла, причем этот показатель достиг нормальных значений у 73,6% пациентов ($p < 0,05$). В группе сравнения статистически значимого улучшения качества сна не отмечено.

В таблице 53 представлена динамика ИМТ, ОТ, липидного спектра, уровня мочевой кислоты и гликемии натощак в сравниваемых группах.

Таблица 53 - Динамика антропометрических и биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	Мелатонин (n=22) (M±m)			Группа контроля (n=22) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
ИМТ, кг/м²	34,3±4,9	32,1±3,0	-6,3*#	32,7±3,0	32,1±2,9	-1,8#

ОТ, см	107,3±12,0	105,3±11,2	-1,9	110,3±8,3	109,3±8,2	-0,9
ГПН, ммоль/л	5,9±0,8	5,5±0,8	-7,0*#	5,3±0,6	5,2±0,6	-1,3#
ОХ, ммоль/л	5,4±1,3	5,1±0,9	-5,2*#	5,3±0,8	5,3±0,8	-0,5#
ЛПНЦ, ммоль/л	3,4±1,1	3,3±0,9	-2,9	3,3±0,8	3,4±0,7	2,7
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,25±0,3	4,2	0,9±0,3	1,0±0,2	2,2
ТГ, ммоль/л	1,7±0,7	1,4±0,4	- 15,2*#	2,32±1,0	2,29±0,97	-1,4#
Мочевая кислота, мкмоль/л	343,0±67,2	332,7±55,3	-3,0	357,7±63,2	356,5±48,6	-0,3
Креатинин, мкмоль/л	87,4±14,0	84,3±11,4	-3,5	85,2±11,9	84,4±12,4	-0,9
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

Как видно из представленных данных, через 24 недели терапии у пациентов в группе мелатонина ИМТ достоверно уменьшился в среднем на 6,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе сравнения уменьшение массы тела в среднем составило 1,8%, но было статистически незначимым. В обеих группах снижение массы тела сопровождалось статистически недостоверным уменьшением ОТ. Несмотря на то, что рекомендаций по питанию на протяжении всего периода исследования старались придерживаться пациенты обеих исследуемых групп, пациенты, получавшие терапию мелатонином, отмечали, что назначенная терапия способствовала более тщательному следованию диетическим рекомендациям, помогала в борьбе с синдромом «ночного переедания».

Были отмечены достоверные положительные изменения в липидном спектре пациентов, получавших препарат мелатонина - значимое снижение уровня ТГ на 15,2%, а также снижение концентрации общего холестерина на 5,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Уровень ЛПВП и ЛПНП значимо не изменился. В группе контроля изменения липидного спектра не были статистически значимы (Рисунок 51).

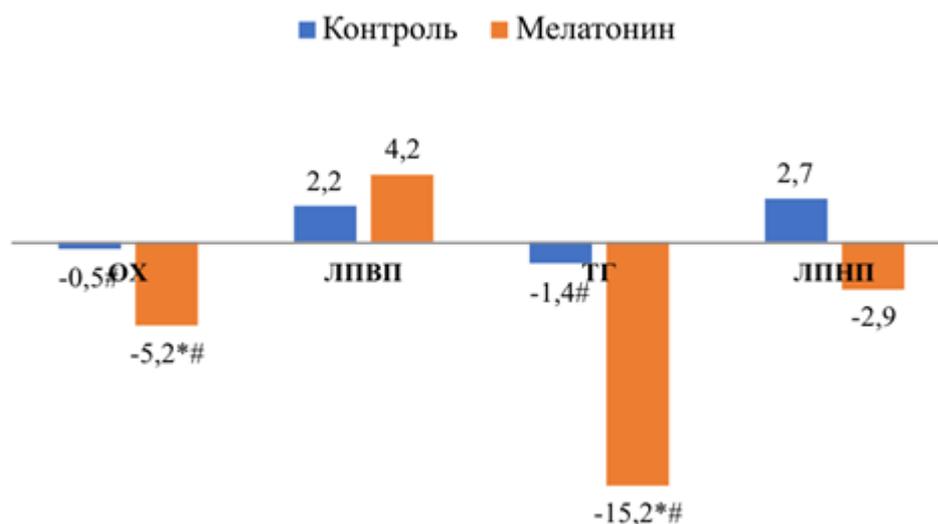


Рисунок 51 - Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах, %.

* $p < 0,05$ – достоверные различия относительно исходных значений

$p < 0,05$ – достоверные различия между группами.

Статистически значимых изменений активности печеночных ферментов, уровня мочевой кислоты, креатинина не зарегистрировано в обеих группах.

В таблице 54 представлена динамика степени тяжести МС, маркеров ИР и неинфекционного воспаления в сравниваемых группах.

Таблица 54 - Динамика выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР в сравниваемых группах

Показатель	Мелатонин (n=22) (M±m)			Группа контроля (n=22) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
НОМА-IR	4,8±1,9	3,4±1,7	-29,3*#	3,5±1,2	3,4±0,9	-2,9#
вчСРБ, мг/л	2,10±1,25	1,56±0,97	-25,7*#	1,91±1,09	1,82±1,15	-5,2#

MSSS (z-score)	0,37±0,37	0,31±0,3	-16,2*#	0,36±0,5	0,34±0,3	-6,7#
<i>Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями #- p < 0,05 различие между группами</i>						

Расчетный индекс HOMA-IR выявил присутствие резистентности к инсулину у пациентов всех групп до начала терапии. На момент завершения исследования в группе мелатонина этот параметр достоверно снизился на 29,3% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в отличие от контрольной группы, где было выявлено недостоверное снижение индекса HOMA-IR на 1,6%.

Зарегистрировано статистически значимое снижение вчСРБ в группе терапии мелатонином на 25,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Степень тяжести MC – MSSS снизилась на фоне терапии мелатонином на 16,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что явилось результатом влияния терапии на уровень ИР.

10.4 Динамика показателей артериального давления, параметров сосудистой жесткости, центральной гемодинамики и сосудистого возраста при различных вариантах лечения

В таблице 55 представлена динамика показателей офисного АД, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах.

Таблица 55 - Динамика показателей офисного САД, параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в сравниваемых группах

Показатель	Мелатонин (n=22) (M±m)			Группа контроля (n=22) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %

Офисное САД, мм рт. ст.	136,8±7,8	131,9±8,2	-3,5	132,8±6,6	132,7±3,8	-0,1
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,6±6,7	82,7±5,2	-3,4	85,5±3,2	88,5±8,9	3,5
ЧСС, уд/мин	72,8±8,8	70,6±5,3	-3,0	77,1±11,3	74,0±8,7	-4,1
СПВкф, м/с	11,1±1,12	9,96±1,4	- 10,3*#	11,2±1,6	11,2±1,4	-0,7#
ИА, %	20,6±9,8	17,1±5,1	- 17,0*#	20,1±11,0	20,5±10,3	2,2
цПД, мм рт. ст.	43,2±6,4	43,3±5,9	- 11,3*#	43,0±8,2	41,3±6,0	-4,1#
ТИМ, мм	0,81±0,15	0,80±0,14	-0,6	0,88±0,22	0,89±0,22	1,1
<i>Примечание:</i> *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что терапия препаратом мелатонина способствовала улучшению эластичности резистивных сосудов, что проявилось снижением СПВ КФ на 10,3% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе сравнения достоверных изменений выявлено не было. Показатели эластичности амортизирующих сосудов также улучшились, что выразилось снижением индекса аугментации на 17% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

В таблице 56 представлена динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах.

Таблица 56 - Динамика показателей сосудистого возраста в сравниваемых группах

Показатель	Мелатонин (n=22) (M±m)			Группа контроля (n=22) (M±m)		
	Исходно	30 недель	Δ %	Исходно	30 недель	Δ %
Паспортный возраст, лет	52,4±5,4			52,3±6,3		
СВспв, лет	75,21±4,67	70,99±5,1	- 5,6%*#	71,6±4,5	71,6±5,3	-0,1#
СВscore, лет	53,24±7,89	50,7±6,3	-4,8	54,8±10,8	53,2±9,6	-2,9
СВмс, лет	71,44±6,67	67,7±5,8	-5,3*#	71,4±7,6	71,3±7,8	-0,2#
<i>Примечание:</i> *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями #- p < 0,05 различие между группами						

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии мелатонином, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -5,6%, или минус 4,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности по сравнению с исходными значениями - снижение составило 5,3% или 3,9 лет. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

Из клинически значимых нежелательных явлений при приеме мелатонина пролонгированного высвобождения отмечено 2 случая кратковременной головной боли, не потребовавшей отмены препарата исследования.

Заключение

Использование мелатонина в терапии пациентов с МС и клиническими проявлениями десинхроноза привело к улучшению качества сна и нормализации

ритма «сон-бодрствование», что дает преимущества в лечении данной категории пациентов.

Добавление препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии МС при нарушениях сна привело к снижению ИМТ через 24 недели терапии в среднем на 6,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Пациенты, получавшие терапию мелатонином, отмечали, что назначенная терапия способствовала более тщательному следованию диетическим рекомендациям, помогала в борьбе с синдромом «ночного переедания».

При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови были отмечены достоверные положительные изменения в липидном спектре пациентов, получавших препарат мелатонина - значимое снижение уровня ТГ на 15,2%, а также снижение концентрации общего холестерина на 5,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Данный эффект подтверждает результаты недавнего мета-анализа эффектов препаратов мелатонина на липидный спектр [201].

Расчетный индекс НОМА-IR выявил присутствие резистентности к инсулину у пациентов всех групп до начала терапии. Прием препарата мелатонина пролонгированного действия позволил снизить данный параметр на 29,3% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в отличие от контрольной группы, где было выявлено недостоверное снижение индекса НОМА-IR на 1,6%. При этом недавний мета-анализ показал отсутствие влияния на инсулинорезистентность для препаратов мелатонина короткого действия [278], что подтверждает целесообразность использования пролонгированных форм.

Зарегистрировано статистически значимое снижение вЧСРБ в группе терапии мелатонином на 25,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что полностью согласуется с обширной доказательной базой противовоспалительных эффектов мелатонина [189, 280].

Степень тяжести MC – MSSS- снизилась на фоне терапии мелатонином на 16,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом влияния терапии на уровень ИР.

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

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии мелатонином, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -5,6%, или минус 4,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности по сравнению с исходными значениями - снижение составило 5,3% или 3,9 лет. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

ГЛАВА 11 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема предупреждения сердечно-сосудистого старения все активнее привлекает внимание ученых, что приводит к созданию патофизиологических моделей, основанных на новых научных концепциях, что неизбежно будет способствовать совершенствованию мер своевременной и эффективной профилактики ССЗ.

Концепция сосудистого возраста является интегральным прогностическим фактором, который, помимо прогноза СС осложнений, отражает степень конкретных морфологических изменений в сосудистой стенке и сердце [291].

Повышение СВ соответствует увеличению жесткости сосудистой стенки и комплекса морфологических изменений: повышение проницаемости эндотелия, в том числе и для катионов Na^+ , приводящее к его отеку; выраженную депозицию коллагена в меди и нарушение эластин-коллагенового взаимоотношения, депозицию катионов Ca^{2+} , миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму. Уплотнение сосудистой стенки крупных артерий эластического типа приводит не только к увеличению СПВ от центра к периферии, но и к изменению скоростных и временных характеристик возвращения отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны в восходящую часть аорты. Время ее возврата сокращается и смещается в конец систолы, хотя физиологической нормой является начало диастолы. Гемодинамически это реализуется в увеличении САД, снижении ДАД в аорте и изменении характера кровотока с постоянного на пульсирующий. Гемодинамические изменения, в свою очередь, приводят к повышению постнагрузки и развитию ГЛЖ. Корреляционная связь «возраст – морфологическая перестройка сосудистой стенки» оказалась более значимой, чем

связь «биохимические маркеры изменения сосудистой стенки – морфологическая перестройка сосудистой стенки» [264].

Для клинициста оценка «сосудистого возраста» и его трактовка имеют важное значение в контексте коморбидности пациента. Например, в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) оценка СВ по уровню коронарного кальция у 6814 пациентов показала, что увеличение данного параметра независимо ассоциировано с риском ЗНО (ОР=1,53 (95% ДИ 1,18–1,99), ХБП (ОР=1,70 (95% ДИ 1,21–2,39)), внегоспитальной пневмонии (ОР=1,97 (95% ДИ 1,37–2,82)), ХОБЛ (ОР=2,71 (95% ДИ 1,60–4,5)) и других патологий. Y. Zheng и коллеги [51] показали, что разница между паспортным и сосудистым возрастом всего в 1 год увеличивает риск развития рака на 6% (ОР=1,06 (95% ДИ 1,02–1,10)).

Данные отечественного регистра «ГИПЕРИОН», в котором оценивали СВ по шкале QRISK-2-2017 у 1055 пациентов с АГ, показали, что только у 4 пациентов СВ оказался меньше паспортного, у троих – равнялся ему, по остальным же был выше (в среднем на 15 лет). Абсолютное большинство пациентов (83,7%) имели СВ >70 лет, в то время как паспортный возраст абсолютного большинства (65,3%) находится в диапазоне ≥ 50 , но ≤ 69 лет. В среднем у мужчин с АГ СВ превосходил паспортный на 17,6 года, а у женщин – на 13,4 года. Наиболее значимо СВ превосходил паспортный в возрастной популяции 30–49 лет, достигая уровня 23 лет и более [12]. Причем в старших возрастных группах разность между изучаемыми величинами уменьшалась и приобретала обратную корреляционную зависимость с величиной паспортного возраста, что, по мнению авторов, объясняется большей смертностью в популяции исходно более тяжелых пациентов, имевших в предшествующий период большее превалирование СВ над паспортным. Таким образом, авторы делают вывод, что анализ СВ должен стать обязательной процедурой, позволяющей более полно оценить исходный терапевтический статус пациента, что особенно важно у пациентов в возрасте 30–50 лет. Например, для 40-летнего пациента превалирование СВ на 23 года над паспортным автоматически означает, что он реклассифицируется из «молодой» в «пожилую» возрастную группу 60-

летних пациентов, позволяя предполагать наличие выраженных морфофункциональных изменений в органах-мишенях и сосудистой стенке, и вносит существенные коррективы в категорию СС риска и позволяет точнее оценить исходный терапевтический статус пациента, позволяя раньше начать своевременную терапию.

Поскольку, как уже отмечалось ранее, МС и абдоминальное ожирение являются одним из наиболее распространенных ФР ССЗ среди пациентов молодого и зрелого возраста. Именно ассоциация абдоминального ожирения, МС и ССЗ, как проявление сосудистой коморбидности, является одним из основных причин повышения СС риска и развития ранних изменений сердечно-сосудистой системы [211].

Существуют веские причины для оценки сосудистых биомаркеров СРСС у людей с ожирением и МС: во-первых, сам по ИМТ является плохим маркером для индивидуального прогнозирования риска ССЗ. Во-вторых, используемые на настоящий момент шкалы оценки риска ССЗ могут недооценивать СС риск у лиц с ожирением и МС. В-третьих, между возникновением ожирения и МС и явными сердечно-сосудистыми осложнениями существует задержка в десятилетия. При этом с увеличением тяжести или количества компонентов МС нарастает степень повреждения сосудов [117, 260].

Поскольку важной особенностью МС является его обратимость в целом и его отдельных факторов, ранний старт терапии имеет важное значение в отношении возможностей профилактики связанных с ним осложнений. Метаанализы свидетельствуют, что влияние даже на один из компонентов МС позволяет добиться заметного улучшения общего состояния за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза [146].

Поэтому очень важно своевременное выявление больных МС с ранним сосудистым старением, мотивация пациентов на изменение образа жизни и назначение правильно подобранного и патогенетически обоснованного лечения. СВ является крайне многообещающей стратегией, так как, принимая терапевтические решения в текущей клинической ситуации, вдали от патерналистских моделей, пациенты должны понимать и принимать методы

лечения, предлагаемыми врачами. Особенно актуально это для молодых пациентов, так как концепция сосудистого риска предполагает длительную перспективу, а крайне трудно понять и принять особенности 40-летнего курса лечения. Но пациенты поймут текущую ситуацию, если их врач объяснит, что их сердцу и артериям 65 лет, даже если в их удостоверении личности указано, что им 40 лет. Это может помочь пациентам улучшить их приверженность к лечению и изменениям образа жизни, рекомендованным врачом [88].

Согласно этим тенденциям были сформулированы цели нашего исследования, а именно: выявление причин раннего сосудистого старения у пациентов с МС, оценка взаимосвязи между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями, степенью выраженности МС, тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления и разработка модели прогнозирования степени изменения сосудистого возраста и алгоритм его немедикаментозной и медикаментозной коррекции у больных с МС.

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

На I этапе изучали особенности клинического течения МС у обследуемой группы пациентов, распространённость и степень выраженности сосудистого старения среди пациентов с МС (вычисленного по 7 методикам – SCORE, Framingham с учетом значений ИМТ и липидов, QRISK-3-2018, а также с использованием инструментальных методов –СПВкф, ИА, ТИМ и рСПВ), и его взаимосвязь с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (СПВкф, индекс аугментации и центральное пульсовое давление), степенью тяжести МС (MSSS z-score), уровнем мочевой кислоты и степенью выраженности неинфекционного воспаления (вчСРБ).

Нами выявлено, что при сравнении пациентов с МС с и без СРСС между группами имелись достоверные различия по частоте выявления ФР ССЗ – СД 2 типа, курения, АГТ. Анализ показателей АД и жесткости сосудистой стенки

показал значимые различия САД и ДАД в группах, более низкую частоту достижения целевого АД <140 мм рт.ст., повышение уровня СПВкф и более высокую выявляемость СПВкф>10 м/с - в группе пациентов с СРСС таких пациентов было 95%, тогда как в группе пациентов без СРСС – только 32%, что отражает имеющиеся данные по воздействию ФР на состояние сосудистой стенки и кардиоваскулярный риск [291] и характер сосудистого старения у пациентов с МС [71].

Так, анализ данных об особенностях сосудистого старения 18 490 участников глобального MARE Consortium, показал, что пациенты без СРСС имели значительно более низкий уровень сердечно-сосудистых ФР (АД, липиды, гликемия). Напротив, распространенность ожирения, СД 2 типа, АГ и метаболического синдрома была ниже у пациентов без СРСС [71].

Анализ параметров липидного спектра и уровня МК показал, что у большинства пациентов с МС выявлены нарушения показателей липидного обмена различной степени выраженности, а также значимое повышение уровня МК по сравнению с группой контроля, что является характерным паттерном метаболических нарушений в данной группе пациентов [146]. Однако, группы пациентов с МС с/без СРСС достоверно различались только по уровню ТГ и МК. Стоит отметить, что смешанная дислипидемия с гипертриглицеридемией характерна для пациентов с МС, а ее ассоциация с кардиоваскулярным прогнозом была продемонстрирована ранее [58]. Преобладание пациентов с более высокими уровнями ТГ в группе пациентов с СРСС при сопоставимости других параметров липидного спектра указывает на важную патогенетическую роль гипертриглицеридемии в патогенезе поражения сосудистой стенки у пациентов с МС.

Значимо различалась между группами с/без СРСС частота повышения уровня МК выше 300 мкмоль/л - 82% в группе пациентов с СРСС и 59,4% в группе пациентов без СРСС и выше 360 мкмоль/л - 46,9% и 23,3%, соответственно ($p < 0,05$ для межгрупповых различий). Гиперурикемия доказанно является независимым предиктором кардиометаболических исходов [149], что позволило ESC внести ее в качестве независимого ФР в рекомендации по терапии

АГ в 2018 г. [23]. При сочетании гиперурикемии с ИР у пациентов с МС данные патогенетические факторы взаимно усиливают друг друга и оказывают синергический эффект в плане повреждения сосудистой стенки и ускорения процессов сосудистого старения [243, 288]. У пациентов с СРСС ожидаемо была более выражена инсулинорезистентность - индекс НОМА-IR в группе пациентов с СРСС был на 45% выше, чем в группе пациентов без СРСС, что еще раз иллюстрирует ключевую роль ИР в развитии патогенетических проявлений МС [296].

При оценке степени тяжести МС в группах пациентов с и без СРСС показано, что у пациентов с СРСС МС протекал достоверно тяжелее - 31,4% пациентов данной группы относились к 4 квартилю MSSS, тогда как в группе пациентов без СРСС данный показатель составил 21,4%, средний z-score MSSS составил $0,42 \pm 0,7$ в группе пациентов с СРСС и $0,31 \pm 0,6$ в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой). Данный параметр независимо ассоциирован с риском кардиоваскулярных событий и развития СД 2 типа и согласуется с повышенным риском в группе пациентов с СРСС [166].

Показательным является анализ выраженности неинфекционного воспаления у пациентов с МС в зависимости от наличия СРСС - в группе СРСС уровень вЧСРБ превосходит таковую у пациентов без СРСС - $4,44 \pm 1,56$ и $3,8 \pm 1,48$ мг/л, соответственно ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой), а процент пациентов, у которых уровень вЧСРБ превышал 3 мг/л, составил 83,3% против 69,5%, соответственно ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой). Данный факт отражает ключевую роль низкоинтенсивного неинфекционного воспаления в патогенезе раннего сосудистого старения у пациентов с МС [179] и согласуется с полученными ранее данными по оценке вЧСРБ у пациентов с СВ, превышающим паспортный [247].

Расчёт СВ по 8 различным методикам – СВспв и СВрспв, СВscore, СВframlipids, СВfram bmi, СВAlx, СВтим и QRISK-3 показал, что для всех методик, кроме СВAlx, разница СВ и паспортного возраста достоверно отличалась в группах с и без СРСС, превышение паспортного возраста составило 32,2% при оценке сосудистого возраста с помощью СПФкф, 23,5% - с помощью шкалы

QRISK, 4,4% - с использованием шкалы SCORE, 56,2% и 63,5% - с помощью CBframlipids и CBfram bmi, соответственно, 72,8% - с помощью CBтим. CValx, напротив, в среднем оказался ниже паспортного на 4,4%. С целью анализа диагностической значимости показателей СВ, рассчитанной по различным методикам по отношению к эталонному тесту были построены ROC-кривые, показавшие, что наибольшую чувствительность и специфичность в выявлении СРСС показал СВ, рассчитанный по методике СВспв ($AUC > 0,81$ – может быть допущено к клинической валидации), CBscore, CBframlipids, CBfram bmi и QRISK-3 ($AUC > 0,6 < 0,8$ -требуется доработка). Стоит отметить, что значения CValx, CBтим были низкочувствительны и низкоспецифичны.

Показано, что методика определения СВ по расчетной СПВ также была низкоспецифична для выявления СРСС в группе пациентов с МС (однако достоверные различия между пациентами с СРСС и без него сохранялись), и приводила к завышению СВ в группе контроля. Ранее результаты post hoc анализа исследования SPRINT показали достаточно высокую прогностическую роль оценки расчетной скорости пульсовой волны у пациентов с АГ на АГТ, превзойдя результаты оценки риска по Фрамингему. В данном анализе пациенты, у которых расчетная СПВ реагировала на АГТ в течение 1 года, продемонстрировали на 42% более низкий риск смерти по сравнению с лицами, не отвечающими на лечение, независимо от снижения САД [45].

Однако, как и в случае с анализом ИА, основную роль в изменении рСПВ играют значения АД и возраст пациента, а не другие компоненты МС. Это приводит к недооценке кардиоваскулярного риска, так как доказано, что отдельные компоненты МС вносят независимый вклад в процессы сосудистого старения. Например, доказано, что гипергликемия независимо от других ФР ускоряет процессы увеличения сосудистой жесткости и сосудистого старения в любом возрасте, причем HbA1c является независимым предиктором снижения эндотелиальной функции и увеличения СПВкф [142], коррелируя со всеми показателями сосудистой жесткости, кроме индекса аугментации [238]. Таким образом, оценки СВ, основанные только на факторах воздействия АД на сосуды, приводит к недооценке степени повреждения сосудистой стенки у пациентов с

многокомпонентным генезом поражения сосудов, к которым относятся и пациенты с МС.

Ограничением к использованию алгоритма Framingham на европейском континенте является завышение абсолютного ССР и сосудистого возраста, показанное ранее [47].

Главным ограничением использования алгоритма SCORE является отсутствие в параметрах расчета сосудистого возраста ключевого показателя сосудистой жесткости – СПВкф. Следует отметить, что изначально алгоритм SCORE разрабатывался для определения сердечного-сосудистого риска. Авторы рекомендовали не использовать алгоритм SCORE для расчета ССР у лиц с: 1) заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с атеросклерозом; 2) СД 1 и 2 типов; 3) хронической болезнью почек; 4) с МС, поскольку наличие любого из данных состояний у пациента говорило о наличии высокого ССР и расчёт по SCORE в данной ситуации не требовался. Однако с появлением концепции «сосудистого возраста» шкала SCORE была модифицирована в алгоритм расчета последнего, и может применяться у всех лиц. Однако, из-за ограниченного числа параметров, используемых при расчете (например, отсутствие данных об ожирении, сахарном диабете) данный алгоритм способен занижать значения сосудистого возраста, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

При анализе пороговых значений для диагностики СРСС данные различия были также продемонстрированы – так, наивысшими пороговыми значениями для постановки СРСС характеризовались методики СВспв и СВframbmi – наличие СРСС диагностировалось при превышении паспортного возраста на $\geq 14,5$ и $\geq 12,7$ лет, соответственно. Для СВ, измеренного по алгоритму SCORE пороговое значение для постановки СРСС составило превышение паспортного возраста на ≥ 1 год, для алгоритма QRISK-3 – на ≥ 5 лет. Групповой анализ в зависимости от возрастной группы, тяжести МС, пола и наличия СД 2 типа показал, что методика СВспф обладает устойчивостью и сохраняет чувствительность и специфичность во всех группах. Шкалы расчета СВ SCORE и QRISK-3 максимальную чувствительность и специфичность показывают в возрастной группе 60-69 и 40-49

лет, их диагностическая значимость снижается в группе пациентов старше 70 лет. СВframбmi показывает менее точные результаты для молодых пациентов в диапазоне 30-39 лет. Гендерная принадлежность не влияла на результаты для всех методик, кроме СВscore, которая оказалась более специфичной для выявления СРСС у женщин. Тяжесть МС обратно влияла на точность диагностики СРСС по шкале СВframбmi и СВscore (с увеличением тяжести падала чувствительность и специфичность методик). Точность методики QRISK-3, напротив, оказалась минимальной для пациентов 1 квартиля по МССS. Наличие СД 2 типа резко снижает чувствительность и специфичность СВ, оцененного по методике SCORE (но не СВспв, СВframбmi и QRISK-3), что является несомненным препятствием для использования данной методики в группе пациентов с МС.

Далее нами был проведен анализ предикторов СРСС у пациентов с МС/ По данным многомерной логистической регрессии, шансы наличия СРСС увеличивались более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза у лиц с наличием ИР. Кроме того, риск наличия СРСС возрастал на 76% при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% при увеличении вчСРБ на 1 мг/л и на 9% с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% при увеличении ДАД на 1 мм рт.ст., на 1% с каждым 1 мкмоль/л повышения уровня МК, что еще раз иллюстрирует описанные ранее результаты особенностей течения РСС у пациентов с МС.

Обращает на себя внимание тот факт, что взаимосвязь СРСС и ИМТ характеризовалась отрицательной величиной – каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ приводил к снижению риска СРСС на 6%. Данный парадокс и ранее был продемонстрирован в эпидемиологических исследованиях – повышение ИМТ характеризовалось более низким риском развития СС катастроф, что привело к формированию понятия «парадокс ожирения» [34].

На основании корреляционного анализа выявлены клинические характеристики, связанные с основной детерминантой СРСС - величиной СВспв. Показано, что по результатам множественной линейной регрессии достоверными независимыми предикторами повышения СПФкф являлись наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР, уровень мочевой кислоты, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ,

ДАД. Сохранялась отрицательная достоверная корреляция с ИМТ.

Далее, ФР, отобранные в регрессионных моделях (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР), использовали для разработки модели расчета СВ у пациентов с МС для прогнозирования СРСС с помощью алгоритма Random Forest. По результатам построения ROC-кривых показано, что значение площади под кривой для разработанного метода определения СВмс составило 0,83 (AUC >0,81 – может быть допущено к клинической валидации), что выше значений для СВscore, СВframlipids, СВframBMI и QRISK-3 (AUC >0,6 <0,8 -требуется доработка). Это говорит о высокой чувствительности и специфичности данного метода, основанного на общеклинических обследованиях, в диагностике СРСС. Пороговое значение для СВмс, указывающее на наличие СРСС, составляет его разница с паспортным возрастом более чем на +10 лет.

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

Первая группа пациентов с МС и СРСС подвергалась мероприятиям по коррекции компонентов МС путем изменения образа жизни, подробно описанные в разделе «Материалы и методы». Данная группа являлась группой сравнения.

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

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

В группе 2.2. пациентам с МС, СРСС и СД 2 типа на стабильной монотерапии метформином не менее 6 месяцев, помимо стандартных

мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен эмпаглифлозин (Джардинс®, Берингер Ингельхайм Фарма) 25 мг/сут или ситаглиптин (Янувия®, Мерк Шарп и Доум) 100 мг/сут.

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

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

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

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

В группе 3.2. пациенткам женского пола в возрасте от 45 до 60 лет с МС, СРСС и с диагностированной постменопаузой (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, АМГ и ингибина В ниже референсных значений, появление симптомов, преимущественно вазомоторного

характера) рекомендовались стандартные мероприятия по изменению образа жизни или, помимо стандартных мероприятий по изменению образа жизни, был дополнительно назначен 1 мг 17 β – эстрадиол/ 2 мг дросперинон (Анжелик®, BayerPharmaAG) 1 раз в сутки.

В группе 3.3. пациентам с МС, СРСС и наличием жалоб на качество сна, после заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна при результате менее 19 рекомендовались стандартные мероприятия по изменению образа жизни и гигиене сна или мероприятия по модификации образа жизни, гигиене сна и прием препарата мелатонина (Циркадин®, SwissCo Services, AG) в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

При исследовании ангиопротективного потенциала коррекции инсулинорезистентности метформином и коррекцией образа жизни у пациентов с МС и СРСС нами была подтверждена эффективность и безопасность данного подхода. Мероприятия по изменению образа жизни у пациентов с МС и СРСС оказались сопоставимы с терапией метформином по способности корригировать антропометрические параметры, влиять на уровень ОХ, ЛПВП и ЛПНП. Вышеперечисленное подтверждает выводы предыдущих клинических исследований, в которых также не наблюдалось метформин-ассоциированного увеличения или значимого снижения массы тела [144]. Однако, по результатам большинства исследований прием метформина значительно замедляет увеличение веса по сравнению с группой контроля при сопоставимых режимах питания [144].

Терапия метформином показала целый ряд преимуществ перед немедикаментозной коррекцией образа жизни по динамике таких ключевых параметров инсулинорезистентности, как уменьшение уровня ТГ, индекса НОМА. Динамика показателя степени тяжести МС – MSSS показала, что снижение данного показателя в группе метформина составило 18,4% ($p < 0,05$), что связано с эффектом терапии метформином в сочетании с коррекцией образа жизни на уровень ТГ. Терапия метформином оказала достоверное положительное

влияние на уровень мочевой кислоты – ее снижение составило 8,7% против недостоверного снижения в группе сравнения, $p < 0,05$). Несмотря на небольшие абсолютные цифры снижения вчСРБ, как терапия метформином, так и изменение образа жизни позволили реклассифицировать 35% и 9% пациентов, соответственно, из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вчСРБ. Вероятно, эффект вмешательств максимально реализуется именно при высоком уровне неинфекционного воспаления. Обращает на себя внимание небольшое, но достоверное снижение ЧСС в группе терапии метформином, что, по-видимому, отражает снижение гиперсимпатикотонии на фоне снижения инсулинорезистентности. Обе стратегии терапии не оказали эффект на сосудистую жесткость (СПВкф) и параметры центральной гемодинамики (цПД и ИА).

Полученные результаты согласуются с результатами недавнего мета-анализа использования метформина у пациентов с МС. Объединенные результаты 31 исследования с 4570 участниками, наблюдавшихся в течение 8267 пациенто-лет, показали [192], что метформин снижал индекс массы тела (-5,3%, 95% ДИ - 6,7--4,0), уровень глюкозы натощак (-4,5%, ДИ, -6,0--3,0), инсулин натощак (-14,4%, ДИ, -19,9--8,9), индекс НОМА-IR (-22,6%, ДИ, -27,3--18,0), ТГ (-5,3%, ДИ, -10,5 -0,03), а также ЛПНП (-5,6%, ДИ, -8,3--3,0%) и повышал уровень ЛПВП (5,0%, ДИ, 1,6-8,3) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Заболеваемость СД 2 типа снизилась на 40% (ОШ 0,6; ДИ 0,5-0,8) с абсолютным снижением риска на 6% (ДИ 4-8) в течение средней продолжительности РКИ 1,8 года.

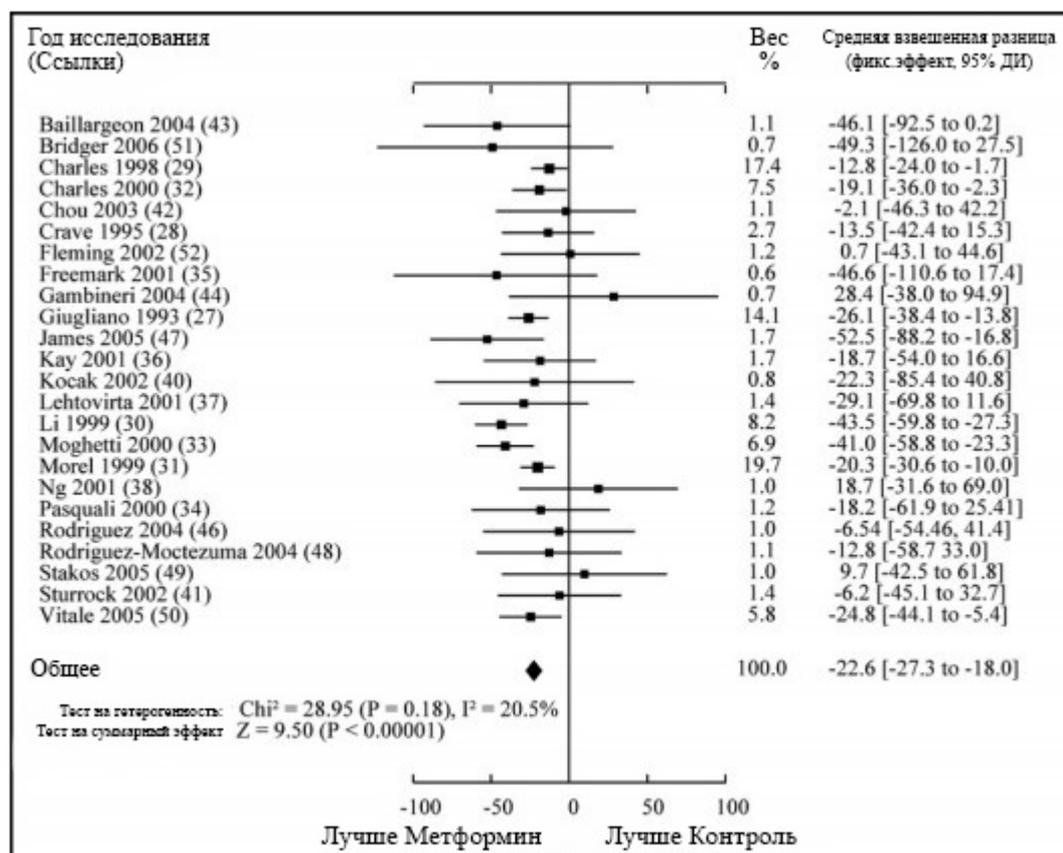


Рисунок 52 - Влияние метформина на кардиоваскулярные маркеры у пациентов с МС (Salpeter S.R., 2008).

Сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии метформином, однако данные были статистически незначимы для CVscore и CVспф. При этом CVмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями - снижение СВ, измеренного по данной шкале, составило в среднем 4,4 года. Это говорит о высокой чувствительности данного инструмента к изменению патогенетических механизмов раннего сосудистого старения у пациентов с МС. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

Таким образом, назначение метформина пациентам с МС является базовым этапом терапии данного заболевания. Полученные нами данные подтверждают, в соответствии с современными международными и национальными стандартами, что метформин в сочетании с коррекцией образа жизни оправданно является препаратом первой линии при лечении пациентов с МС, вне зависимости от дальнейшей тактики интенсификации терапии. Терапия метформином

эффективна, безопасна и помимо снижения ИР, характеризуется рядом других положительных плейотропных эффектов, описанных выше.

При исследовании **влияния различных классов сахароснижающих препаратов на сосудистый возраст у пациентов с МС, СРСС и СД 2 типа** показано, что обе группы терапии оказались эффективны в коррекции гипергликемии - на фоне проводимой сахароснижающей терапии отмечалось снижение уровня ГПН и HbA1c. Эти результаты еще раз подтверждают высокую эффективность препаратов для лечения СД 2 типа [249].

Динамика антропометрических параметров показала, что за период наблюдения достоверные изменения ИМТ и ОТ зарегистрированы лишь в группе терапии эмпаглифлозином. Ситаглиптин продемонстрировал нейтральное воздействие на данные показатели.

Динамика липидного спектра различалась между группами. Терапия ситалиптином привела к значимому увеличению уровня ЛПВП на 15,7%, а также снижению ОХС на 9,5%, ТГ – на 21%, ЛПНП – на 15,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эмпаглифлозина в то же время отмечался незначительный прирост уровней ОХС на 0,4%, ЛПНП на 3,5%, однако он не достиг статистической значимости. Кроме того, у пациентов данной группы достоверно повысился уровень ЛПВП – на 9,8% и снизился уровень ТГ – на 6,9% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Уровень мочевой кислоты через 24 недели достоверно снизился в группе терапии эмпаглифлозином на 12,1% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, что согласуется с результатами большинства исследований [305]. Интересно, что в настоящем исследовании ситаглиптин достоверно повышал уровни креатинина и мочевой кислоты в сыворотке, хотя увеличение было незначительным (3,8% и 5,1%, соответственно, $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями и динамикой данных показателей в группе эмпаглифлозина), а динамика уровня креатинина и мочевой кислоты имела значительную положительную корреляцию. Аналогичные данные были получены и другими исследователями [224]. Объяснением этого факта может служить особенность

механизма действия препарата, связанного с увеличением уровня эндогенного ГПП1. Ранее было показано, что эндогенный ГПП1 обладает слабовыраженным Na-диуретическим действием [141], и хорошо известно, что уровни креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови незначительно увеличиваются при действии Na-уретика. Это указывает на возможность того, что Na-уретическое действие, вызванное эндогенным ГПП1, реализуется на фоне терапии ситаглиптином.

Обе группы исследуемой терапии продемонстрировали значимое воздействие на уровень низкоинтенсивного воспаления - снижение уровня вЧСРБ в группе эмпаглифлозина составило 51,6%, ситаглиптина - 22,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что изменения вЧСРБ на терапии эмпаглифлозином были в значительной степени связаны с изменениями НОМА-IR ($t = 2,554$, $p = 0,0214$), уровня САД ($t = - 2,332$, $p = 0,0432$) и мочевой кислоты ($t = - 2,421$, $p = 0,0312$). Выраженный эффект эмпаглифлозина на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления позволил реклассифицировать 100% из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вЧСРБ. В группе ситаглиптина данный показатель составил 15% пациентов.

В обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА: на 31,8% в группе ситаглиптина ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными) и на 34% в группе эмпаглифлозина ($p < 0,01$ для сравнения с исходными данными), но различия между группами были статистически не значимы. Данные подтверждаются и динамикой показателя степени тяжести МС – МССС. Снижение данного показателя в группе эмпаглифлозина составило 70% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), ситаглиптина – 59% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что отражает эффект терапии на ключевые параметры МС – уровень гликемии натощак, абдоминальное ожирение, уровень липидов и АД.

В ходе выполнения исследования прием эмпаглифлозина по сравнению с ситаглиптином сопровождался небольшим снижением уровня систолического АД (САД) – на 7,2% ($p < 0,05$), снижение диастолического АД (ДАД) – на 3,4% не

достигло уровня статистической значимости, что согласуется с данными о влиянии терапии эмпаглифлозином и ситаглиптином на уровень АД [224, 305].

В нашем исследовании применение ситаглиптина и эмпаглифлозина сопровождалось положительной динамикой показателей сосудистой жесткости, однако в группе ингибитора НГЛТ-2 этот эффект был более выраженным и клинически значимым. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечалось достоверное снижение СПВкф на 14,4%, цПД на 7,8%, а также индекса аугментации на 6,0% ($p < 0,05$). Ситаглиптин не показал значимого влияния на данные показатели.

Один из важнейших механизмов, обуславливающих положительное влияние терапии эмпаглифлозином в отношении снижения частоты развития осложнений ССЗ у пациентов с СД2, продемонстрированного в EMPA-REG OUTCOME, очевидно, является снижение жесткости артерий. В многочисленных исследованиях эмпаглифлозин продемонстрировал положительное влияние на параметры сосудистой жесткости: у пациентов СД 1 типа он снижает артериальную жесткость, оцениваемую путем измерения СПВ сонной артерии и индекс аугментации радиальной и сонной артерий, а также аорты [273], у пациентов с СД2 снижает центральное САД и пульсовое давление, благоприятно влияя на параметры сосудистой жесткости [154].

Механизмами, лежащими в основе ангиопротективных свойств ингибиторов НГЛТ-2 и эмпаглифлозина, в частности, являются плеiotропные эффекты при ингибировании НГЛТ-2, включая снижение уровня глюкозы, уменьшение неинфекционного малоинтенсивного воспаления, улучшение чувствительности к инсулину, антигипертензивные эффекты и снижение веса [48]. В нашем исследовании эмпаглифлозин подтвердил своё положительное влияние на антропометрические параметры, гемодинамические показатели, а также маркеры воспаления и инсулинорезистентности, которые были отмечены в предшествующих исследованиях [297].

Результаты большого числа экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что иДПП-4 обладают рядом ангиопротективных эффектов, таких как противовоспалительный и антиатеросклеротический,

включая стабилизацию атеросклеротической бляшки, улучшают функцию эндотелия, уменьшают выраженность альбуминурии, что может иметь клиническое значение для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений СД2 [72]. На настоящее время большое количество информации, касающейся кардиопротективных свойств ингибиторов ДПП4, накоплено о первом и наиболее изученном представителе данной группы – ситаглиптине. Тем не менее, результаты исследования его действия на сосудистую жесткость остаются неоднозначными. В субанализе исследования PROLOGUE ситаглиптин также не оказывал положительного эффекта на СПВ, но при более тщательном исследовании подгруппы пациентов, достигших нормогликемии, было показано, что применение ситаглиптина ассоциировано со стабилизацией данного маркера сосудистой жесткости [159]. Ангиопротективный эффект при ингибировании ДПП-4 заключается прежде всего в прямом и опосредованном метаболическом воздействии. Это активация синтеза оксида азота, уменьшение маркеров воспаления, улучшение показателей липидного спектра, активация некоторых нейропептидов, которые увеличивают сосудистую протекцию [97]. В проведенном нами исследовании на фоне приема ситаглиптина отмечено снижение уровня ОХС, ЛПНП и ТГ, повышение чувствительности к инсулину, снижение С-реактивного белка, что согласуется с результатами, полученными в предыдущих исследованиях. Однако, как и наше исследование продемонстрировало нейтральное воздействие ситаглиптина на сосудистую жесткость, результаты исследования СС безопасности TECOS продемонстрировали нейтральное влияние препарата на риск развития СС событий [104].

При анализе значений СВ показано, что СВ, измеренный по всем шкалам, снизился в обеих группах терапии, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, но динамика уровня СВспв в группе эмпаглифлозином составила -8,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что демонстрирует среднее снижение СВспв на 7,5 лет. В группе ситаглиптина СВспв достоверно не изменился. СВмс отразил положительное влияние терапии на параметры МС – снижение составило 6,9% и 5,1% в группе

эмплаглифлозина и ситаглиптина, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение сосудистого возраста, измеренного по данной шкале, составило в среднем 5,2 и 3,7 года в группе эмплаглифлозина и ситаглиптина, соответственно. Данные результаты еще раз демонстрируют высокой чувствительностью данного инструмента к изменению патогенетических механизмов раннего сосудистого старения у пациентов с МС.

Успешная сахароснижающая терапия у больных МС с наличием СД2 подразумевает индивидуальный подход к каждому пациенту. Приоритетными при выборе сахароснижающих препаратов должны быть эффективность и безопасность. Согласно современным данным, своевременное использование новых классов сахароснижающих препаратов – ингибиторов ДПП-4 и НГЛТ-2 вследствие оптимального сочетания эффективности, безопасности и оказываемого спектра потенциальных кардио- и ангиопротективных эффектов предпочтительно у большинства пациентов с высоким СС риском.

По результатам нашего исследования можно заключить, что применение эмплаглифлозина в большей степени связано со снижением артериальной ригидности у пациентов с МС, СД2 и СРСС, нежели использование ситаглиптина.

При исследовании эффективности гипотензивной терапии в снижении сосудистого возраста у пациентов с МС, СРСС и АГ показано, что обе группы терапии оказались эффективны в коррекции АД - достоверных различий в плане снижения АД между группой, получавшей фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, и группой пациентов, получавшей фиксированную комбинацию эналаприла с гидрохлортиазидом, выявлено не было. Однако динамика показателя степени тяжести МС – MSSS- отразила гипотензивный эффект препаратов у пациентов с МС и АГ - снижение данного показателя в группе периндоприл с индапамидом составило 11,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), эналаприла и ГХТЗ – 8,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Различие между группами продемонстрировало положительные эффекты комбинации периндоприла с индапамидом на метаболические параметры

на фоне сопоставимого эффекта на АД, продемонстрированное неоднократно [78, 136].

Продemonстрировано улучшение упруго-эластических свойств артерий за счет статистически значимого снижения СПВкф по сравнению с исходным уровнем, более выраженное на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом - снижение данного показателя составило 15,2% по сравнению с терапией эналаприлом и гидрохлортиазидом, на фоне приема которой СПВкф снизилась на 6,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Механизм обусловленного ингибиторами РААС, в частности, иАПФ, положительного воздействия на сосудистую жесткость хорошо известен [298]. Индекс аугментации в группе периндоприла с индапамидом достоверно уменьшился на 10,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в то время как в группе эналаприла с гидрохлортиазидом уровень этого параметра, напротив, недостоверно возрос на 7,2%. Различие между группами по этому показателю было статистически достоверным. В обеих сравниваемых группах пациентов отмечалось достоверное снижение цПД, однако снижение в группе периндоприла с индапамидом превосходило таковое в группе сравнения, составив 25,6% против 15,6%, соответственно ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Полученные результаты полностью согласуются с данными о различиях влияния данных комбинаций на сосудистую жесткость и эластичность [79].

Динамика липидного спектра различалась между группами: на терапии периндоприлом и индапамидом у пациентов отмечались благоприятные сдвиги в липидном профиле - достоверно снизились уровни ТГ на 13,6%, уровень ЛПВП повысился на 11,1% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе эналаприла с ГХТЗ уровень антиатерогенных ЛПВП снизился на 4,9%, а атерогенных ТГ – возрос на 1%. Изменение не достигло статистической значимости, но динамика свидетельствует о неблагоприятном метаболическом эффекте рассматриваемой комбинации, характерном для ГХТЗ в сравнении с индапамидом [165].

Уровень мочевой кислоты через 24 недели незначительно, но достоверно снизился в группе терапии ФК периндоприл+индапамид на 4,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что подтверждает данные, полученные ранее [136]. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом динамики уровня МК не достигла статистической значимости.

При оценке воздействия терапии на уровень низкоинтенсивного неинфекционного воспаления показано, что в группе периндоприла и индапамида отмечено статистически значимое снижение уровня вЧСРБ на 17,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе терапии эналаприлом и ГХТЗ наблюдались противоположные изменения, не достигшие уровня статистической достоверности: уровень вЧСРБ у пациентов возрос в среднем на 12,9%. Положительный эффект периндоприла с индапамидом на выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления позволил реклассифицировать 10% из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вЧСРБ. Полученные данные подтверждают результаты исследований о положительном воздействии иАПФ, особенно периндоприла в комбинации с индапамидом [145], на уровень неинфекционного воспаления, которое отчасти объясняется прямым ингибированием провоспалительных эффектов ангиотензина II [253].

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное, снижение индекса НОМА-IR в группе периндоприла с индапамидом, что, по-видимому, связано с более выраженным снижением атерогенных фракций липидного спектра у пациентов в этой группе [136]. Достоверного влияния на показатели ИР фиксированная комбинация эналаприла с гидрохлортиазидом не оказала, однако обращает на себя внимание неблагоприятная динамика исследуемых параметров, говорящая об усугублении инсулинорезистентности на фоне данного режима терапии.

Динамика СВscore отразила положительное влияние терапии на уровень АД - в группе периндоприла с индапамидом снижение этого параметра было максимально выраженным и составило 8,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными

данными и межгруппового сравнения). Снижение СВscore в группе эналаприла с гидрохлортиазидом составило 6,6%, и так же было статистически достоверным ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Динамика уровня СВспв в группе периндоприла с индапамидом составила -10,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что демонстрирует среднее снижение СВспв на 8,7 лет. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом СВспв достоверно не изменился. СВмс изменился незначительно, но достоверно в группе периндоприла с индапамидом – снижение составило 1,6% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Снижение сосудистого возраста, измеренного по данной шкале, составило в среднем 1,2 года. В группе эналаприла с гидрохлортиазидом СВмс достоверно не изменился.

По результатам нашего исследования можно заключить, что применение ФК периндоприла и индапамида ассоциировано с более выраженным снижением артериальной ригидности и более благоприятным метаболическим эффектом у пациентов с МС, АГ и СРСС, нежели использование ФК эналаприла с ГХТЗ.

При оценке эффективности гиполипидемической терапии и концепции «полипилл» в снижении сосудистого возраста у пациентов с МС, СРСС и АГ и дислипидемией показано, что обе стратегии терапии оказывали эффективное гиполипидемическое действие - терапия Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин обеспечила статистически достоверное снижение уровня ОХ на 29,4%, ЛПНП на 38%, ТГ на 31,9% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), статистически значимый ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) подъем уровня ЛПВП (на 10,5%). В группе аторвастатина снижение ОХ составило 23%, ЛПНП - 35,9%, ТГ - 22,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), подъем уровня ЛПВП (на 2,7%) оказался статистически не значим по сравнению с исходными значениями. Поскольку дозировка статинов была эквивалентна в обеих группах [99], данное различие, возможно, объясняется тем, что была отмечена более низкая приверженность к терапии в группе пациентов на терапии аторвастатином. Так, 56% пациентов отмечали, что забывают принять препарат

как минимум 1 раз в неделю. Полученные данные еще раз подчеркивают целесообразность использования фиксированных, а не свободных комбинаций вследствие увеличения комплаентности пациентов, и, следовательно, улучшения результатов терапии [137].

Обе стратегии терапии оказали выраженное влияние на уровень низкоинтенсивного неинфекционного воспаления. Показано, что статистически значимое снижение уровня вЧСРБ составило 35% в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и 27% в группе терапии аторвастатином ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Этот эффект позволил реклассифицировать 92,7% и 83,6% в группах Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин и аторвастатин из группы высокого в группу умеренного риска по уровню вЧСРБ. Влияние статинов на уровень вЧСРБ и ранее был продемонстрирован в многочисленных РКИ [38].

Динамика показателя степени тяжести МС – MSSS- отразила значимое влияние терапии на уровень липидов - снижение данного показателя в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин составило 60% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), аторвастатина – 38,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф, ИА, цПД на 14,7%, 14,4% и 11,9% соответственно по сравнению с исходными значениями. В группе терапии амлодипином снижение СРПВкф, ИА, цПД составило, соответственно, 9,7%, 4,8% и 4,2% по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Недавний мета-анализ подтверждает полученные нами данные [123]. Снижение ТИМ за период наблюдения не достигло статистической значимости в сравнении с исходными данными ни в одной из групп.

Уровень мочевой кислоты через 24 недели снизился в группе терапии аторвастатином на 12,5%, в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – на

10,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p > 0,05$ для межгруппового сравнения). При этом результаты множественной логистической регрессии показали, что снижение уровня мочевой кислоты в группах было независимо связано только с терапией аторвастатином или амлодипином и базовой концентрацией мочевой кислоты в сыворотке, но не с другими переменными, включая липидные параметры (ОШ, 1,65; ДИ 95%, 1,14-2,40; $P = 0,008$), что согласуется с предыдущими исследованиями в этой области [124, 183].

Анализ влияния сравниваемых стратегий на уровень АД показал, что перевод пациентов с МС и АГ с ранее получаемой двухкомпонентной гипотензивной терапии на приём «полипилл» - фиксированной тройной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина приводит к реализации дополнительного гипотензивного эффекта: снижение уровня САД (на 7,5%) и ДАД (на 6,3%) по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). В группе амлодипина значимого влияния на показатели офисного АД обнаружено не было. Средняя ЧСС значимо не изменилась на фоне терапии в обеих группах.

При анализе влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин – снижение составило 10,5% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Аторвастатин не оказал значимого влияния на данный параметр.

Динамика показателей СВscore отразила положительное влияние терапии на уровень липидов - в группе терапии амлодипином снижение этого параметра составило 8,8%, или 5,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), а в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин - 10,2% или 6,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Различия обусловлены, по-видимому, дополнительными гипотензивными преимуществами комбинированной терапии. Динамика уровня СВспв в группе Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин составила -9,1%, или минус 7,4 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового

сравнения), в группе аторвастатина - -5,9%, или минус 4,8 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). СВмс изменился незначительно, но достоверно в обеих группах: Лизиноприл + Амлодипин + Розувастатин показал снижение на 5,9%, или 4,3 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), аторвастатин - на 7,7%, или 5,7 лет ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения).

Таким образом, использование концепции «полипилл» обладает высокой эффективностью в предупреждении раннего сосудистого старения за счёт целого ряда описанных выше прямых и плейотропных эффектов каждого из трех компонентов, входящих в её состав, а также за счёт высокого уровня комплаентности пациентов.

Исследование ангиопротективного потенциала гендер-специфической заместительной гормональной терапии у пациентов с МС, СРСС и возрастным андрогенным дефицитом показало, что на фоне проводимой терапии у всех пациентов из группы Тестостерона ундеканоат показатели общего и биодоступного тестостерона достигли средне-нормальных концентраций в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции ВАД [268], что указывает на адекватность дозы проводимой терапии.

Показано, что компенсация андрогенного дефицита сопровождается уменьшением выраженности ключевого компонента МС — абдоминального ожирения. Полученные результаты в очередной раз подтверждают необходимость коррекции андрогенного дефицита в лечении МС у мужчин [245]. При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе Тестостерона ундеканоата динамика снижения концентрации общего ХС составила 11,19% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ -13,07% и ЛПНП - 12% соответственно ($p < 0.05$), подтверждая ранее показанное антиатерогенное действие тестостерона [274].

В группе пациентов, находящихся на андрогензаместительной терапии, было выявлено достоверное снижение уровня мочевой кислоты. Полученные данные свидетельствуют о наличии дополнительного патогенетического механизма повышения уровня мочевой кислоты у мужчин с андрогенным

дефицитом и МС. Таким образом, можно предположить, что одним из способов коррекции гиперурикемии при МС может быть заместительная терапия андрогенного дефицита, в результате которой ожидается частичная нормализация уровня мочевой кислоты. Кроме того, андрогенный дефицит может являться пусковым механизмом развития гиперурикемии [44].

При оценке влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе Тестостерона ундеканоата – снижение составило 31,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Способность андрогензаместительной терапии при ВАД корректировать уровень инсулинорезистентности была показан и ранее [106, 266].

В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вчСРБ, несмотря на наличие значимой корреляции между уровнем общего тестостерона и вчСРБ ($r = -0.59$; $P = 0.01$). Относительно влияния ЗГТ тестостероном имеются противоречивые данные, однако большинство из них свидетельствует о том, что эффект ЗГТ на маркеры воспаления реализуется только через длительный период времени [50, 86, 275, 283].

Степень тяжести МС – MSSS- снизилась на фоне терапии Тестостерона ундеканоатом на 18,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом антиатерогенного эффекта ЗГТ и ее влияния на уровень ИР.

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено, хотя ранее было показано, что при длительной терапии у пациентов наблюдается снижение уровня АД [190, 299]. Однако длительность нашего исследования не позволила выявить этот эффект.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе Тестостерона ундеканоат произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф на 7,3% по сравнению с исходными значениями, что согласуется с имеющимися данными [107]. ИА, цПД

и ТИМ за период наблюдения значимо не изменились в сравнении с исходными данными ни в одной из групп.

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии Тестостерона Ундеканоатом, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -4,8%, или минус 3,8 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями - снижение составило 6,3% или 4,4 года. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными. Стоит отметить, что значения СВscore были значимо ниже, чем значения СВспф и СВмс в группе пациентов с андрогенодефицитом, упуская повышение кардиоваскулярного риска у достаточно молодых мужчин.

Анализ показателей безопасности подтвердил хорошую переносимость ЗГТ и отсутствие клинически значимого влияния терапии на показатели гемоцитограммы и уровень ПСА.

Таким образом, коррекция ВАД у мужчин с МС и СРСС оказывает положительное воздействие на жесткость сосудистой стенки и позволяет расценивать ЗГТ препаратами тестостерона при наличии показаний как ангиопротективную опцию терапии.

Исследование ангиопротективного потенциала гендер-специфической заместительной гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с МС и СРСС показало, что МГТ оказывает позитивный эффект на метаболический профиль пациенток. При анализе динамики антропометрических показателей показано, что, хотя снижение ИМТ не достигло статистической значимости в обеих группах, выявлено достоверное снижение ОТ в группе МГТ на 14,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что свидетельствует о позитивном эффекте терапии на выраженность абдоминального ожирения, реализующееся за счет коррекции дефицита эстрогенов в сочетании с антиминералокортикоидным действием дроспиренона [74].

При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови в группе эстрадиол/ дросперинон динамика снижения концентрации общего ХС составила 8,6% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), содержания ТГ -11,3% и ЛПНП – 13,3% соответственно ($p < 0.05$), данный эффект зависит главным образом от прогестина, входящего в состав терапии, так как показано, что эстрогены в монотерапии способны негативно влиять на уровень ТГ и нейтрально – на уровень ОХ и ЛПНП [82, 121, 181].

В группе пациенток, находящихся на МГТ, было выявлено достоверное снижение уровня мочевой кислоты на 10,5% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными, $p > 0.05$ для межгруппового сравнения), что и ранее было показано в РКИ и является эффектом коррекции дефицита эстрогенов в постменопаузе [282].

При оценке влияния различных режимов терапии на уровень инсулинорезистентности индекс НОМА-IR достоверно снизился только в группе эстрадиол/ дросперинон – снижение составило 13,8% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) и обусловлено комбинированным эффектом коррекции эстрогенодефицита и антиминокортикоидного эффекта дроспиренона [74].

В обеих группах терапии не отмечено значимого снижения уровня вЧСРБ, что позволяет сделать вывод о нейтральном влиянии эстрадиола/дроспиренона на неинфекционное низкоинтенсивное воспаление. Отметим, что для пероральных форм эстрадиола в комбинации с другими прогестинами ранее было показано негативное влияние на данный показатель [119].

Степень тяжести МС – МССS- снизилась на фоне терапии МГТ на 10,4% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом влияния МГТ на антропометрические параметры, липидный спектр и уровень ИР.

При анализе результатов влияния сравниваемых стратегий на уровень АД и ЧСС значимых изменений данных параметров не выявлено. Несмотря на входящий в состав схемы дроспиренон, имеющий антиминокортикоидное действие, показано, что оно реализуется только при повышении АД, а эстрогены в монотерапии по данным РКИ не приводят к изменению уровня АД [181]. В нашем

исследовании принимали участие только нормотензивные пациентки, поэтому нам не удалось отследить влияние на данный параметр.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе эстадиол/ дросперинон произошло статистически значимое ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения) снижение СРПВкф на 9,1% и ИА на 22,5% по сравнению с исходными значениями. Данный эффект, опять же, видимо, связан с антиминералокортикоидным действием дроспиренона [102], так как эстрогены в монотерапии или в комбинациях с другими прогестинами оказывали нейтральное или слабоотрицательное влияние на данные показатели [95, 113].

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии эстадиол/ дросперинон, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -3,9%, или минус 2,9 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты по сравнению с исходными значениями - снижение составило 4,3% или 3 года. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными. Анализ показателей безопасности подтвердил хорошую переносимость МГТ.

Фактически, наше исследование подтвердило кардиопротективные эффекты гормональной терапии. Однако, стоит принимать во внимание тот факт, что они зависимы от времени старта МГТ и более полезны, чем вредны, если они начаты в перименопаузальном или раннем постменопаузальном периоде, а не позднее [225].

Оценка ангиопротективного потенциала терапии мелатонином у пациентов с МС, СРСС и нарушениями циркадного ритма показала, что использование мелатонина в терапии пациентов с МС и клиническими проявлениями десинхроноза привело к улучшению качества сна и нормализации ритма «сон-бодрствование», что дает преимущества в лечении данной категории пациентов. Добавление препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии МС при нарушениях сна привело к снижению ИМТ через 24

недели терапии в среднем на 6,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Пациенты, получавшие терапию мелатонином, отмечали, что назначенная терапия способствовала более тщательному следованию диетическим рекомендациям, помогала в борьбе с синдромом «ночного переедания».

При оценке влияния терапии на показатели липидного спектра крови были отмечены достоверные положительные изменения в липидном спектре пациентов, получавших препарат мелатонина - значимое снижение уровня ТГ на 15,2%, а также снижение концентрации общего холестерина на 5,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Данный эффект подтверждает результаты недавнего мета-анализа эффектов препаратов мелатонина на липидный спектр [201].

Расчетный индекс НОМА-IR выявил присутствие резистентности к инсулину у пациентов всех групп до начала терапии. Прием препарата мелатонина пролонгированного действия позволил снизить данный параметр на 29,3% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), в отличие от контрольной группы, где было выявлено недостоверное снижение индекса НОМА-IR на 1,6%. При этом недавний мета-анализ показал отсутствие влияния на инсулинорезистентность для препаратов мелатонина короткого действия [278], что подтверждает целесообразность использования пролонгированных форм.

Зарегистрировано статистически значимое снижение вЧСРБ в группе терапии мелатонином на 25,7% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что полностью согласуется с обширной доказательной базой противовоспалительных эффектов мелатонина [280, 189].

Степень тяжести МС – МССS- снизилась на фоне терапии мелатонином на 16,2% ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), что стало результатом влияния терапии на уровень ИР.

При проведении анализа влияния сравниваемых стратегий терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что терапия препаратом мелатонина

способствовала улучшению эластичности резистивных сосудов, что проявилось снижением СПВ КФ на 10,3% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Показатели эластичности амортизирующих сосудов также улучшились, что выразилось снижением индекса аугментации на 17% ($p < 0.05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения). Данный эффект, по-видимому, опосредуется через противовоспалительные эффекты препарата. Положительные эффекты мелатонина на сосудистую функцию (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов) реализуются благодаря его прямым и косвенным регуляторным эффектам, связанным с сильными антиоксидантными, противовоспалительными, антилипидемическими и вазомоторными свойствами (вазодилатация), которые способствуют регуляции АД (антигипертензивные эффекты) [170].

Показано, что сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, снизился в группе терапии мелатонином, данные были статистически незначимы ($p > 0,05$) для СВscore, динамика уровня СВспв составила -5,6%, или минус 4,2 года ($p < 0,05$ для сравнения с исходными данными и межгруппового сравнения), СВмс отразил снижение инсулинорезистентности по сравнению с исходными значениями - снижение составило 5,3% или 3,9 лет. В группе сравнения сосудистый возраст, измеренный по всем шкалам, достоверно не изменился по сравнению с исходными данными.

Как антиоксидант и противовоспалительное средство мелатонин, по-видимому, может играть важную роль в ангиопротекции при синдроме РСС [306]. Все больше данных подтверждают терапевтический потенциал мелатонина при сердечно-сосудистых патологиях [188, 263]. Наше исследование также подтвердило данный результат.

Заключение

Раннее сосудистое старение и сосудистый возраст – концепция, предлагающая высокоточный и легко воспринимаемый пациентами прогноз риска [208]. СПВкф, в настоящее время наиболее широко изучаемый показатель жесткости артерий, соответствует большинству строгих критериев для

биомаркера, подходящего для использования в клинической практике [286]. СПВкф воспроизводима, точна и легко измеряется неинвазивным способом в соответствии с четко определенным протоколом. Полученные значения позволяют выделить лиц высокого риска, с реклассификацией их в другую категорию риска, что особенно важно для лиц с промежуточным риском и у более молодых людей [37].

Однако, несмотря на многочисленные рекомендации экспертов [14, 234, 286], частота его использования в клинической практике является низкой, главным образом по практическим и логистическим причинам.

К сожалению, у пациентов с МС использование расчетной СПВ (на основании значений возраста и АД) [131] не показало высокой чувствительности и специфичности в выявлении СРСС в связи с многогранностью патогенеза РСС у пациентов с МС и не-главенствующей ролью АД в данном процессе. У пациентов с МС накопление классических ФР приводит к ускорению раннего сосудистого старения [62, 71]. В частности, для АГ при МС важным является не только опосредованное повышением АД повреждение сосудов, но и предикторы его повышения.

Таким образом, хотя измерение СПВкф и расчет СВ на основании этих данных является наиболее чувствительным и специфичным маркером СРСС, методики оценки СВ на основании общеупотребимых клинических маркеров необходимо также интегрировать в клиническую практику.

Нами разработана методика оценки СВ, использующая данные стандартной клинической оценки (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР), которая предсказывает наличие СРСС на основе широко доступных клинических переменных и улучшает прогнозирование риска по сравнению с традиционными показателями, такими, как оценка СВ по шкале SCORE, у пациентов с МС.

Для оценки диагностической точности разработанной методики выявления СРСС у пациентов с МС нами использовался ROC-анализ, который широко используется для оценки точности методов диагностики [135, 171] и рекомендован для использования Cochrane Collaboration [77]. Подобный подход

уже использовался ранее для валидации метода выявления СРСС у пациентов с АГ на основании данных о вариабельности АД при амбулаторном мониторинговании в сравнении с эталонным методом выявления СРСС на основании превышения значений СПВкф с поправкой на возраст, который использовался и в нашей работе [101]. Полученные нами значения площади под кривой для выявления СРСС на основании сосудистого возраста, рассчитанного по разработанной методике СВмс ($AUC=0,860$) свидетельствуют о высокой диагностической точности данного теста. Таким образом, СВмс значительно превосходит по точности выявления СРСС значения СВ, рассчитанного по шкале SCORE ($AUC=0,671$) и приближаются к диагностической точности эталонного метода – расчета СВ на основании скорректированных по возрасту значений СПВкф ($AUC=0,963$), что позволяет рекомендовать его для практического применения [77].

Таким образом, использование расчета СВ по значениям СПВкф является наиболее эффективным способом оценки риска, расчет СВ по методике СВмс применим в случае отсутствия данных о СПВкф, и обе этих методики могут привести к улучшению стратификации риска и планирования терапии у пациентов с МС.

Адекватная медикаментозная коррекция каждого из компонентов патологического кластера СРСС при МС позволяет значительно уменьшить степень взаимовлияния и тяжесть каждого из них.

Показано, что максимальный эффект на основные патогенетические детерминанты СРСС при МС – ИР и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление – оказывает коррекция классических ФР - СД 2 типа, дислипидемии и АД (Рисунок 53). При этом, коррекция гормональных нарушений и десинхроноза также вносит значительный вклад в коррекцию степени тяжести МС у пациентов с МС и СРСС (Рисунок 53).

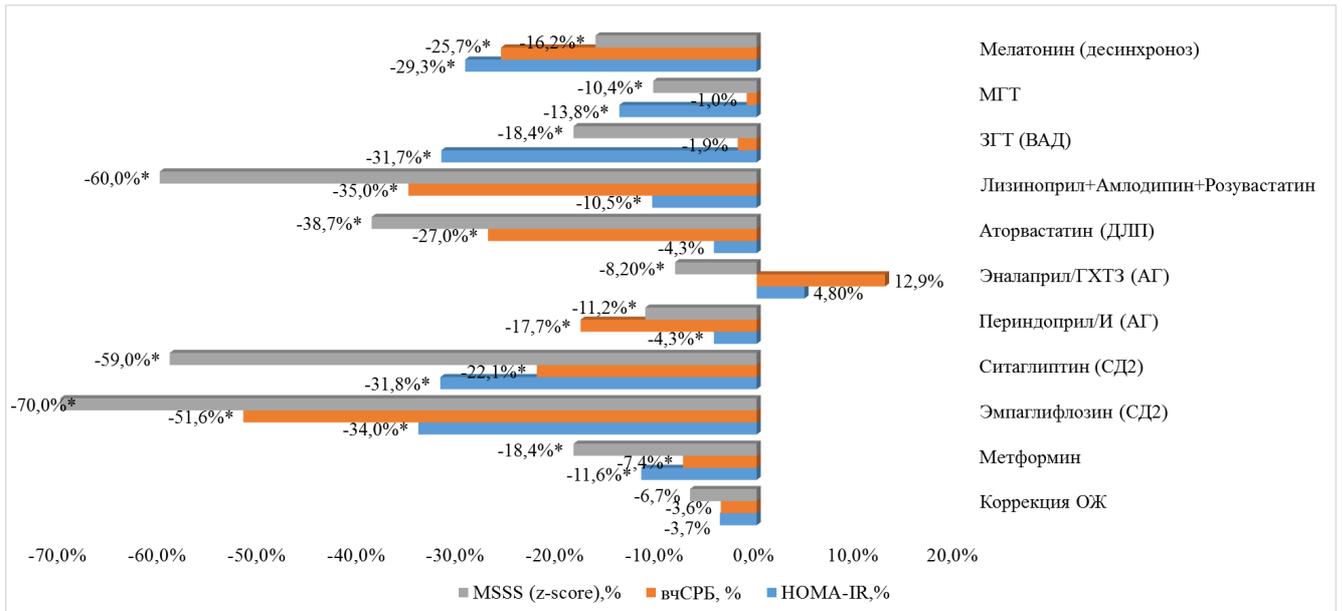


Рисунок 53 - Влияние коррекции различных компонентов МС на выраженность МС, низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС и СРСС.

Полученные результаты отражаются на клинической характеристике СРСС – СВ. При этом показано, что применение как альтернативной методики оценки – СВмс, включающей клинические параметры, так и эталонного способа выявления СРСС -СВспв позволяет эффективно отслеживать эффект терапии (Рисунок 54).

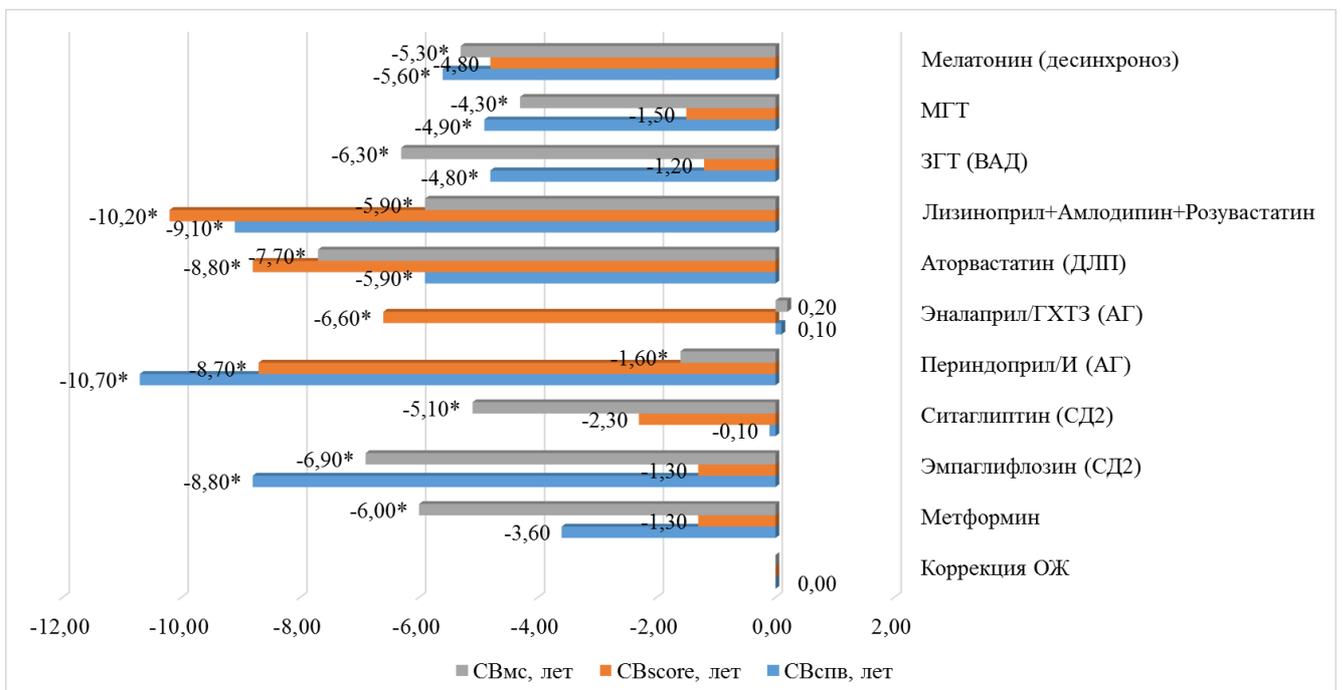


Рисунок 54 - Влияние коррекции различных компонентов МС на динамику СВ в % у пациентов с МС и СРСС.

Далее для выявления факторов, связанных с изменениями СВмс во всех группах терапии был проведен множественный линейный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной рассматривали динамику уровня СВмс за 24 недели (\log [СВмс через 6 месяцев] минус \log [СВмс исходно]), в качестве предикторов – динамику ИМТ, ОТ, уровня липидов сыворотки и мочевой кислоты, АД, ЧСС, НОМА-IR, ГПН. По результатам анализа ($R^2 = 0,9412$, $p < 0,001$) показано, что изменения СВмс были в значительной степени ассоциированы с изменениями НОМА-IR ($t = 2,539$, $p < 0,05$), уровня вчСРБ ($t = 2,468$, $p < 0,05$), САД ($t = -2,412$, $p < 0,05$), триглицеридов ($t = -2,386$, $p < 0,05$) и мочевой кислоты ($t = -2,297$, $p < 0,05$) (Таблица 57).

Таблица 57 - Ассоциация динамики параметра \log [СВмс] и динамики различных параметров

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

* Статистически значимые значения представлены жирным шрифтом.

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

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

При этом оценка может быть произведена в хорошо воспринимаемых пациентом категориях – абсолютном снижении сосудистого возраста в годах (Рисунок 55), что, как показано ранее, значительно улучшает коммуникацию с пациентами [35, 132, 169].

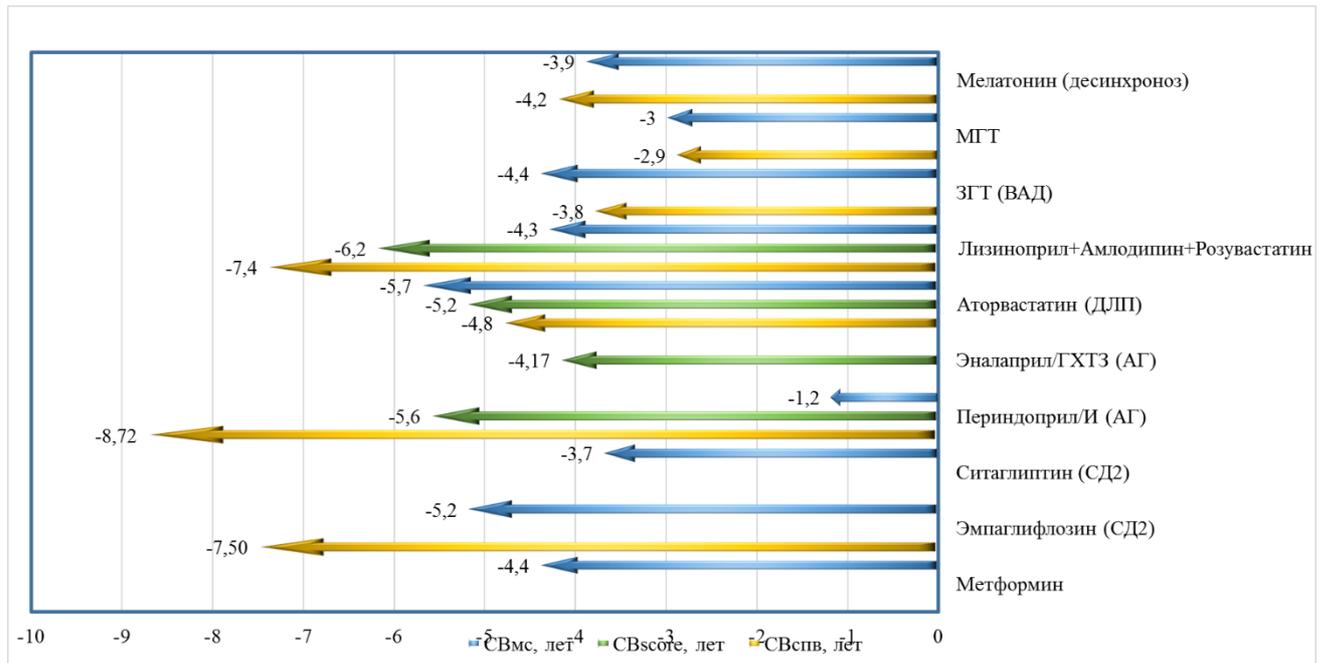


Рисунок 55 - Влияние терапии на показатели СВ в годах у пациентов с МС и СРСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

выявление и коррекция не только компонентов МС, но и дефицита половых гормонов и нарушений сна.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Коррекция классических ФР - СД 2 типа, дислипидемии и АД оказывает максимальный эффект на течение СРСС у пациентов с МС. Мотивация пациента на прием препаратов может быть улучшена путем использования концепции сосудистого возраста.

3. Коррекция альтернативных метаболических альтераций, прежде всего, ВАД и десинхроноза, также необходима для коррекции СРСС при наличии показаний. Назначение МГТ должно проводиться строго по показаниям в короткие сроки от начала менопаузы для реализации ангиопротективного эффекта, причем выбор прогестина играет решающую роль в эффективности терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

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

Разработанная система расчета СВмс и диагностики СРСС у пациентов с МС может быть использована для контроля терапии, а также для сбора данных, позволяющих создать нейросеть с возможностью прогнозирования эффекта терапии на состояние сосудистой стенки у пациентов с МС. Машинное обучение даст возможность повысить точность прогнозирования сердечно-сосудистого

риска за счет обнаружения нелинейных взаимосвязей между факторами риска, результатами заболеваний и другими признаками.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACCT – Anglo-Cardiff Collaborative Trial

AMS – Aging Male Symptoms

AUC – area under the curve – площадь под кривой

GCP – Good Clinical Practices, надлежащая клиническая практика

HbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, индекс инсулинорезистентности

MSSS - Metabolic Syndrome Severity Score, индекс степени тяжести МС

ROC – receiver operating characteristics

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, си-стема оценки коронарного риска

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АМГ -антимюллеров гормон

АО – абдоминальное ожирение

АЧТВ – активированное частичное тромбопласти-новое время

ВАД – возрастной андрогенный дефицит

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГПН - глюкоза плазмы натощак

ГХТЗ - гидрохлортиазид

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗГТ- заместительная гормональная терапия

ИА – индекс аугментации

ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛГ - лютеинизирующий гормон
ЛПВ(Н)П – липопротеины высокой (низкой) плотности
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
МК -мочевая кислота
ММС – менопаузальный метаболический синдром
МНО - международное нормализованное отношение
МС – метаболический синдром
ОАК - общий анализ крови
ОТ – окружность талии
ОХ – общий холестерин
ПВ- паспортный возраст
ПИ – протромбиновый индекс
ПСА - простат-специфический антиген
ПТВ – протромбиновое время
РКО – Российское кардиологическое общество
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
рСПВ – расчетная скорость пульсовой волны
РСС – раннее сосудистое старение
РФ – Российская Федерация
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД – систолическое артериальное давление
СВ – сосудистый возраст
СД – сахарный диабет
СО – стандартное отклонение
СПВ – скорость пульсовой волны
СПВкф - скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном участке

срАД – среднее артериальное давление
СРБ -с-реактивный белок
СРСС – синдром раннего сосудистого старения
СС – сердечно-сосудистый
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая система
СССГ – секс-стероид связывающий глобулин
ТГ - триглицериды
ТИМ – толщина комплекса интима-медия сонной артерии
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК - фиксированная комбинация
ФР – фактор риска
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
цПД – центральное пульсовое давление
цСАД – центральное САД
ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аносова, Е. Применение в клинической практике показателя сосудистого возраста у больных артериальной гипертензией на фоне гиперхолестеринемии в оценке эффективности липидснижающей терапии / Е. Аносова, К. Прощаев // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 1. - С. 44.
2. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью / Всемирная организация здравоохранения. - Женева, 2010. Режим доступа: <http://who.int/publications/list/9241592222/ru>].
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т. 23, № 6. - С. 7-122.
4. Карпов, Ю.А. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kombinirovannoy-gipotenzivnoy-terapii-na-risk-serdechno-sosudistykh-oslozhneniy-i-sosudisty-vozrast-rezultaty>
5. Карпов, Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов / Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 9. – С. 10-15.
6. Карпов, Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2016. – № 3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kak-predupredit-ranee-sosudistoe-starenie-u-patsientov-s-arterialnoy-gipertoniey/viewer>
7. Карпов, Ю.А. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества

лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-riska-oslozheniy-pri-arterialnoy-gipertonii-i-sosudistyuy-vozrast-novye-instrumenty-dlya-povysheniya-kachestva-lecheniya-i>;

8. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика): препринт № ЦДТ-2019-1 / С.П. Морозов, А.В. Владзимирский, В.Г. Кляшторный [и др.]. — М., 2019. – Вып. 23. - 33 с. (Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»)

9. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? / О.П. Ротарь, А.С. Алиева, М.А. Бояринова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 45-53.

10. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т. 23, № 4. - С. 49-55.

11. Павлова, Т.В. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний путем замедления процессов раннего сосудистого старения / Т.В. Павлова, Е.Г. Меркулова // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 4 (19). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/snizhenie-riska-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-putem-zamedleniya-protseссов-rannego-sosudistogo-stareniya/viewer>

12. Различия паспортного и биологического (фактического) возраста в популяции российских пациентов, страдающих артериальной гипертензией (анализ регистра "Гиперион") / А.Г. Арутюнов, А.В. Ноздрин, К.Б. Шавгулидзе [и др.] // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, № 4. - С. 21-28.

13. Ротарь, О.П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. - С. 133-145.

14. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 4-19.

15. Троицкая, Е.А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е.А. Троицкая, С.В. Вельмакин, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. Режим доступа: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171>
16. [PP. 16.17] Do moderate to high cardiovascular risk patients accurately perceive their own vascular age? / C. Bergerot, M.B. Giaconia, S. Lamoureux [et al.] // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34. – P. e216
17. ‘Your Heart Forecast’: a new approach for describing and communicating cardiovascular risk? / S. Wells, A. Kerr, S. Eadie [et al.] // Heart. – 2010. – Vol. 96, № 9. – P. 708-713. doi: 10.1136/hrt.2009.191320.
18. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study) / R.L. McClelland, N.W. Jorgensen, M. Budoff [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 66, № 15. – P. 1643-1653. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.035.
19. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services. Режим доступа: <http://www.health.gov/PAGuidelines>. 07.10.2008.
20. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult / T.J. Anderson, J. Gre'goire, R.A. Hegele [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 29. – P. 151–167. doi: 10.1016/j.cjca.2012.11.032.
21. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett, S. Coady [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 25 Part B. – P. 2935-59. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
22. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by

representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

23. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 33. – C. 3021-3104.

24. A comparison of assessment of coronary calcium vs carotid intima media thickness for determination of vascular age and adjustment of the Framingham risk score / Y. Khalil, B. Mukete, M.J. Durkin [et al.] // *Prev. Cardiol.* – 2010. - Vol. 13. – P. 117–121. doi: 10.1111/j.1751-7141.2010.00071.x.

25. A randomized trial of energy-restricted high-protein versus high-carbohydrate, low-fat diet in morbid obesity / R. Dalle Grave, S. Calugi, I. Gavasso [et al.] // *Obesity.* – 2013. – Vol. 21, № 9. – P. 1774-1781. doi: 10.1002/oby.20320.

26. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J.T. Wright Jr., J.D. Williamson, P.K. Whelton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.

27. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase / B.J. Davis, Z. Xie, B. Viollet, M.-H. Zou // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, № 2. – P. 496-505. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064.

28. Adolphe, A.B. Carotid intimamedia thickness determined vascular age and the Framingham risk score / A.B. Adolphe, X. Huang, L.S. Cook // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2011. - № 10. – P. 173–179. doi: 10.1097/HPC.0b013e31823a31f0.

29. African-American ethnicity and cardiovascular risk factors are related to aortic pulse-wave velocity progression / M.S. Birru, K.A. Matthews, R.C. Thurston [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 809-815. doi: 10.1038/ajh.2011.57.

30. Akinci, B. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / B. Akinci // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 19. – P. 1881. doi: 10.1056/NEJMc1902837.
31. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease / W.T. Garvey, A.J. Garber, J.I. Mechanick 3 [et al.] // *Endocr. Pract.* - 2014. – Vol. 20, № 9. – P. 977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.
32. American Heart Association guide for improving -cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science / T.A. Pearson, T.L. Bazzarre, S.R. Daniels [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 4. – P. 645-651. doi: 10.1161/01.cir.0000054482.38437.13.
33. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: a confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score / M.J. Gurka, Ch.L. Lilly, M. Norman Oliver, M.D. DeBoer // *Metabolism.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 218-225. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.006.
34. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases / A. Elagizi, S. Kachur, C.J. Lavie [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 142-150. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.003.
35. Animated randomness, avatars, movement, and personalization in risk graphics / H.O. Witteman, A. Fuhrel-Forbis, H.C. Wijeyesundera [et al.] // *J. Med. Internet Res.* – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. e80. doi: 10.2196/jmir.2895.
36. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect / N. Satoh, Y. Ogawa, T. Usui [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, № 9. – P. 2493-2499. doi: 10.2337/diacare.26.9.2493.
37. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635

subjects / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, Ch. Boustred [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

38. Arévalo-Lorido, J.C. Clinical relevance for lowering C-reactive protein with statins / J.C. Arévalo-Lorido // *Ann. Med.* – 2016. – Vol. 48, № 7. – P. 516-524. doi: 10.1080/07853890.2016.1197413.

39. Arterial age as a substitute for chronological age in the AGLA risk function could improve coronary risk prediction / M. Romanens, F. Ackermann, I. Sudano [et al.] // *Swiss Med. Wkly.* – 2014. – Vol. 144. – P. w13967. doi: 10.4414/smw.2014.13967.

40. Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults / J.S. Orr, A.L. Dengo, J.M. Rivero, K.P. Davy // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 4. – P. 763-768. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138248.

41. Arterial stiffness in hypertension: an update / K. Dumor, M. Shoemaker-Moyle, R. Nistala, A. Whaley-Connell // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 8. – P. 72. doi: 10.1007/s11906-018-0867-x.

42. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data / D. Prieto-Merino, J. Dobson, A.K. Gupta [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 492-6. doi: 10.1038/jhh.2013.3.

43. Association between duration of excessive weight and arterial stiffness in middle-aged and older adults / M. Matsui, T. Yoshikawa, R. Mizushima [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 1-5. doi: 10.1080/10641963.2019.1619752.

44. Association between sex hormone and blood uric acid in male patients with type 2 diabetes / W. Cao, R.-D. Zheng, S.-H. Xu [et al.] // *Int.J. Endocrinol.* – 2017. – 2017. – P. 4375253. doi: 10.1155/2017/4375253. Epub 2017 Oct 3.

45. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT / Ch. Vlachopoulos, D. Terentes-Printzios, S. Laurent [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2, № 10. – P. e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.

46. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / R. Vigen, C.I. O'Donnell, A.E. Barón [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 17. – P. 1829-1836. doi: 10.1001/jama.2013.280386.
47. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe / F.D.R. Hobbs, J.W. Jukema, P.M. Da Silva [et al.] // QJM. – 2010. – Vol. 103, № 10. – P. 727-739. doi: 10.1093/qjmed/hcq122.
48. Bell, R.M. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection / R.M. Bell, D.M. Yellon // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 435-437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30314-5.
49. Beltrán-Sánchez, H. Past, present, and future of healthy life expectancy / H. Beltrán-Sánchez, S. Soneji, E.M. Crimmins // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2015. – Vol. 5, № 11. – P. a025957. doi: 10.1101/cshperspect.a025957.
50. Bianchi, V.E. The anti-inflammatory effects of testosterone / V.E. Bianchi // J. Endocr. Soc. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 91-107. doi: 10.1210/js.2018-00186.
51. Blood epigenetic age may predict cancer incidence and mortality / Y. Zheng, B.T. Joyce, E. Colicino [et al.] // EBioMedicine. – 2016. – Vol. 5. – P. 68-73. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.008.
52. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // Lancet. – 2014. – № 384 (9943). – P. 591-598. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
53. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness / D.R. Seals, H. Tanaka, C.M. Clevenger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38, № 2. – P. 506-513. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01348-1.
54. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: A meta-analysis of individual participant data / K.N. Karmali, D.M. Lloyd-Jones, J. van der Leeuw [et al.] // PLoS Med. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. e1002538. doi: 10.1371/journal.pmed.1002538.

55. Board, J.B.S. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3) / J.B.S. Board // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, Suppl. 2. – P. ii1-ii67. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305693.
56. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age / B. Corden, N.G. Keenan, A.S.M. de Marvao [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1322-1327. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01177.
57. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
58. Cannon, C.P. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications / C.P. Cannon // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 12. – P. 5L-9L. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.067.
59. Cardiovascular benefits associated with higher dietary K⁺ vs. lower dietary Na⁺: evidence from population and mechanistic studies / A.A. McDonough, L.C. Veiras, C.A. Guevara, D.L. Ralph // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 312, № 4. – P. E348-E356. doi: 10.1152/ajpendo.00453.2016.
60. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) / D. Grady, D. Herrington, V. Bittner [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, № 1. – P. 49-57. doi: 10.1001/jama.288.1.49.
61. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data / S.A. Patel, M. Winkel, M.K. Ali [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 163, № 4. – P. 245-253. doi: 10.7326/M14-1753.
62. Cardiovascular risk factors accelerate progression of vascular aging in the general population: results from the CRAVE study (cardiovascular risk factors affecting vascular age) / D. Terentes-Printzios, C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, № 5. – P. 1057-1064. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09633.

63. Cardiovascular tissues contain independent circadian clocks / A.J. Davidson, B. London, G.D. Block, M. Menaker // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2005. – Vol. 27, № 2-3. – P. 307-311.
64. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome / A. Iannuzzi, M. Rosaria Licenziati, C. Acampora [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, № 4. – P. 528-531. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.072.
65. Carotid atherosclerosis and vascular age in the assessment of coronary heart disease risk beyond the Framingham Risk Score / M. Junyent, D. Zambo' n, R. Gilabert [et al] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 196, № 2. – P. 803–809. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.019.
66. Carotid intima-media thickness assessment in refinement of the Framingham risk score: Can it predict ST-elevation myocardial infarction? A pilot study / A. Kabra, L. Neri, H. Weiner [et al.] // *Echocardiography.* – 2013. – Vol. 30. – P. 1209–1213. doi: 10.1111/echo.12272.
67. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode sonography in subjects ranging from young adults to centenarians / S. Homma, N. Hirose, H. Ishida [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32, № 4. – P. 830-835. doi: 10.1161/01.str.32.4.830.
68. Carotid–femoral pulse wave velocity is not increased in obesity / G. Desamericq, C.-M. Tissot, S. Akakpo 1 [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 546-551. doi: 10.1093/ajh/hpu190.
69. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / I. Ferreira, M.B. Snijder, J.W.R. Twisk [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2632-9. doi: 10.1210/jc.2003-031619.
70. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, H. Parise, E.J. Benjamin [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, № 6. – P. 1239-1245. doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
71. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium / P.M.

Nilsson, S. Laurent, P.G. Cunha [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 12. – P. 2340-2349. doi: 10.1097/HJH.0000000000001824.

72. Chrysant, S.G. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors / S.G. Chrysant, G.S. Chrysant // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, № 11. – P. 1681-1685. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.398.

73. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress / A.M. Curtis, Y. Cheng, S. Kapoor [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 104, № 9. – P. 3450-3455. doi: 10.1073/pnas.0611680104.

74. Clinical and metabolic effects of drospirenone–estradiol in menopausal women: a prospective study / M. Gambacciani, G. Rosano, B. Cappagli [et al.] // *Climacteric.* – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 18-24. doi: 10.3109/13697137.2010.520099.

75. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project / I. Ferreira, C.A. Boreham, J.W.R. Twisk [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 1009-20. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280a94e76.

76. Clustering of metabolic syndrome traits is associated with maladaptive carotid remodeling and stiffening: a 6-year longitudinal study / I. Ferreira, H.J. Beijers, F. Schouten [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 542-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194738.

77. Cochrane diagnostic test accuracy reviews / M.M.G. Leeflang, J.J. Deeks, Y. Takwoingi, P. Macaskill // *System. Rev.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 82. doi: 10.1186/2046-4053-2-82.

78. Comparative effects of enalapril versus perindopril on serum levels of leptin and adiponectin in hypertensive patients / R. Werida, I. Khairat, L. Khedr, A. El-Din El-Sisi // *Acta Cardiol.* – 2019. – C. 1-6. doi: 10.1080/00015385.2019.1636533.

79. Comparative Efficiency of Enalapril and Perindopril in Terms of the Effect on Central Blood Pressure and Elastic Properties of Arteries in Patients with Mild to Moderate Hypertension / Y.M. Sirenko, O.L. Rekovets, S.M. Kushnir, O.O. Torbas // *Артеріальна гіпертензія.* – 2016. – № 2.46. – С. 101-112. doi.org/10.22141/2224-1485.2.46.2016.74514

80. Comparative safety of testosterone dosage forms / J.B. Layton, Ch.R. Meier, J.L. Sharpless [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2015. – Vol. 175, № 7. – P. 1187-1196. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573.
81. Comparison of Recommendations and Use of Cardiovascular Risk Equations by Health Technology Assessment Agencies and Clinical Guidelines / M. Blieden Betts, S. Milev, M. Hoog [et al.] // *Value Health.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 210-219. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.003.
82. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins / D. Crook, M.P. Cust, K.F. Gangar [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166, № 3. – P. 950-955. doi: 10.1016/0002-9378(92)91370-p.
83. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis / B.C. Johnston, S. Kanters, K. Bandayrel [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312, № 9. – P. 923-933. doi: 10.1001/jama.2014.10397.
84. Concept of Extremes in Vascular Aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Guimarães Cunha [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74, № 2. – P. 218-228.
85. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population / S.S. Anand, F. Razak, Q. Yi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 8. – P. 1509-1515. doi: 10.1161/01.ATV.0000135845.95890.4e.
86. C-reactive protein levels and ageing male symptoms in hypogonadal men treated with testosterone supplementation / E.J. Giltay, A. Haider, F. Saad, L.J. Gooren // *Andrologia.* – 2008. – Vol. 40, № 6. – P. 398-400. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00873.x.
87. Cuende, J.I. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation / J.I. Cuende, N. Cuende, J. Calaveras-Lagartos // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2351-2358. doi: 10.1093/eurheartj/ehq205.
88. Cuende, J.I. Vascular age versus cardiovascular risk: Clarifying concepts / J.I. Cuende // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2016. – Vol. 69, № 3. – P. 243-246. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.019.

89. DeBoer, M.D. Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: considerations for practitioners / M.D. DeBoer, M.J. Gurka // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2017. – № 10. – P. 65-72. doi: 10.2147/DMSO.S101624.
90. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study / N.B. Johansen, D. Vistisen, E.J. Brunner [et al.] // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e37165. doi: 10.1371/journal.pone.0037165.
91. Diet, nutrition, and the prevention of chronic disease: Report of a joint WHO/FAO expert consultation. – 2015. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf;jsessionid=18366EF557DA9D8B47DCB2BE96DECCC1?sequence=1
92. Dietary rapamycin supplementation reverses age-related vascular dysfunction and oxidative stress, while modulating nutrient-sensing, cell cycle, and senescence pathways / L.A. Lesniewski, D.R. Seals, A.E. Walker [et al.] // *Aging Cell.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 17-26. doi: 10.1111/accel.12524.
93. Dietary sodium restriction and association with urinary marinobufagenin, blood pressure, and aortic stiffness / K.L. Jablonski, O.V. Fedorova, M.L. Racine [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 1952-1959. doi: 10.2215/CJN.00900113.
94. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension / Ph.E. Gates, H. Tanaka, W.R. Hiatt, D.R. Seals // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 35-41. doi: 10.1161/01.HYP.0000132767.74476.64.
95. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women / H. Sumino, S. Ichikawa, S. Kasama [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 189, № 2. – P. 436-442. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.12.030.
96. Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: focus on distinct definitions / G.P. Vyssoulis, P.G. Pietri, E.A. Karpanou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 138, № 2. – P. 119-125. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.08.005.

97. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardioprotection: a promising therapeutic approach / Y. Dai, D. Dai, F. Mercanti [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 827-835. doi: 10.1007/s00592-013-0496-4.
98. Disruption Of The Biological Clock Affects Immune Homeostasis And Aggravates Atherosclerosis Development / M. Schilperoort, R. van den Berg, L. van Kerkhof [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 287. – P. e16.
99. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis / B.W. Karlson, M.K. Palmer, S.J. Nicholls [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 7. – P. 744-747. doi: 10.1177/2047487315598710.
100. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, № 8. – P. 1517-1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
101. Early Vascular Aging Risk Assessment From Ambulatory Blood Pressure Monitoring: The Early Vascular Aging Ambulatory Score / Ch. Antza, I. Doundoulakis, E. Akrivos 2 [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 31, № 11. – P. 1197-1204. doi: 10.1093/ajh/hpy115.
102. Effect of hormone replacement therapy with the anti-mineralocorticoid progestin Drospirenone compared to tibolone on endothelial function and central haemodynamics in post-menopausal women / C. Vitale, C. Mammi, M. Gambacciani [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 227. – P. 217-221. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.149.
103. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis / D.K. Tobias, M. Chen, J.E. Manson [et al.] // *Lancet Diabet. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, № 12. – P. 968-979. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00367-8.
104. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / J.B. Green, M.A. Bethel, P.W. Armstrong [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 3. – P. 232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

105. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial / N.C. Edwards, R.P. Steeds, P.M. Stewart [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 6. – P. 505-12. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.066.

106. Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / M.I. Naharci, M. Pinar, E. Bolu, A. Olgun // *Endocr. Pract.* – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 629-635. doi: 10.4158/EP.13.6.629.

107. Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men / M. Yaron, Y. Greenman, J.B. Rosenfeld [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160, № 5. – P. 839-846. doi: 10.1530/EJE-09-0052.

108. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus / I. Zografou, Ch. Sampanis, E. Gkaliagkousi [et al.] // *Hormones.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 118-125. doi: 10.14310/horm.2002.1512.

109. Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations // *Cardiol. Hungar.* - 2015. - Vol. 45. - P. 71.

110. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial / A.A. Lopez-Gonzalez, A. Aguilo, M. Frontera [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 389-396. doi: 10.1177/2047487313518479. Epub 2014 Feb 3.;

111. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes / V. Lambadiari, G. Pavlidis, F. Kousathana [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 8.

112. Effects of body weight reduction on arterial stiffness and endothelial function after bariatric surgery in morbidly obese patients: a 4-year clinical study / A. Galkine, V. Dzenkeviciute, V. Sapoka 1 [et al.] // *Acta Endocrinol. (Bucharest).* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 491-497. doi: 10.4183/aeb.2018.491.

113. Effects of estradiol alone and combined with norethisterone acetate on pulse-wave velocity in hypertensive postmenopausal women / C.G. Arruda, J.M.

Aldrighi, L.A. Bortolotto [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 22, № 10. – P. 557-63. doi: 10.1080/09513590601005342.

114. Effects of exercise training on endothelial function in individuals with hypertension: a systematic review with meta-analysis / M.L. Pedralli, B. Eibel, G. Waclawovsky [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2018. – Vol. 12, № 12. – P. e65-e75. doi: 10.1016/j.jash.2018.09.009.

115. Effects of lipid lowering drugs on arterial stiffness. One more way to reduce cardiovascular risk? / A. Reklou, N. Katsiki, A. Karagiannis, V. Athyros // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 38-42. doi: 10.2174/1570161117666190121102323.

116. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies / F. Saad, A. Yassin, G. Doros, A. Haider // *Int. J. Obes.* – 2016. – Vol. 40, № 1. – P. 162-70. doi: 10.1038/ijo.2015.139.

117. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study / J. Topouchian, C. Labat, S. Gautier [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 824-833. doi: 10.1097/HJH.0000000000001631.

118. Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / K. Batzias, A.S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2018. – 2018. – P. 1232583. doi: 10.1155/2018/1232583.

119. Effects of nonoral estradiol–micronized progesterone or low-dose oral estradiol–drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause / G. Casanova, S. Radavelli, F. Lhullier, P.M. Spritzer // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 605-612. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.049.

120. Effects of novel antidiabetic agents on the arterial wall elastic properties as a marker of vascular function in patients with type 2 diabetes mellitus / P. Stampouloglou [et al.] // 7-th ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) Meeting. – BioScientifica, 2019. – Vol. 67.

121. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women / S. Vehkavaara, A. Silveira, T. Hakala-Ala-Pietilä [et al.] // *Thromb. Haemostas.* – 2001. – Vol. 85, № 04. – P. 619-625.

122. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia / M. Pirro, G. Schillaci, M.R. Mannarino [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 436-441. doi: 10.1016/j.numecd.2006.02.009. Epub 2006 Jul 7.

123. Effects of statin therapy on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial / S. Upala, K. Wirunsawanya, V. Jaruvongvanich, A. Sanguankeo // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 227. – P. 338-341. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.073.

124. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia / H.J. Millionis, A.I. Kakafika, S.G. Tsouli [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148, № 4. – P. 635-640. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.005.

125. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial / S. Basaria, S.M. Harman, T.G. Travison [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314, № 6. – P. 570-581. doi: 10.1001/jama.2015.8881.

126. Effects of testosterone replacement therapy on cardio-metabolic, hormonal and anthropometric parameters in obese hypogonadal men with metabolic syndrome / S.V. Nedogoda [et al.] // *Obesity: Open Access.* – 2015. – Vol. 1. – P. 1-7.

127. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study / J.A. Blumenthal, M.A. Babyak, A. Hinderliter [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170, № 2. – P. 126-135.

128. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial / T.M. Hughes, A.D. Althouse, N.A. Niemczyk [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 114. doi: 10.1186/1475-2840-11-114.

129. Elosua, R. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations / R. Elosua // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2014. – Vol. 67, № 2. – P. 77-9. doi: 10.1016/j.rec.2013.09.012.
130. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period / B.C. van Bussel, F. Schouten, R.M. Henry [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 588-595. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174557.
131. Estimated carotid–femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid–femoral pulse wave velocity / S.V. Greve, M.K. Blicher, R. Kruger [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 1279-1289. doi: 10.1097/HJH.0000000000000935.
132. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles / A. Soureti, R. Hurling, P. Murray [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 519-523. doi: 10.1097/HJR.0b013e328337ccd3.
133. Even low level of physical activity is associated with reduced mortality among people with metabolic syndrome, a population based study (the HUNT 2 study, Norway) / D. Stensvold, J. Nauman, T.I.L. Nilsen [et al.] // *BMC Med.* – 2011. – Vol. 9. – P. 109. doi: 10.1186/1741-7015-9-109.
134. Evidence-based intervention in physical activity: lessons from around the world / G.W. Heath, D.C. Parra, O.L. Sarmiento [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – № 9838. – P. 272-281. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60816-2.
135. Fangyu, L.I. Assessing the Accuracy of Diagnostic Tests / L.I. Fangyu, H.E. Hua // *Shanghai Arch. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 207.
136. Farsang, C. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice / C. Farsang // *Blood Press.* – 2013. – Suppl. 1. – P. 3-10. doi: 10.3109/08037051.2012.740787.
137. Free versus fixed combination antihypertensive therapy for essential arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis / S.G. Mallat, B.Y. Tanios, H.S. Itani [et al.] // *PloS One.* – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0161285. doi: 10.1371/journal.pone.0161285.

138. Gagliano-Jucá, T. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk / T. Gagliano-Jucá, S. Basaria // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16, № 9. – P. 555-574. doi: 10.1038/s41569-019-0211-4.
139. General cardiovascular risk profile for use in primary care / R.B. D'Agostino Sr., R.S. Vasan, M.J. Pencina [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 6. – P. 743-753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
140. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects / P.C. Hallal, L. Bo Andersen, F.C. Bull [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9838. – P. 247-257. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1.
141. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men / J.-P. Gutzwiller, S. Tschopp, A. Bock [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 3055-3061. doi: 10.1210/jc.2003-031403.
142. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus / B. Moreno, A.P. de Faria, A.M. Versuti Ritter [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 910-917. doi: 10.1111/jch.13293.
143. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury / A.R. Aroor, N.A. Das, A.J. Carpenter [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 108. doi: 10.1186/s12933-018-0750-8.
144. Golay, A. Metformin and body weight / A. Golay // *Int. J. Obes.* – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 61.
145. Gosse, P. Perindopril/indapamide combination in the first-line treatment of hypertension and end-organ protection / P. Gosse // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 319-33. doi: 10.1586/14779072.4.3.319.
146. Grundy, S.M. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk / S.M. Grundy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, № 7. – P. 635-643. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.080.

147. Habibzadeh, F. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results / F. Habibzadeh, P. Habibzadeh, M. Yadollahie // *Biochem. Med.* – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 297-307. doi: 10.11613/BM.2016.034.

148. *Handbook of Obesity: Clinical Applications* / eds G.A. Bray, C. Bouchard. – CRC Press, 2014. – Vol. 2.

149. Hayden, M.R. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Nutrit. Metab.* – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 10. doi: 10.1186/1743-7075-1-10.

150. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: Potential implications for screening for subclinical atherosclerosis / T.Z. Naqvi, F. Mendoza, F. Rafii [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. – P. 809–815. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.005.

151. High Trans-Fat but not Saturated Fat Beverage Causes an Acute Reduction in Vascular Endothelial Function and Insulin Sensitivity in Humans / A.D. Lane-Cordova, J.R. Witmer, K. Dubishar [et al.] // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, № 1 Suppl. – P. LB587.

152. Hippisley-Cox, J. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, P. Brindle // *BMJ.* – 2017. – Vol. 357. – P. j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099.

153. Home, P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update / P. Home // *Diabetologia.* – 2019. – Vol. 62, № 3. – P. 357-369. doi: 10.1007/s00125-018-4801-1.

154. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial / A. Bosch, Ch. Ott, S. Jung [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 44. doi: 10.1186/s12933-019-0839-8.

155. Hussain, M. Effects of DPP-4 Inhibitors on Hemodynamic and Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients / M. Hussain, M.A. Qureshi, J. Iqbal // *Ann. Punjab Med. Coll. (APMC).* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 133-137.

156. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance / H. Stegenga, A. Haines, K. Jones, J. Wilding // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. g6608. doi: 10.1136/bmj.g6608.
157. Impact of antihypertensive agents on arterial stiffness in hypertensive patients / L. Ye, X. Yang, J. Hu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 273. – P. 207-212. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.092.
158. Impact of Central Obesity on the Estimation of Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity / M. Canepa, M. AlGhatrif, G. Pestelli [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, № 9. – P. 1209-1217. doi: 10.1093/ajh/hpu038.
159. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: a sub-analysis of the PROLOGUE study / H. Tomiyama, T. Miwa, K. Kan [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 150. doi: 10.1186/s12933-016-0472-8.
160. Improvement of arterial stiffness by reducing oxidative stress damage in elderly hypertensive patients after 6 months of atorvastatin therapy / J. Wang, J. Xu, Ch. Zhou [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 245-249. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00600.x.
161. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / S. John, M. Schlaich, M. Langenfeld [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, № 3. – P. 211-216. doi: 10.1161/01.cir.98.3.211.
162. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men / W.D. Finkle, S. Greenland, G.K. Ridgeway [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e85805. doi: 10.1371/journal.pone.0085805.
163. Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene *Per2* / Ch.-Y. Wang, M.-Sh. Wen, H.-W. Wang [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, № 21. – P. 2166-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790469.
164. Increases in central fat mass and decreases in peripheral fat mass are associated with accelerated arterial stiffening in healthy adults: the Amsterdam Growth

and Health Longitudinal Study / F. Schouten, J.W. Twisk, M.R. de Boer [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 94, № 1. – P. 40-48. doi: 10.3945/ajcn.111.013532.

165. Indapamide or hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor / P.L. Malini [et al.] // *Curr. Ther. Res.* – 1994. – Vol. 55, № 8. – P. 932-937.

166. Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study / M.J. Gurka, Sh.H. Golden, S.K. Musani [et al.] // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, № 7. – P. 1261-1270. doi: 10.1007/s00125-017-4267-6.

167. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease / C.N.B. Merz, L.J. Shaw, S.E. Reis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 3 Suppl. – P. S21-S29. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.084.

168. Ipp, E. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / E. Ipp, P. Genter, K. Childress // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, – № 19. – P. 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMc1615712.

169. Is the “heart age” concept helpful or harmful compared to absolute cardiovascular disease risk? An experimental study / C. Bonner, J. Jansen, B.R. Newell [et al.] // *Med. Decis. Making.* – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 967-978. doi: 10.1177/0272989X15597224.

170. Jiki, Z. Cardiovascular benefits of dietary melatonin: a myth or a reality? / Z. Jiki, S. Lecour, F. Nduhirabandi // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 528. doi: 10.3389/fphys.2018.00528.

171. Khan, K.S. Systematic reviews to evaluate diagnostic tests / K.S. Khan, J. Dinnes, J. Kleijnen // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 95, № 1. – P. 6-11. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00463-2.

172. Kirby, M. Testosterone and the Heart / M. Kirby, G. Hackett, S. Ramachandran // *Eur. Cardiol. Rev.* – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 103.

173. Lakatta, E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease / E.G. Lakatta, D. Levy // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 1. – P. 139-146.

174. Large artery stiffening with weight gain in humans: role of visceral fat accumulation / J.S. Orr, Ch.L. Gentile, B.M. Davy, K.P. Davy // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, № 6. – P. 1519-1524. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112946.

175. LaRocca, T.J. Nutrition and other lifestyle influences on arterial aging / T.J. LaRocca, C.R. Martens, D.R. Seals // *Ageing Res. Rev.* – 2017. – Vol. 39. – P. 106-119.

176. Laurent, S. Defining vascular aging and cardiovascular risk / S. Laurent // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. S3-S8.

177. Leening, M.J.G. Should we reconsider the role of age in treatment allocation for primary prevention of cardiovascular disease? / M.J.G. Leening, N.R. Cook, P.M. Ridker // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 20. – P. 1542-1547. doi: 10.1093/eurheartj/ehw287.

178. Liew, S.M. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review / S.M. Liew, J. Doust, P. Glasziou // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 9. – P. 689-697. doi: 10.1136/hrt.2010.220442.

179. Linking chronic inflammation with cardiovascular disease: from normal aging to the metabolic syndrome / A. Lopez-Candales, P.M. Hernández Burgos, D.F. Hernandez-Suarez, D. Harris // *J. Nat. Sci.* – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. e341.

180. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 4. – P. 311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

181. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial / D.F. Archer, I.H. Thorneycroft, M. Foegh [et al.] // *Menopause*. – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 716-727. doi: 10.1097/01.gme.0000177318.24005.b1.

182. Magnussen, C.G. When to prevent cardiovascular disease? As early as possible: lessons from prospective cohorts beginning in childhood / C.G. Magnussen,

K.J. Smith, M. Juonala // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 561-568. doi: 10.1097/HCO.0b013e32836428f4.

183. Mahmood, I.H. Effects of captopril and amlodipine on serum uric acid in type 2 diabetic hypertensive patients / I.H. Mahmood // *Rawal Med. J.* – 2008. – Vol. 33. – P. 52-55.

184. Markers of subclinical vascular damages associate with indices of adiposity and blood pressure in obese children / S. Bonafini, A. Giontella, A. Tagetti 2 [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. 400. doi: 10.1038/s41440-018-0173-7.

185. Masters, R.K. Obesity and US mortality risk over the adult life course / R.K. Masters, D.A. Powers, B.G. Link // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 177, № 5. – P. 431-442. doi: 10.1093/aje/kws325.

186. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults / R.P. Wildman, R.H. Mackey, A. Bostom [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 468-473. doi: 10.1161/01.HYP.0000090360.78539.CD.

187. Mechanisms of vascular aging / Z. Ungvari, S. Tarantini, A.J. Donato [et al.] // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 123, № 7. – P. 849-867. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.

188. Melatonin and human cardiovascular disease / S.R. Pandi-Perumal, A.S. BaHamman, N.I. Ojike 2 [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 122-132. doi: 10.1177/1074248416660622.

189. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / M. Zarezadeh, M. Khorshidi, M. Emami [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2019. doi: 10.1007/s00394-019-02123-0.

190. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study / A. Haider, A. Yassin, K. Sultan Haider [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 251-61. doi: 10.2147/VHRM.S108947.

191. Merz, A.A. Sex differences in cardiovascular ageing / A.A. Merz, S. Cheng // *Heart.* – 2016. – Vol. 102, № 11. – P. 825-831. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308769.

192. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus / S.R. Salpeter, N.S. Buckley, J.A. Kahn, E.E. Salpeter // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121, № 2. – P. 149-157. e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.09.016.
193. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness / A. Scuteri, S.S. Najjar, D.C. Muller [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 8. – P. 1388-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.061.
194. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood—The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / T. Koivisto, N. Hutri-Kähönen, M. Juonala [et al.] // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 312-319.
195. Metabolic syndrome increases carotid artery stiffness: the Northern Manhattan Study / D. Della-Morte, H. Gardener, F. Denaro [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 138-144. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00421.x.
196. Metabolic syndrome severity score: range and associations with cardiovascular risk factors / B.D. Dimitrov, K.M. Bahchevanov, P.A. Atanassova [et al.] // *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. e90-e97. doi: 10.5114/amsad.2016.62137.
197. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk / M. Mongraw-Chaffin, M.C. Foster, Ch.A.M. Anderson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 17. – P. 1857-1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
198. Metformin use in type 2 diabetic patients is not associated with lower arterial stiffness: the Maastricht Study / J.H.M. Driessen, F. de Vries, H.A.W. van Onzenoort [et al.] // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 365-371. doi: 10.1097/HJH.0000000000001892.
199. MetS Calc: Metabolic Syndrome Severity Calculator / M.J. Gurka, M.D. DeBoer, S.L. Filipp [et al.]. – 2019. doi: 10.5281/zenodo.2542213
200. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / P.M. Ridker, P. Libby, J.G. MacFadyen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 38. – P. 3499-3507. doi: 10.1093/eurheartj/ehy310.

201. Mohammadi-Sartang, M. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Mohammadi-Sartang, M. Ghorbani, Z. Mazloom // *Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 37, № 6. – P. 1943-1954. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.003.
202. Montori, V.M. Patient-centered and practical application of new high cholesterol guidelines to prevent cardiovascular disease / V.M. Montori, J.P. Brito, H.H. Ting // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, № 5. – P. 465-466. doi: 10.1001/jama.2014.110.
203. National Center for Health Statistics. US et al. Health, United States, 2014: with special feature on adults aged 55–64. – 2015. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/nchs/data/atus/atus14.pdf>
204. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure / S. Meyer, P. van der Meer, V.M. van Deursen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 32. – P. 2538-2547. doi: 10.1093/eurheartj/ehs152.
205. Nilsson, P.M. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection / P.M. Nilsson, M.H. Olsen, S. Laurent. – Amsterdam: ElsevierInc, 2015. – 363 p.
206. Nilsson, P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome / P.M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1049-1057. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
207. Nilsson, P.M. Vascular age: how can it be determined? What are its clinical applications? / P.M. Nilsson // *Medicographia.* – 2015. – Vol. 37, № 4. – P. 454-60.
208. Nilsson, P.M. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
209. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C.M. McEniery, Yasmin, I.R. Hall [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, № 9. – P. 1753-1760. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.037.

210. Novel therapeutic targets of metformin: metabolic syndrome and cardiovascular disease / R. Ladeiras-Lopes, R. Fontes-Carvalho, N. Bettencourt [et al.] // *Exp. Opin. Ther. Tatgetss.* – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 869-877.

211. Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European society of hypertension working group of obesity, diabetes and the high-risk patient and european association for the study of obesity part b obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions / V. Kotsis, K. Tsioufis, Ch. Antza [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 7. – P. 1441-1455.

212. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women / T.Y. Li, J.S. Rana, J.E. Manson [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 4. – P. 499-506. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.574087.

213. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis / A. Peeters, J.J. Barendregt, F. Willekens [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2003. – Vol. 138, № 1. – P. 24-32. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008.

214. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988 to 2010 / U. Ladabaum, A. Mannalithara, P.A. Myer, G. Singh // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127, № 8. – P. 717-727. e12.

215. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—A position paper of the The Obesity Society and the American Society of Hypertension / L. Landsberg, L.J. Aronne, L.J. Beilin [et al.] // *Obesity.* – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 8-24.

216. O'Rourke, M.F. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature / M.F. O'Rourke, M.E. Safar, V. Dzau // *Vasc. Med.* – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 461-468. doi: 10.1177/1358863X10382946.

217. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update / M.-E. Piché, P. Poirier, I. Lemieux, J.-P. Després // *Progr. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 103-113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004.

218. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity / L.M. Biasucci, F. Graziani, V. Rizzello [et al.] // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, № 8. – P. 727-734. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.016.

219. Pase, M.P. Dietary Approaches to Reduce Aortic Stiffness / M.P. Pase // Handbook of Lipids in Human Function. – AOCS Press, 2016. – P. 141-161.
220. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: The check-up study: A randomized controlled trial / S.A. Grover, I. Lowensteyn, L. Joseph [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167, № 21. – P. 2296–2303. doi: 10.1001/archinte.167.21.2296.
221. Paulis, L. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind / L. Paulis, F. Šimko // Physiol. Res. – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 671-84.
222. Pharmacological modulation of arterial stiffness / P. Boutouyrie, P. Lacolley, M. Briet [et al.] // Drugs. – 2011. – Vol. 71, № 13. – P. 1689-1701. doi: 10.2165/11593790-000000000-00000.
223. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated / A.J. Alves, J.L. Viana, S.L. Cavalcante [et al.] // World J. Cardiol. – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. 575-583. doi: 10.4330/wjc.v8.i10.575.
224. Pleiotropic effects of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients / A. Kubota, H. Maeda, A. Kanamori [et al.] // J. Clin. Med. Res. – 2012. – Vol. 4, № 5. – P. 309.
225. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause / J.E. Rossouw, R.L. Prentice, J.E. Manson [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 13. – P. 1465-1477. doi: 10.1001/jama.297.13.1465.
226. Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis / S. Betge, D. Kretzschmar, H.-R. Figulla [et al.] // Heart Vessels. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 252-259. doi: 10.1007/s00380-016-0868-0.
227. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study / G. Calori, G. Lattuada, L. Piemonti [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 210-215. doi: 10.2337/dc10-0665.
228. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure

Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // *Lancet*. – 2005. – № 366 (9489). – P. 895-906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.

229. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet / R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 14. – P. 1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303

230. PS 05-29 estimated vascular age—a new marker for cardiovascular risk? / M. Olsen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. e148-e149.

231. Raison, J. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study / J. Raison, A. Rudnichi, M.E. Safar // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16, № 10. – P. 705-10. doi: 10.1038/sj.jhh.1001470.

232. Rajkumar, C. Are you really as old as your arteries: predicting biological age using the Cardio-Ankle Vascular Index as a marker of vascular stiffness / C. Rajkumar, K. Davies, F. Kern. – 2017. Режим доступа: <http://sro.sussex.ac.uk/id/eprint/70678/>

233. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women / S. Hulley, D. Grady, T. Bush [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 280, № 7. – P. 605-613. doi: 10.1001/jama.280.7.605.

234. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association / R.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.

235. Reece, A.S. Impact of lifetime opioid exposure on arterial stiffness and vascular age: Cross-sectional and longitudinal studies in men and women / A.S. Reece, G.K. Hulse // *BMJ Open*. – 2014. - № 4. – P. e004521. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004521.

236. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values // *Eur. Heart J.* – 2010. - Vol. 31. – P. 2338–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.

237. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Reference values for arterial stiffness' collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: Establishing normal and reference values // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2338-2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.

238. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study / M. Gómez-Sánchez, M. Carmen Patino-Alonso, L. Gómez-Sánchez [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2020. – Vol. 73, № 1. – P. 43-52. doi: 10.1016/j.rec.2019.04.016.

239. Regaining body weight after weight reduction further increases pulse wave velocity in obese men with metabolic syndrome / K.-W. Liang, W.-J. Lee, I-T. Lee [et al.] // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97, № 40. – P. e12730. doi: 10.1097/MD.00000000000012730.

240. Relation of testosterone levels to mortality in men with heart failure / A. Yoshihisa, S. Suzuki, Y. Sato [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 121, № 11. – P. 1321-1327. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.052. E

241. Relationship between arterial stiffness and circadian pattern of blood pressure / J.-S. Park, J.-H. Shin, J.-B. Park [et al.] // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98, № 12. – P. e14953. doi: 10.1097/MD.00000000000014953.

242. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and invasively measured aortic pulse pressure / J. Kang, H. Kim, W. Lim [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 462–468. doi: 10.1111/jch.13200.

243. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome / T.W. Yoo, K.Ch. Sung, H.S. Shin [et al.] // *Circ. J.* – 2005. – Vol. 69, № 8. – P. 928-933. doi: 10.1253/circj.69.928.

244. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness / M. Lobo-Rudnicka, J. Jaroach, Z. Bociaga [et al.] // *Cardiol. J.* – 2013. - Vol. 20. – P. 394–401. doi: 10.5603/CJ.2013.0098.

245. Results of long term testosterone replacement therapy in men with abdominal obesity, erectile dysfunction and testosterone deficiency / J. Fillo, J. Breza

Jr., M. Ondrusova [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2018. – Vol. 119, № 9. – P. 577-580. doi: 10.4149/BLL_2018_061.

246. Resveratrol prevents high fat/sucrose diet-induced central arterial wall inflammation and stiffening in nonhuman primates / J.A. Mattison, M. Wang, M. Bernier [et al.] // Cell Metab. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 183-190. doi: 10.1016/j.cmet.2014.04.018.

247. Risk classification in primary prevention of CVD according to QRISK2 and JBS3 'heart age', and prevalence of elevated high-sensitivity C reactive protein in the UK cohort of the EURIKA study / I. Johns, K.E. Moschonas, J. Medina [et al.] // Open Heart. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. e000849. doi: 10.1136/openhrt-2018-000849.

248. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy / J. Baillargeon, R.J. Urban, Y.-F. Kuo [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2014. – Vol. 48, № 9. – P. 1138-1144. doi: 10.1177/1060028014539918.

249. Roddick, A.J. Comparative Cardiovascular Efficacy of SGLT2 Inhibitors, DPP-4 Inhibitors, and GLP-1 Agonists—A Network Meta-analysis / A.J. Roddick, S. Zheng // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, Suppl. 1. doi.org/10.2337/db18-427-P

250. Rudic, R.D. Time is of the essence: vascular implications of the circadian clock / R.D. Rudic // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 17. – P. 1714-1721. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853002.

251. Safar, M. Arterial Stiffness in Hypertension: Handbook of Hypertension Series / M. Safar, M.F. O'Rourke. – Elsevier Health Sciences, 2006. – Vol. 23.

252. Sanchez, R.A. Canagliflozin Ameliorates Arterial Stiffness by Reducing Serum Uric Acid in Type 2 Diabetic Patients / R.A. Sanchez, M.J. Sanchez, A.J. Ramirez // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, Suppl. 1. doi.org/10.2337/db18-1216-P

253. Savoia, C. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives / C. Savoia, E.L. Schiffrin // Vasc. Health Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 975.

254. Serum testosterone levels, high density lipoprotein cholesterol and vascular health. An intriguing relationship / N. Ioakeimidis [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. ehy565.

255. Sex differences in age-related cardiovascular mortality / T.S. Mikkola, M. Gissler, M. Merikukka [et al.] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e63347. doi: 10.1371/journal.pone.0063347.
256. Should heart age calculators be used alongside absolute cardiovascular disease risk assessment? / C. Bonner, K. Bell, J. Jansen [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 19. doi: 10.1186/s12872-018-0760-1.
257. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD (P) H oxidase / L. Gao, W. Wang, Y.-L. Li [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 12. – P. 1763-1770. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552174.
258. Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery / L. Sjöström // *J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 273, № 3. – P. 219-234. doi: 10.1111/joim.12012.
259. *Social epidemiology* / eds L.F. Berkman, I. Kawachi, M.M. Glymour. – Oxford University Press, 2014.
260. Stehouwer, C.D.A. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease / C.D.A. Stehouwer, R.M.A. Henry, I. Ferreira // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 527-39. doi: 10.1007/s00125-007-0918-3.
261. Steps per Day and Arterial Stiffness: Systematic Review and Meta-Analysis / I. Cavero-Redondo, C. Tudor-Locke, C. Álvarez-Bueno [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73, № 2. – P. 350-363. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11987.
262. Strategies for achieving healthy vascular aging / K.L. Nowak, M.J. Rossman, M. Chonchol, D.R. Seals // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 389-402. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439.
263. Sun, H. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year / H. Sun, A.M. Gusdon, S. Qu // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 408-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000314.

264. Synchronized age-related gene expression changes across multiple tissues in human and the link to complex diseases / J. Yang, T. Huang, F. Petralia [et al.] // *Sci. Reports.* – 2015. – Vol. 5. – P. 15145. doi: 10.1038/srep15145.

265. Testosterone deficiency: a determinant of aortic stiffness in men / Ch. Vlachopoulos, N. Ioakeimidis, M. Miner [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 233, № 1. – P. 278-283. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.010.

266. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor, E. Goodwin, K.S. Channer, T.H. Jones // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154, № 6. – P. 899-906. doi: 10.1530/eje.1.02166.

267. Testosterone therapy and risk of myocardial infarction: a pharmacoepidemiologic study / M. Etminan, S.C. Skeldon, Sh. Larry Goldenberg [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 72-8. doi: 10.1002/phar.1534.

268. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline / Sh. Bhasin, J.P. Brito, G.R. Cunningham [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103, № 5. – P. 1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229.

269. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone / M.J. Budoff, S.S. Ellenberg, C.E. Lewis [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 7. – P. 708-716. doi: 10.1001/jama.2016.21043.

270. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME) / M. Maggi, F.C.W. Wu, Th.H Jones [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 70, № 10. – P. 843-852. doi: 10.1111/ijcp.12876.

271. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study / A. Scuteri, S.S. Najjar, M. Orru' [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 31, № 5. – P. 602-613. doi: 10.1093/eurheartj/ehp491.

272. The effect of anthocyanin-rich foods or extracts on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / L. Fairlie-Jones, K. Davison, E. Fromentin, A.M. Hill // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, № 8. – P. 908. doi: 10.3390/nu9080908.

273. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus / D.Z. Cherney, B.A. Perkins, N. Soleymanlou [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 28. doi: 10.1186/1475-2840-13-28.

274. The effect of testosterone on cardiovascular biomarkers in the testosterone trials / E.R. Mohler 3rd, S.S. Ellenberg, C.E. Lewis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 103, № 2. – P. 681-688. doi: 10.1210/jc.2017-02243.

275. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor, S. Clarke, R. Stanworth [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156, № 5. – P. 595-602. doi: 10.1530/EJE-06-0737.

276. The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis / Ch. Vlachopoulos, A. Gravos, G. Georgiopoulos [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 515-526. doi: 10.1007/s10067-017-3657-y.

277. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial / L. Stern, N. Iqbal, P. Seshadri [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140, № 10. – P. 778-785. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00007.

278. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell [et al.] // *Lancet.* - 2012. – Vol. 380, № 9841. – P. 581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.

279. The Effects of Melatonin Supplementation on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / A. Doosti-Irani, V. Ostadmohammadi, N. Mirhosseini [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2018. – Vol. 50, № 11. – P. 783-790. doi: 10.1055/a-0752-8462.

280. The effects of melatonin supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Akbari, V. Ostadmohammadi, R. Tabrizi

[et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2018. – Vol. 26, № 4. – P. 899-907. doi: 10.1007/s10787-018-0508-7.

281. The impact of obesity on US mortality levels: the importance of age and cohort factors in population estimates / R.K. Masters, E.N. Reither, D.A. Powers [et al.] // *Am. J. Public Health*. – 2013. – Vol. 103, № 10. – P. 1895-1901. doi: 10.2105/AJPH.2013.301379.

282. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen–Progestin Replacement Study (HERS) / J.A. Simon, F. Lin, E. Vittinghoff [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 138-145. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.04.003.

283. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men / N.-V. Mohamad, S.K. Wong, W.N. Wan Hasan [et al.] // *Aging Male*. – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 129-140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487.

284. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases / A. Saiki, Y. Sato, R. Watanabe [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 155-68. doi: 10.5551/jat.32797.

285. The role of renin–angiotensin–aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging / M.F. Neves, A.R. Cunha, M. Rabello Cunha [et al.] // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 137-145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5.

286. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / Ch. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241, № 2. – P. 507-532. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.

287. Therapeutic modification of arterial stiffness: an update and comprehensive review / Ch.-F. Wu, P.-Y. Liu, T.-J. Wu [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. 742-753. doi: 10.4330/wjc.v7.i11.742.

288. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player / M. Kanbay, T. Jensen, Y. Solak [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 29. – P. 3-8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026.

289. US National Library of Medicine. Clinical Trials. gov <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518034> (2019).

290. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction / A.D. Gepner, J.G. Keevil, R.A. Wyman [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19. – P. 1170–1174. doi: 10.1016/j.echo.2006.04.009.

291. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications / K.A. Groenewegen, H.M. den Ruijter, G. Pasterkamp [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 264-274. doi: 10.1177/2047487314566999.

292. Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment / J.H. Stein, M.C. Fraizer, S.E. Aeschlimann [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2004. – Vol. 27. – P. 388–392. doi: 10.1002/clc.4960270704.

293. Vascular age—a helpful tool in assessing cardiovascular risk / A. Dumitrescu [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 252. – P. e52.

294. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock / C.B. Anea, M. Zhang, D.W. Stepp [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 11. – P. 1510-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827477.

295. Vascular smooth muscle sirtuin-1 protects against diet-induced aortic stiffness / J.L. Fry, L. Al Sayah, R.M. Weisbrod 1 [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 775-784. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07622.

296. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity / G. Jia, A.R. Aroor, V.G. DeMarco [et al.] // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 231. doi: 10.3389/fphys.2015.00231.

297. Verma, S. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review / S. Verma, J.J.V. McMurray // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61, № 10. – P. 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.

298. Viridis, A. Arterial Stiffness and Vascular Aging: From Pathophysiology to Treatment, with a Look at the Future / A. Viridis // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 135-136. doi: 10.1007/s40292-018-0253-4.
299. Webb, C.M. Role of testosterone in the treatment of cardiovascular disease / C.M. Webb, P. Collins // *Eur. Cardiol. Rev.* – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 83-87. doi: 10.15420/ecr.2017:21:1.
300. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults / R.P. Wildman, G.N. Farhat, A.S. Patel [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 187-192. doi: 10.1161/01.HYP.0000152200.10578.5d.
301. Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals with morbid obesity: a 3-year follow-up study / I. Ikonomidis, A. Mazarakis, C. Papadopoulos [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 2. – P. 439-447. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280115bfb.
302. Wiley, J.F. A metabolic syndrome severity score: a tool to quantify cardio-metabolic risk factors / J.F. Wiley, M.J. Carrington // *Prev. Med.* – 2016. – Vol. 88. – P. 189-195. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.04.006.
303. World Health Organization et al. Global status report on noncommunicable diseases 2014. – World Health Organization, 2014. – № WHO/NMH/NVI/15.1.
304. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, № 3. – P. 321-333.
305. Zhao, D. Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / D. Zhao, H. Liu, P. Dong // *J. Hum. Hypertens.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 327-339. doi: 10.1038/s41371-018-0134-2.
306. Zhong, J. Melatonin and age-related cardiovascular diseases / J. Zhong, Y. Liu // *Aging Med.* – 2018. – Vol. 1, № 2. – P. 197-203. doi: 10.1002/agm2.12036.
307. Zieman, S.J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S.J. Zieman, V. Melenovsky, D.A. Kass // *Arterioscleros. Thromb. Vasc.*

Biol. – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 932-943. doi:
10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.

308. Zinman, B. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, J.M. Lachin, S.E. Inzucchi // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2117-2128.