

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Стрельцова Анастасия Михайловна

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

3.1.18 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Стаценко Михаил Евгеньевич

Волгоград – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени.....	16
1.2. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом.....	17
1.3. Эластические свойства магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени	17
1.4. Особенности структурно-функционального состояния сердца и печени, гепатокардиальных отношений у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени	21
1.4.1. Структурно-функциональное состояние сердца у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени	21
1.4.2. Структурно-функциональное состояние печени у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....	26
1.4.3. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....	29
1.5. Особенности антигипертензивной терапии больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....	34
ГЛАВА 2	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Организация клинического исследования.....	39

2.2. Методы исследования.....	43
-------------------------------	----

ГЛАВА 3.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СОСТОЯНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, СМАД, ЦАД, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА, РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

3.1. Особенности клинического статуса пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени	54
---	----

3.2. Особенности углеводного, липидного и пуринового обменов у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....	57
---	----

3.3. Оценка маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....	61
--	----

3.4. Особенности синдромов инсулинорезистентности и хронического низкоинтенсивного системного воспаления у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени	64
--	----

3.5. Особенности состояния магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....	70
---	----

3.6. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени	74
---	----

- 3.7. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени79
- 3.8. Особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....84
- 3.9. Особенности показателей variability ритма сердца у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени94
- 3.10. Особенности структурно-функционального состояния печени у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....101
- 3.11. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени105
- 3.12. Оценка сосудистого возраста, 5-летнего и 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени112
- 3.13. Особенности показателей качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....120

ГЛАВА 4

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ, СОСТОЯНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО, ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ

КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ

4.1. Суточное мониторирование артериального давления и центральное аортальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом.....125

4.2. Эластичность магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом.....130

4.3. Структурно-функциональное состояние сердца, вариабельность ритма сердца, сосудистый возраст и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом.....131

4.4. Структурно-функциональное состояние печени у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом.....140

4.5. Влияние 24-ти недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом на состояние углеводного, липидного, пуринового обмена, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.....141

4.6. Влияние 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени146

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....148

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ВЫВОДЫ.....	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	173
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и признана самостоятельным и ведущим фактором риска других сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний [37, 277]. В России частота встречаемости АГ среди мужчин 25-65 лет составляет около 47%, среди женщин – около 40%, у лиц старше 60 лет достигает 60% и выше [37]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний печени во всем мире [221, 286]. В популяции частота развития НАЖБП колеблется в пределах 6,3–33,0%, а мета-анализ (2018) данных 85 исследований (более 8 миллионов участников) показал, что в среднем 25% взрослого населения имеют НАЖБП [249].

В российских (2020) и европейских рекомендациях (2018) по диагностике и лечению АГ было отмечено, что стенка магистральных артерий является одним из органов – мишеней, и повышение ее жесткости тесно связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому ее функцию необходимо оценивать в реальной клинической практике. В исследовании GOOSE [251] показано, что НАЖБП может играть независимую роль в увеличении жесткости артерий. Huang Y и соавт. [167] в исследовании, включавшем 8632 человек в возрасте ≥ 40 лет, установили, что скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте увеличивается при НАЖБП независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Işilak et al. и Fotbolcu et al. сообщили, что эластические свойства аорты были аномально изменены у пациентов с НАЖБП, что, вероятно, связано с резистентностью к инсулину [151,172]. НАЖБП может ускорить прогрессирование артериальной жесткости, а повышение жесткости аорты (например, при АГ) может привести к прогрессированию фиброза печени при НАЖБП [187]. Sunbul M. Et al. [260] продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП в сравнении с пациентами

без заболевания, была более высокая скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) ($7,0 \pm 1,1$ vs $6,2 \pm 0,8$ м/с, $p < 0,001$) и показатели фиброза печени ($b = 0,24$; $t = 0,10$, $p = 0,003$) были независимыми предикторами повышения СРПВ у пациентов с НАЖБП. В то же время, возможные патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и повышение артериальной жесткости, остаются в значительной степени неизвестными.

Общие звенья патогенеза: окислительный стресс, инсулинорезистентность, активация ренин ангиотензин альдостероновой системы (РААС) и системное воспаление - повышают вероятность совместного возникновения АГ и НАЖБП [287]. В то же время клиническое значение и патофизиологические механизмы гепатокардиальных взаимоотношений при совместном течении АГ и НАЖБП остаются до конца неизученными.

Сочетание АГ и НАЖБП у пациентов является взаимоотноещающим фактором в плане развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшения качества жизни, что требует комплексного подхода к их терапии. Исследование 2017 оценивало влияние ингибиторов РААС на 290 пациентов с АГ и НАЖБП, которая была подтверждена биопсией. Было доказано, что у пациентов, лечение которых проводилось ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диагностирован менее выраженный фиброз печени по сравнению с группой контроля [118, 127]. Кроме того, Goh, G. V. и соавт. (2014) также пришли к выводу, что пациенты с АГ и НАЖБП, получившие блокаторы РААС имели менее выраженный фиброз печени, что может говорить о положительном эффекте блокаторов РААС при НАЖБП [158]. Jekell A. и соавт. (2017) в своем исследовании показали, что рамиприл более эффективно повышает эластичность артериальной стенки по данным СРПВ и индекса аугментации (ИА) у больных с АГ 1, 2 степени в сравнении с другими иАПФ [179]. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики являются препаратами выбора для длительной комбинированной терапии АГ. МИНОТАВР - российское многоцентровое исследование, которое включало в себя 619 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и АГ, индапамид проявил себя как препарат, эффективно снижающий артериальное давление (АД), при этом он

положительно влиял на показатели липидного, углеводного и пуринового обменов, обладал доказанным ангио-, кардио- и нефропротективным действием [96]. Учитывая полученные данные, среди пациентов с МС, можно предположить, что у больных с АГ и НАЖБП также будут отмечены положительные эффекты применения сочетанной терапии рамиприла и индапамида в составе комплексной терапии.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить особенности показателей суточного профиля артериального давления (СМАД), центрального аортального давления (ЦАД), инсулинорезистентности (ИР), хронического системного воспаления, показателей липидного, углеводного и пуринового обменов, структурно-функционального состояния сердца, печени и вегетативного гомеостаза у пациентов с АГ и НАЖБП в сравнении с пациентами с изолированной АГ.

2. Оценить особенности эластических свойств магистральных артерий во взаимосвязи со структурно-функциональными показателями сердца и печени, СМАД, ЦАД, рисками сердечно-сосудистых осложнений (ССО), показателями углеводного, липидного и пуринового обменов, хронического системного воспаления, ИР у больных АГ и НАЖБП.

3. Изучить гепатокардиальные взаимоотношения и определить вклад хронического системного воспаления, дисфункции жировой ткани, ИР, в формировании изменений структурно-функционального состояния сердца, печени, сосудов у пациентов с АГ и НАЖБП.

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

Научная новизна исследования

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Методология и методы исследования

В научной работе было выделено два этапа: теоретический и экспериментальный. Планирование и проведение экспериментальной части исследования базировалось на принципах надлежащей клинической практики и биоэтики. В процессе теоретического этапа исследования проводился анализ доступной литературы, изучение клинико-патогенетических особенностей и гепатокардиальных взаимоотношения у больных АГ в сочетании с НАЖБП, а также органопротективное действие рамиприла и индапамида у данной группы больных. Экспериментальный этап состоял из проведения оценки клинического статуса, состояния органов-мишеней, анализа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП в сравнении с пациентами с изолированной АГ, а также анализа эффективности и безопасности комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом среди больных с АГ и НАЖБП.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

5. У больных с АГ и НАЖБП наблюдалось более значимое, чем у пациентов с изолированной АГ, смещение вегетативного баланса в сторону активации

симпатического звена вегетативной регуляции, которое имело связь с увеличением СРПВэ.

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

7. У пациентов с АГ и НАЖБП определены значимые корреляционные связи между структурно-функциональным состоянием печени и сердца. Регрессионный анализ показал, что рост активности ЩФ, ГГТП в крови и значений FLI повышало шансы развития ГЛЖ и КГ ЛЖ. ROC-анализ продемонстрировал, что при увеличении $FLI \geq 66,5$ у.е. у пациентов с АГ и НАЖБП достоверно возрастал риск удлинения скорректированного QT выше нормы.

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам группам наблюдения и контроля, использованием достаточного числа наблюдений, а также

современных методов лабораторных и инструментальных исследований, методов статистической обработки данных.

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

Внедрение результатов исследования в практику

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

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации было опубликовано 23 печатные работы, отражающие основное содержание работы, в том числе 9 в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 11 в журналах, входящих в международную базу данных

Scopus, в материалах российских научных конференций – 9, в материалах международных конгрессов - 4. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: № 2021623023 от 17 декабря 2021 года.

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смерти по всему миру [52, 79]. Во всех странах ведутся поиски эффективных методов профилактики и лечения ССЗ и ССО. АГ является одним из самых распространенных ССЗ и признана ведущим фактором риска других сердечно-сосудистых, почечных и заболеваний [93, 95, 277]. Среди взрослого населения распространенность АГ составляет 30-45% [57]. В России ее распространенность среди мужчин 25-65 лет – около 47%, среди женщин – около 40%, у лиц старше 60 лет достигает 60% и выше [37]. Несмотря на большое внимание ученых и врачей к проблеме АГ, в ближайшие годы ожидается дальнейший рост числа больных на 15-20% среди разных возрастных групп [189].

НАЖБП в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний печени по всему миру [286,221]. Ожидается, что НАЖБП займет первое место, как причина, приводящая к трансплантации печени, что связывают со значительным ростом числа больных с ожирением и МС, а также отсутствием эффективного и доказанного лечения НАЖБП [229,221]. В популяции распространенность НАЖБП колеблется в пределах 6,3–33,0%, а мета-анализ (2018) данных 85 исследований (более 8 миллионов участников) показал, что в среднем 25% взрослого населения имеют НАЖБП [249]. Выявляется НАЖБП во всех возрастных категориях, значительно выше частота у лиц с ожирением (до 62–93%), но при этом в среднем 64% пациентов с НАЖБП не соответствуют минимальным критериям МС, а у 12% не было выявлено ни одного критерия МС [48].

1.2 Особенности артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом

В соответствии с Российскими рекомендациями, МС характеризуется одновременным наличием абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев: АГ, дислипидемии и/или повышением уровня глюкозы [97]. Ряд крупных работ демонстрируют более неблагоприятное течение АГ у пациентов с МС, чем без него. Согласно данным исследования PAMELA (2007), у участников с несколькими критериями МС были более высокие значения домашнего и офисного артериального давления по сравнению с участниками без МС, также смертность от всех причин была более частой среди пациентов данной группы [217]. По данным СМАД, у больных с АГ и МС более выражены нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность по сравнению с больными АГ без МС [97]. Arcucci O. et. al. в своем исследовании показали, что наличие метаболического синдрома было независимо связано с плохо контролируемой артериальной гипертензией [109]. Кроме того определено, что МС у пациентов с АГ увеличивает частоту поражения органов-мишеней: гипертрофию левого желудочка, микроальбуминурию, увеличение толщины интимы-медиа и гипертоническая ретинопатия [113, 199]. НАЖБП встречается как у пациентов, обладающими критериями МС, так и без него. Данных о патогенетических особенностях совместного течения АГ и НАЖБП в доступных источниках недостаточно и требуют более детального изучения.

1.3. Эластические свойства магистральных артерий у пациентов с АГ и НАЖБП

Доказано, что и АГ и НАЖБП являются факторами риска снижения эластических свойств магистральных артерий, сопряженных с увеличением жесткости сосудистой стенки [11, 14, 18, 60, 67, 72, 82, 83, 84, 133, 134, 153, 197, 271].

Сосудистая стенка обозначена как орган-мишень у пациентов с АГ, а повышение СРПВ более 10 м/с, характеризующее повышение ее жесткость, включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней [37]. Показатель СРПВ, измеренный как на каротидно-феморальном, так и на каротидно-радиальном участках обладают независимой прогностической значимостью в отношении развития ССО у больных АГ [21, 41, 44, 46, 187, 203, 225, 260]. Некоторые авторы исследований утверждают, что увеличение СРПВ является более сильным предиктором фатальных осложнений, чем уровень глюкозы, общий холестерин, курение и другие биологические маркеры [27,227].

Помимо влияния классических факторов риска ССЗ на артериальное давление в настоящее время большой интерес вызывает изучение метаболических нарушений при АГ, ассоциированных с НАЖБП. Распространенность данной коморбидности составляет 30-40% среди лиц среднего и старшего возраста [26, 28, 33, 43], а на фоне эффекта взаимного отягощения риск развития ССО увеличивается в 3-4 раза [25, 50, 51, 54]. В некоторых исследованиях сообщалось о сильной связи между увеличением жесткости аорты и НАЖБП, особенно на более поздних ее стадиях [112, 133, 134].

Жесткость артериальной стенки (ЖАС) определяется сложным взаимодействием стабильных и динамических эффектов в структурных и клеточных компонентах сосудистой стенки. Стабильность, упругость и эластичность сосудистой стенки зависят от соотношения двух важных белков: коллагена и эластина. Обычно их соотношение поддерживается на стабильном уровне. Системное воспаление нарушает этот баланс, что приводит к повышению синтеза измененного коллагена и уменьшению количества нормального эластина, что способствует повышению жесткости артерий [178, 187, 203, 225].

Было показано, что, определяя ЖАС, можно прогнозировать ССО и смертность у людей с АГ и СД, а также в общей популяции выборки. В двух когортных исследованиях изучались гистологические изменения печеночной ткани и ее связь с изменениями сосудистой стенки у больных с НАЖБП [78, 188, 260]. Sunbul M. et al. [260] оценили у 100 пациентов с НАЖБП, на основе биопсии, связь

между ЖАС, гистологической тяжестью НАЖБП и толщиной эпикардиального жира. У пациентов с НАЖБП выявили статистически достоверное повышение СРПВ ($7,0 \pm 1,1$ vs $6,2 \pm 0,8$ м/с, $p < 0,001$) и значения индекса аугментации ($22,2\%$, $13,1\%$ vs $17,4\%$, $12,3\%$, $p = 0,02$), по сравнению с больными контрольной группы. Li N. et al. [204], оценивая пациента, с НАЖБП, обнаружили значительную связь между НАЖБП и ЖАС, независимо от наличия или отсутствия МС, но не обнаружили связь ЖАС с подтвержденным гистологически фиброзом печени и активностью воспаления.

Chen Y. и соавт. [131] также описали связь распространенного фиброза печени с субклиническим атеросклерозом у 2550 участников с НАЖБП, диагностированной по результатам УЗИ. Они определили, что при прогрессирующем фиброзе печени увеличивалась толщина слоя интима-медиа сонных артерий, в них обнаруживались атеросклеротические бляшки и повышалась ЖАС. Но не было найдено достоверной связи между прогрессирующим фиброзом и традиционными кардиометаболическими факторами риска (инсулинорезистентностью и др.) [131].

Li N. et al. [204] в своем исследовании оценивали изменения СРПВ в течении 5 лет у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП, и пришли к выводу, что наличие НАЖБП было значимым предиктором прогрессирования СРПВм (для мужчин $\beta = 0,843$; $p < 0,001$; для женщин $\beta = 0,575$; $p < 0,001$ соответственно) независимо от наличия или отсутствия МС. Sunbul M. et al. [260] продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП в сравнении с пациентами без данного заболевания, была более высокая СРПВ ($7,0 \pm 1,1$ vs $6,2 \pm 0,8$ м/с, $p < 0,001$) и показатели фиброза печени ($b = 0,24$; $t = 0,10$, $p = 0,003$) и EFT ($b = 4,42$; $t = 1,74$, $p = 0,01$) были независимыми предикторами повышения СРПВ у пациентов с НАЖБП.

Leite N.C. et al. [203] выполнили серийные измерения СРПВ и оценили фиброз печени с помощью эластографии у 291 больного СД с НАЖБП в течение семи лет. Они описали, что по мере прогрессирования НАЖБП увеличивается СРПВ (ОШ=3,0; 95% ДИ (1,3–7,2); $p = 0,011$) и жесткость аорты (ОШ=2,1; 95% ДИ (1,0–4,3); $p = 0,046$), что указывало на повышение вероятности прогрессирующего

фиброза печени (по данным эластографии). Таким образом, ассоциативная связь между НАЖБП и артериальной жесткостью может реализоваться в двух направлениях: НАЖБП может ускорить прогрессирование артериальной жесткости, а повышение жесткости аорты (например, при АГ) может привести к прогрессированию фиброза печени при НАЖБП [203].

Омельченко Е. и соавт. оценивали связь между уровнями адипонектина и ЖАС, измеряя СРПВ и индекс аугментации (ИА) у пациентов с НАЖБП [232]. Адипонектин, гормон белой жировой ткани, уменьшающий инсулинорезистентность в печени, мышцах и жировой ткани, оказывает антиатерогенный и противовоспалительный эффект. В их исследовании адипонектин положительно коррелировал с ИА ($r = 0,467$; $p < 0,0001$) и со СРПВ ($r = 0,348$; $p = 0,011$), несмотря на умеренный силы коэффициент корреляции. Выполнив множественный линейный регрессионный анализ, они показали, что уровень адипонектина является значимым предиктором аномальной СРПВ (вне зависимости от возраста и пола больных), что свидетельствует об активной роли адипонектина в патофизиологии сосудистых заболеваний у больных НАЖБП [139, 232].

Chou С.У. et al. [133] исследовали 4860 пациентов, которые были разделены на три группы: с нормальной толерантностью к глюкозе, с преддиабетом и с недавно диагностированным диабетом. И они, как и другие исследователи, выявили достоверную независимую связь между НАЖБП и повышенной ЖАС.

И в то же время, возможные патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и повышение артериальной жесткости, остаются в значительной степени неизвестными. На них, возможно, оказывают влияние изменения метаболизма на фоне хронического воспаления и дисбаланса адипокинов [147,176].

Сочетанное развитие АГ и НАЖБП, как двух взаимоотношающихся заболеваний, не может не сказаться на эластичности сосудистой стенки. Влияние инсулинорезистентности, хронического низкоинтенсивного системного воспаления, изменений структурно-функциональных показателей печени на

жесткость сосудистой стенки у больных с АГ и НАЖБП остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

1.4. Особенности структурно-функционального состояния сердца и печени, гепатокардиальных отношений у больных с АГ и НАЖБП

НАЖБП становится все более распространенной патологией, растущей параллельно распространению ожирения и других компонентов метаболического синдрома [7, 42, 49, 61, 66, 77, 80, 117, 125, 144, 192, 235, 247, 275]. По оценкам многих исследователей, НАЖБП является наиболее частым заболеванием печени в России и за рубежом, затрагивая 20-37% населения [26,30,33,35,52,64]. Встречается НАЖБП во всех возрастных группах, как среди детей, так и среди пожилых людей [145, 239, 241, 247, 284, 285]. Около 25% взрослого населения США и треть граждан Японии имеют эту патологию [285]. В Китае заболеваемость НАЖБП увеличивается со скоростью 0,6% в год и, как ожидается, достигнет 20% уровня к 2030 году [287]. Это негативно влияет на эпидемиологические показатели АГ, так как многими исследователями НАЖБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [168,171,173,186,224,227,231, 236,237,264,276,278,279]. При этом в 25-32% наблюдений у пациентов с АГ диагностируют НАЖБП [58, 65, 75, 90, 92, 166, 194, 206, 214].

1.4.1 Структурно-функциональное состояние сердца у больных с АГ и у больных с НАЖБП

В настоящее время становится все более очевидным тот факт, что НАЖБП является причиной нарушения метаболизма миокарда [116]. Использование магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) позволило выявить у пациентов с НАЖБП без СД нарушение энергетического метаболизма миокарда (т. е. более низкое соотношение фосфокреатин/аденозинтрифосфат) и избыточное накопление жира в эпикарде по сравнению с соответствующими контрольными испытуемыми

без НАЖБП. Интересно, что эти метаболические изменения миокарда были обнаружены на фоне нормальных морфологических и функциональных (систолических и диастолических) особенностей ЛЖ) [86, 157, 220]. Gerhard G.S. et al. [157] и Fotbolcu H. et al. [152] установили, что пациенты с более высоким содержанием внутрипеченочного жира на МРС имели повышенную миокардиальную инсулинорезистентность и сниженную перфузию миокарда по сравнению с теми, кто имел более низкое внутрипеченочное содержание жира. Кроме того, миокардиальная инсулинорезистентность была более выражена среди тех, кто имел более высокое внутрипеченочное содержание жира даже после ее корректировки. Cassidy S. et al. [128] установил, что лица с более высоким содержанием внутрипеченочного жира имели значительно более высокое содержание жира в миокарде (т. е. сердечный стеатоз). Интересно, что в исследовании кардиальный стеатоз был сильным предиктором диастолической дисфункции ЛЖ [128].

У пациентов с АГ и НАЖБП происходит поражение органов-мишеней (в первую очередь – сердца, сосудов и почек), в основе которого лежат нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов. Изменение структуры сердца у больных с НАЖБП проявляется в виде структурного, электрического и ишемического ремоделирования. Ишемическое ремоделирование миокарда развивается как следствие атеросклероза коронарных артерий, стеатоза, фиброза и гибели кардиомиоцитов (рисунок 1.1).

Существует множество данных, связывающих НАЖБП с нарушениями структуры и функции сердца, как у подростков, так и у взрослых [86, 103, 105, 108, 170]. Например, в исследовании, в котором изучалось состояние сердца у взрослых с диагностированной НАЖБП, Fargion S. et al. [147] сообщал о значительных изменениях у пациентов в структуре сердца и развитии более ранней диастолической дисфункции ЛЖ, по сравнению с больными с аналогичными демографическими показателями. Доказано, что существует сильная корреляционная связь между ультрасонографическими признаками тяжести НАЖБП и диастолической дисфункцией, независимо от наличия АГ, нарушения

толерантности к глюкозе и других факторов риска ССЗ [147]. Кроме того, в общей когорте из 1886 корейских взрослых, Kim N.H. et al. показал, что наличие НАЖБП по данным ультразвуковой диагностики ассоциирована с диастолической дисфункцией ЛЖ, независимо от других факторов риска ССЗ [194].

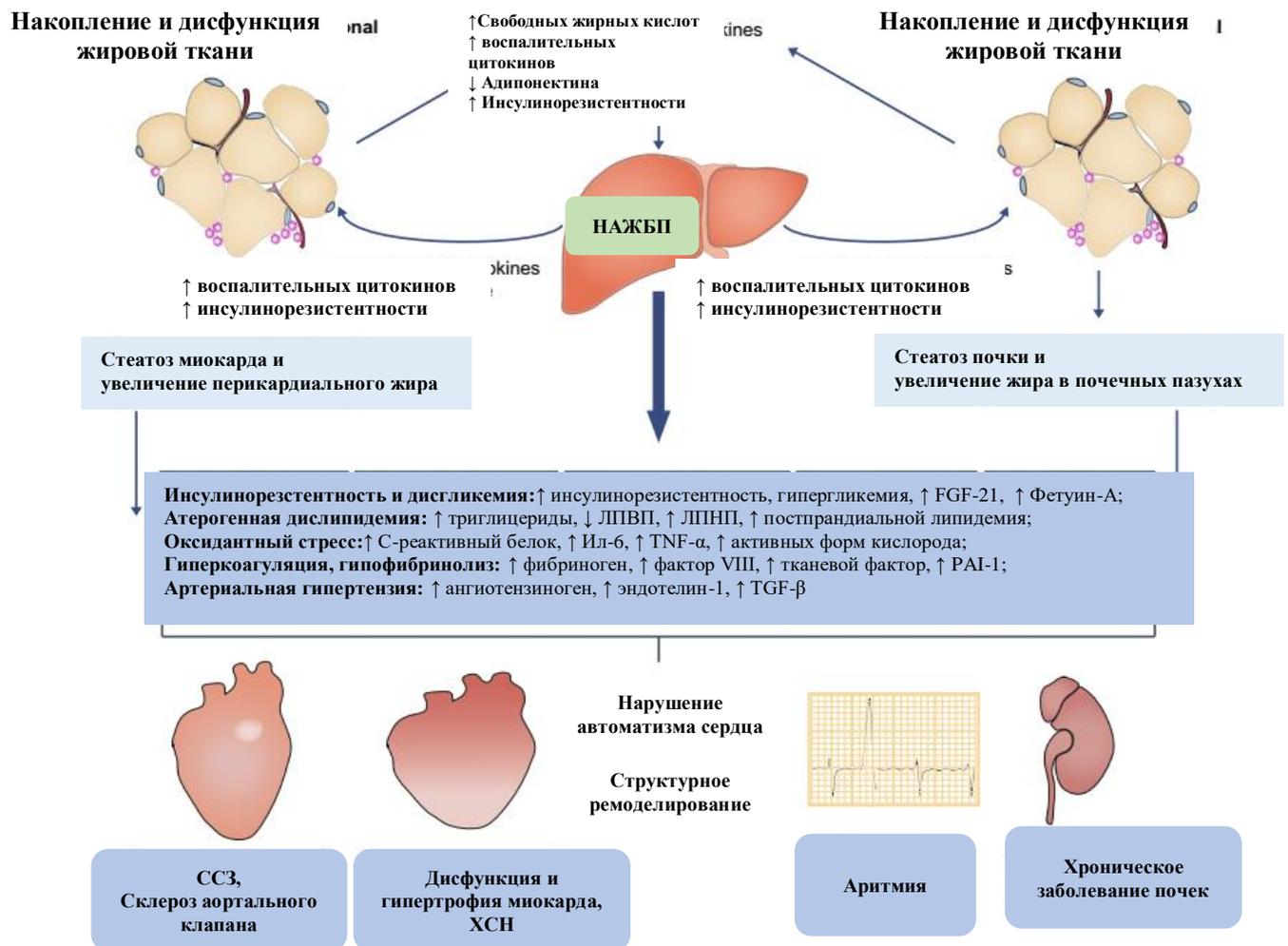


Рисунок 1.1 - Вклад НАЖБП в повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), структурных и аритмических кардиальных осложнений (по Byrne C.D., Targher G., 2015 [126]).

В ряде исследований у пациентов при НАЖБП выявлены объективные признаки концентрического ремоделирования с развитием субклинических форм диастолической и субэндокардиальной дисфункции. Были выявлены значимые взаимосвязи между уровнем гликемии и показателями сердечной функции. Это позволяет предположить, что гипергликемия сама по себе является важным фактором, способствующим этим субклиническим изменениям сердца.

Полученные результаты свидетельствуют о концентрическом ремоделировании сердца у больных с НАЖБП, независимо от изменений массы стенки левого желудочка [128]. Также Mantovani A. et al. [218] показали, что распространенность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) была заметно выше среди больных СД и НАЖБП, чем среди пациентов без признаков стеатоза печени (82% против 18%; $p=0,01$), и НАЖБП связана с ГЛЖ независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска. VanWagner LB et al. [267] проанализировали данные популяционного исследования CARDIA, которое включало в себя эхокардиографическую оценку состояния сердца в течении 5 лет у больных с НАЖБП и пришли к выводу, что НАЖБП проспективно связана с ГЛЖ и аномальной геометрией ЛЖ.

Как при НАЖБП, так и при сочетании АГ и НАЖБП за пятилетний период определялось нарастание симптомов диастолической дисфункции, которая являлась независимым предиктором смертности и сопровождалась выраженными структурными изменениями сердца. Утолщение стенок миокарда (в систолу и диастолу) позволяло левому желудочку генерировать повышенную силу и давление, тем самым сохраняя систолическую функцию.

Уровень глюкозы крови натощак был предиктором изменений сердечной функции. До настоящего времени важным до конца нерешенным вопросом является роль жировой ткани печени и других метаболических параметров (ИМТ, систолическое артериальное давление, общий холестерин, триглицериды) в развитии кардиальных осложнений. Для полного изучения этого вопроса требуются более масштабные исследования [128].

Кроме всего вышесказанного, НАЖБП повышает риск нарушений сердечного ритма и склероза аортального клапана. Было доказано, что даже небольшое повышение уровня сывороточной ГГТП является независимым фактором повышения риска развития фибрилляции предсердий (ФП) [186, 237]. Еще в одном исследовании было обнаружено, наличие НАЖБП (по УЗИ-диагностике) увеличивало риск ФП у госпитализированных пациентов с СД 2 типа [160]. В этом проспективном исследовании доказано, что пациенты с НАЖБП были

более склонны к развитию ФП в течение 10 лет наблюдения, по сравнению с больными без НАЖБП, и что диагностированная ультразвуком НАЖБП ассоциировалась с пятикратным повышением риска развития ФП [160].

Также отмечено, что наличие НАЖБП является независимым фактором удлинения интервала QT, что является мощным предиктором желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [171]. Это может отчасти объяснить повышенную смертность от ССЗ, связанную с НАЖБП. Кроме того, в небольшом исследовании доказана тесная корреляционная связь между НАЖБП и сердечной вегетативной дисфункцией в виде как ортостатической гипотензии, вазовагальных обмороков и ночной гипотензии [68, 111, 160, 186].

Наконец, у пациентов с НАЖБП (с СД или без него) достоверно чаще диагностировался прогрессирующий склероз аортального клапана, который является независимым фактором риска развития ССЗ и смертности от них [203, 271].

У больных с АГ и НАЖБП нарушения углеводного обмена играют большую роль в структурно-функциональных изменениях сердечно-сосудистой системы. Выраженная инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП связана с низкой чувствительностью к адипонектину и увеличением концентрации циркулирующих свободных жирных кислот [34, 154, 181, 232]. Кроме того, при НАЖБП наблюдается прогрессирование ИБС из-за развития коронарного атеросклероза [1, 9, 26, 69, 89].

Таким образом, исходя из вышеизложенных опубликованных исследований, можно предположить, что у пациентов с НАЖБП имеются ранние изменения в метаболизме миокарда (например, нарушение высокоэнергетического фосфатного обмена, инсулинорезистентность). Это приводит к кардиофункциональным и структурным последствиям (например, дисфункция и ГЛЖ), которые потенциально связаны с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в этой группе пациентов [138, 142, 242, 277].

Отличительной особенностью больных с НАЖБП является то, что ранние изменения в структуре сердца проявляются уже на той стадии заболевания, когда

еще нет явных признаков сердечной недостаточности и изменений в энергетическом метаболизме сердца.

Несмотря на значительное количество проведенных исследований, в настоящее время остаются недостаточно изученными особенности структурно-функционального состояния сердца, выраженность гипертрофии миокарда, как фактора риска ССО и сердечно-сосудистой смерти у больных с АГ и НАЖБП, как взаимно отягощающих патофизиологических состояний.

1.4.2. Структурно-функциональное состояние печени у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

НАЖБП сопровождается множественным поражением органов-мишеней (сосуды, сердце, почки и т.д.) дисметаболического, а затем и гипоксического характера [25, 41, 53, 59, 63, 73, 99, 126, 148, 240].

В течении НАЖБП выделяют стадии прогрессирующего поражения печеночной ткани: неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), развитие фиброза с последующим прогрессированием и возможным исходом в цирроз печени [273].

Хотя основные факторы риска развития НАЖБП достаточно хорошо изучены (возраст более 50 лет, ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа, и т.д.) [59, 63, 73, 99, 126, 148, 174], патологические механизмы, с помощью которых каждый из этих факторов риска вызывают прогрессирование НАЖБП, до конца не ясны.

Подробно изучено влияние накопления висцерального жира, воспаления жировой ткани, СД 2 типа, диеты и дисбиоза кишечника на прогрессирование НАЖБП.

Увеличение висцерального жира, которое часто происходит при воспалительных заболеваниях и СД 2 типа, вызывает резистентность к действию инсулина и некротическое воспаление печени (за счет активации клеток Купфера) с активацией печеночных звездчатых клеток и повышенной продукции

коллагенового матрикса, что приводит к прогрессированию патологического процесса. Прогрессирование НАЖБП в течение какого-то периода времени вызывает развитие фиброза и цирроза печени а, в некоторых случаях, и гепатоцеллюлярной карциномы.

Плохое питание (особенно с высоким содержанием жиров и глюкозы/сахарозы/фруктозы), наряду с генетическими факторами (например, PNPLA3 полиморфизмом), могут также сыграть негативную роль в прогрессировании НАЖБП, повышая уровень стеатоза и риск фиброза печени. Изменения в питании могут вызвать дисбактериоз кишечной микрофлоры, который сопровождается гепатотоксичным действием вторичных желчных кислот. Дисбактериоз может изменять продукцию короткоцепочечных жирных кислот (в результате брожения углеводов), а также увеличивать уровень липополисахаридов в системе воротной вены (*vena portae*), вызванного повышенной проницаемостью энтерогематического барьера. Такие эффекты создают условия для повышения выработки провоспалительных цитокинов, которые повреждают гепатоциты, что приводит к прогрессированию НАЖБП.

Стеатоз печени, который диагностируется у большинства пациентов, является отправной точкой НАЖБП (рисунок 1.2) [240]. Стеатоз печени обычно рассматривается как доброкачественное состояние, но у значительного процента этих пациентов будет развиваться фиброз печени через стадию НАСГ [130, 233], что определяется наличием гистологических аномалий, таких как увеличение объема гепатоцитов и дольковое некротическое воспаление, которые могут прогрессировать до необратимого повреждения [138, 160, 176, 274]. Примечательно, что прогрессирование от НАСГ до фиброза связано с некоторыми предрасполагающими факторами, такими как артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД).



Рисунок 1.2 - Схематическое представление прогрессирования от неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (по Borrelli A., Bonelli P., Tuccillo F.M. et al., 2018 [122]).

Ряд исследований показали, что наличие АГ повышает шансы развития стеатоза печени независимо от других компонентом метаболического синдрома [206]. Так Ma J et al. [212] проводили обследование 1051 пациента в течении 6 лет и пришли к выводу, что наличие АГ значительно увеличивает вероятность развития НАЖБП.

Повышенное АД и НАЖБП имеют общие патофизиологические механизмы, такие как активация РААС, инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление, что вызывает эндотелиальную дисфункцию [132]. Инсулинорезистентность являясь наиболее изученным патогенетическим фактором НАЖБП и АГ [123], индуцирует перекисное окисление липидов и активируют секрецию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6 [263]. Эти факторы могут снизить эластичность и

ширину просвета сосудистой стенки, увеличить АД и вызвать в печени эндотелиальную дисфункцию, способствующую прогрессированию простого стеатоза к стеатогепатиту и фиброзу печени.

Патофизиология НАЖБП является сложной и многофакторной, включающей различные факторы риска, как генетические (в частности, полиморфизм гена PNPLA3), так и факторы окружающей среды (высококалорийное питание, низкая физическая активность), которые, вероятно, действуют по-разному в различные фазы заболевания, приводя как к печеночно-специфическим, так и внепеченочным проявлениям.

В настоящее время до конца не известно, каким образом совместное возникновение АГ и НАЖБП может сказаться на структурно-функциональном состоянии печени. Требуется дальнейшее уточнение факторов, способствующих ухудшению состояния печени у коморбидных больных.

1.4.3. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

Доказано, что пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск развития ССЗ, чем пациенты без этой патологии (16,0% vs 12,7% – у мужчин и 6,7% vs 4,6% – у женщин [90, 227]). Мета-анализ 34 исследований (164 494 участника), опубликованных в период с 1965 по 2015 гг., показал повышенный риск развития ССЗ у пациентов с НАЖБП, но смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в группах сравнения была сопоставима. Результаты этого исследования доказали, что НАЖБП была независимым фактором риска развития ССО [279].

Многие исследователи выявили связь между НАЖБП и риском развития ИБС [26, 53, 79]. НАЖБП наблюдается у 51% пациентов с субклиническим коронарным стенозом и у 100% пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Perera N. et al. обратили внимание, что у 46,7% пациентов с острым коронарным синдромом была диагностирована НАЖБП [236]. У больных с НАЖБП значительно чаще, чем у здоровых людей, верифицируются поражение

коронарных артерий кальцифицированными и некальцифицированными бляшками, независимо от наличия или отсутствия клиники метаболического синдрома. Вместе с тем, НАЖБП тесно связана с повышенной частотой развития предсердных и желудочковых тахиаритмий на фоне диастолической дисфункции левого желудочка, что повышает риск развития тромбоэмболических осложнений [186]. У пациентов с НАЖБП обнаружено увеличение толщины интима-медиа сонной артерии, что является маркером эндотелиальной дисфункции и субклинического атеросклероза. НАЖБП связана с высоким показателем обызвествления коронарных артерий, независимо от наличия традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и метаболического синдрома [116, 177, 236]. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению перфузии органов, что повышает риск развития острого коронарного синдрома и ишемического инсульта. В нескольких исследованиях сообщается о сильной связи между НАЖБП и снижением эластических свойств магистральных артерий. В исследовании GOOSE Salvi et al [251] показали, что НАЖБП может играть независимую роль в определении жесткости артерий. Huang Y et al [167] в исследовании, включавшем 8632 китайских мужчины в возрасте ≥ 40 лет, показали, что скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте увеличивается при НАЖБП независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Işilak et al и Fotbolcu et al сообщили, что эластические свойства аорты были аномально изменены у пациентов с НАЖБП, что, вероятно, связано или связано с резистентностью к инсулину [172, 151].

Механизмы, лежащие в основе возможной независимой ассоциации между НАЖБП и сердечно-метаболическими нарушениями, до сих пор полностью не выяснены. В последнее десятилетие связь между этими двумя состояниями стала горячей темой дискуссий в фундаментальных и клинических исследованиях. Недавние результаты Фрамингемского исследования сердца показали, что существует значительная ассоциация между НАЖБП и субклиническими исходами ССЗ, независимо от многих метаболических заболеваний [224].

Хроническое низкоинтенсивное системное воспаление характеризует метаболические нарушения, такие как гепатоз печени и висцеральное ожирение, которые в основном и приводят к накоплению абдоминального жира, что сопровождается повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, что способствует развитию инсулинорезистентности и других внепеченочных осложнений, связанных с НАЖБП [138, 160, 176, 274]. Было высказано предположение, что инсулинорезистентность, характерная для НАЖБП, способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) за счет ухудшения почечной гемодинамики, увеличения задержки натрия и активации симпатической нервной системы [3, 32, 45, 257].

Воспалительный процесс в печени и увеличение транскрипции различных провоспалительных генов усиливают системное хроническое воспаление, что приводит к внепеченочному повреждению различных органов на клеточном уровне [211,255].

Еще одной особенностью НАЖБП является атерогенная дислипидемия, которая включает в себя патологическую триаду: повышенный уровень триглицеридов и мелкодисперсного холестерина липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Это представляет собой потенциальный фактор риска развития эндотелиальной дисфункции и повреждения сосудов [242]. Некоторые исследования доказали, что НАЖБП может влиять на эндотелиальную функцию независимо от других факторов риска, что позволяет предположить, что риск ССЗ у пациентов с НАЖБП не может быть полностью объяснен классическими факторами риска [233, 242].

НАЖБП часто сопровождается повышенным высвобождением прокоагулянтных, прооксидантных и профиброгенных факторов, опосредующих дополнительную органную дисфункцию [161, 163, 176]. Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины и различные протромботические факторы ассоциированы с повышенными аритмогенными

осложнениями, возможно, за счет структурного и электрического ремоделирования сердца.

НАЖБП ассоциируется с увеличением содержания компонентов ренин-ангиотензиновой системы, таких как ангиотензин II, которые могут способствовать повреждению сосудов через усиление окислительного стресса и последующее блокирование инсулин-сигнальных путей и ускорение атеросклероза [127]. Кроме того, нарушение инсулиновой сигнализации в эндотелии приводит к вазоконстрикции, что способствует развитию артериальной гипертензии [110]. Ангиотензин II также ускоряет прогрессирование НАЖБП до НАСГ, а затем до фиброза, стимулируя фибробласты и индуцируя высвобождение провоспалительных цитокинов [127, 158, 209, 213].

Другим звеном атерогенности при НАЖБП может быть снижение уровня адипонектина [154, 181, 232]. Адипонектин - это специфичный для адипоцитов белок, который присутствует в плазме. С момента своего открытия многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что адипонектин обладает антиатерогенными, антидиабетическими и противовоспалительными свойствами. В некоторых исследованиях было продемонстрировано наличие более низких уровней адипонектина у пациентов с НАСГ, диагностированным биопсией печени. Показано, что уровень снижения адипонектина коррелировал с некрозо-воспалительными изменениями печени. Последние данные подтверждают роль адипонектина в опосредовании сердечно-метаболических осложнений у пациентов с НАЖБП. Адипонектин является адипоцитарным противовоспалительным и антиатерогенным медиатором. У пациентов с НАЖБП было показано снижение концентрации циркулирующего адипонектина независимо от других метаболических факторов [149, 154].

Некоторые исследователи сообщили о наличии ремоделирования ЛЖ и раннего развития диастолической дисфункции у больных НАЖБП [185]. Kim et al [194] установили, что НАЖБП ассоциировалась с диастолической дисфункцией ЛЖ независимо от традиционных факторов риска. Липотоксичность, связанную с сердечным стеатозом, липоапоптозом и изменениями в метаболизме жирных

кислот, удлинение кардиоинтервалов, повышение уровня некоторых нейрогормонов (особенно ангиотензина II), фиброз миокарда и хроническая перегрузка с дилатацией и гипертрофией ЛЖ, а также повышение потребности в кислороде могли способствовать дисфункции ЛЖ при НАЖБП.

В некоторых исследованиях показано, что у больных НАЖБП выявлено удлинение интервала QT [171]. Кроме того, Hung C.S. et al. [168] доказали, что тяжесть НАЖБП была связана со степенью удлинения интервала QT у пациентов с СД или без него. Их результаты позволяют предположить, что связанное с НАЖБП удлинение интервала QT может приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам. Недавно в большом исследовании было выявлено, что НАЖБП сильно ассоциирована с повышенной частотой развития фибрилляции предсердий (ФП) даже после коррекции факторов риска развития этого осложнения [186]. Предполагают, что ведущую роль в развитии ФП у пациентов с НАЖБП играют системное воспаление и вегетативная дисфункция [186].

ИР может представлять собой связующее звено между НАЖБП и дисфункцией ЛЖ. Повышенный уровень инсулина у пациентов с ИР стимулирует рост миоцитов и интерстициальный фиброз. Инсулин также вызывает задержку натрия и активизирует симпатическую нервную систему, что может повлиять на сердечную деятельность. Кроме того, изменения в метаболизме миокарда, включая прогрессирующее увеличение метаболизма жирных кислот, могут ухудшать сократительную способность ЛЖ [68, 81, 164, 219, 228, 244]. Наконец, хроническая задержка натрия повышает уровень артериального давления, что, в свою очередь, приводит к повреждению ткани миокарда, фиброзу миокарда и нарушению функции ЛЖ в ответ на перегрузку давлением [29, 56, 76, 94, 155, 180].

У пациентов с НАЖБП и АГ, по сравнению с больными НАЖБП без АГ, риск развития портальной гипертензии в течении 4 лет увеличивается в два-шесть раз. В свою очередь, портальная гипертензия ассоциируется с повышенным риском смертности и развитием других витальных осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и ХСН. В недавно проведенном исследовании доказана

независимая связь между НАЖБП и портальной гипертензией у пациентов с АГ [105].

На сегодняшний день все больше доказательств того, что НАЖБП является независимым фактором риска развития ССЗ, включая АГ. Дислипидемия, ИР, повышенная продукция провоспалительных цитокинов, низкий уровень адипонектина, повышение преднагрузки и гипергликемия являются основными факторами, которые приводят к утяжелению НАЖБП, еще более усугубляют течение АГ, ускоряют прогрессирование атеросклероза и развитие других ССЗ [154, 181, 232]. Ключевые вопросы заключаются в том, играет ли НАЖБП непосредственную роль в патогенезе ССЗ, и насколько воспалительный компонент (при НАСГ) увеличивает этот риск. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования для выявления доказательств того, что НАЖБП является независимым фактором риска развития ССЗ, помимо известных метаболических факторов риска [152].

1.5. Особенности антигипертензивной терапии больных с артериальной гипертензией и НАЖБП

Сочетание АГ и НАЖБП у пациентов является взаимоотношающим фактором в плане развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшения качества жизни, что требует комплексного подхода к их терапии.

Около 90% пациентов с НАЖБП имеют хотя бы один признак МС, в то время как полный симптомокомплекс МС диагностируется у 33% пациентов, что является значимым фактором риска прогрессирования НАЖБП в НАСГ [192]. Кроме того, наличие неблагоприятного коморбидного фона (например, гипотиреоз, гипогонадизм, обструктивное апноэ сна, синдром поликистозных яичников и целиакия) может способствовать прогрессу от НАЖБП в НАСГ [85, 111, 191, 192, 202].

Немедикаментозное лечение остается основным направлением лечения НАЖБП. Поэтому всем пациентам рекомендуется гиполипидемическое питание со снижением калоража на 500-1000 ккал, медленное, постепенное снижение веса.

У пациентов с АГ и НАЖБП необходимо включение в базовую терапию иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), как средств, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Механизм действия иАПФ заключается в подавлении основного пути синтеза ангиотензина II. Метаболические нарушения, характерные для больных с АГ в сочетании с НАЖБП, сопровождаются увеличением объема жировой ткани и требуют учета липофильности иАПФ - способности влиять на активность АПФ, не только циркулирующее, но и в тканях. К высоко липофильным препаратам относятся активные метаболиты фозиноприла, квинаприла, трандолаприла, рамиприла и периндоприла; умеренно липофильным – метаболиты эналаприла, моэксиприла и каптоприла; лизиноприл относится к гидрофильным соединениям [62]. В настоящее время существуют две точки зрения на выбор оптимального иАПФ в зависимости от липо- и гидрофильности у пациентов с АГ и заболеваниями печени. Сторонники одной точки зрения, отдают предпочтение гидрофильному лизиноприлу, который также является активным препаратом и не проходит метаболитизм в печени, а значит является предпочтительным при сопутствующих заболеваниях печени, в том числе НАЖБП. Эффективность лизиноприла изучена в клинических исследованиях с участием пациентов с АГ, с хронической сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда [47].

Сторонники другой точки зрения, говорят о том, что жировую ткань можно рассматривать как эндокринноактивную ткань, в которой секреция адипокинов тесно связана с активностью РАСС. Поэтому именно действие иАПФ на уровне самого адипоцита способно положительно влиять на продукцию адипокинов и течение МС. Среди иАПФ с высокой липофильностью наиболее изученными при лечении артериальной гипертензии являются рамиприл и периндоприл [62]. Рамиприл также продемонстрировал высокую эффективность, ангио- и

нефропротивные свойства у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [38, 156, 143].

В перекрестном исследовании 2017 оценивалось влияние ингибиторов РААС на 290 пациенты с АГ и НАЖБП, подтвержденной биопсией. Было доказано, что у пациентов, лечение которых проводилось иАПФ или БРА, диагностирован менее выраженный фиброз печени по сравнению с группой контроля [55, 85, 118, 127, 158, 209, 213]. РААС является основным регулятором морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, и блокада ее активности благотворно влияет на течение АГ, вне зависимости от коморбидного фона [158, 209]. Доказано, что применение иАПФ не только стабилизирует артериальное давление, но и приводит к уменьшению задержки натрия и воды в организме и сосудистой стенке, снижению гипертрофии миокарда и гиперплазии гладкомышечного слоя в сосудах, образованию в сосудистой стенке оксида азота и накоплению брадикинина (мощного вазодилататора), замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий (наблюдается уменьшение толщины слоя интима-медиа (ТИМ) сонных артерий) и т.д. [10, 31, 38, 106, 107, 140]. Goh, G. B. et al. (2014) продемонстрировал, что пациенты с АГ и НАЖБП, получившие иАПФ или БРА имели менее выраженный фиброз печени, что свидетельствует о положительном эффекте блокаторов данных групп препаратов при НАЖБП [16, 158].

В ряде исследований доказано, что применение иАПФ или БРА в базовой терапии больных с АГ и НАЖБП снижает пятилетнюю смертность и риск развития ССО (ОИМ, инсульт, ХСН). У пациентов, получавших терапию иАПФ, достоверно снизились показатели смертности от всех причин (ОШ=0,87; 95%ДИ (0,80-0,94): $p=0,0008$) и от ССО (ОШ=0,81; 95%ДИ (0,68-0,98): $p=0,03$) по сравнению с контрольной группой [209].

Но применение иАПФ приводит не только к снижению показателей смертности, но и оказывает профилактический эффект в отношении наиболее распространенных ССО (ОИМ, инсульта, ХСН). Некоторые авторы в своих публикациях описали значительное сокращение частоты возникновения ОИМ

(ОШ=0,77; 95%ДИ (0,66-0,90): $p=0,0009$), ХСН (ОШ=0,65, 95%ДИ (0,47-0,90: $p=0,01$) и инсульта (ОШ=0,88; 95%ДИ (0,78-0,99): $p=0,04$) [103].

Блокада РААС является одним из методов лечения первой линии у больных АГ и НАЖБП. Как показано в одном исследовании, лечение пациентов иАПФ значительно снизило летальность от всех причин примерно на 13% и от ССО примерно на 19% случаев. Применение иАПФ значительно снизило частоту возникновения ОИМ на 23%, ХСН на 35%, а инсульта на 12% случаев [40, 103].

Таким образом, из-за высокого риска развития неблагоприятных последствий у пациентов с АГ и НАЖБП, применение иАПФ или БРА является обязательным условием для эффективной коррекции гипертензии и профилактики потенциально фатальных ССО.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в настоящее время считают препаратами выбора для длительной комбинированной терапии АГ. Механизм действия - в ингибировании обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона, увеличении выделения с мочой ионов натрия, хлора, кальция и магния. Также, при их применении происходит снижение чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II и угнетается ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и, таким образом, уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов [74]. Использование фиксированных комбинаций с диуретиком в настоящее время широко распространено. Так исследование Драпкиной О.М. и Корнеевой О.Н. (2013), в котором проводилась сравнительная оценка эффективности лизиноприла в качестве монотерапии и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом или амлодипином, с одной стороны, и периндоприла и его фиксированной комбинацией с индапамидом или амлодипином – с другой, у пациентов с МС и НАЖБП, показало, что комбинация лизиноприла/гидрохлортиазидом и лизиноприла/амлодипином при лечении больных с МС и НАЖБП в сочетании с АГ приводит к более выраженному антигипертензивному эффекту по сравнению с таковым при терапии препаратами на основе периндоприла, уменьшению гипертрофии левого желудочка и размеров предсердий, улучшению показателей

диастолической функции левого желудочка и инсулинового обмена, что сказывалось на течении НАЖБП [64, 24].

МИНОТАВР - российское многоцентровое исследование, с участием 619 пациентов с МС и АГ, индапамид ретард проявил себя как препарат, эффективно снижающий АД. Также он оказывал положительное влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена, обладал доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием [39, 96]. Таким образом, учитывая полученные данные среди пациентов с МС, можно предположить, что у больных с НАЖБП и АГ также будут отмечены положительные эффекты применения индапамида в составе комплексной терапии.

В фармакотерапию больных данной категории также возможно включение статинов. У пациентов с НАЖБП применение статинов приводит к уменьшению накопления жира в печени и снижению фиброза [225, 278]. В течение многих лет известно, что статины уменьшают риск развития ИБС, особенно у пациентов с повышенными печеночными ферментами, что характерно для больных с НАЖБП. Применение статинов приводит не только к уменьшению накопления жира в атероматозных бляшках, но и к снижению субклинического воспаления и уровня прокоагулянтов. При этом гепатотоксичность статинов у пациентов с повышенными печеночными пробами минимальна.

Терапия АГ и НАЖБП должна иметь комплексный подход в направлении на коррекцию гипертензии, инсулинорезистентности и дислипидемии, профилактику сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений. В комплекс фармакотерапии необходимо включение иАПФ или БРА, статинов и диуретиков. Нефармакологическая терапия должна включать в себя изменения образа жизни, диетические рекомендации (отсутствие переизбытка, включение в рацион зерновых, овощей и продуктов, богатых белком), а также регулярную физическую активность.

Но необходимо продолжить поиск методов и схем лечения и профилактики ССЗ и их осложнений, нарушений метаболизма у пациентов данной категории.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Организация клинического исследования

На кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России проведено сравнительное поперечное контролируемое рандомизированное исследование. Было включено 120 пациентов (неорганизованная популяция, сплошная выборка), 45-65 лет (средний возраст $56,2 \pm 8,8$ лет, из них мужчин 30 (25,0%)) с АГ и НАЖБП (60 больных - основная группа) и с АГ без НАЖБП (60 больных - контрольная группа). Все больные проходили стационарное или амбулаторное лечение в ГУЗ КБ №3 г. Волгограда и в ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 001/5), у всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в нем.

Проведение данного исследования разделено на четыре этапа.

На первом этапе были определены критерии включения и исключения.

Критериями включения считали:

1. Наличие у пациента АГ 1-2 степени, I-II стадии (с НАЖБП или без нее);
2. Возраст больных обоего пола 45-65 лет;
3. Получение пациентом длительной (не менее 24 недель)

антигипертензивной терапии.

К критериям исключения отнесли:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Патологические состояния, относящиеся к состоянию ССС:
 - Вторичные АГ;
 - Злокачественная гипертония;
 - Острая коронарная и цереброваскулярная патология.
 - Инфаркт миокарда

- Фибрилляция предсердий
- 3. Патологические состояния, относящиеся к состоянию печени:
 - Острый и хронический гепатит вирусной, аутоиммунной этиологии;
 - Первичный и вторичный билиарный цирроз печени;
 - Токсические поражения печени (в том числе, алкогольной этиологии);
 - Онкологические заболевания печени;
 - Болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова);
 - Наследственные пигментные гепатозы (синдром Жильбера, синдром

Мейленграхта, синдром Криглера-Найара I и II типа, синдром Люси-Дрисколла, синдром Дабина-Джонсона, синдром Ротора, болезнь Байлера, синдром Аагенеса-Саммерскилла).

- 4. Патологические состояния, относящиеся к коморбидному фону:

- Тяжелые неврологические и психические расстройства;
- Сахарный диабет;
- Ожирение II-III степени;
- Онкологические заболевания в анамнезе;
- Воспалительные заболевания кишечника;
- Заболевания, способные затруднить проведение исследования;
- Любое заболевание, которое может повлиять на распределение,

метаболизм или элиминацию препаратов, применяемых в исследовании.

- 5. Другое:

- Систематический или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания, эффективность терапии в рамках данного исследования;

- Непереносимость любого применяемого в данном исследовании препарата;

- Пациенты, принимающие участие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца.



Рисунок 2.1 - Дизайн исследования.

Были сформированы две группы сравнения: основная группа ((ОГ), пациенты АГ с НАЖБП ($FLI \geq 60$ у.е.), $n=60$) и контрольная группа ((КГ) больные АГ без НАЖБП, $n=60$). В исследование были включены пациенты обоего пола возрастом 45-65 лет, соответствующих критериям включения, у которых документально подтверждено наличие АГ или АГ и НАЖБП. Из исследования исключены 14 больных в соответствии с критериями исключения: девять пациентов с ожирением II-III степени, трое больных со стенокардией напряжения, один пациент с ХСН и

один больной, отказавшийся от участия в исследовании. В итоге, общая выборка больных составила 120 испытуемых.

Большинство пациентов (59,2%), включенных в исследование, находилось в возрастной группе от 56 до 65 лет. Гендерный состав групп также не отличался однородностью (женщины составляли 75,0% наблюдений), что объяснялось и характером заболеваний, и социальной активностью последних. Артериальная гипертензия I и II стадии диагностирована у 60,8% и 39,2% пациентов, АГ 1 и 2 степени – у 38,3% и 61,7% больных, соответственно. Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Клинико-демографические показатели пациентов общей выборки.

Показатель		Число больных (N=120), n (%)
Возраст:	45-55 лет	49 (40,8)
	56-65 лет	71 (59,2)
Пол:	Женщины	90 (75,0)
	Мужчины	30 (25,0)
АГ:	I стадии	73 (60,8)
	II стадии	47 (39,2)
	1 степени	46 (38,3)
	2 степени	74 (61,7)
НАЖБП:	Стеатоз печени	60 (50,0)
ИМТ:	19,0-24,9 кг/м ²	16 (13,4)
	25,0-29,9 кг/м ²	46 (38,3)
	30,0-34,9 кг/м ²	58 (48,3)
Курение табака		32 (26,7)

У 50,0% участников исследования с АГ выявлены клинические признаки НАЖБП, что стало основанием для включения их в основную группу.

Независимый фактор риска развития неблагоприятных событий при АГ (курение табака) обнаружен у 26,7% исследованных.

На первом этапе проводили клинико-демографическое, инструментальное обследование и лабораторное исследование пациентов, результаты которых вносились в базу данных.

На втором этапе из ОГ случайным образом (методом запечатанных конвертов) выбрали 30 пациентов, которые в течение 24 недель получали гипотензивную терапию (рамиприл+индапамид) и соблюдали рекомендации по нормализации образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гиполипидемическая диета). Далее повторили обследование, аналогичное первому этапу, в полном объеме и провели обработку и анализ полученных результатов, на основе которых были сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

2.2. Методы исследования

Физикальное и инструментальное обследование

1. Физикальное обследование включало сбор анамнеза заболевания и жизни, сбор жалоб и оценку общего состояния больных, измерение АД, антропометрию и ЧСС на обеих руках в положении пациента сидя.

ИМТ рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$, Нормальный ИМТ - от 18,5 до 24,9 кг/м², избыточный – от 25 до 29,9 кг/ м², ожирение I степени - ИМТ от 30 до 34,9 кг/ м², II степени – ИМТ от 35 до 39,9 кг/ м², III степени – ИМТ более 40 кг/ м² [22].

Объем талии (ОТ) измеряли в положении стоя на середине расстояния между гребнем подвздошной кости и нижним краем ребра (на 2 см выше пупка). Объем бедер (ОБ) измеряли в положении стоя на уровне больших вертелов тазобедренных костей, и затем производили расчет соотношения ОТ/ОБ. Признаком абдоминального ожирения считали: ОТ/ОБ>0,9 для мужчин и ОТ/ОБ>0,85 для женщин, а также ОТ ≥ 102 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин [20, 22].

2. Анализ состава тела осуществлялся методом биоимпедансометрии с оценкой процентного содержания висцерального и подкожного жира на мониторе состава тела Omron Kadara Scan Body Composition с весами Omron BF508 (HBF-508-E) (Japan). О висцеральном ожирении судили по величине висцерального жира $\geq 9\%$ [22].

3. Электрокардиограммы (ЭКГ) регистрировалась в 12 отведениях с расчетом скорректированного QT по формуле Базетта (норма 340-450 для мужчин и 340-460 для женщин).

4. Структурно-функциональное состояние миокарда и определение толщины эпикардального жировой ткани (тЭЖТ) всем пациентам проводилось при помощи эхокардиографического исследования (ЭхоКГ).

ЭхоКГ проводили на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия) с доплеровским датчиком. Рассчитывали линейные размеры полостей сердца (передне - задний размер левого предсердия, конечно-систолический и конечно - диастолический размеры левого желудочка – КСР и КДР ЛЖ) и объемные показатели ЛЖ: конечно - диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ).

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле ASE [246]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 * 1,04 * [(\text{МЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6.$$

МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖд — толщина задней (нижне-латеральной) стенки ЛЖ в конце диастолы.

Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС} = \text{ТЗСЛЖд} * 2 / \text{КДР}$$

ИММЛЖ (г/м²) рассчитывали, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Stела). О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 115 г/м² и более у мужчин, 95 г/м² и более у женщин [277, 94].

Удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) рассчитывали, как: $УПСС = АД_{ср} / СИ$

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) рассчитывали, как: $ОПСС = АД_{ср} * 79,98 / СВ$

Определяли тип ремоделирования сердца по сочетанию ИММЛЖ и ОТС ЛЖ. Сочетание нормального ИММЛЖ и ОТС ЛЖ менее 0,43 говорило о нормальной геометрии ЛЖ, при нормальном ИММЛЖ при индексе ОТС, превышающем 0,43 регистрируется концентрическое ремоделирование (КР), повышенные значения ИММЛЖ при индексе ОТС менее 0,43 - эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ, повышенные значения ИММЛЖ при индексе ОТС, превышающем 0,43 - концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ [277].

Систолическую функцию сердца оценивали по фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson (норма – более 50%).

5. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) оценивалась с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с компьютерным модулем «ВНС-Спектр» (Нейрософт, Россия) по последовательности RR интервалов в течение 20 минут с вычислением стандартных временных и спектральных характеристик в соответствии с методическими рекомендациями Р.М. Баевского и соавторов (2001) [6].

Фиксировался 5-минутный интервал на каждом этапе исследования ВСР с активной ортостатической пробой. Запись показателей ритмокардиограммы (РКГ) проводили не ранее чем через 1,5-2,0 часа после приема пациентами пищи, в тихой комнате с комфортной температурой (20-22°C). За сутки до этого были отменены все физиотерапевтические процедуры. До начала исследования больной проходил период адаптации в положении лежа на спине в течение 10 минут. РКГ снималась с четкой регистрацией временных параметров: первые 5 мин пациент лежал (фоновый период), потом его просили перейти в вертикальное положение в течение 1 мин (переходный период), а затем – постоять 5 мин (ортостатический период).

Были проанализированы следующие показатели временной области: минимальный и максимальный R-R интервал (R-R min и R-R max); SDNN – стандартное отклонение ряда нормальных интервалов (с исключением

экстасистол); RMSSD – стандартное отклонение межинтервальных различий пар интервалов R-R; pNN50 – процентная доля пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс, от общего количества последовательных пар.

Рассчитывались: ИН – индекс напряжения регулирующих систем по формуле ($ИН = A_{Mo}/2 \times Mo \times (R-R_{max} - R-R_{min})$), где Mo – мода R-R-интервалов, A_{Mo} – амплитуда моды R-R-интервалов); $ИН2/ИН1$ – для оценки вегетативной реактивности, где $ИН1$ – фоновый параметр, а $ИН2$ – после ортостатической пробы [91].

Также определялись спектральные компоненты ВСР: мощность спектра высокочастотного (High Frequency – HF), низкочастотного (Low Frequency – LF) и очень низкочастотного (Very Low Frequency – VLF) компонентов. Для определения относительной активности подкоркового симпатического нервного центра вычислялся индекс LF/HF [5].

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

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

7. Оценку структурного состояния печени проводили на ультразвуковом аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия). Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать: диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры; нечеткость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхосигнала, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек [48].

8. Эластичность стенки магистральных артерий определяли методом расчета скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на аппарате ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия).

Исследовали СРПВ в сосудах эластического типа (СРПВэ) и СРПВ в сосудах мышечного типа (СРПВм). Для определения СРПВэ производили синхронную запись каротидно-феморального сегмента, СРПВм – каротидно-радиального сегмента. Проводилось определение процента парадоксальных проб по результатам окклюзионной пробы [33].

9. Суточное измерение АД осуществляли с помощью многофункционального комплекса ВРLab («Петр Телегин», Россия). Оценивали:

- САД, ДАД, ПАД и ЧСС (за сутки, день и ночь);
- «нагрузку давлением» оценивали по проценту времени, в течение которого величины АД превышали критический уровень: за сутки – 130/80 мм рт. ст., днем – 135/85 мм рт. ст. и ночью – 120/70 мм рт. ст. [100]. Высокими считали значения индекса времени гипертензии более 25% (ИВ САД, ИВ ДАД);

- вариабельность САД и ДАД (ВСАД и ВДАД), повышенными значениями считали: ВСАД сутки > 15,2 мм рт. ст., ВДАД сутки > 12,3 мм рт. ст., ВСАД день > 15,5 мм рт. ст., ВДАД день > 13,3 мм рт. ст., ВСАД ночь > 14,8 мм рт. ст., ВДАД ночь > 11,3 мм рт. ст. [100];

- степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ), который рассчитывают, как относительное снижение САД и ДАД в ночные часы, по следующим формулам:

$$\text{СИ САД} = (\text{САД}_{\text{день}} - \text{САД}_{\text{ночь}}) / \text{САД}_{\text{день}} \times 100\%$$

$$\text{СИ ДАД} = (\text{ДАД}_{\text{день}} - \text{ДАД}_{\text{ночь}}) / \text{ДАД}_{\text{день}} \times 100\%.$$

В зависимости от величины СИ САД и ДАД выделяли следующие типы суточных кривых: «dipper» – пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы и величиной СИ в пределах 10-20%; «non-dipper» – пациенты с недостаточным ночным снижением АД и величиной СИ менее 10%; «over-dipper» – пациенты с чрезмерным падением АД ночью и величиной СИ более 20%; «night-reaker» – пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения [100].

Величину утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД и ВУП ДАД) - в мм рт. ст. - вычисляли путем вычитания минимального значения из максимального в

период с 4.00. до 10.00 утра, нормальными считали значения ВУП САД<56 мм рт. ст., ВУП ДАД<36 мм рт. ст. [100].

Скорость утреннего подъема (СУП) САД, СУП ДАД (мм рт. ст./ч) вычисляли путем деления ВУП САД и ВУП ДАД на время (выраженное в часах), в течение которого происходил утренний подъем АД. Нормальными считали значения СУП САД<10 мм рт. ст./ч, СУП ДАД<6 мм рт. ст./ч [100].

В дневные часы (7:00-23:00) измерения проводились каждые 15 минут, в ночные часы (23:00-7:00) – каждые 30 минут.

14. Суточное мониторирование параметров центрального аортального давления (ЦАД) определяли с помощью многофункционального комплекса VPLab и программного обеспечения Vasotens 24 («Петр Телегин», Россия). Оценивали следующие параметры ЦАД: САД, ДАД, ПАД среднесуточное, дневное и ночное в аорте (САД аортальное за сутки, ДАД аортальное за сутки, САД аортальное день, ДАД аортальное день, САД аортальное ночь, ДАД аортальное ночь), индекс аугментации в аорте (Alx аорта сутки, Alx аорта день, Alx аорта ночь).

Лабораторное исследование

1. На основе анализа липидного спектра рассчитывался индекс висцерального жира (VAI) и определялась степень дисфункции жировой ткани (ATD) [275]. Относительная возрастная норма ATD для пациентов, включенных в исследование, составляла 1,93 и менее.

VAI (муж.) =	$\frac{\text{ОТ, см}}{39,68+(1,88 \times \text{ИМТ, кг/м}^2)}$	x	$\frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{1,03}$	x	$\frac{1,31}{\text{ЛПВП, ммоль/л}}$
VAI (жен.) =	$\frac{\text{ОТ, см}}{36,58+(1,89 \times \text{ИМТ, кг/м}^2)}$	x	$\frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{0,81}$	x	$\frac{1,52}{\text{ЛПВП, ммоль/л}}$

Степень дисфункции висцеральной жировой ткани определяли, по рекомендациям М.С. Amato и соавторов (2011), исходя от полученных показателей VAI: легкая степень верифицировалась при VAI более 1,93 и менее 2,32, средняя степень – при VAI от 2,32 до 3,24 и тяжелая степень – при VAI от 3,25 и более [104].

2. Проводился расчет индексов стеатоза (FLI) по Bedogni G. et al. (2006) [120] и фиброза печени (NFS) (Angulo P., 2007) [106].

Расчет проводился согласно следующим формулам:

1. $FLI = (e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \times \text{ОТ} - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \times \text{ОТ} - 15,745}) \times 100$, где \log_e – натуральный логарифм.

2. $NFS = -1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{IFG/сахарный диабет (да=1, нет=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$.

Для выявления фиброза печени использовался также тест FIB-4, учитывающий возраст пациента, показатели АСТ, АЛТ и концентрацию тромбоцитов. Расчет проводился по формуле:

$$FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (} 10^9/\text{л)} \times \text{АЛТ})$$

Наличие фиброза печени подтверждался при $FIB-4 \geq 1,3$.

3. Изучение углеводного обмена. У пациентов определялось содержание глюкозы в венозной крови натощак. Уровень глюкозы крови исследовался с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск) унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом. Нормальные величины при использовании данного набора считали $< 6,1$ ммоль/л.

4. Анализ липидного метаболизма проводили посредством оценки развернутой липидограммы с содержанием общего холестерина и его фракций, триглицеридов и подсчетом индекса атерогенности. Общий холестерин (ОХ) определяли унифицированным энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реагентов для измерения концентрации общего холестерина в сыворотке и плазме, произведенных ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) выполнялось унифицированным методом с использованием реагентов ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:

$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{ХС-ЛПОНП}$ (ммоль/л), где ХС-ЛПОНП определялся по формуле: $\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ}$ (ммоль/л)/2,2.

Триглицериды (ТГ) определяли с помощью унифицированного энзиматического калориметрического метода с использованием реактивов производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург).

5. Базальный уровень инсулина оценивали с использованием набора реактивов для определения инсулина DIAMEB-ELISA, производства Diagnosis-related group (DRG) USA на плащечном автоматизированном фотометре Immunochem-2100, США. Нормальные величины - 1,0-25,0 мЕ/мл.

ИР определяли путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по следующей формуле: $\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мЕ/мл)} / 22,5$. Наличие ИР определяли при уровне индекса НОМА-IR $> 2,27$ у.е. [19, 71].

Рассчитывался также метаболический индекс (МИ) и соотношения ТГ/ХС ЛПВП. Индекс рассчитывается по формуле: $\text{МИ} = [\text{ТГ натощак (ммоль/л)} \times \text{ГЛ натощак(ммоль/л)}] / \text{ХС-ЛПВП}^2 \text{ натощак (ммоль/л)}$. На основании полученного показателя оценивается наличие ИР при значении МИ, равного или более 7,0 у.е. и соотношения $\text{ТГ} / \text{ХС ЛПВП} > 1,37$ у. е. [104].

6. Для анализа функционального состояния печени оценивали уровни АлАТ, АсАТ, билирубина, ЩФ, ГГТП с использованием реагентов АО «ДИАКОН-ДС» (Россия, г.Москва). Белково-синтетическая функция печени оценивалась с учетом измерения общего белка (АО «ДИАКОН-ДС» (Россия, г.Москва)) и альбумина (ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург)) плазмы крови.

7. Креатинин в крови определяли при помощи реактивов производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург) методом Яффе депротеинизацией.

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

9. О выраженности хронического системного воспаления судили по концентрации высокочувствительного СРБ и уровню ФНО- α в сыворотке крови. СРБ определяли с помощью плащечного автоматизированного фотометра Immunochem-2100, США (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) – референсные значения от 0 до 5,0 МЕ/л. ФНО- α в сыворотке крови оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа на плащечном автоматизированном фотометре Immunochem-2100, США (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) – референсные значения в сыворотке крови от 0 до 6 пг/мл.

Оценка качества жизни

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

Тридцать шесть пунктов опросника были сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Полученные показатели каждой шкалы оценивались от 0 до 100 баллов, где 100 баллов определяло полное здоровье.

Количественно (от 0 до 100 баллов) оценивались следующие показатели:

1. Physical Functioning (PF) – степень физической активности.
2. Role-Physical Functioning (RP) – связь ролевого функционирования с уровнем физической активности.
3. Bodily pain (BP) – ощущения боли.
4. General Health (GH) – общее состояние здоровья.
5. Vitality (VT) – жизненная активность.
6. Social Functioning (SF) – социальная активность.

7. Role-Emotional (RE) – связь ролевого функционирования с эмоциональным состоянием.

8. Mental Health (MH) - психическое здоровье.

Мы проводили оценку результатов опроса по специальной методике, оценивающей каждую из 8 шкал, а в дальнейшем суммарный балл пересчитывался по определенному ключу. На основе значений каждой из шкал подсчитывались общие показатели: физической (PH – Physical Health) и психологической (MH – Mental Health) компоненты общего здоровья.

Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA).

Для описательной и сравнительной статистики переменных, отвечающих закону нормального распределения, применяли параметры среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$). При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента, для определения уровня взаимосвязи – коэффициент корреляции Пирсона. Для прогностического моделирования использовали многофакторный регрессионный анализ. Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) тестов применяли ROC-анализ.

Для анализа переменных, отличающихся от Гаусса-распределения вероятностей, вычисляли показатели медианы (Me) и межквартильный интервал (IQR). При сравнении несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни (для количественных значений) и точный критерий Фишера (для качественных переменных), для анализа связанных групп – тест Вилкоксона. Степень взаимосвязи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r). Для обнаружения вероятности возникновения какого-то события на фоне сочетания нескольких неблагоприятных факторов применяли логистический, множественный регрессионный, линейный регрессионный и ROC анализы.

Статистически достоверное различие между сравниваемыми группами определяли при значении показателя статистической значимости различий (p) менее 0,05 или при условии, что 95% доверительный интервал (95% ДИ) не включал в себя 1,0.

ГЛАВА 3

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА, СОСТОЯНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, СМАД, ЦАД, СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА, РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

3.1. Особенности клинического статуса пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Для исключения систематических ошибок, которые могли бы повлиять на достоверность выводов, и с целью определения сопоставимости основной и контрольной групп было проведено сравнение основных клинико-демографических показателей (возраст, пол, характер коморбидного фона, длительность и тяжесть АГ и т.д.) пациентов, включенных в исследование (таблица 3.1).

В основную и контрольную группы были включены пациенты обоих полов со средним возрастом $56,8 \pm 7,6$ и $55,9 \pm 8,8$ лет, соответственно. Определено, что в основной группе было больше, чем в контрольной группе, пациентов 56-65 лет (ОШ = 1,23; 95% ДИ 0,59-2,57) и мужчин (ОШ = 1,71; 95% ДИ 0,73-4,01), с I стадией АГ (ОШ = 1,42; 95% ДИ 0,67-2,99) и с АГ, соответствующей 1 степени (ОШ = 1,33; 95% ДИ 0,63-2,80), больных с более длительным анамнезом АГ ($9,1 \pm 3,5$ против $8,7 \pm 3,2$ лет).

В группе пациентов с АГ и НАЖБП было меньше исследуемых с возрастом от 45 до 55 лет (ОШ = 0,81; 95% ДИ 0,39-1,69) и женщин (ОШ = 0,58; 95% ДИ 0,25-1,36), со II стадией АГ (ОШ = 0,70; 95% ДИ 0,33-1,48) и с АГ, соответствующей 2

степени (ОШ = 0,75; 95% ДИ 0,36-1,59), с патологической привычкой – курение табака (ОШ = 0,84; 95% ДИ 0,37-1,91). По всем этим переменным группы исследования были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 3.1 – Клинико-демографические показатели пациентов

Переменная	1-я группа (АГ и НАЖБП) (n=60)	2-я группа (АГ без НАЖБП) (n=60)	p
Возраст:			
Средний возраст, лет M±SD	56,8±7,6	55,9±8,8	0,776
45-55 лет, n (%)	23 (38,3)	26 (43,3)	0,711
56-65 лет, n (%)	37 (61,7)	34 (56,7)	
Пол:			
Женщины, n (%)	42 (70,0)	48 (80,0)	0,292
Мужчины, n (%)	18 (30,0)	12 (20,0)	
Курение, n (%)	15 (25,0)	17 (28,3)	0,837
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	32,0 (30,1;34,5)	26,8 (24,7;29,4)	<0,001*
19,0-24,9 кг/м ² , n (%)	-	16 (26,7)	<0,001*
25,0-29,9 кг/м ² , n (%)	12 (20,0)	34 (56,7)	<0,001*
30,0-34,9 кг/м ² , n (%)	48 (80,0)	10 (16,6)	<0,001*
ОТ, см	106 (103;112)	92,7 (80,8;97,5)	0,006*
ОТ >80 см (женщины) >94 см (мужчины), n (%)	60 (100,0)	55 (91,6)	0,057
ОТ/ОБ ≥ 0,9 у.е., n (%)	47 (78,3)	17 (28,3)	<0,001*
Подкожный жир, %, Me (IQR)	42,4 (33,4;47,5)	30,4 (25,0;38,6)	<0,001*
Висцеральный жир, %, Me (IQR)	12,5 (11,0;15,0)	8,0 (6,0;10,0)	<0,001*
Длительность АГ, лет, M±SD			
АГ I стадии, n (%)	39 (65,0)	34 (56,7)	0,455
АГ II стадии, n (%)	21 (35,0)	26 (43,3)	
АГ 1 степени, n (%)	25 (41,7)	21 (35,0)	0,574
АГ 2 степени, n (%)	35 (58,3)	39 (65,0)	
Офисное САД, мм рт. ст.	154,5(147,5;165,3)	151,0(145,0;161,2)	0,580
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,0(87,5;94,0)	91,0(89,0;96,0)	0,912
ЧСС, мин ⁻¹ ?	71,0(66,5;77,5)	73,0(64,0;77,5)	0,553
ПАД, мм рт. ст.	60,0(55,0;69,0)	61,0(54,0;69,0)	0,921
Терапия АГ, n (%)			
ИАПФ, n (%)	21 (35,0)	18 (30,0)	0,682
ББ, n (%)	15 (25,0)	17 (28,3)	0,831
Диуретик, n (%)	5 (8,3)	8 (13,3)	0,554

БРА, n (%)		6 (10,0)	4 (6,7)	0,741
Сопутствующая патология, n (%)				
Нарушение ритма (экстрасистолия)		6 (10,0)	5 (8,3)	0,500
ХБП		4 (6,7)	7 (11,7)	0,264
ЖКБ		7 (11,7)	4 (6,7)	0,264
Ожирение I степени		48 (80,0)	10 (16,6)	<0,001*

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$); ИМТ – индекс массы тела; ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ББ - β -блокатор; БКК – блокатор кальциевых каналов; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖКБ – желчно-каменная болезнь.

Все пациенты до исследования придерживались различных схем коррекции артериальной гипертензии, но при сравнительном анализе принимаемых групп препаратов достоверных различий выявлено не было ($p = 0,416-0,831$). У относительно небольшого числа больных 1-й и 2-й групп (от 4,0% до 7,0% случаев), помимо изучаемой патологии, выявлены хроническая болезнь почек 1-2 стадии (ОШ = 0,54; 95% ДИ 0,67-2,92), желчнокаменная болезнь (ОШ = 1,85; 95% ДИ 0,50-6,78). По этим показателям статистически значимого различия групп также не выявлено ($p > 0,05$).

В группе пациентов с АГ и НАЖБП вполне ожидаемо было достоверно больше, чем в группе больных с изолированной АГ, пациентов с 1 степенью ожирения (ОШ = 20,0; 95% ДИ 7,84-51,20), у них значимо были выше показатели подкожного и висцерального жира (42,4% против 30,4% ($p < 0,001$) и 12,5% против 8,0% ($p < 0,001$), соответственно).

Это объясняется общностью патофизиологических механизмов развития ожирения, повышения количества висцерального жира и НАЖБП. На фоне нарушения режима питания и ограничения физической активности повышается не только масса тела, но и происходит перераспределение жировой ткани в сторону образования избыточного количества висцерального жира, что увеличивает риск развития стеатоза печени.

3.2. Особенности углеводного, липидного и пуринового обменов у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Лабораторные показатели липидного, углеводного и пуринового обмена показаны в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Показатели липидного, углеводного и пуринового обменов

Показатель	1-я группа (АГ+НАЖБП) (n=60) Me (IQR)	2-я группа (АГ) (n=60) Me (IQR)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 (4,7;6,3)	5,5 (5;6,6)	0,435
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 (1,2;1,6)	1,42 (1,2;1,8)	0,005*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,3;4,1)	3,1 (2,6;3,8)	0,312
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,0 (0,81;1,22)	0,9 (0,64;1,05)	0,002*
ТГ, ммоль/л	2,26 (1,80;2,62)	1,88 (1,42;2,23)	<0,001*
ИА	3,1 (2,4;4,0)	2,6 (1,8;3,6)	0,046*
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,9;6,0)	5,2 (4,9;5,5)	0,091
МК, мкмоль/л	399,8 (357;446,2)	333,2 (274,6;389,7)	<0,001*
МК >350 (у женщин), >420 (у мужчин) мкмоль/л, n (%)	36 (60,0)	24 (40,0)	0,022*

Примечание: * – $p < 0,05$; ИА – индекс атерогенности; МК – мочевая кислота; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ТГ – триглицерид.

У пациентов основной группы, по сравнению с больными контрольной группы, выявлено достоверное снижение уровня ХС ЛПВП (1,29 vs 1,42 ммоль/л, $p = 0,005$), но значимое повышение концентрации ХС ЛПОНП (1,0 vs 0,9 ммоль/л, $p = 0,002$), ТГ (2,26 vs 1,88 ммоль/л, $p < 0,001$) и индекса атерогенности (3,1 vs 2,6 у.е., $p = 0,046$). По уровням ОХС и ХС ЛПНП в плазме крови группы сравнения были соизмеримы (рисунок 3.1).

По данным лабораторного скрининга у больных основной группы определено более высокое содержание МК, чем у пациентов контрольной группы (399,8 vs 333,2 мкмоль/л, $p < 0,001$). Также, в группе коморбидных пациентов было значимо больше больных с превышением референсных значений уровня МК в плазме крови (ОШ=2,25: 95% ДИ 1,08-4,71).

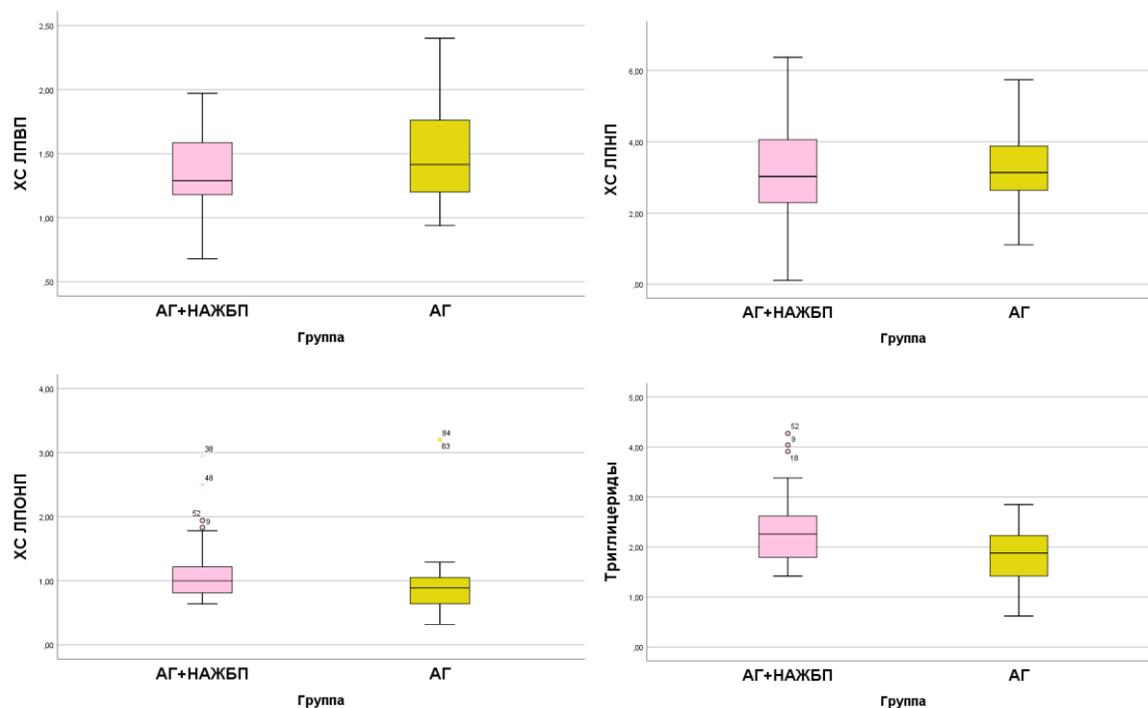


Рисунок 3.1 - Непараметрический сравнительный анализ липидного обмена у пациентов групп исследования

Для обнаружения связи лабораторных показателей липидного обмена с маркерами висцерального ожирения, ковариатами углеводного и пуринового обменов у пациентов с АГ и НАЖБП проведен корреляционный анализ (таблица 3.3).

Выявлена значимая связь с маркерами висцерального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ и долей висцерального жира) уровней ХС ЛПВП ($r_{xy} = -0,44$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = -0,55$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = -0,39$ ($p < 0,001$), соответственно), ХС ЛПОНП ($r_{xy} = 0,29$ ($p = 0,001$), $r_{xy} = 0,25$ ($p = 0,006$) и $r_{xy} = 0,24$ ($p = 0,009$), соответственно), ТГ ($r_{xy} = 0,32$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,35$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,31$ ($p = 0,001$), соответственно) и индекса атерогенности ($r_{xy} = 0,28$ ($p = 0,002$), $r_{xy} = 0,41$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,32$ ($p < 0,001$), соответственно). Определена также достоверная прямая связь уровня МК с ХС

ЛПОНП ($r_{xy} = 0,44$, $p < 0,001$), ТГ ($r_{xy} = 0,59$, $p < 0,001$) и индексом атерогенности ($r_{xy} = 0,34$, $p < 0,001$), и обратная значимая связь с уровнем ХС ЛПВП в плазме крови ($r_{xy} = -0,44$, $p < 0,001$).

Таблица 3.3 – Корреляционная связь переменных липидного обмена и маркеров висцерального ожирения, ковариатами углеводного и пуринового обменов у больных с АГ и НАЖБП.

Переменная		ОТ	ОТ/ОБ	ВЖ	Глюкоза	Инсулин	Мочевая кислота
ХС	r_{xy}	-0,105	-0,071	0,034	0,029	-0,082	0,006
	p	0,253	0,441	0,716	0,756	0,371	0,945
ХС ЛПВП	r_{xy}	-0,44**	0,552**	0,392**	-0,169	-0,369**	-0,439**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,065	<0,001	<0,001
ХС ЛПНП	r_{xy}	-0,081	0,007	0,074	0,017	-0,052	0,038
	p	0,378	0,937	0,422	0,851	0,575	0,677
ХС ЛПОНП	r_{xy}	0,293**	0,252**	0,236**	0,081	0,300**	0,444**
	p	0,001	0,006	0,009	0,380	0,001	<0,001
ИА	r_{xy}	0,281**	0,408**	0,324**	0,121	0,254**	0,340**
	p	0,002	<0,001	<0,001	0,189	0,005	<0,001
ТГ	r_{xy}	0,318**	0,351**	0,309**	0,049	0,198*	0,592**
	p	<0,001	<0,001	0,001	0,593	0,030	<0,001

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; r_{xy} – коэффициент корреляции Спирмена; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; ВЖ – висцеральный жир (%).

Выявлено, что от некоторых переменных, характеризующих липидный обмен, зависит уровень пуринового обмена. Определена статистически значимая зависимость концентрации МК от ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП: можно прогнозировать повышение уровня МК (константа – 459,6) на фоне снижения фракции ОХС – ЛПВП ($B = -87,52$ (95% ДИ: -136,1 – -43,4), $p < 0,001$) и повышения – ЛПОНП ($B = 37,7$ (95% ДИ: 3,3 – 72,1), $p = 0,032$).

С целью определения риска патологического повышения уровня МК из-за увеличения концентрации ТГ и ХС ЛПОНП у пациентов с АГ и НАЖБП выполнен ROC-анализ (рисунок 3.2).

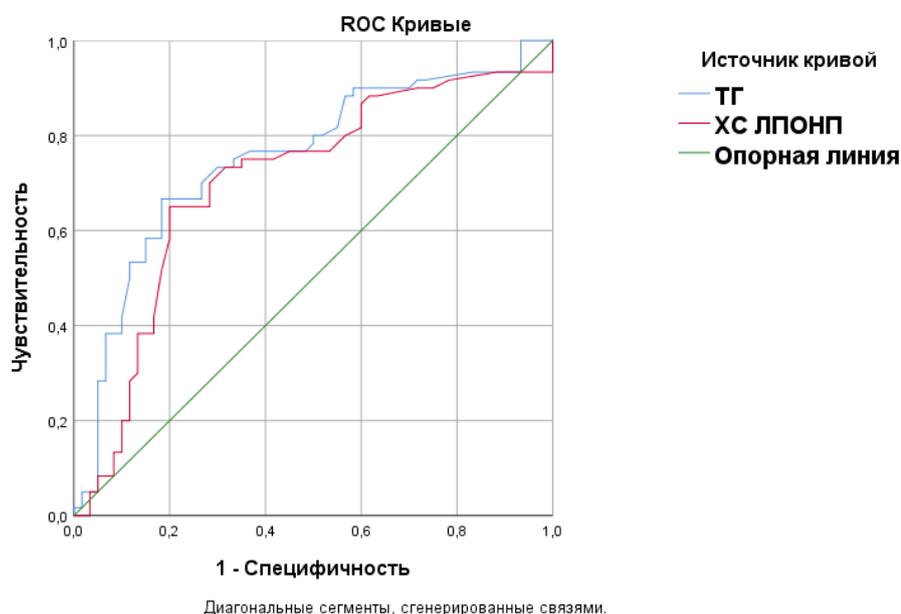


Рисунок 3.2 - ROC-кривые взаимосвязи между патологическим увеличением концентрации мочевой кислоты и уровнями ТГ, ХС ЛПОНП у больных с АГ и НАЖБП.

Площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза превышения уровня референсных значений МК от уровней ТГ и ХС ЛПОНП составили $0,753 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,664-0,842 ($p < 0,001$) и $0,704 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,607-0,801 ($p < 0,001$), соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p < 0,001$). Пороговые значения уровней ТГ и ХС ЛПОНП в точке cut-off были равны для ТГ – 2,06 ммоль/л и для ХС ЛПОНП – 0,93 ммоль/л. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения уровня МК выше референсных значений. Чувствительность и специфичность метода для ТГ составили 70,0% и 73,3%, для ХС ЛПОНП – 70,0% и 71,7%, соответственно.

У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, выявлены более значимые изменения в липидном и пуриновом обменах. Доказано, что у коморбидных пациентов были достоверно выше концентрация ХС ЛПОНП,

ТГ, инсулина и МК в плазме крови и индекс атерогенности, но значимо ниже уровень ХС ЛПВП. Показана тесная взаимозависимость патологических изменений липидного, углеводного и пуринового обменов.

3.3. Оценка маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Анализ маркеров висцерального ожирения у пациентов групп исследования показан в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сравнительный анализ маркеров висцерального ожирения

Переменная	Основная группа (АГ+НАЖБП) n=60, Me (IQR)	Контрольная группа (АГ) n=60, Me (IQR)	P
ОТ, см	106 (103;112)	92,7 (80,8;97,5)	0,006*
ОТ >80 см (женщины) >94 см (мужчины), n (%)	60 (100,0)	55 (91,6)	0,057
ОТ/ОБ, у.е.	0,95 (0,91;0,98)	0,85 (0,76;0,91)	<0,001*
ОТ/ОБ ≥ 0,9 у.е., n (%)	47 (78,3)	17 (28,3)	<0,001*
Висцеральный жир, (%)	12,5 (11;15)	8 (6;10)	<0,001*

Примечание: ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер.

У пациентов с АГ и НАЖБП маркеры висцерального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ и % висцерального жира) были достоверно выше, чем у больных изолированной АГ (106,0 vs 92,7 см (p=0,006), 0,95 vs 0,85 у.е. (p<0,001) и 12,5% против 8,0% (p<0,001), соответственно).

Для определения зависимости повышения маркеров висцерального ожирения от индекса стеатоза и функциональной активности печени у больных с АГ и НАЖБП проведен множественный линейный регрессионный анализ (таблица 3.5).

Наблюдаемые зависимости для ОТ/ОБ и ОТ от индекса стеатоза печени (FLI), активности ГГТП и АЛТ можно представить в виде уравнений: $ОТ/ОБ = 0,76 + 0,002*FLI$ и $ОТ = 71,7 + 0,13*АЛТ + 0,45* FLI - 0,11*ГГТП$.

Таблица 3.5 – Наблюдаемая зависимость маркеров висцерального ожирения от индексов стеатоза и функционального состояния печени у больных с АГ и НАЖБП

Показатель Результаты множественной линейной регрессии						
ОТ/ОБ	Сводка для модели					
	Модель	R	R²	Скорр. R²	SD	
	FLI	0,657	0,431	0,427	0,07	
	Коэффициенты					
	Модель	B	SD (B)	β	t	p
	Константа	0,76	0,016		47,18	<0,001
FLI	0,002	0,000	0,657	9,46	<0,001	
ОТ	Сводка для модели					
	Модель	R	R²	Скорр. R²	SD	
	FLI, АЛТ,	0,904	0,817	0,812	5,48	
	Коэффициенты					
	Модель	B	SD (B)	β	t	p
	Константа	71,68	1,428		50,19	<0,001
АЛТ	0,13	0,04	0,118	2,93	0,004	
ГГТП	-0,11	0,02	-0,225	-5,22	<0,001	
FLI	0,45	0,02	0,945	21,95	<0,001	

Примечание: B – коэффициент регрессии; R² – коэффициент детерминации.

Из этих уравнений следует, что при увеличении FLI на 1 у.е. следует ожидать увеличения ОТ/ОБ и ОТ на 0,002 у.е. и 0,45 см, соответственно. Повышение уровня АЛТ и снижение активности ГГТП на 1 ЕД/л также прогнозирует увеличение ОТ на 0,13 см и 0,11 см, соответственно. Значимость представленных моделей соответствовал $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициентов детерминации, факторы, включенные в модель, определяли 43,1% дисперсии для ОТ/ОБ и 81,7% дисперсии для ОТ. Это указывает на значимую зависимость повышения маркеров висцерального ожирения от степени стеатоза и функциональной активности печени у больных с коморбидной патологией.

У пациентов групп сравнения проведен анализ висцеральной дисфункции (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Анализ висцеральной дисфункции у пациентов групп исследования

Переменная	Основная группа (АГ+НАЖБП) n=60, Me (IQR)	Контрольная группа (АГ) n=60, Me (IQR)	p
VAI	3,1 (2,3;4,1)	2,2 (1,4;2,8)	<0,001*
VAI ≤ 1,93 у.е., n (%)	6 (10,0)	23 (38,3)	<0,001*
Легкая степень (VAI > 1,93 < 2,32)	10 (16,7)	11 (18,3)	0,500
АТД, n (%)	Средняя степень (VAI = 2,32-3,24)	18 (30,0)	0,420
Тяжелая степень (VAI > 3,24)	28 (46,6)	8 (13,4)	<0,001*

Примечание: VAI – индекс висцерального ожирения; АТД – степень висцеральной дисфункции.

Медиана висцеральной дисфункции (VAI) у пациентов с АГ и НАЖБП была значимо выше, чем у больных изолированной АГ: 3,1 у.е. vs 2,2 у.е. (p <0,001). В основной группе было достоверно меньше пациентов с нормальным индексом висцеральной дисфункции (VAI ≤ 1,93), в 10,0% против 38,3% наблюдений. Легкая и средняя степень висцеральной дисфункции выявлена у 16,7% и у 26,7% больных основной группы и у 18,3% и 30,0% пациентов контрольной группы, соответственно (ОШ=0,89 (95% ДИ 0,34-2,31) и ОШ=0,85 (95% ДИ 0,38-1,90), соответственно). Но тяжелая степень достоверно чаще диагностировалась у коморбидных больных (ОШ=5,69: 95% ДИ 2,29-14,15).

У пациентов с АГ и НАЖБП наблюдались значительно более высокие показатели маркеров висцерального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ, доля висцерального жира), что было связано с увеличением индекса стеатоза печени и увеличением активности ГГТП, повышением уровня АЛТ. На этом фоне у этих больных достоверно чаще фиксировалась тяжелая степень висцеральной дисфункции.

3.4. Особенности синдромов инсулинорезистентности и хронического низкоинтенсивного системного воспаления у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Медианы значений индексов ИР у пациентов групп исследования показаны в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Индексы ИР у пациентов групп исследования

Показатель	1-я группа (АГ+НАЖБП) (n=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (n=60), Me (IQR)	p
Инсулин, мкЕД/л	6,71 (4,1;10,5)	3,8 (3;4,9)	<0,001*
МИ, у.е.	7,5 (3,9;12,4)	3,9 (2,2;6,9)	<0,001*
МИ \geq 7,0, n (%)	35 (58,3)	14 (23,3)	<0,001*
НОМА-IR, у.е.	1,56 (1,08;2,49)	0,88 (0,71;1,05)	<0,001*
НОМА-IR >2,27 у.е.	17 (28,3)	6 (10,0)	0,019*
ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	1,80 (1,20;2,35)	1,20 (0,80;1,70)	<0,001*
ТГ/ХС ЛПВП >1,37 у.е.	40 (66,7)	20 (33,3)	<0,001*

Примечание: * – p <0,05; МИ – метаболический индекс; НОМА-IR – индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности; ТГ – триглицериды.

Как показано в таблице, у пациентов основной группы определено значимое повышение уровня инсулина (6,71 vs 3,8 мкЕД/л, p <0,001), МИ (7,5 vs 3,9 у.е., p <0,001), НОМА-IR (1,56 vs 0,88 у.е., p <0,001) и ТГ/ХС ЛПВП (1,8 vs 1,2 у.е., p <0,001), по сравнению с больными изолированной АГ. В группе АГ и НАЖБП было достоверно больше пациентов, у которых индексы ИР (МИ, НОМА-IR и ТГ/ХС ЛПВП) превышали референсные значения: 58,3% vs 23,3% (ОШ=4,6: 95% ДИ 2,07-10,21), 28,3% vs 10,0% (ОШ=3,56: 95% ДИ 1,28-9,92) и 66,7% vs 33,3% случаев (ОШ=4,0: 95% ДИ 1,86-8,62), соответственно.

Для определения прогностического риска развития ИР в зависимости от уровня маркеров висцерального ожирения проведен логистический регрессионный анализ (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Зависимость индексов инсулинорезистентности от маркеров висцерального ожирения у пациентов с АГ и НАЖБП.

Индекс ИР	Переменные в уравнении					
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)
МИ	ОТ	0,069	0,030	5,340	0,021	1,071
	ОТ/ОБ	7,627	3,939	3,750	0,053	2052,704
	Константа	-14,166	3,077	21,191	<0,001	0,000
НОМА-IR	ОТ	0,072	0,022	10,322	0,001	1,074
	Константа	-8,734	2,337	13,967	<0,001	0,000
ТГ/ХС ЛПВП	ВЖ	0,107	0,064	2,772	0,096	1,112
	ОТ/ОБ	10,238	3,095	10,945	0,001	27956,824
	Константа	-10,319	2,588	15,892	<0,001*	0,000

Исходя из полученных результатов, риск развития ИР может быть описан уравнениями:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z (\text{МИ}) = -14,17 + 0,07 * X_{\text{ОТ}} + 7,63 * X_{\text{ОТ/ОБ}}$$

$$z (\text{НОМА-IR}) = -8,73 + 0,07 * X_{\text{ОТ}}$$

$$z (\text{ТГ/ХС ЛПВП}) = -10,32 + 0,11 * X_{\text{ВЖ}} + 10,24 * X_{\text{ОТ/ОБ}}$$

где p – вероятность развития ИР, $X_{\text{ОТ}}$ – объем талии (см), $X_{\text{ОТ/ОБ}}$ – соотношение объема талии к объему бедер, $X_{\text{ВЖ}}$ – процентная доля висцерального жира.

Полученные логистические регрессионные модели являются статистически значимыми ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы ОТ, ОТ/ОБ и относительное количество висцерального жира имеют прямую связь с вероятностью развития инсулинорезистентности. Наиболее значимое увеличение риска развития ИР связано с повышением ОТ/ОБ – увеличение ОТ/ОБ на 1 у.е. повышает шанс повышения МИ и ТГ/ХС ЛПВП (маркеров ИР) в 7,6 и в 10,2 раза, соответственно. При увеличении ОБ на 1 см или количества висцерального жира на 1,0% прогнозируется повышение НОМА-IR на 7,0% или ТГ/ХС ЛПВП на 11,0%, соответственно. Специфичность и чувствительность моделей для МИ составили 70,1% и 73,4%, для НОМА-IR – 72,4% и 76,1%, для ТГ/ХС ЛПВП – 70,5% и 77,3%, соответственно.

В свою очередь, уровень индексов ИР оказывал значимое влияние на риск развития висцеральной дисфункции (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Прогностическая модель зависимости развития висцеральной дисфункции ($VAI > 1,93$) от уровня индексов инсулинорезистентности у больных с АГ и НАЖБП

		Критерии коэффициентов и сводка для модели						
		НОМА- ИР, МИ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}
Висцеральная дисфункция			73,26	2	<0,001	63,85	0,46	0,671
	Переменные в уравнении							
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)		
	НОМА-ИР	0,516	0,287	3,24	0,072	0,597		
	МИ	1,377	0,332	17,19	<0,001	3,96		
	Константа	-3,636	1,006	13,07	<0,001	0,026		

Примечание: МИ – метаболический индекс; B – коэффициент регрессии; R^{2a} – R-квадрат Кокса и Снелла; R^{2b} – R-квадрат Нэйджелкерка

Для определения зависимости развития висцеральной дисфункции ($VAI > 1,93$) от уровня индексов ИР проведен бинарный логистический регрессионный анализ (табл. 4.8).

Учитывая представленную модель, риск развития висцеральной дисфункции может быть описан уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -3,64 + 0,52 * X_{\text{НОМА-ИР}} + 1,38 * X_{\text{МИ}}$$

где p – вероятность повышения СРПВм до 10 и более м/с (%), $X_{\text{НОМА-ИР}}$ – индекс инсулинорезистентности, $X_{\text{МИ}}$ – метаболический индекс.

Полученная логистическая регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель определяет 67,1% дисперсии вероятности развития висцеральной дисфункции (коэффициент детерминации Найджелкерка). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы НОМА-ИР и МИ имеют прямую связь с вероятностью развития висцеральной дисфункции. Увеличения НОМА-ИР и/или МИ на 1 ед. повышают шансы развития висцеральной дисфункции на 51,6% и/или 137,7%, соответственно. Специфичность и чувствительность модели составили 89,0% и 74,2%, соответственно.

Для оценки выраженности хронического низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов групп исследования проанализирован уровень двух провоспалительных цитокинов (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Ковариаты хронического низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов групп исследования

Показатель	1-я группа (АГ+НАЖБП) (n=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (n=60), Me (IQR)	p
ФНО- α , пг/мл	8,8 (5,8;13,9)	4,9 (3,8;10,4)	<0,001*
ФНО- α >6 пг/мл	43 (71,7)	28 (46,7)	0,009*
СРБ, мг/л	13,7 (9,2;15,8)	9,9 (1,5;13,6)	0,002*
СРБ >3 мг/л	52 (86,7)	41 (68,3)	0,028*

Примечание: * – $p < 0,05$; СРБ – С-реактивный белок.

Определено, что у пациентов с АГ и НАЖБП уровень ФНО- α и СРБ был достоверно выше, чем у больных контрольной группы (8,8 vs 4,9 пг/мл ($p < 0,001$) и 13,7 vs 9,9 мг/л ($p = 0,002$), соответственно). Для лучшей визуальной оценки, на рисунке 3.3 показано графическое представление сравнения этих показателей.

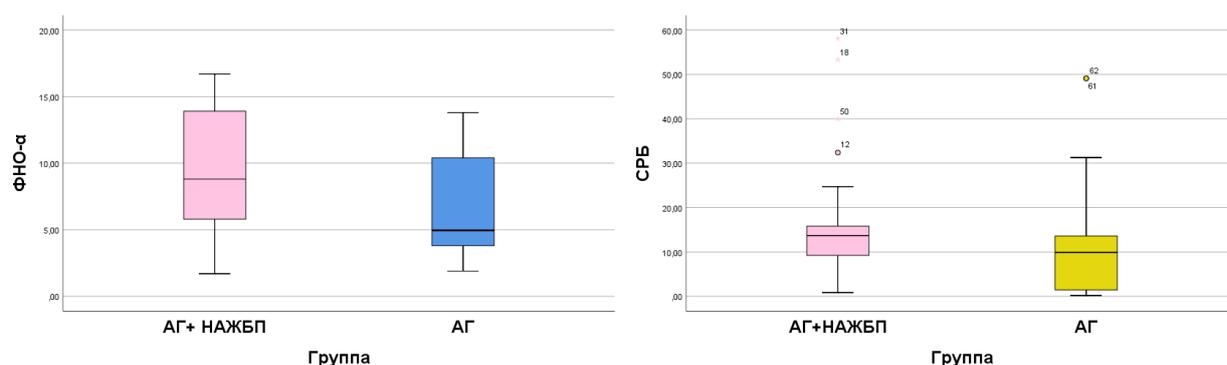


Рисунок 3.3 - Непараметрический сравнительный анализ маркеров хронического низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов групп исследования.

Аналогичные результаты получили Fotbolcu H. и соавторы (2016), которые отмечали, что у пациентов с НАЖБП наблюдалось достоверное повышение уровня СРБ, при этом более значимое повышение наблюдалось у больных со стеатогепатитом [151].

Корреляционная связь маркеров хронического низкоинтенсивного системного воспаления с показателями висцерального ожирения и индексами инсулинорезистентности показана в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Корреляционная связь маркеров хронического низкоинтенсивного системного воспаления с показателями висцерального ожирения и индексами инсулинорезистентности у больных с АГ и НАЖБП

Показатель	ОТ	ОТ/ОБ	ВЖ	НОМА- IR	ТГ/ХС ЛПВП	МИ	
ФНО-α	r_{xy}	0,173	0,115	0,160	0,278**	0,103	0,140
	p	0,058	0,212	0,081	0,002	0,265	0,128
СРБ	r_{xy}	0,364**	0,246**	0,291**	0,258**	0,283**	0,280**
	p	<0,001	0,007	0,001	0,004	0,002	0,002

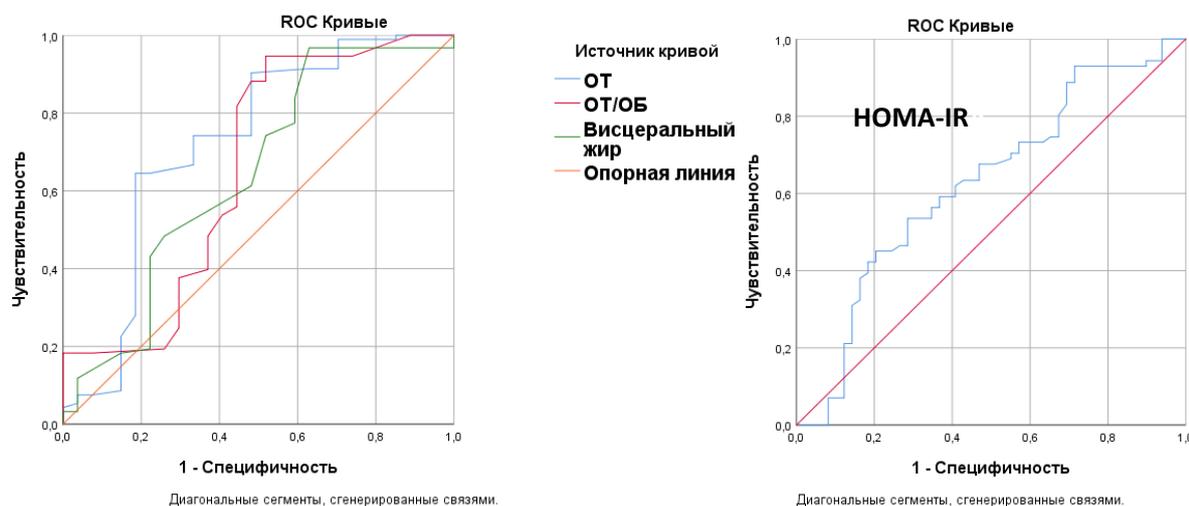
Примечание: r_{xy} – коэффициент корреляции Спирмена; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; ВЖ – висцеральный жир.

Обнаружена значимая корреляционная связь уровня ФНО-α с индексом ИР НОМА-IR ($r_{xy} = 0,278$, $p = 0,002$), а концентрация СРБ была тесно связана как с маркерами висцерального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ и % висцерального жира): $r_{xy} = 0,364$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,246$ ($p = 0,007$) и $r_{xy} = 0,291$ ($p = 0,001$), соответственно; так и со всеми индексами ИР (НОМА-IR, ТГ/ХС ЛПВП и МИ): $r_{xy} = 0,258$ ($p = 0,004$), $r_{xy} = 0,283$ ($p = 0,002$) и $r_{xy} = 0,280$ ($p = 0,002$), соответственно.

Для определения зависимости маркеров низкоинтенсивного системного воспаления от показателей висцерального ожирения и индексов ИР у больных с АГ и НАЖБП проведен ROC-анализ (рисунок 3.4).

Площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза превышения уровня референсных значений СРБ от показателей ОТ, ОТ/ОБ и процентной доли висцерального жира (ВЖ) составили $0,724 \pm 0,07$ с 95% ДИ: 0,597-0,850 ($p < 0,001$), $0,654 \pm 0,07$ с 95% ДИ: 0,516-0,792 ($p = 0,015$) и $0,644 \pm 0,07$ с 95% ДИ: 0,514-0,774 ($p = 0,023$), соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p < 0,05$). Пороговые значения уровней ОТ, ОТ/ОБ и процентной доли висцерального жира в точке cut-off были равны для ОТ – 95,5 см

и для ОТ/ОБ – 0,84 у.е. и для ВЖ – 8,5%. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения уровня СРБ выше референсных значений. Чувствительность и специфичность метода для ТГ составили 74,2% и 76,6%, для ОТ/ОБ – 71,7% и 65,6%, для ВЖ – 70,2% и 59,3%, соответственно.



СРБ

ФНО-α

Рисунок 3.4 - ROC-кривые взаимосвязи между увеличением концентрации маркеров низкоинтенсивного системного воспаления и показателями висцерального ожирения, индексом ИР у пациентов с АГ и НАЖБП.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза превышения уровня референсных значений ФНО-α от индекса НОМА-IR составила $0,625 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,521-0,729 ($p = 0,020$). Полученные модели были статистически значимыми ($p < 0,05$). Пороговое значение уровня НОМА-IR в точке cut-off было равно 1,21 у.е. При превышении пороговых значений НОМА-IR прогнозировался высокий риск увеличения уровня ФНО-α выше референсных значений. Чувствительность и специфичность метода составили 70,2% и 59,3%, соответственно. Статистически значимой зависимости исследованных маркеров низкоинтенсивного системного воспаления от МИ и от ТГ/ХС ЛПВП не выявлено ($p > 0,05$).

Как показано выше, у коморбидных пациентов (с НАЖБП) наблюдалось значимое повышение индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, ТГ/ХС ЛПВП и МИ) и уровня маркеров низкоинтенсивного системного воспаления (СРБ и ФНО-α). При этом, доказана взаимозависимость индексов инсулинорезистентности,

уровня низкоинтенсивного системного воспаления и маркеров висцерального ожирения у больных данной категории.

3.5. Особенности состояния магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Артериальная жесткость, как основная характеристика состояния магистральных артерий, определяется сложным взаимодействием между стабильными и динамическими воздействиями на структурные и клеточные компоненты сосудистой стенки. Стабильность, упругость и эластичность сосудистой стенки зависят от относительно стабильного соотношения белков коллагена и эластина в ее составе. Это соотношение меняется с возрастом и может быть нарушено повышением гемодинамических показателей, патологическими изменениями в липидном, углеводном и пуриновом обменах. Стандартом оценки артериальной жесткости является измерение скорости распространения пульсовой волны в артериях эластичного (СРПВэ, на каротидно-фemorальном сегменте) и мышечного типа (СРПВм, на каротидно-радиальном сегмент сегменте). Сравнительный анализ результатов измерения СРПВ у пациентов групп исследования показан в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Показатели СРПВ у пациентов групп сравнения

Показатель	АГ+НАЖБП-группа (N=60), Me (IQR)	АГ-группа (N=60), Me (IQR)	P
СРПВэ, м/с	9,7 (8,6; 13,0)	8,9 (8,5; 11,4)	<0,001*
СРПВм, м/с	11,2 (9,7; 13,2)	8,9 (8,5; 11,4)	<0,001*
СРПВ проба, м/с	10,2 (8,4; 15,0)	8,9 (7,7; 11,2)	<0,001*
Парадоксальная проба, n (%)	39 (65,0)	24 (40,0)	0,010*
СРПВ более 10 м/с:			
СРПВэ, n (%)	28 (46,7)	18 (30,0)	0,045**
СРПВм, n (%)	40 (66,7)	24 (40,0)	0,003**

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

У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными с изолированной АГ, выявлено достоверное увеличение СРПВ как в артериях эластичного ($p < 0,001$), так и в артериях мышечного типа ($p < 0,001$). При этом эти изменения были соизмеримы (по соотношению СРПВм к СРПВэ группы исследования были сопоставимы ($p = 0,7548$)).

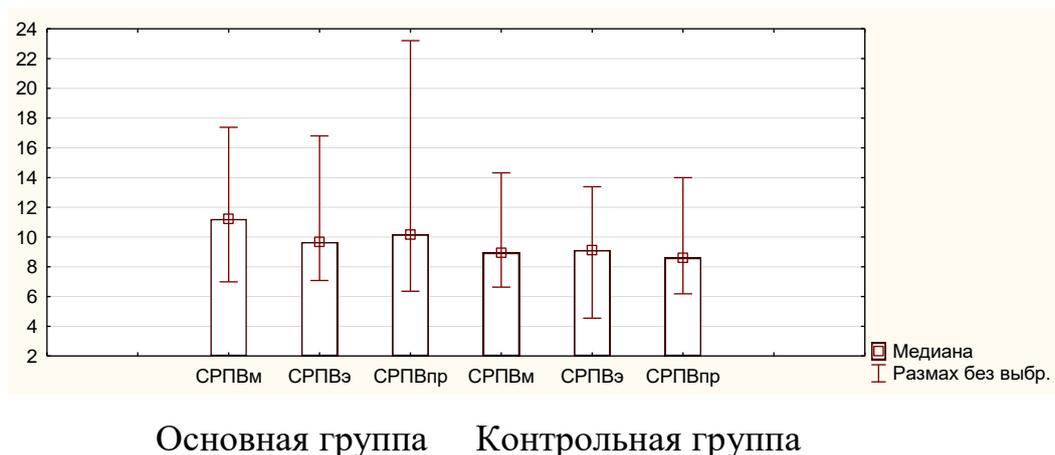


Рисунок 3.5 - Показатели СРПВ у пациентов основной и контрольной групп.

После проведенной компрессионной пробы, СРПВ в артериях мышечного типа также была значительно выше у больных с АГ и НАЖБП (10,2 м/с vs 8,9 м/с ($p < 0,001$)), что указывало на нарушение вегетативной регуляции их тонуса (рисунок 3.5). Также у коморбидных больных статистически чаще встречалась парадоксальная проба 65,0% vs 40,0% (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,17-0,75 ($p = 0,010$)), что говорит о более выраженной эндотелиальной дисфункции у данной категории больных (табл. 3.12).

Как было сказано выше, повышение СРПВ могло быть связано со многими факторами.

Для определения прогностической значимости повышения индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, МИ) на увеличение артериальной жесткости был проведен логистический регрессионный анализ (таблица 3.13).

Выявлено, что СРПВм статистически значимо зависит от уровня индексов инсулинорезистентности, которую можно описать уравнением ($p = 1/(1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -0,98 + 0,17 * \text{XНОМА-IR} + 0,13 * \text{XМИ}$ (p – вероятность повышения

СРПВм до 10 и более м/с (%), ХНОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ХМИ – метаболический индекс)).

Таблица 3.13 – Прогностическая модель зависимости СРПВ в артериях мышечного типа от индексов инсулинорезистентности

		Переменные в уравнении						
СРПВм	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ	
	НОМА-IR	0,174	0,092	3,580	0,058	1,190	0,99-1,43	
	МИ	0,126	0,047	7,207	0,007	1,134	1,03-1,24	
	Константа	-0,975	0,375	6,748	0,009	0,377		
Критерии коэффициентов и сводка для модели								
	НОМА-IR, МИ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}	
		14,02	2	0,001	151,5	0,11	0,147	

Примечание: МИ – метаболический индекс; B – коэффициент регрессии; R^{2a} – R-квадрат Кокса и Снелла; R^{2b} – R-квадрат Нэйджелкерка

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p = 0,001). Модель определяет 14,7% дисперсии вероятности повышения СРПВм более 10 м/с (коэффициент детерминации Найджелкерка). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы НОМА-IR и МИ имеют прямую связь с вероятностью повышения СРПВм. Увеличение НОМА-IR на 1 ед. повышает шансы увеличения артериальной жесткости в 1,2 раза (95% ДИ: 0,99-1,43), а увеличение МИ на 1 ед – в 1,13 раз (95% ДИ: 1,03-1,24). Специфичность и чувствительность модели составили 71,8% и 73,1%, соответственно. Построенные аналогичные модели для СРПВэ были статистически незначимы (p>0,05). Как показал данный анализ, повышение индексов ИР оказывает большее негативное влияние на состояние артерий мышечного типа, чем на артерии эластичного типа.

Показатели липидного обмена оказывали значимое влияние на СРПВ в артериях как мышечного, так и эластичного типа (рисунок 3.6).

Площади под ROC-кривой, соответствующие взаимосвязи прогноза увеличения СРПВм до 10 м/с и более и уровней ХС ЛПОНП и ТГ, составили 0,712±0,05 с 95% ДИ: 0,618-0,807 (p <0,001) и 0,671±0,05 с 95% ДИ: 0,5731-0,7692 (p = 0,001), соответственно. Полученные модели была статистически значимыми (p <0,01). Пороговые значение уровней ХС ЛПОНП и ТГ были равны 0,87 и 1,9 ммоль/л, соответственно. При превышении пороговых значений прогнозировался

высокий риск увеличения СРПВм до 10 м/с и более. Чувствительность и специфичность методов составили 76,7% и 71,9%, 74,3% и 70,4%, соответственно. Площади под ROC-кривой, соответствующие взаимосвязи прогноза увеличения СРПВэ до 10 м/с и более и уровней ХС ЛПОНП и ТГ, составили $0,659 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,560-0,758 ($p = 0,004$) и $0,655 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,557-0,753 ($p = 0,004$), соответственно. Полученные модели была статистически значимыми ($p < 0,01$). Пороговые значение уровней ХС ЛПОНП и ТГ были равны 0,93 и 1,85 ммоль/л, соответственно. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения СРПВэ до 10 м/с и более. Чувствительность и специфичность методов составили 71,7% и 70,2%, 73,9% и 68,7%, соответственно.

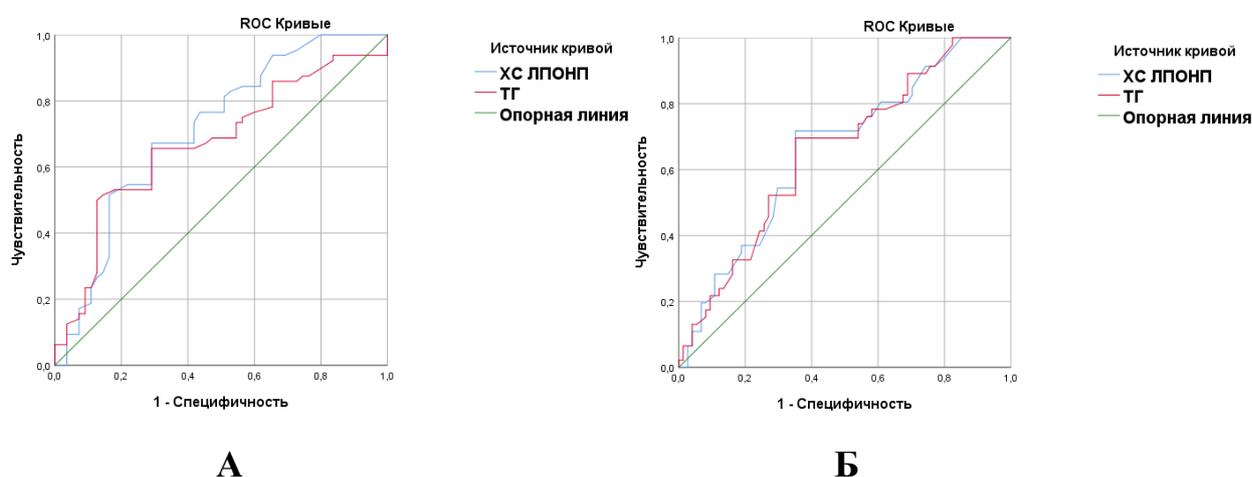


Рисунок 3.6 - ROC-кривые прогноза увеличения СРПВм (А) и СРПВэ (Б) до 10 м/с и более в зависимости от уровней ХС ЛПОНП и ТГ в плазме крови у пациентов с АГ и НАЖБП.

Определено, что СРПВ в артериях эластичного типа достоверно зависела от концентрации ФНО- α в плазме крови (рисунок 3.7).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза увеличения СРПВэ до 10 м/с и более и уровня ФНО- α , составила $0,643 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,541-0,749 ($p = 0,008$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Пороговое значение уровня ФНО- α в точке cut-off было равно 5,8 пг/мл. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения СРПВэ до 10 м/с и более. Чувствительность и специфичность метода составили 71,7% и 67,3%, соответственно.

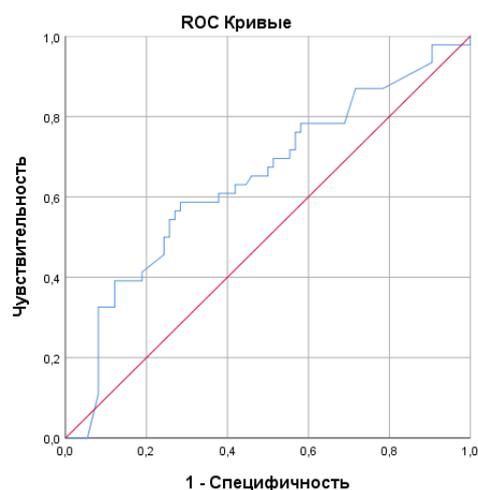


Рисунок 3.7 - ROC-кривая прогноза увеличения СРПВэ до 10 м/с и более, в зависимости от концентрации ФНО- α в плазме крови у больных с АГ и НАЖБП.

Доказано, что у больных с АГ и НАЖБП была достоверно выше СРПВ в артериях эластичного и мышечного типа, чем у пациентов с изолированной АГ. У пациентов с коморбидной патологией чаще встречается парадоксальная проба, что говорит о развитии эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. Также выявлена значимая зависимость повышения СРПВ от увеличения индексов ИР (НОМА-ИР, МИ) и показателей липидного обмена у больных с АГ и НАЖБП.

3.6. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Всем пациентам групп исследования было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Сравнительный анализ показателей среднего АД за сутки, дневные и ночные часы представлен в таблице 3.14.

Установлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП были достоверно выше, чем у больных с АГ без НАЖБП, значения суточного САД_{ср} (131 (125;143,5) vs 125,3 (124; 132) мм рт. ст. ($p < 0,001$)) и ДАД_{ср} (83,5 (79; 85) vs 80,5 (77; 82) мм рт. ст. ($p = 0,002$)), и это значимое повышение сохранялось в ночные часы ($p = 0,001$ и $p = 0,004$, соответственно).

Таблица 3.14 – Показатели артериального давления по результатам суточного мониторинга

Показатель		1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (N=60), Me (IQR)	p
Суточное	САДср (мм рт. ст.)	131(125;143,5)	125,3(124; 132)	<0,001*
	ДАДср (мм рт. ст.)	83,5(79; 85)	80,5(77; 82)	0,002*
	ПАДср (мм рт. ст.)	50,5(45,5; 59,5)	47,5(44; 52)	0,031*
	ЧССср (1/мин)	67,0(62; 74)	66,0(59; 73)	0,379
День	САДср (мм рт. ст.)	137,0(135,5; 144)	135(125; 141)	0,011
	ДАДср (мм рт. ст.)	80,0(71; 87)	76,5(70,5; 83,5)	0,092
Ночь	САДср (мм рт. ст.)	124(112; 132)	110,0(104; 123)	0,001*
	ДАДср (мм рт. ст.)	71,0(63; 77)	66,0(59; 70,5)	0,004*

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$); САДср – среднее систолическое артериальное давление; ДАДср – среднее диастолическое артериальное давление; ПАДср – среднее пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Сравнительный анализ динамических показателей СМАД пациентов групп исследования показан в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Динамические показатели СМАД

Показатель		1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (N=60), Me (IQR)	p
ВУП (мм рт. ст.)	САД	48,0(38; 59)	43,0(31; 55)	0,206
	ДАД	39,0(28; 48)	33,0(25; 44)	0,211
СУП (мм рт. ст./ч)	САД	18,0(14; 28)	15,0(9; 26)	0,178
	ДАД	13,0(8; 22)	9,0(6; 8,5)	0,001*
Индекс времени (ИВ, %):				
День	САД	28,5(10,5; 61)	12,0(4; 25,5)	0,002*
	ДАД	17,5(3,5; 42)	5,0(3; 16)	0,007*
Ночь	САД	42,0(3; 78)	7,0(2; 27)	0,009*
	ДАД	30,0(3; 58)	7,0(2; 24)	0,009*
Вариабельность (мм рт. ст.)				
День	САД	15,0(13; 16,5)	12,5(11; 17)	0,039*
	ДАД	12,0(10; 13,5)	10,0(8; 12)	0,005*
Ночь	САД	11,0(9; 15)	9,5(8; 11)	0,013*
	ДАД	9,0(7; 11)	7,0(6; 8,5)	0,006*

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$); ВУП – величина утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема.

При сравнении медианы величины утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД достоверного различия между группами не выявлено ($p = 0,2058-0,2108$), но в первой группе пациентов (с АГ и НАЖБП) с превышением порогового значения (для ВУП САД <56 , для ВУП ДАД <36 мм рт. ст.) ВУП САД (40,0% (24/60)) и ВУП ДАД (60,0% (36/60)) было достоверно больше (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,01-4,87 и ОШ 3,50; 95% ДИ 1,63-7,52 ($p < 0,001$), соответственно), чем во второй группе (23,3% (14/60) и 30,0% (18/60), соответственно).

В группе АГ и НАЖБП медиана скорости утреннего подъема ДАД была значимо выше (13,0 (8; 22) vs 9,0 (6; 8,5) мм рт. ст./ч, $p = 0,001$). Пациентов с превышением референсных значений СУП САД (менее 10 мм рт. ст./ч) и СУП ДАД (менее 6 мм рт. ст./ч) в основной группе было достоверно больше, чем в контрольной группе (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,04-6,00 ($p = 0,028$) и ОШ 9,12; 95% ДИ 1,63-7,52 ($p < 0,001$), соответственно).

Распределение пациентов в зависимости от показателей variability и индекса времени САД и ДАД показано на рисунке 3.8.

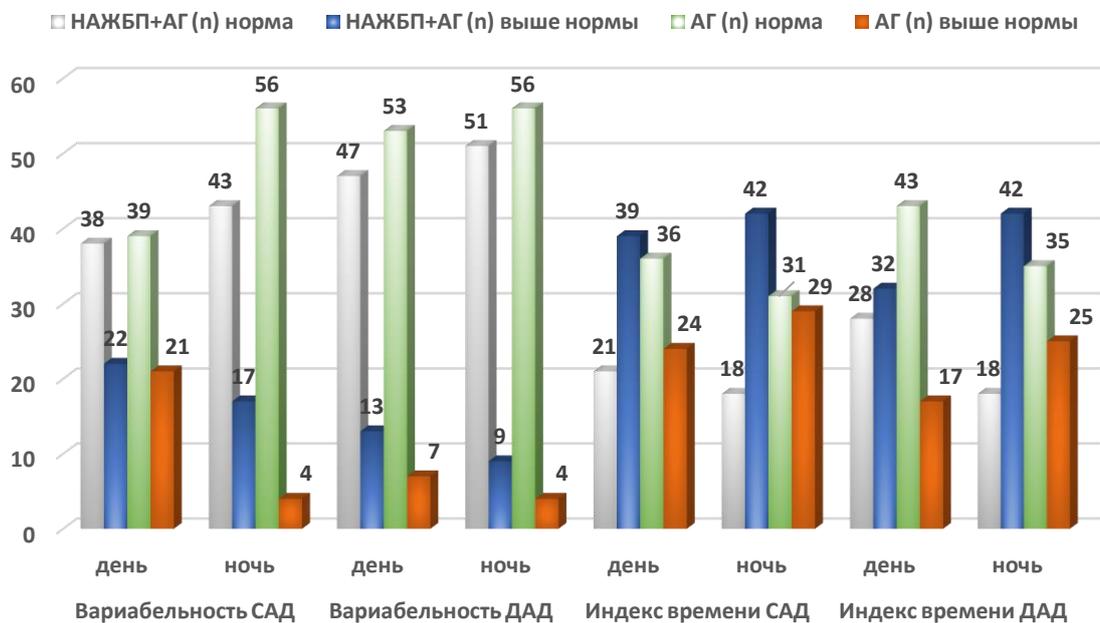


Рисунок 3.8 - Распределение пациентов в зависимости от показателей variability и индекса времени САД и ДАД.

При анализе показателей variability (В) и индекса времени (ИВ) САД и ДАД сохранилась такая же тенденция. Превышение пороговых значений

вариабельности САД в дневные и ночные часы выявлено у 36,7% и 28,3% больных основной группы и у 35,0% и 6,7% пациентов с изолированной АГ, соответственно (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,51-2,29 ($p = 0,5000$) и ОШ 5,53; 95% ДИ 1,72-17,89 ($p < 0,001$), соответственно). Патологические изменения вариабельности ДАД в дневные и ночные часы выявлено у 21,7% и 11,7% больных с АГ и НАЖБП и у 15,0% и 6,7% пациентов с АГ без НАЖБП, соответственно (ОШ 1,57; 95% ДИ 0,61-4,05 ($p = 0,239$) и ОШ 1,85; 95% ДИ 0,50-6,78 ($p = 0,264$), соответственно).

Для контроля времени превышения САД и ДАД нормальных значений использовался расчет показателя индекс времени (ИВ). Доказано, что у пациентов основной группы ИВ САД и ИВ ДАД в дневные и ночные часы достоверно превышал аналогичные параметры больных группы сравнения (ИВ САД: 28,5% (10,5; 61) vs 12,0% (4; 25,5), $p = 0,0019$ и 17,5% (3,5; 42) vs 5,0% (3; 16), $p = 0,007$, ИВ ДАД: 42,0% (3; 78) vs 7,0% (2; 27), $p = 0,0091$ и 30,0% (3; 58) vs 7,0% (2; 24), $p = 0,009$, соответственно). Превышение референсных значений ИВ САД в дневные и ночные часы выявлено у 39 (65,0%) и 42 (70,0%) больных основной группы и у 24 (40,0%) и 29 (48,3%) пациентов контрольной группы (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,32-5,89 ($p = 0,010$) и ОШ 2,49; 95% ДИ 1,17-5,32 ($p = 0,025$), соответственно), а ИВ ДАД – у 32 (53,3%) и 42 (70,0%) больных с АГ и НАЖБП и у 17 (28,3%) и 25 (41,7%) пациентов с изолированной АГ (ОШ 2,89; 95% ДИ 1,35-6,22 ($p = 0,009$) и ОШ 3,27; 95% ДИ 1,53-7,00 ($p = 0,003$), соответственно).

Одним из важных критериев оценки АД являлось и определение степени ночного снижения САД и ДАД – суточного индекса (СИ), характеризующего сбалансированность в работе симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (таблица 3.16).

В основной группе, по сравнению с контрольной группой, было меньше пациентов с нормальными значениями СИ САД и СИ ДАД (диппер) (ОШ = 0,70; 95% ДИ 0,33-1,48 ($p = 0,227$) и ОШ = 0,76; 95% ДИ 0,37-1,58 ($p = 0,290$), соответственно), с ночными снижениями САД и ДАД более чем на 20,0% (овердиппер) (ОШ = 0,58; 95% ДИ 0,13-2,58 ($p = 0,358$) и ОШ = 0,10; 95% ДИ 0,01-0,80 ($p = 0,008$), соответственно), но больше больных с СИ САД и СИ ДАД в диапазоне

от 0,0% до 10,0% (нон-диппер) (ОШ = 1,07; 95% ДИ 0,52-2,21 ($p = 0,500$) и ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,01-5,32 ($p = 0,034$), соответственно), с увеличением САД и ДАД в ночное время (найт-пикер) (ОШ = 7,79; 95% ДИ 1,01-67,05 ($p = 0,031$) и ОШ = 1,73; 95% ДИ 0,38-7,70 ($p = 0,358$), соответственно).

Таблица 3.16 – Распределение пациентов в зависимости от типа суточных кривых АД (по показателям суточного индекса (СИ))

Показатель		1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), n (%)	2-я группа (АГ) (N=60), n (%)	p
СИ САД	10-20%	Диппер 21(35,0)	26(43,3)	0,227
	>20%	Овер- диппер 3 (5,0)	5 (8,3)	0,358
	<0%	Найт- пикер 7 (11,7)	1 (1,7)	0,031*
	0-10%	Нон- диппер 29 (48,3)	28 (46,7)	0,500
СИ ДАД	10-20%	Диппер 32 (53,3)	36 (60,0)	0,290
	>20%	Овер- диппер 1 (1,7)	9 (15,0)	0,008*
	<0%	Найт- пикер 5 (8,3)	3 (5,0)	0,358
	0-10%	Нон- диппер 22 (36,7)	12 (20,0)	0,034*

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$).

Логистический анализ зависимости САД_{ср} от показателей СРПВэ представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Прогностическая модель зависимости патологического повышения САД_{ср} (более 140 мм рт. ст.) от показателя СРПВэ (логистическая регрессия)

САД _{ср} > 140 мм рт. ст.	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
	СРПВэ	0,344	0,144	5,731	0,017	1,410	1,06-1,87
	Константа	-2,251	0,993	5,141	0,023	0,105	
Критерии коэффициентов и сводка для модели							
	СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}
		12,36	1	0,001	113,567 ^a	0,053	0,084

Наблюдаемая зависимость патологического повышения САД_{ср} (более 140 мм рт. ст.) от показателя СРПВэ была описана уравнением: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$,

где $z = -2,25 + 0,34 * X_{\text{СРПВэ}}$ (p – вероятность повышения САДср более 140 мм рт. ст., $X_{\text{СРПВэ}}$ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа). Полученная регрессионная модель являлась статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионного коэффициента, фактор СРПВэ имеет прямую связь с вероятностью повышения патологического повышения САДср. Увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы увеличения САДср до патологического уровня в 1,4 раза (95% ДИ: 1,06-1,87). Специфичность и чувствительность моделей составили 75,6% и 74,9%, соответственно.

По результатам СМАД, у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, выявлены более значимое повышение средних показателей САД и ДАД, увеличение скорости утреннего подъема и вариабельности АД, индекса времени гипертензии. В основной группе достоверно чаще выявлялись пациенты с ночным повышением САД и выявлена тесная связь САДср с повышением жесткости сосудистой стенки по артериям эластического типа.

3.7. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Основные результаты суточного мониторирования ЦАД показаны в таблице 3.18.

При сравнительном анализе 1-й и 2-й групп выявлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП наблюдалось статистически значимо более высокие показатели среднесуточного систолического (САДао) и диастолического (ДАДао) аортального давления, 121 (113;131) мм рт. ст. vs 117,5 (105,5;123) мм рт. ст. ($p = 0,016$) и 80 (71;85) мм рт. ст. vs 75,5 (68;82,5) мм рт. ст. ($p = 0,039$), соответственно.

У больных первой группы в дневные часы было выше и САДао (123 (116; 133) мм рт. ст. vs 118 (107,5; 125) мм рт. ст., $p = 0,027$) и ДАДао (82 (73; 89,5) мм рт. ст. vs 79 (72; 85) мм рт. ст.), но разница в диастолическом аортальном давлении

была статистически недостоверна ($p = 0,076$). В ночные часы у пациентов с АГ и НАЖБП показатели САДао и ДАДао были достоверно выше, чем у пациентов с изолированной АГ (116 (106;124) мм рт. ст. vs 106 (97;117) мм рт. ст. ($p = 0,002$) и 72 (65;78) мм рт. ст. vs 67 (60,5;72) мм рт. ст. ($p = 0,003$), соответственно) (рисунок 3.9).

Таблица 3.18 – Показатели ЦАД у пациентов групп сравнения

Показатель	1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (N=60), Me (IQR)	p
Среднесуточные:			
САДао (мм рт. ст.)	121 (113;131)	117,5 (105,5;123)	0,016*
ДАДао (мм рт. ст.)	80 (71;85)	75,5 (68;82,5)	0,039*
ПАДао (мм рт. ст.)	41 (36;46)	38 (35,5;43,5)	0,170
АІхао (%)	29 (20;33)	23 (18;34)	0,578
Дневные:			
САДао (мм рт. ст.)	123 (116;133)	118 (107,5;125)	0,027*
ДАДао (мм рт. ст.)	82 (73;89,5)	79 (72;85)	0,076
ПАДао (мм рт. ст.)	40 (35,46,5)	38 (35;43)	0,206
АІхао (%)	27,5 (19,5;33)	30 (20;35)	0,247
Ночные:			
САДао (мм рт. ст.)	116 (106;124)	106 (97;117)	0,002*
ДАДао (мм рт. ст.)	72 (65;78)	67 (60,5;72)	0,003*
ПАДао (мм рт. ст.)	42 (35;48)	38 (34,5;45)	0,120
АІхао (%)	30 (21;35,5)	31 (24;38,5)	0,518

Примечание: САДао – систолическое аортальное давление; ДАДао – диастолическое аортальное давление; ПАДао - пульсовое аортальное давление; АІхао – индекс аугментации.

Превышение референсных значений среднесуточных САДао (более 120 мм рт. ст.) в 1-й и 2-й группах выявлено у 32 (53,3%) и у 19 (31,7%) пациентов (ОШ = 2,47; 95% ДИ 1,16-5,23, $p = 0,026$), соответственно. Патологическое повышение ДАДао (более 80 мм рт. ст.) в основной и контрольной группах обнаружено у 28 (46,7%) и у 23 (38,3%) больных (ОШ = 1,41; 95% ДИ 0,68-2,93, $p = 0,460$), соответственно.

Среднесуточные, дневные и ночные значения индекса аугментации (АІхао) в группах сравнения были сопоставимы ($p = 0,247-0,578$).

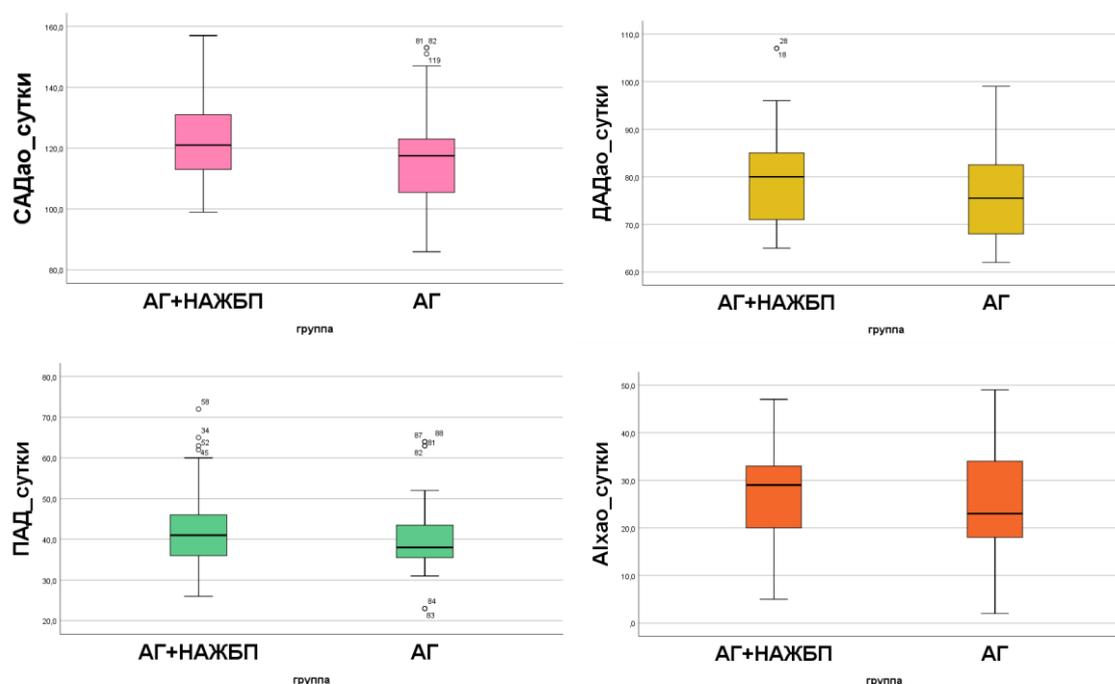


Рисунок 3.9 - Диаграммы показателей (медиана, межквартильный размах, min, max) среднесуточного ЦАД.

По результатам множественной линейной регрессии у больных с АГ и НАЖБП выявлена прямая зависимость величины САДао от СРПВ в артериях эластичного типа (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Наблюдаемая зависимость среднесуточной САДао от СРПВэ по результатам линейной регрессии у пациентов с АГ и НАЖБП

Показатель	Результаты линейной регрессии					
	Сводка для модели					
	Модель	R	R²	Скorr. R²	SD	
	СРПВэ	0,206	0,043	0,034	14,18	
САДао	Коэффициенты					
	Модель	B	SD (B)	β	t	p
	Константа	107,8	5,19		20,77	<0,001
	СРПВэ	1,16	0,51	0,206	2,26	0,026

Наблюдаемая зависимость для САДао описывается уравнением: САДао = 107,8 + 1,16*СРПВэ, где САДао – среднесуточное систолическое аортальное

давление, мм рт. ст., СРПВэ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа, м/с.

При увеличении СРПВэ на 1 м/с следует ожидать увеличения САДао на 1,16 мм рт. ст. Уровень значимости модели составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 4,3% дисперсии САДао. Для ДАДао статистически значимой зависимости от СРПВ по артериям мышечного и эластичного типа выявлено не было.

По результатам ROC-анализа у коморбидных больных выявлена достоверная зависимость САДао от уровней индексов инсулинорезистентности (МИ и ТГ/ХС ЛПВП), рисунок 3.10.

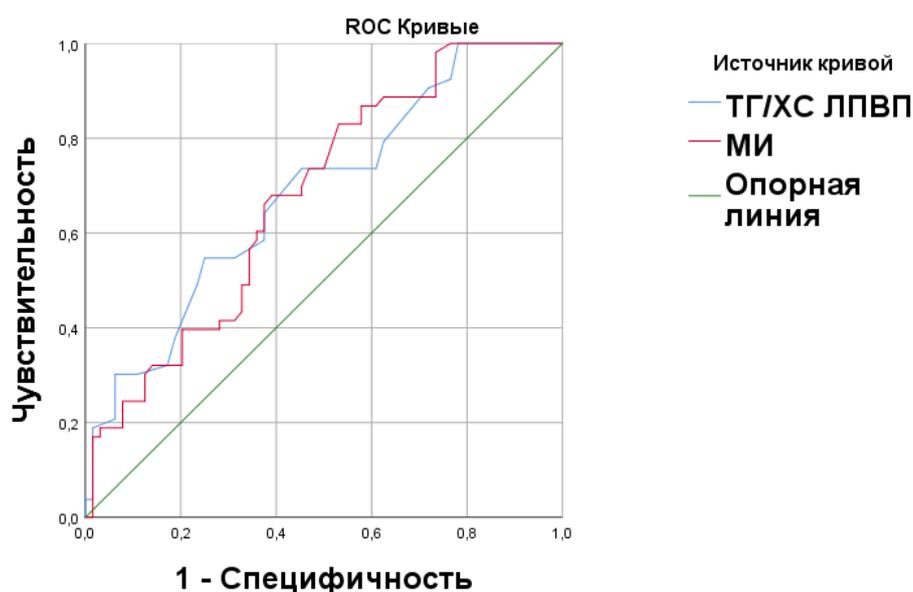


Рисунок 3.10 - ROC-кривые зависимости САДао от уровней индексов инсулинорезистентности (МИ и ТГ/ХС ЛПВП) у пациентов с АГ и НАЖБП.

Площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза САДао и уровней МИ и ТГ/ХС ЛПВП, составили $0,679 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,583-0,774 ($p = 0,001$) и $0,685 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,587-0,780 ($p = 0,001$), соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p < 0,05$). Пороговые значения уровней индексов инсулинорезистентности в точке cut-off были равны для МИ – 4 ед., для ТГ/ХС ЛПВП – 1,25 ед. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения САДао до 120 мм рт. ст. и выше. Чувствительность и специфичность метода для МИ составили 73,6% и 53,1%, для ТГ/ХС ЛПВП – 73,6%

и 54,7%, соответственно. Значимого влияния этих показателей на ДАДао не выявлено.

Распределение пациентов групп исследования в зависимости от суточного индекса ЦАД показано в таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Распределение пациентов в зависимости от типа суточных кривых (по показателям суточного индекса (СИ) ЦАД)

Показатель		1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), n (%)	2-я группа (АГ) (N=60), n (%)	p
СИ САДао	10-20%	Диппер 13 (21,7)	30 (50,0)	0,001*
	>20%	Овер-диппер 2 (3,3)	-	0,496
	<0%	Найт-пикер 10 (16,7)	3 (5,0)	0,037*
	0-10%	Нон-диппер 35 (58,3)	27 (45,0)	0,100
СИ ДАДао	10-20%	Диппер 30 (50,0)	32 (53,3)	0,428
	>20%	Овер-диппер 3 (5,0)	8 (13,3)	0,102
	<0%	Найт-пикер 9 (15,0)	3 (5,0)	0,063
	0-10%	Нон-диппер 18 (30,0)	17 (28,4)	0,500

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$).

В основной группе, по сравнению с контрольной группой, было меньше пациентов с нормальными значениями (10-20%) СИ САДао и СИ ДАДао (диппер) (ОШ = 0,28; 95% ДИ 0,12-0,62 ($p = 0,001$) и ОШ = 0,89; 95% ДИ 0,42-1,81 ($p = 0,428$), соответственно), с ночными снижениями ДАДао более чем на 20,0% (овер-диппер) (ОШ = 0,34; 95% ДИ 0,08-1,38, $p = 0,102$), но больше больных с СИ САДао и СИ ДАДао в диапазоне от 0,0% до 10,0% (нон-диппер) (ОШ = 1,71; 95% ДИ 0,82-3,55 ($p = 0,100$) и ОШ = 1,08; 95% ДИ 0,49-2,40 ($p = 0,500$), соответственно), с увеличением САДао и ДАДао в ночное время (найт-пикер) (ОШ = 3,80; 95% ДИ 1,02-14,81 ($p = 0,037$) и ОШ = 3,35; 95% ДИ 0,84-13,27 ($p = 0,063$), соответственно).

По сравнению с больными изолированной АГ, у пациентов с АГ и НАЖБП выявлены более значимые повышения среднесуточных и ночных САДао и ДАДао. Доказано, что это было связано с увеличением жесткости артерий и повышением индексов инсулинорезистентности у пациентов с коморбидной патологией.

3.8. Особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Для оценки структурно-функционального состояния сердца использовали данные, полученные при эхокардиографии и электрокардиографии (таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Эхокардиографические параметры сердца пациентов групп сравнения

Показатель	1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (N=60), Me (IQR)	p
IVRT, мс	135 (100;147)	105 (100;135)	0,015*
ФВ, %	63 (59;67,5)	63 (59,5;66)	0,681
ТЗСЛЖ, мм	11 (10,5;12)	10,8 (10;11)	0,019*
МЖП, мм	12 (11;12)	10,5 (10;12,4)	0,012*
КСР ЛЖ, мм	31 (28,5;34)	29 (28;32)	0,076
КДР ЛЖ, мм	47,5 (43,5;49,5)	46 (43,5;48,5)	0,249
ММЛЖ, г	227,5 (217,5;275)	226 (190;250)	0,029*
ИММЛЖ, г/м ²	119,5 (107,5;134)	116 (103;144)	0,846
ИММЛЖ >95 (ж) >115 (м) г/м ² , n (%)	49 (81,7)	41 (68,3)	0,139
ОТС, %	48 (43,9;52,9)	46,8 (43,2;50)	0,070
ПП (длина), мм	36 (34;36)	34 (31,5;37)	0,012*
ПП (ширина), мм	50 (48;56)	46,5 (45;50,5)	<0,001*
ЛП (длина), мм	38 (35;39,5)	35 (33;36)	<0,001*
ЛП (ширина), мм	53,3 (49;57)	48 (47;52)	<0,001*
тЭЖТ, мм	5,0 (4,0;6,5)	3,0 (2,0;3,5)	<0,001*
Кор. QT (более 450 для мужчин и 460 для женщин), n (%)	16(31,4)	8(14,3)	0,039

Примечание: Пик E – пик раннего диастолического трансмитрального потока; Пик A – поток крови в течение систолы предсердий; E/A – соотношение пиков трансмитрального потока; IVRT – время изоволюметрической релаксации; ФВ – фракция выброса; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие, тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани.

По ФВ, характеризующей систолическую функцию сердца, группы были сопоставимы ($p = 0,681$). В основной группе у 5 (8,3%) пациентов показатели ФВ соответствовали легкой степени систолической дисфункции (49-54%), в контрольной группе таких наблюдений не было ($p = 0,029$).

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

По медианам относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС), КСР ЛЖ и КДР ЛЖ в группах исследования были сопоставимы (48 (43,9;52,9) vs 46,8 (43,2;50) %, $p = 0,070$, 31 (28,5;34) vs 29 (28;32) мм, $p = 0,076$ и 47,5 (43,5;49,5) vs 46 (43,5;48,5) мм, $p = 0,249$, соответственно). ММЛЖ у пациентов с АГ и НАЖБП была достоверно больше, чем у больных изолированной АГ (227,5 (217,5;275) vs 226 (190;250) г, $p = 0,029$), но по ИММЛЖ группы были сопоставимы ($p = 0,846$). Также у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными с изолированной АГ чаще встречается удлинение скорректированного QT (более 450 для мужчин и 460 для женщин) ($p = 0,039$), что говорит о большем риске развития аритмий и внезапной сердечно-сосудистой смерти у данной категории пациентов.

При проведении корреляционного анализа, в группе пациентов с АГ и

НАЖБП были выявлены статистически достоверные прямые сильные и средней силы связи между тЭЖТ и ТЗСЛЖ ($r_s=0,346$, $p<0,001$), МЖП ($r_s=0,343$, $p<0,001$), ММЛЖ ($r_s=0,371$, $p<0,001$), ИММЛЖ ($r_s=0,222$, $p=0,015$), FLI ($r_s=0,723$, $p<0,001$), ФНО- α ($r_s=0,495$, $p<0,001$), НОМА-IR ($r_s=0,382$, $p<0,001$), МИ ($r_s=0,373$, $p<0,001$), ТГ/ХС ЛПВП ($r_s=0,353$, $p<0,001$), СРБ ($r_s=0,301$, $p=0,002$), ТГ ($r_s=0,305$, $p=0,001$), ХС ЛПОНП ($r_s=0,307$, $p=0,001$) и обратная связь средней силы с ХС ЛПВП ($r_s=-0,303$, $p=0,008$).

С целью оценки связи между тЭЖТ и выраженностью хронического системного воспаления и ИР у пациентов с АГ и НАЖБП проведен множественный регрессионный анализ (таблица 3.22).

Таблица 3.22- Зависимость тЭЖТ от значений показателей ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП

Зависимая переменная	Коэффициенты						
	Модель	B	SD (B)	β	t	p	95% ДИ для B
Эпикардальный жир	Константа	1,898	0,360		5,269	0,000	1,18-2,61
	ФНО- α	0,154	0,042	0,338	3,640	0,000	0,07-0,24
	ТГ/ХС ЛПВП	0,675	0,230	0,273	2,935	0,004	0,22-1,13

Наблюдаемая зависимость для тЭЖТ от ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП можно представить в виде уравнения:

$$\text{ЭЖТ} = 1,9 + 0,15 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,68 \times \text{ТГ/ХС ЛПВП}$$

При увеличении ФНО- α на 1 пг/мл и ТГ/ХС ЛПВП на 1 у.е. следует ожидать увеличения тЭЖТ на 0,15 мм и 0,68 мм, соответственно. Уровень значимости представленной модели соответствовал $p<0,001$. Исходя из значения коэффициентов детерминации, факторы определяли 53,8% дисперсии. Это указывает на значимую зависимость увеличения тЭЖТ от уровней ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП. От уровней СРБ, МИ и НОМА-IR значимой зависимости не выявлено (p

>0,05).

Зависимость ММЛЖ от тЭЖТ отражается в регрессионном уравнении (1):

$$Y_{\text{ММЛЖ}} = 181,1 + 12,8 * X_{\text{тЭЖТ}}, \quad (1)$$

где $Y_{\text{ММЛЖ}}$ – масса миокарда левого желудочка, г., $X_{\text{тЭЖТ}}$ – толщина эпикардиальной жировой ткани, мм.

Зависимость характеризовалась статистически значимой прямой корреляционной умеренной тесноты связью ($\rho = 0,442$; $p < 0,001$). В регрессионной модели (1) были учтены 19,5% факторов, оказывающих влияние на дисперсию ММЛЖ.

Увеличение тЭЖТ на 1 мм сопровождалось увеличением ММЛЖ на 12,8 г, исходя из полученных коэффициентов регрессии.

На рисунке 3.11 представлен график регрессионной функции, характеризующей зависимость ММЛЖ в зависимости от толщины ЭЖТ.

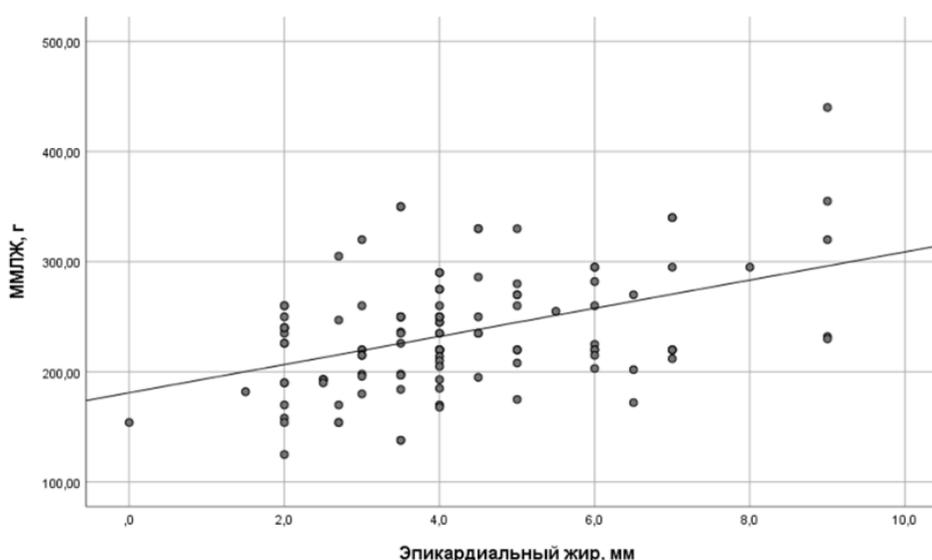


Рисунок 3.11 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость ММЛЖ от тЭЖТ.

Для определения статистически значимой связи показателей ЭхоКГ параметров сердца и данными СМАД, индексом стеатоза печени, маркерами висцерального ожирения у больных с АГ и НАЖБП проведен корреляционный анализ Спирмена (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Корреляционная связь между ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖП, Е/А и возрастом, САДср, суточным САДао, индексами стеатоза печени (FLI) и дисфункции висцерального жира (VAI), количеством висцерального жира у пациентов с АГ и НАЖБП.

Ковариата	Спирмена	Показатель			
		ММЛЖ	ИММЛЖ	МЖП	Е/А
Возраст	r_{xy}	0,284**	0,367**	0,180*	-0,372**
	p	0,002	<0,001	0,050	<0,001
САДср	r_{xy}	0,188*	0,087	0,180*	-0,241**
	p	0,040	0,343	0,049	0,008
Суточное САДао	r_{xy}	0,126	0,055	0,147	-0,198*
	p	0,170	0,553	0,110	0,030
Висцеральный жир	r_{xy}	0,409**	0,168	0,366**	-0,169
	p	<0,001	0,067	<0,001	0,066
FLI	r_{xy}	0,296**	0,034	0,288**	-0,322**
	p	0,001	0,709	0,001	<0,001
VAI	r_{xy}	0,172	0,096	0,134	-0,404**
	p	0,060	0,298	0,146	<0,001

Примечание: * - корреляция значима при уровне 0,05 (двусторонняя); ** - корреляция значима при уровне 0,01 (двусторонняя).

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

Но обнаружение значимой корреляционной связи не означало зависимость одних переменных от других. Для определения зависимости вышеописанных показателей проведен бинарный линейный регрессионный анализ (рисунок 3.12).

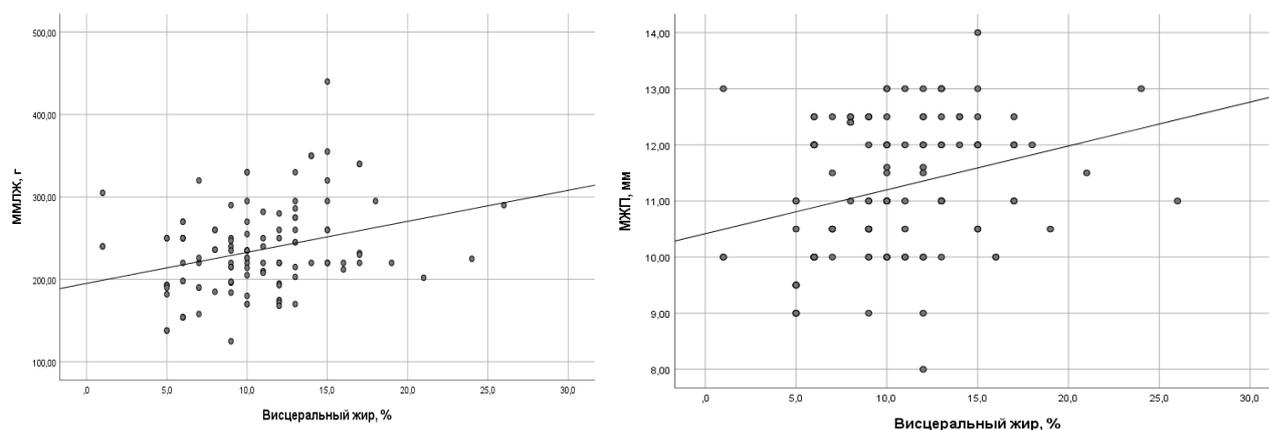


Рисунок 3.12 - Зависимость ММЛЖ и МЖП от доли висцерального жира у больных с АГ и НАЖБП.

По результатам линейного регрессионного анализа обнаружена зависимость ММЛЖ и толщины МЖП от количества висцерального жира. Наблюдаемые зависимости для ММЛЖ и МЖП описываются уравнениями: $\text{ММЛЖ} = 178,7 + 5,34 \cdot \text{ВЖ}$ и $\text{МЖП} = 10,3 + 0,2 \cdot \text{ВЖ}$, где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки (мм), ВЖ – висцеральный жир (%). При увеличении количества висцерального жира на 1% следует ожидать увеличения ММЛЖ на 5,34 г, а толщины МЖП на 0,2 мм. Уровень значимости для ММЛЖ и МЖП составил менее 0,01 (95% ДИ 3,36-7,32 и 95% ДИ 0,05-0,14, соответственно). Исходя из значения коэффициентов детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 19,5% дисперсии ММЛЖ и 12,4% дисперсии толщины МЖП. По отношению к другим предикторам (возраст, САДср, FLI) статистически значимой зависимости выявлено не было.

У пациентов групп сравнения было рассчитаны абсолютные и относительные объемные показатели работы миокарда (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Абсолютные и относительные объемные показатели работы миокарда

Показатель	1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (N=60), Me (IQR)	p
УО, мл	65 (54;73)	60 (56;70)	0,523
УИ, мл/м ²	31,5 (26,4;37,7)	34,6 (29,6;39,8)	0,083
МОК, л	4,5 (3,9;5,4)	4,6 (4;5,2)	0,873
СИ, л/м ²	2,3 (2;2,8)	2,6 (2,2;2,9)	0,029*

Примечание: УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; МОК – минутный объем кровообращения; СИ – сердечный индекс.

По показателям ударного объема, минутного объема кровообращения и ударному индексу группы были сопоставимы ($p = 0,523$, $p = 0,873$ и $p = 0,083$, соответственно).

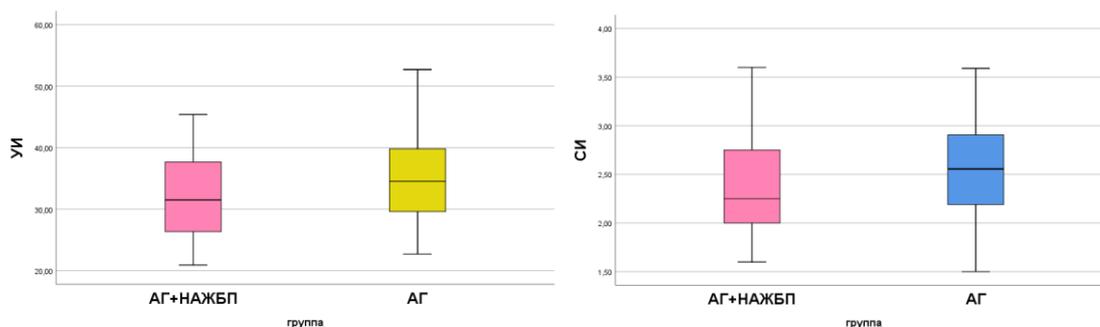


Рисунок 3.13 - Относительные показатели работы миокарда (медиана, межквартильный размах, min, max).

Только сердечный индекс был достоверно ниже у больных с АГ и НАЖБП ($2,3 (2;2,8) \text{ л/м}^2$ vs $2,6 (2,2;2,9) \text{ л/м}^2$ – во 2-й группе, $p = 0,029$), что говорило о снижении производительности миокарда у этой группы пациентов (рисунок 3.13).

На основании анализа ОТС и ИММЛЖ у пациентов групп исследования, выявлены больные с клиническими признаками гипертрофии и ремоделирования левого желудочка (рисунок 3.14).

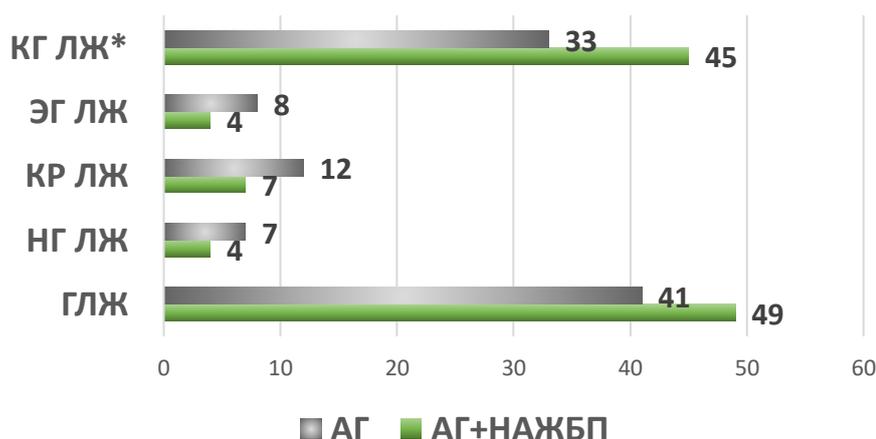


Рисунок 3.14 - Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов групп исследования (ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; НГ ЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ; КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; ЭГ ЛЖ –

эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ; * - достоверное различие между группами).

У пациентов с АГ и НАЖБП чаще, чем у больных изолированной АГ, выявлялись клинические признаки ГЛЖ (81,7% (49/60) против 68,3% (41/60) случаев; ОШ = 2,06; 95% ДИ 0,87-4,88, $p = 0,070$). При изучении геометрии левого желудочка (ЛЖ) выяснено, что в 1-й и 2-й группе нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась у 4 (6,7%) и 7 (11,7%) (ОШ = 0,54; 95% ДИ 0,15-1,98, $p = 0,264$), концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 7 (11,7%) и 12 (20,0%) (ОШ = 0,53; 95% ДИ 0,19-1,47, $p = 0,159$), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – у 4 (6,7%) и 8 (13,3%) (ОШ = 0,46; 95% ДИ 0,13-1,66, $p = 0,181$), а концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 45 (75,0%) и 33 (55,0%) (ОШ = 2,45; 95% ДИ 1,12-5,37, $p = 0,017$) пациентов, соответственно.

Оценка связи кор. QT и тЭЖТ показана в регрессионном уравнении (1):

$$(1) \quad Y_{\text{корQT}} = 299,3 + 28,9 \cdot X_{\text{тЭЖТ}},$$

где $Y_{\text{корQT}}$ – скорректированный QT, мсек, $X_{\text{тЭЖТ}}$ – толщина эпикардальной жировой ткани, мм.

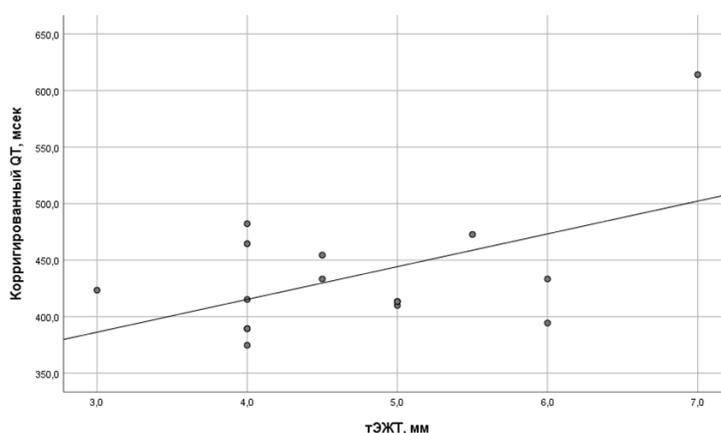


Рисунок 3.15 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость скорректированный QT от тЭЖТ.

На рисунке 3.15 представлен график регрессионной функции, характеризующей зависимость скорректированный QT в зависимости от тЭЖТ.

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой прямой корреляционной связью умеренной тесноты ($\rho = 0,518$; $p=0,040$). Исходя из

коэффициента регрессии, увеличение толщины ЭЖТ на 1 мм сопровождалось увеличением скорректированный QT на 28,9 мсек.

Также определена значимая зависимость патологического увеличения ИММЛЖ от уровня ФНО- α в плазме крови (рисунок 3.16).

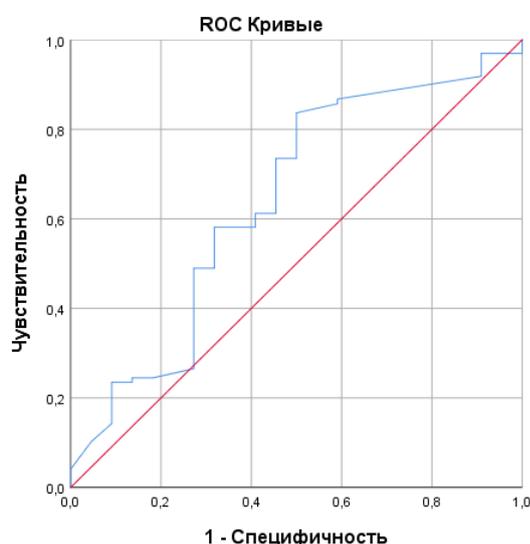


Рисунок 3.16 - ROC-кривые прогноза увеличения ИММЛЖ выше референсных значений в зависимости от уровня ФНО- α в плазме крови у больных с АГ и НАЖБП.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза увеличения ИММЛЖ выше референсных значений и уровня ФНО- α , составила $0,638 \pm 0,07$ с 95% ДИ: 0,504-0,776 ($p = 0,042$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,05$). Пороговое значение уровня ФНО- α в точке cut-off было равно 4,8 пг/мл. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения ИММЛЖ выше референсных значений. Чувствительность и специфичность метода составили 73,5% и 64,5%, соответственно.

Логистический регрессионный анализ показал зависимость ГЛЖ, КГ ЛЖ и ОТС от увеличения СРПВэ представлен в таблице 3.25.

Наблюдаемые достоверные зависимости формирования ГЛЖ, КГ ЛЖ и патологической ОТС можно описать уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, в котором $z = -0,77 + 0,16 * \text{ХСРПВэ}$ (для риска развития ГЛЖ) или $z = -1,41 + 0,18 * \text{ХСРПВэ}$ (для риска развития КГ ЛЖ) или $z = -2,16 + 0,42 * \text{ХСРПВэ}$ (для риска патологического повышения ОТС), где p – вероятность неблагоприятного события,

ХСРПВэ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа.

Таблица 3.25 – Прогностическая модель зависимости формирования ГЛЖ, КГ ЛЖ и патологической ОТС (более 0,42 у.е.) от показателя СРПВэ (логистическая регрессия)

	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
ГЛЖ	СРПВэ	0,161	0,088	4,374	0,036	1,175	1,01-1,40
	Константа	-0,773	0,846	0,835	0,361	0,461	
	Критерии коэффициентов и сводка для модели						
	СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}
		11,62	1	0,003	146,102	0,031	0,043
КГ ЛЖ	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
	СРПВэ	0,181	0,082	4,837	0,028	1,199	1,02-1,41
	Константа	-1,413	0,806	3,068	0,080	0,244	
	Критерии коэффициентов и сводка для модели						
СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}	
	12,61	1	0,001	157,616	0,044	0,059	
ОТС > 0,42 у.е.	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
	СРПВэ	0,416	0,146	8,101	0,004	1,517	1,14-2,02
	Константа	-2,157	1,269	2,886	0,089	0,116	
	Критерии коэффициентов и сводка для модели						
СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}	
	11,79	1	0,001	97,129	0,088	0,148	

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка.

Полученные регрессионные модели являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, фактор СРПВэ имеет прямую связь с вероятностью формирования ГЛЖ, КГ ЛЖ и патологического повышения ОТС. Увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы ГЛЖ, КГ ЛЖ и патологического повышения ОТС в 1,2 раза (95% ДИ: 1,01-1,40), в 1,2 раза (95% ДИ: 1,02-1,41) и в 1,5 раза (95% ДИ: 1,14-2,02), соответственно. Специфичность и чувствительность моделей составили: для ГЛЖ – 70,0% и 69,7%, для КГ ЛЖ – 70,9% и 71,3% и для ОТС – 73,3% и 71,9% соответственно.

У больных с АГ и НАЖБП были значительно ниже соотношение пиков трансмитрального потока (Е/А) за счет снижения пика раннего диастолического трансмитрального потока (Е) и время изоволюмической релаксации, но достоверно больше тЭЖТ, МЖП, ТЗСЛЖ и ММЛЖ, связанные с увеличением степени висцерального ожирения. Кроме того, отмечена связь между ростом кор. QT и тЭЖТ, и связь между ростом СРПВэ и повышением шансов ГКЖ, КГ ЛЖ и ОТС. Анализируя результаты, полученные в процессе изучения структурно-функционального состояния сердца, можно заключить, что наличие сопутствующей НАЖБП достоверно повышает риск развития диастолической дисфункции миокарда и концентрической гипертрофии левого желудочка у пациентов с АГ.

3.9. Особенности показателей variability ритма сердца у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

После обработки на программном модуле Поли-Спектр-8/Е записи 5-минутных интервалов ЭКГ пациентов групп исследования были получены фоновые показатели variability сердечного ритма (BCP) (таблица 3.26).

При анализе статистических характеристик динамического ряда кардиоинтервалов определено, что у пациентов 1-й группы (с АГ и НАЖБП) достоверно ниже были показатели SDNN (36,5 (24,5;45,5) vs 50 (32;80) мс, $p = 0,001$), RMSSD (26,5 (16;43,5) vs 49 (20;89) мс, $p = 0,006$), pNN50 (3,3 (0,3;8,8) vs 7 (2,2;12) %, $p = 0,018$), суммарная мощность спектра (TP) BCP (1350 (587;1731) vs 2229 (686;4531) мс², $p < 0,001$) и коэффициент вариации CV (4,0 (2,4;5,1) vs 5,6 (3,1;6,6) %, $p = 0,018$). При этом, в основной группе было достоверно больше больных с патологическим снижением SDNN (ниже 50 мс) (49 (81,7%) vs 28 (46,7%) случаев: ОШ = 5,09; 95% ДИ 2,21-11,76, $p < 0,001$) и RMSSD (ниже 20 мс) (22 (36,7%) vs 12 (20,0%) случаев: ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,01-5,32, $p = 0,034$). Это говорило о более значимом снижении у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, суммарного эффекта вегетативной регуляции и

адаптационных возможностей ССС за счет уменьшения активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

Таблица 3.26 – Фоновые показатели variability сердечного ритма у пациентов исследованных групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	(АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	(АГ) (N=60), Me (IQR)	
SDNN, мс	36,5 (24,5;45,5)	50 (32;80)	0,001*
SDNN <50 мс, n(%)	49 (81,7)	28 (46,7)	<0,001*
RMSSD, мс	26,5 (16;43,5)	49 (20;89)	0,006*
RMSSD <20 мс, n(%)	22 (36,7)	12 (20,0)	0,034*
pNN50, %	3,3 (0,3;8,8)	7 (2,2;12)	0,018*
R-Rmin, мс	780,5 (647;886)	759 (646;872)	0,850
R-Rmax, мс	1040 (938;1161)	1219 (987;1704)	0,001*
VLF, %	19,1 (11,7;29,9)	14,8 (6,4;23)	0,015*
LF, %	28 (23;33)	20,8 (13,6;31)	0,003*
HF, %	22,6 (15,7;34)	40 (17,3;47)	0,004*
LF/HF, у.е.	1,2 (0,8;1,9)	0,7 (0,3;1,2)	<0,001*
TP, мс ²	1350 (587;1731)	2229 (686;4531)	<0,001*
CV, %	4,0 (2,4;5,1)	5,6 (3,1;6,6)	0,001*
ИН1, у.е.	109 (56;199)	81,6 (33,4;86,5)	0,004*

Примечание: SDNN – стандартное отклонение ряда нормальных интервалов; RMSSD – стандартное отклонение межинтервальных различий пар интервалов R-R; pNN50 – процентная доля пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс; R-Rmin (R-Rmax) – минимальное (максимальное) время между зубцами R; VLF – мощность очень низкочастотного спектра; LF – мощность низкочастотного спектра; HF – мощность высокочастотного спектра; TP – суммарная мощность спектра ВСР; CV – коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов; ИН – индекс напряжения регуляторных систем; * - статистически значимое различие показателей 1-й и 2-й групп (p<0,05).

При спектральном анализе ВСР определено достоверное увеличение у пациентов 1-й группы, по сравнению с больными 2-й группы, относительной мощности очень низкочастотного VLF (19,1 (11,7;29,9) vs 14,8 (6,4;23) %, p = 0,015) и низкочастотного спектров LF (28 (23;33) vs 20,8 (13,6;31) %, p = 0,003) и снижение высокочастотного спектра HF (22,6 (15,7;34) vs 40 (17,3;47) %, p = 0,004), что говорило о более значимом преобладании активности симпатического звена регуляции у пациентов с АГ и НАЖБП. Это подтверждалось и более значимым

повышением активности подкоркового симпатического центра у пациентов первой группы, на что указывало отношение медиан низкочастотного и высокочастотного компонентов (LF/HF) ВСР (1,2 (0,8;1,9) vs 0,7 (0,3;1,2) у.е., $p = 0,004$).

По данным вариационной пульсометрии был вычислен индекс напряжения регуляторных систем (ИН1), который был значимо выше у пациентов с АГ и НАЖБП (109 (56;199) vs 81,6 (33,4;86,5) у.е., $p = 0,004$).

Для определения переменных, которые могли быть связаны с изменениями ВСР, проведен корреляционный анализ у пациентов с АГ и НАЖБП (таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Корреляционная связь показателей ВСР с FLI, ОТ/ОБ, переменными СМАД у больных с АГ и НАЖБП

Переменная	Спирмена	FLI	ОТ/ОБ	САД	ДАД	ДАДао
SDNN	r_{xy}	-0,321**	-0,254**	-0,202*	-0,199*	-0,206*
	p	<0,001	0,005	0,027	0,029	0,026
RMSSD	r_{xy}	-0,272**	-0,179	-0,156	-0,228*	-0,254**
	p	0,003	0,051	0,089	0,012	0,006
pNN50	r_{xy}	-0,230*	-0,105	-0,245**	-0,262**	-0,278**
	p	0,011	0,256	0,007	0,004	0,002
ИН1	r_{xy}	0,207*	0,005	-0,013	-0,125	-0,099
	p	0,023	0,956	0,890	0,175	0,290

Примечание: * - корреляция значима при уровне 0,05 (двусторонняя); ** - корреляция значима при уровне 0,01 (двусторонняя).

Выявлена статистически значимая связь характеристик динамического ряда кардиоинтервалов и индекса напряжения регуляторных систем с индексом стеатоза печени, маркером висцерального ожирения и показателями СМАД. Определена значимая обратная корреляционная связь для SDNN (с FLI ($r_{xy} = -0,321$, $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r_{xy} = -0,254$, $p = 0,005$), САД ($r_{xy} = -0,202$, $p = 0,027$), ДАД ($r_{xy} = -0,199$, $p = 0,029$) и ДАДао ($r_{xy} = -0,206$, $p = 0,026$)), для RMSSD (с FLI ($r_{xy} = -0,272$, $p = 0,003$), ДАД ($r_{xy} = -0,228$, $p = 0,012$) и ДАДао ($r_{xy} = -0,254$, $p = 0,006$)), для pNN50 (с FLI ($r_{xy} = -0,230$, $p = 0,011$), САД ($r_{xy} = -0,245$, $p = 0,007$), ДАД ($r_{xy} = -0,262$, $p = 0,004$) и ДАДао ($r_{xy} = -0,278$, $p = 0,002$)) и прямая корреляционная связь для ИН1 (с FLI ($r_{xy} = 0,207$, $p = 0,023$)).

По значениям ИН1 у пациентов групп исследования оценено состояние вегетативной нервной системы (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Фоновое состояние вегетативной нервной системы у пациентов групп исследования

Тип вегетативного тонуса	Число больных, n(%)		p, точный критерий Фишера
	1 группа, АГ+НАЖБП (n=60)	2 группа, АГ (n=60)	
Ваготония (ИН1<30)	6 (10,0)	18 (30,0)	0,006*
Эйтония (ИН1=30-90)	16 (26,7)	22 (36,7)	0,163
Симпатикотония (ИН1=90-160)	18 (30,0)	9 (15,0)	0,040*
Гиперсимпатикотония (ИН1>160)	20 (33,3)	11 (18,3)	0,047*

Определено, что до проведения ортостатической пробы, в основной группе было достоверно больше больных симпатикотонией (18 (30,0%) vs 9 (15,0%) случаев: ОШ = 2,43; 95% ДИ 1,01-6,03, p = 0,040) и гиперсимпатикотонией (20 (33,3%) vs 11 (18,3%) случаев: ОШ = 2,23; 95% ДИ 1,01-5,24, p = 0,047), и значимо меньше пациентов с ваготонией (6 (10,0%) vs 18 (30,0%) случаев: ОШ = 0,26; 95% ДИ 0,09-0,72, p = 0,006). Нормальное состояние вегетативной нервной системы диагностировано у 16 (26,7%) и 22 (36,7%) больных основной и контрольной групп, соответственно (p = 0,163).

После проведения ортостатической пробы определено (таблица 3.29), что у пациентов 1-й группы (с АГ и НАЖБП) достоверно ниже были показатели SDNN (34 (25;48) vs 49 (29;58) мс, p = 0,021), RMSSD (19 (14;28) vs 25 (17;38) мс, p = 0,016), суммарная мощность спектра (TP) VCP (942,5 (444,5;1708) vs 1174,5 (841;2580,5) мс², p = 0,004) и коэффициент вариации CV (4,3 (3;5,9) vs 4,8 (3,8;6,4) %, p = 0,027). При этом, в основной группе было достоверно больше больных с патологическим снижением SDNN (ниже 50 мс) (46 (76,7%) vs 36 (60,0%) случаев: ОШ = 2,19; 95% ДИ 1,01-4,87, p = 0,048). У пациентов с АГ и НАЖБП зафиксирован более низкий тонус парасимпатического звена вегетативной нервной системы для стабилизации ритма сердца после физической нагрузки.

Таблица 3.29 – Показатели вариабельности сердечного ритма после проведения ортостатической пробы

Показатель	1-я группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (N=60), Me (IQR)	p
SDNN, мс	34 (25;48)	49 (29;58)	0,021*
SDNN <50 мс, n(%)	46 (76,7)	36 (60,0)	0,048*
RMSSD, мс	19 (14;28)	25 (17;38)	0,016*
RMSSD <20 мс, n(%)	32 (53,3)	24 (40,0)	0,100
pNN50, %	0,65 (0;3,2)	2,4 (0,5;6,5)	0,018*
R-Rmin, мс	763 (642;824)	633 (447;763)	<0,001*
R-Rmax, мс	1034 (884;1150)	937 (864;1030)	0,035*
VLF, %	23 (19;31)	19,5 (13;25)	0,008*
LF, %	27,6 (22;36,8)	24,8 (16;33)	0,003*
HF, %	10 (6,6;29,7)	12,3 (5,8;25,7)	0,904
LF/HF, у.е.	2,7 (0,9;4,4)	1,8 (0,8;3,6)	0,047*
TP, мс ²	942,5 (444,5;1708)	1174,5 (841;2580,5)	0,004*
CV, %	4,3 (3;5,9)	4,8 (3,8;6,4)	0,027*
ИН2, у.е.	118 (88,5;169)	111 (70;153)	0,035*
ИН2/ИН1, у.е.	1,1 (0,8;3,5)	1,4 (0,8;3,8)	0,952
К 30:15, у.е.	1,29 (1,16;1,59)	1,38 (1,27;2,11)	0,010*
Кр, %	22,8 (14;37)	21 (28;52)	0,010*

Примечание: * - статистически значимое различие показателей 1-й и 2-й групп (p<0,05).

Так же, как и до пробы, у больных 1-й группы были достоверно выше относительные показатели мощности спектра VLF (23 (19;31) vs 19,5 (13;25) %, p = 0,008) и LF (27,6 (22;36,8) vs 24,8 (16;33) %, p = 0,003), индекс напряжения регуляторных систем (ИН2) (118 (88,5;169) vs 111 (70;153) у.е., p = 0,035).

Несмотря на то, что группы по индексу вегетативной реактивности (ИН2/ИН1) были соизмеримы (1,1 (0,8;3,5) vs 1,4 (0,8;3,8) у.е., p = 0,952), в основной группе число больных с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью было достоверно больше (32 (53,3%) vs 18 (30,0%) случаев: ОШ = 2,67; 95% ДИ 1,25-5,69, p = 0,008), а с нормотонической вегетативной реактивностью – значимо меньше (13 (21,7%) vs 24 (40,0%) наблюдений: ОШ = 0,41; 95% ДИ 0,18-0,93, p = 0,024), чем в контрольной группе (таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Типы вегетативной реактивности пациентов на активную ортостатическую пробу

Вегетативная реактивность	Число больных, n(%)		p, точный критерий Фишера
	1 группа, АГ+НАЖБП (n=60)	2 группа, АГ (n=60)	
Нормотоническая (ИН2/ИН1=1,1-3,0)	13 (21,7)	24 (40,0)	0,024*
Гиперсимпатикотоническая (ИН2/ИН1<1,1)	32 (53,3)	18 (30,0)	0,008*
Асимпатикотоническая (ИН2/ИН1>3,0)	15 (25,0)	18 (30,0)	0,342

На рисунке 3.17 показано распределение пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от характера реактивности парасимпатической нервной системы на ортостатическую пробу.

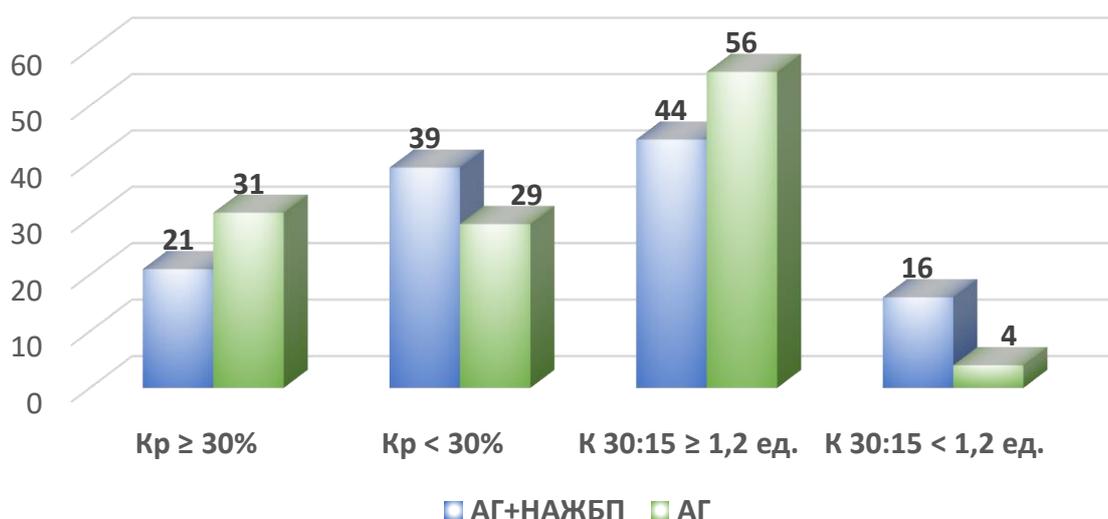


Рисунок 3.17 - Распределение пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от нормальной ($Kp \geq 30\%$ и $K 30:15 \geq 1,2$ ед.) и патологической ($Kp < 30\%$ и $K 30:15 < 1,2$ ед.) реактивности парасимпатической нервной системы на ортостатическую пробу.

В основной группе, по сравнению с контрольной группой, было значительно больше пациентов с патологически низкими параметрами реактивности парасимпатической нервной системы ($K 30:15$) (16 (26,7%) против 4 (6,7%) наблюдений: ОШ = 5,09; 95% ДИ 1,57-16,54, $p = 0,006$), при которых наблюдалось

клинически значимое снижение реакции на ортостатическую пробу (Кр) (39 (65,0%) vs 29 (48,3%) наблюдений: ОШ = 1,99; 95% ДИ 0,95-4,17, $p = 0,097$).

Логистический регрессионный анализ снижения SDNN (менее 50 мс) и RMSSD (менее 20 мс) при увеличении СРПВэ на представлен в таблице 3.31.

Таблица 3.31 – Прогностическая модель зависимости патологического снижения SDNN (< 50 мс) и RMSSD (< 20 мс) от показателя СРПВэ (логистическая регрессия)

		Переменные в уравнении						
		Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
SDNN < 50 мс	СРПВэ		0,254	0,093	7,491	0,006	1,289	1,08-1,55
	Константа		-1,833	0,882	4,316	0,038	0,160	
	Критерии коэффициентов и сводка для модели							
	СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}	
		14,51	1	0,000	147,662	0,072	0,098	
		Переменные в уравнении						
		Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
RMSSD < 20 мс	СРПВэ		0,157	0,079	3,944	0,047	1,170	1,01-1,37
	Константа		-2,450	0,825	8,829	0,003	0,086	
	Критерии коэффициентов и сводка для модели							
	СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}	
		11,79	1	0,003	140,801	0,033	0,048	

Примечание: SDNN – стандартное отклонение ряда нормальных интервалов; RMSSD – стандартное отклонение межинтервальных различий пар интервалов R-R.

Наблюдаемые зависимости патологического снижения SDNN (< 50 мс) и RMSSD (< 20 мс) могут быть описаны уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -4,49 + 0,3 * X_{\text{СРПВэ}}$ (для SDNN) или $z = -4,27 + 0,3 * X_{\text{СРПВэ}}$ (для RMSSD), где p – вероятность патологического понижения SDNN или RMSSD, $X_{\text{СРПВэ}}$ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа.

Полученные регрессионные модели являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, фактор СРПВэ имеет прямую связь с вероятностью понижения SDNN и RMSSD до патологических значений. Увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы понижения SDNN (менее 50 мс) и RMSSD (менее 20 мс) в 1,3 раза (95% ДИ: 1,08-1,55) и в 1,2 раза (95% ДИ: 1,01-1,37), соответственно. Специфичность и чувствительность моделей составили: для SDNN – 73,8% и 79,7%, для RMSSD – 70,1% и 71,4%, соответственно.

На основе анализа ВСР доказано, что у больных с АГ и НАЖБП наблюдалось более значимое, чем у пациентов с изолированной АГ, снижение SDNN, RMSSD и pNN50, смещение вегетативного баланса в сторону активации симпатического звена вегетативной нервной системы и более выраженное напряжение регуляторных систем. По результатам активной ортостатической пробы определено снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у больных с АГ и НАЖБП. Значимое влияние на повышение симпатической и снижении парасимпатической реактивности оказало повышение жесткости по сосудам эластического типа.

3.10. Особенности структурно-функционального состояния печени у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Для сравнения размеров печени, диаметров общего желчного протока, воротной и селезеночной вен оценивали данные ультрасонографии (таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Ультрасонографические размеры печени, общего желчного протока, воротной и селезеночной вен пациентов исследуемых групп

Размер	1-я группа (АГ+НАЖБП) n=60, Me (IQR)	2-я группа (АГ) n=60, Me (IQR)	p
Правая доля печени, мм	156,5 (153;167)	146,5 (136;152)	<0,001*
Левая доля печени, мм	68 (61,5;76)	55,5 (53;62)	<0,001*
Хвостатая доля печени, мм	22 (20;24)	16 (15;18)	<0,001*
Общий желчный проток, мм	5 (5;5,5)	4,5 (4;5)	<0,001*
Воротная вена, мм	11 (10;11,1)	10 (9,5;10,5)	<0,001*
Селезеночная вена, мм	5 (4;5,5)	4 (3;5)	0,004*

Выявлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были достоверно больше поперечные размеры печени ($p < 0,001$) и диаметры общего желчного протока (5,0 vs 4,5 мм, $p < 0,001$), воротной (11,0 vs 10,0 мм, $p < 0,001$) и селезеночной вен (5,0 vs 4,0 мм, $p = 0,004$).

Для выявления связи между размерами печени и маркерами висцерального ожирения, FLI и ИР, ее ферментативной активностью у больных с АГ и НАЖБП проведен корреляционный анализ (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Выявленная значимая корреляционная связь размеров печени с маркерами висцерального ожирения, FLI и ИР, ее ферментативной активностью у пациентов с АГ и НАЖБП.

Ковариата	Корреляция Спирмена					
	Правая доля печени		Левая доля печени		Хвостатая доля печени	
	r_{xy}	p	r_{xy}	p	r_{xy}	p
ОТ/ОБ, у.е.	0,708	<0,001*	0,688	<0,001*	0,753	<0,001*
Висцеральный жир, %	0,684	<0,001*	0,735	<0,001*	0,697	<0,001*
VAI, у.е.	0,334	0,002*	0,440	<0,001*	0,522	<0,001*
FLI, у.е.	0,772	<0,001*	0,728	<0,001*	0,742	<0,001*
ГГТП, ЕД/л	0,357	0,001*	0,348	0,001*	0,278	0,009*
НОМА-IR, у.е.	0,451	<0,001*	0,422	<0,001*	0,427	<0,001*
ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	0,383	<0,001*	0,525	<0,001*	0,427	<0,001*
МИ, у.е.	0,454	<0,001*	0,606	<0,001*	0,600	<0,001*

Доказана значимая связь размеров правой, левой и хвостатой долей печени с индексами ОТ/ОБ ($r_{xy} = 0,708$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,688$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,753$ ($p < 0,001$), соответственно), VAI ($r_{xy} = 0,334$ ($p = 0,002$), $r_{xy} = 0,440$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,522$ ($p < 0,001$), соответственно), НОМА-IR ($r_{xy} = 0,451$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,422$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,427$ ($p < 0,001$), соответственно), ТГ/ХС ЛПВП ($r_{xy} = 0,383$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,525$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,427$ ($p < 0,001$), соответственно) и МИ ($r_{xy} = 0,454$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,606$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,600$ ($p < 0,001$), соответственно), а также с активностью ГГТП ($r_{xy} = 0,357$ ($p = 0,001$), $r_{xy} = 0,348$ ($p = 0,001$) и $r_{xy} = 0,278$ ($p = 0,009$), соответственно) и количеством висцерального жира ($r_{xy} = 0,684$ ($p < 0,001$), $r_{xy} = 0,735$ ($p < 0,001$) и $r_{xy} = 0,697$ ($p < 0,001$), соответственно).

Для определения зависимости размеров печени у больных с АГ и НАЖБП от маркеров липидного обмена применен линейный регрессионный анализ.

Определена статистически значимая зависимость размеров печени от концентрации ХС ЛПВП в плазме крови: при повышении уровня ХС ЛПВП на 1 ммоль/л прогнозируется уменьшение правой доли печени на 16,4 мм ($B = -16,64$ (95% ДИ: $-23,8 - -9,47$), $p < 0,001$), левой доли печени на 18,4 мм ($B = -18,39$ (95% ДИ: $-23,91 - -13,33$), $p < 0,001$), хвостатой доли печени на 6,6 мм ($B = -6,59$ (95% ДИ: $-8,6 - -4,58$), $p < 0,001$). По отношению к другим показателям липидного спектра такая достоверная зависимость не выявлена.

Для определения зависимости размера печени от переменных, у которых определена значимая корреляционная связь, проведен множественный регрессионный анализ. Доказана прямая зависимость увеличения размеров печени от повышения маркеров висцерального ожирения – ОТ/ОБ ($B = 67,9$ (95% ДИ: $45,7 - 90,3$), $p < 0,001$) и процента висцерального жира ($B = 1,48$ (95% ДИ: $1,004 - 1,95$), $p < 0,001$), индекса стеатоза печени – FLI ($B = 0,39$ (95% ДИ: $0,31 - 0,46$), $p < 0,001$), индексов ИР – НОМА-IR ($B = 1,55$ (95% ДИ: $0,52 - 2,59$), $p = 0,004$) и ТГ/ХС ЛПВП ($B = 7,53$ (95% ДИ: $3,98 - 11,08$), $p < 0,001$), активности ГГТП в плазме крови ($B = 0,12$ (95% ДИ: $0,013 - 0,233$), $p = 0,029$). Значимой зависимости размеров печени от МИ, VAI и количества висцерального жира не выявлено ($p > 0,05$).

В рамках данного исследования проведено сравнение групп по лабораторным показателям функционального состояния печени (таблица 3.34). У коморбидных пациентов (с АГ и НАЖБП) обнаружено значимое повышение активности ГГТП (27,4 vs 18,9 ЕД/л, $p < 0,001$) и щелочной фосфатазы (163,5 vs 139,5 ЕД/л, $p = 0,002$), а также достоверное снижение уровня общего белка (70,5 vs 73,9 г/л, $p = 0,025$). В основной группе наблюдалось больше пациентов с превышением референсных значений активности ГГТП (ОШ=7,51: 95% ДИ 2,04-27,70), ЩФ (ОШ=2,53: 95% ДИ 1,18-5,43) и АЛТ (ОШ=2,11: 95% ДИ 0,50-9,01). По сравнению с больными изолированной АГ, у пациентов с АГ и НАЖБП, на фоне повышения активности ферментов печени, была достоверно ниже синтетическая функция гепатоцитов, на что указывает снижение уровня общего белка.

Таблица 3.34 – Лабораторные показатели функционального состояния печени у пациентов основной и контрольной групп

Переменная	Основная группа (АГ+НАЖБП) n=60, Me (IQR)	Контрольная группа (АГ) n=60, Me (IQR)	p
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2 (9,7;14,5)	11,8 (9,2;16,1)	0,429
Активность ГГТП, ЕД/л	27,4 (19,3;42,9)	18,9 (14,3;22,3)	<0,001*
ГГТП > 35 (у женщин) и >70 (у мужчин) ЕД/л, n (%)	17 (28,3)	3 (5,0)	0,001*
Активность ЩФ, ЕД/л	163,5 (138;192,6)	139,5 (109;164,1)	0,002*
ЩФ > 140 ЕД/л, n (%)	43 (71,7)	30 (50,0)	0,024*
АЛТ, ед/л	15,2 (11;23)	13,2 (11;19,5)	0,469
АЛТ > 40 ЕД/л, n (%)	6 (10,0)	3 (5,0)	0,245
АСТ, ЕД/л	18 (15,4;24,7)	18 (15,9;22,7)	0,763
АСТ > 38 ЕД/л, n (%)	2 (3,3)	6 (10,0)	0,136
Общий белок, г/л	70,5 (66,4;76,6)	73,9 (69,1;77,9)	0,025*
Альбумин, г/л	45,7 (43,8;48)	45,7 (43,7;48)	0,640

Примечание: ГГТП – γ -глутаматтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфотаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Вместе с этим, по результатам линейного регрессионного анализа выявлена прямая зависимость развития висцеральной дисфункции от уровней АЛТ и АСТ, активности ГГТП, которую можно описать уравнением: $VAI = 0,83 + 0,015 \cdot \text{АЛТ} - 0,021 \cdot \text{АСТ} + 0,003 \cdot \text{ГГТП}$, которое показывает, что при увеличении АЛТ и ГГТП, а также при снижении АСТ на 1 ЕД/л, индекс висцеральной дисфункции увеличивается на 0,015, 0,021 и 0,003 у.е., соответственно. Определена статистическая значимость данной модели ($p < 0,001$).

Как показано выше, у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были значительно больше размеры печени, увеличена активность ГГТП и щелочной фосфотазы, но достоверно ниже коэффициент де Ритиса и уровень общего белка плазмы крови. Доказано, что эти изменения были связаны с повышением показателей висцерального ожирения, индексов инсулинорезистентности и стеатоза печени, которые наблюдаются при НАЖБП.

3.11. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Наличие общих звеньев патогенеза АГ и НАЖБП, таких как окислительный стресс, развитие инсулинорезистентности, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и поддержание хронического низкоинтенсивного системного воспаления позволяли предполагать взаимозависимость изменений в структурно-функциональном состоянии печени и сердца у пациентов с АГ и НАЖБП [70, 120, 179, 193, 204, 210].

Для определения статистически значимой связи между структурно-функциональным состоянием печени и сердца проведен корреляционный анализ (таблица 3.35).

Таблица 3.35 – Статистически значимая корреляционная связь структурно-функциональных показателей сердца и печени

Ковариата		Е/А	ФВ	ММЛЖ	ИММЛЖ	УО
Правая доля печени	r_{xy}	-0,347**	0,210	0,385**	0,104	0,319**
	p	0,001	0,052	<0,001	0,340	0,003
Левая доля печени	r_{xy}	-0,250*	0,128	0,321**	0,050	0,232*
	p	0,020	0,240	0,003	0,647	0,031
Хвостатая доля печени	r_{xy}	-0,319**	0,035	0,230*	-0,003	0,204
	p	0,003	0,752	0,033	0,976	0,060
АЛТ	r_{xy}	0,035	0,027	-0,240**	-0,275**	-0,030
	p	0,707	0,772	0,008	0,002	0,742
АСТ	r_{xy}	0,153	-0,001	-0,274**	-0,287**	-0,121
	p	0,096	0,988	0,002	0,001	0,190
ЩФ	r_{xy}	-0,128	-0,146	-0,031	-0,117	-0,239**
	p	0,163	0,112	0,734	0,203	0,009

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; r_{xy} – коэффициент корреляции Спирмена.

Выявлена значимая корреляционная связь структурно-функциональных показателей сердца и печени: размеров печени с Е/А ($r_{xy} = -0,347- -0,250$ ($p = 0,001-0,020$), с ММЛЖ ($r_{xy} = 0,230-0,385$ ($p = <0,001-0,033$) и с ударным объемом ($r_{xy} = 0,232-0,319$ ($p = 0,003-0,031$), уровней АЛТ и АСТ с ММЛЖ ($r_{xy} = -0,240$ ($p = 0,002$) и $r_{xy} = -0,274$ ($p = 0,002$), соответственно) и с ИММЛЖ ($r_{xy} = -0,275$ ($p = 0,008$) и $r_{xy} = -0,287$ ($p = 0,001$), соответственно), активности щелочной фосфатазы с ударным объемом ($r_{xy} = -0,239$ ($p = 0,009$)).

Для определения зависимости структурно-функционального состояния сердца от функционального состояния и FLI проведен логистический регрессионный анализ (таблица 3.36).

Таблица 3.36 – Влияние функционального состояния и индекса стеатоза печени на структурно-функциональное состояние сердца

Зависимая переменная	Переменные в уравнении						
	Модель 1	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
ОТС	АЛТ	0,157	0,055	8,211	0,004	1,158	1,09-1,20
	АСТ	-0,094	0,046	4,061	0,044	0,907	0,90-0,93
	ЩФ	0,036	0,008	18,427	0,000	1,037	1,02-1,05
	Константа	-2,491	1,037	5,775	0,116	0,083	
ГЛЖ	АСТ	-0,048	0,021	4,950	0,026	0,953	0,91-0,99
	ГГТП	0,072	0,023	9,333	0,002	1,074	1,03-1,13
	Константа	0,114	0,595	0,037	0,848	1,121	
КГ	АСТ	-0,044	0,022	4,029	0,045	0,957	0,91-0,98
	АЛТ	0,012	0,006	3,946	0,046	1,012	1,01-1,03
ЛЖ	ГГТП	0,049	0,015	3,915	0,048	1,050	1,02-1,08
	Константа	-1,152	0,824	1,954	0,162	0,316	
	Модель 2	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	
ОТС	FLI	0,020	0,009	4,697	0,030	1,020	1,01-1,04
	Константа	0,451	0,551	0,668	0,414	1,569	
КГ	FLI	0,021	0,007	7,994	0,005	1,021	1,01-1,04
ЛЖ	Константа	-0,926	0,481	3,705	0,054	0,396	

Примечание: ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ГГТП – γ -глутаматтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; FLI – индекс стеатоза печени.

Исходя из результатов логистического анализа, определено достоверное влияние изменений показателей функционального состояния печени на риск ремоделирования миокарда: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где p – вероятность развития ремоделирования миокарда. Для модели 1 показатель «z» определяется, как: z (ОТС) = $-2,5 + 0,16 * X_{\text{АЛТ}} + 0,04 * X_{\text{ЩФ}} - 0,09 * X_{\text{АСТ}}$; z (ГЛЖ) = $0,11 + 0,07 * X_{\text{ГГТП}} - 0,05 * X_{\text{АСТ}}$; z (КГ ЛЖ) = $-1,2 + 0,01 * X_{\text{АЛТ}} + 0,05 * X_{\text{ГГТП}} - 0,04 * X_{\text{АСТ}}$, для модели 2 – z (ОТС) = $0,5 + 0,02 * X_{\text{FLI}}$ и z (КГ ЛЖ) = $-0,9 + 0,02 * X_{\text{FLI}}$.

Полученные логистические регрессионные модели являются статистически значимыми ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, ковариаты АЛТ, ЩФ, ГГТП и FLI имеют прямую, а АСТ – обратную связь с риском ремоделирования миокарда. Исходя из функционального состояния печени, при повышении уровня АЛТ на 1 ЕД/л, риск увеличения относительной толщины стенки левого желудочка (более 42%) возрастает на 15,7% (95% ДИ: 1,09-1,20, $p = 0,004$), а формирование концентрической гипертрофии левого желудочка на 1,2% (95% ДИ: 1,01-1,03, $p = 0,004$). Повышение активности ЩФ на 1 ЕД/л увеличивает риск патологического повышения ОТС (более 42%) на 3,6% (95% ДИ: 1,02-1,05, $p = 0,000$). А увеличение активности ГГТП в плазме крови на 1 ЕД/л повышает риск развития ГЛЖ и КГ ЛЖ на 7,2% (95% ДИ: 1,032-1,133, $p = 0,002$) и 2,6% (95% ДИ: 1,021-1,082, $p = 0,048$), соответственно. При повышении же уровня АСТ на 1 ЕД/л ожидается снижение риска развития ГЛЖ и КГ ЛЖ на 4,8% (95% ДИ: 0,912-0,990, $p = 0,026$) и 4,4% (95% ДИ: 0,913-0,981, $p = 0,045$), соответственно. Но при повышении индекса стеатоза печени (FLI) на 1 у.е., увеличивается вероятность развития у пациента КГ ЛЖ на 2,1% (95% ДИ: 1,012-1,042, $p = 0,005$). Специфичность и чувствительность моделей для ОТС составили 80,2% и 91,3%, для ГЛЖ – 75,01% и 78,03%, для КГ ЛЖ – 71,32% и 77,02%, соответственно.

Для определения взаимосвязи тЭЖТ с FLI у пациентов с коморбидной патологией проведен ROC-анализ (рисунок 3.18).

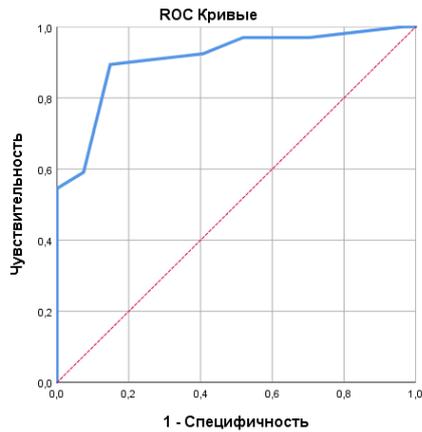


Рисунок 3.18 - ROC-кривые взаимосвязи между тЭЖТ и индексом стеатоза печени (FLI) у больных с АГ и НАЖБП.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза повышения FLI до 60,0 у.е. и более от увеличения толщины эпикардального жира составила $0,910 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,859-0,963 ($p < 0,001$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение толщины эпикардального жира в точке «отсечения» (cut-off) было равно 3,75 мм. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения FLI до 60,0 у.е. и более. Чувствительность и специфичность метода составили 89,4% и 85,2%, соответственно.

Проведенный ROC анализ взаимосвязи прогноза удлинения скорректированного QT м/с и значения FLI представлен на рисунке 3.19. Площадь под ROC-кривой составила $0,683 \pm 0,076$ с 95% ДИ: 0,535-0,828. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,010$).

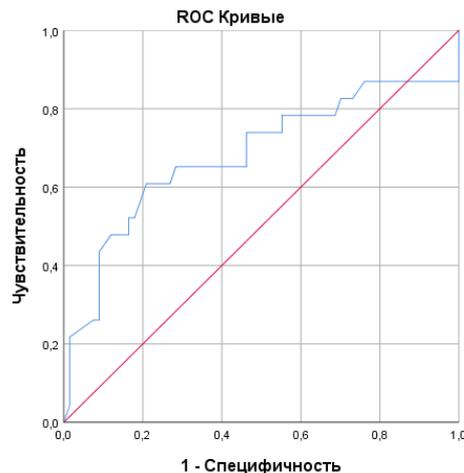


Рисунок 3.19 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности превышения QT от значения индекса FLI.

При $FLI \geq 66,5$ у.е. прогнозируется высокий риск удлинения скорректированного QT мс. Чувствительность и специфичность метода составили 65,2% и 70,1% соответственно.

Для исследования зависимости СРПВ от функционального состояния печени и маркеров низкоинтенсивного системного воспаления проведен множественный линейный регрессионный анализ (таблица 3.37).

Таблица 3.37 – Наблюдаемая зависимость СРПВ в сосудах мышечного и эластичного типов от функционального состояния печени и маркеров низкоинтенсивного системного воспаления у больных с АГ и НАЖБП

Результаты множественной линейной регрессии						
Показатель	Коэффициенты					
	Модель	B	SD (B)	β	t	p
СРПВ _м	Константа	8,217	0,928		8,853	<0,001
	ЩФ	0,017	0,006	0,257	2,884	0,005
	Константа	9,941	0,398		24,993	<0,001
	СРБ	0,070	0,025	0,251	2,818	0,006
СРПВ _э	Константа	9,192	0,348		26,449	<0,001
	ГГТП	0,020	0,009	0,201	2,234	0,027
	Константа	9,107	0,347		26,250	<0,001
	СРБ	0,055	0,022	0,229	2,555	0,012

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП - γ -глутаматтранспептидаза; СРБ – С-реактивный белок.

Наблюдаемая зависимость для СРПВ_м от уровня ЩФ описывается уравнением: $СРПВ_{м} = 8,22 + 0,017 * ЩФ$, где СРПВ_м – скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, м/с, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЕД/л. При увеличении ЩФ на 1 ЕД/л следует ожидать увеличения СРПВ_м на 0,017 м/с (95% ДИ 0,005-0,028). Уровень значимости модели составил $p = 0,005$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 25,7% дисперсии СРПВ_м.

Описать зависимость СРПВм от уровня СРБ можно уравнением: $СРПВм = 9,94 + 0,07 * СРБ$, где СРПВм – скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, м/с, СРБ – С-реактивный белок, мг/л. При увеличении СРБ на 1 мг/л следует ожидать увеличения СРПВм на 0,07 м/с (95% ДИ 0,021-0,119). Уровень значимости модели составил $p = 0,006$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 35,9% дисперсии СРПВм.

Для СРПВэ наблюдаемая зависимость от уровня ГГТП может быть описана уравнением: $СРПВэ = 9,19 + 0,02 * ГГТП$, где СРПВэ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа, м/с, ГГТП – γ -глутаматтранспептидаза, ЕД/л. При увеличении ГГТП на 1 ЕД/л следует ожидать повышения СРПВэ на 0,02 м/с (95% ДИ 0,002-0,037). Уровень значимости модели составил $p = 0,027$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 22,3% дисперсии СРПВэ.

Наблюдаемая зависимость СРПВэ от уровня СРБ может быть описана уравнением: $СРПВэ = 9,11 + 0,06 * СРБ$, где СРПВэ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа, м/с, СРБ – С-реактивный белок, мг/л. При увеличении СРБ на 1 мг/л следует ожидать повышения СРПВэ на 0,06 м/с (95% ДИ 0,012-0,098). Уровень значимости модели составил $p = 0,012$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 35,8% дисперсии СРПВэ.

Как показано выше, достоверное повышение артериальной жесткости у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, было связано с более значимыми нарушениями липидного обмена, структурно-функциональными изменениями в печени, особенностями синдромов ИР и хронического низкоинтенсивного системного воспаления.

Для выявления возможной причины повышенных показателей АД у пациентов с АГ и НАЖБП был проведен ROC-анализ влияния индекса висцеральной дисфункции (VAI), метаболического индекса (МИ) и индекса стеатоза (FLI) на САДср и ДАДср (рисунок 3.20).

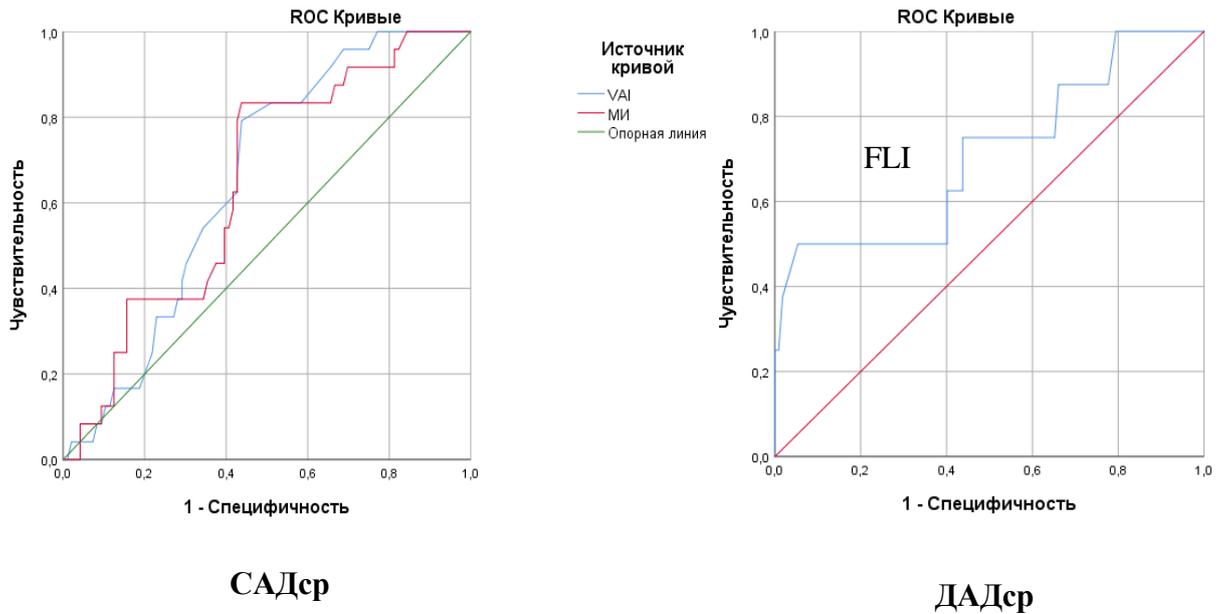


Рисунок 3.20 - ROC-кривые влияния индекса висцеральной дисфункции (VAI), метаболического индекса (МИ) и индекса стеатоза (FLI) на САДср и ДАДср у больных с АГ и НАЖБП.

По результатам анализа определено, что площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза САДср и уровней VAI и МИ, составили $0,652 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,550-0,756 ($p = 0,020$) и $0,647 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,533-0,758 ($p = 0,027$), соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p < 0,05$). Пороговые значения уровней VAI и МИ в точке «отсечения» (cut-off) были равны для VAI – 2,35 ед., для МИ – 7,0 ед. При превышении этих пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения САДср до 140 мм рт. ст. и выше. Чувствительность и специфичность метода для VAI составили 70,2% и 76,5%, для МИ – 73,2% и 71,7%, соответственно. Площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ДАДср и уровня FLI, составила $0,708 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,497-0,922 ($p = 0,049$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,05$). Пороговое значение уровня FLI в точке cut-off было равно 60,0 ед. При превышении пороговых значений прогнозировался высокий риск увеличения ДАДср до 90 мм рт. ст. и выше. Чувствительность и специфичность метода составила 70,1% и 76,2%, соответственно. Более высокие значения САДср и ДАДср у пациентов с НАЖБП могли быть связаны со структурно-

функциональными изменениями в печени (стеатоз печени), более значимой дисфункцией висцеральной жировой ткани, развитием инсулинорезистентности.

Также доказана достоверная прямая линейная зависимость ДАДао от величины индекса стеатоза печени (FLI) у больных с АГ и НАЖБП (рисунок 3.21).

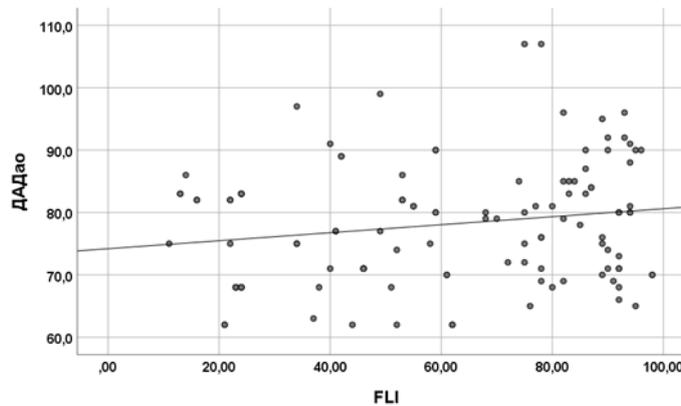


Рисунок 3.21 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость ДАДао от FLI

Наблюдаемую зависимость для ДАДао можно описать уравнением: $ДАДао = 73,1 + 0,08 * FLI$, где ДАДао – среднесуточное диастолическое аортальное давление, мм рт. ст., FLI – индекс стеатоза печени, ед.

При увеличении FLI на 1 ед. следует ожидать увеличения ДАДао на 0,08 мм рт. ст. Уровень значимости (p) составил менее 0,001. Исходя из значения коэффициента детерминации, фактор, включенный в модель, определяет 5,1% дисперсии ДАДао.

Доказана значимая взаимозависимость структурно-функционального состояния печени и сердечно-сосудистой системы. Негативные изменения в работе печени у пациентов с НАЖБП привели к нежелательным сдвигам в показателях работы сердца и сосудов.

3.12. Оценка сосудистого возраста, 5-летнего и 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

У всех пациентов были определены сосудистый возраст, 5-летний и 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений (таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Сосудистый возраст, 5-летний и 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов групп исследования

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	(АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	(АГ) (N=60), Me (IQR)	
Сосудистый возраст, лет	62,5 (56;70)	58 (44;70)	0,046*
Сосудистый возраст/паспортный возраст, у.е.:			
≤ 1,0 n (%)	14 (23,3)	28 (46,7)	0,012*
> 1,0 n (%)	46 (76,7)	32 (53,3)	
5-летний риск ССО, %	3,6 (2;5,9)	1,7 (0,8;3,6)	<0,001*
Общий сердечно-сосудистый риск (SCORE), n (%):			
Низкий	5 (8,3)	5 (8,3)	1,000
Умеренный	33 (55,0)	43 (71,7)	0,044*
Высокий	22 (36,7)	12 (20,0)	0,034*
10-летний риск ССО, %	3,7 (1,6;6,0)	2,0 (0,6;4,3)	0,013*

Несмотря на то, что группы сравнения по паспортному возрасту были соизмеримы, при оценке сосудистого возраста определено достоверное превышение этого показателя у больных с АГ и НАЖБП (62,5 (56;70) vs 58 (44;70) лет – у пациентов с изолированной АГ, $p = 0,046$). Больных, у которых сосудистый возраст превышал паспортный в 1-й группе было значимо больше, чем во 2-й группе (46 (76,7%) vs 32 (53,3%) пациентов: ОШ = 2,89; 95% ДИ 1,30-6,36, $p = 0,012$).

На фоне более выраженных изменений в структурно-функциональном состоянии сердца и увеличения артериальной жесткости, описанных выше, у коморбидных больных (с АГ и НАЖБП) определено достоверное увеличение 5-летнего и 10-летнего риска ССО, по сравнению с пациентами группы сравнения (3,6 (2;5,9) vs 1,7 (0,8;3,6) %, $p=0,000$ и 3,7 (1,6;6,0) vs 2,0 (0,6;4,3) %, $p=0,013$, соответственно).

В основной группе было значимо больше больных, у которых был определен высокий (5,0% и более) 10-летний риск ССО (ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,01-5,32, $p = 0,013$).

Для проверки гипотезы о зависимости сосудистого возраста от артериальной жесткости и переменных СМАД у коморбидных больных, проведен множественный линейный регрессионный анализ (таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Наблюдаемая зависимость сосудистого возраста от СРПВ и среднего систолического артериального давления (САД_{ср}) у больных с АГ и НАЖБП

Показатель	Результаты линейной регрессии					
	Сводка для модели					
	Модель	R	R ²	Скорр. R ²	SD	
	СРПВ _м , САД _{ср}	0,295	0,087	0,072	10,7322	
Сосудистый возраст	Коэффициенты					
	Модель	B	SD (B)	β	t	p
	Константа	35,864	7,615		4,710	<0,001
	СРПВ _м	0,768	0,333	0,203	2,303	0,023
	САД _{ср}	0,129	0,052	0,218	2,469	0,015

Обнаружена прямая линейная зависимость сосудистого возраста от СРПВ_м и САД_{ср}. Наблюдаемая зависимость сосудистого возраста описывается уравнением: Сосудистый возраст = 35,9 + 0,77*СРПВ_м + 0,13*САД_{ср}, где СРПВ_м – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа, м/с, САД_{ср} – среднее систолическое артериальное давление, мм рт. ст.

При увеличении СРПВ_м на 1м/с следует ожидать увеличения сосудистого возраста на 0,77 лет, а повышение САД_{ср} на 1 мм рт.ст – на 0,13 лет. Уровень значимости для сосудистого возраста составил менее 0,01 (95% ДИ 3,36-7,32 и 95% ДИ 0,05-0,14, соответственно). Исходя из значений коэффициентов детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 8,7% дисперсии сосудистого возраста. По отношению к другим предикторам артериальной жесткости и показателям СМАД статистически значимой зависимости выявлено не было.

Повышение артериальной жесткости у пациентов с АГ и НАЖБП могло быть одним из факторов повышения у них 5-летнего и 10-летнего риска ССО. Доказано, что на увеличение 5-летнего и 10-летнего риска ССО до высоких значений (от 5% и более) значимо влияют показатели СРПВ в артериях эластичного типа (таблица 3.40).

Таблица 3.40 – Прогностическая модель зависимости высокого (от 5% и более, по шкале SCORE) 5-летнего и 10-летнего риска ССО от показателя СРПВэ у больных с АГ и НАЖБП (логистическая регрессия)

5- риск	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Высокий летний ССО	СРПВэ	0,302	0,095	10,174	0,001	1,352	1,12-1,63
	Константа	-4,487	1,037	18,727	<0,001	0,011	
	Критерии коэффициентов и сводка для модели						
	СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}
		11,62	1	0,001	108,48	0,092	0,146
10- риск	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Высокий летний ССО	СРПВэ	0,303	0,092	10,812	0,001	1,354	1,13-1,62
	Константа	-4,269	0,995	18,411	<0,001	0,014	
	Критерии коэффициентов и сводка для модели						
	СРПВэ	χ^2	Ст. св.	p	-2 Log	R ^{2a}	R ^{2b}
		11,61	2	0,003	117,317	0,100	0,151

Наблюдаемые зависимости высокой степени 5-летнего и 10-летнего риска ССО были описаны уравнениями. Для 5-летнего риска ССО: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -4,49 + 0,3 * X_{\text{СРПВэ}}$ (p – вероятность повышения 5-летнего риска ССО до 5,0% и более, $X_{\text{СРПВэ}}$ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа). Для 10-летнего фатального риска: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -4,27 + 0,3 * X_{\text{СРПВэ}}$ (p – вероятность повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более, $X_{\text{СРПВэ}}$ – скорость распространения пульсовой волны в артериях эластичного типа).

Полученные регрессионные модели являлись статистически значимыми (p < 0,001). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, фактор СРПВэ имеет прямую связь с вероятностью повышения и 5-летнего и 10-летнего риска ССО. Увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы увеличения 5-летнего и 10-летнего

риска ССО в 1,4 раза (95% ДИ: 1,12-1,63) и (95% ДИ: 1,13-1,62), соответственно. Специфичность и чувствительность моделей составили: для 5-летнего риска ССО – 73,0% и 69,7%, для 10-летнего риска ССО – 74,9% и 71,3%, соответственно.

Предполагалось, что сосудистый возраст и риск ССО у больных с АГ и НАЖБП могли зависеть от переменных ЦАД. Наблюдаемые зависимости для сосудистого возраста (СВ), 5-летнего риска ССО и 10-летнего фатального риска описываются уравнениями: $СВ = 40,2 + 0,37*САДао + 0,44*ДАДао + 0,4*АІхао$ и $10\text{-летний риск ССО} = -3,12 + 0,06*САДао$, где САДао – систолическое аортальное давление, мм рт. ст., ДАДао – диастолическое аортальное давление, мм рт. ст., АІхао – индекс аугментации (у.е.) (таблица 3.41).

Таблица 3.41 – Наблюдаемая зависимость сосудистого возраста и 10-летнего риска ССО от переменных аортального давления у пациентов с АГ и НАЖБП

Показатель	Результаты линейной регрессии					
Сосудистый возраст	Сводка для модели					
	Модель	R	R²	Скорр. R²	SD	
	САДао, ДАДао, АІхао	0,527	0,277	0,258	9,66	
	Коэффициенты					
	Модель	B	SD (B)	β	t	p
	Константа	40,16	7,82		5,14	<0,001
	САДао	0,37	0,11	0,478	3,36	0,001
	ДАДао	0,44	0,16	0,382	2,86	0,005
	АІхао	0,40	0,11	0,334	3,76	<0,001
	10-летний риск ССО	Сводка для модели				
Модель		R	R²	Скорр. R²	SD	
САДао		0,226	0,05	0,043	0,14	
Коэффициенты						
Модель		B	SD (B)	β	t	p
Константа	-3,12	2,86		-1,09	0,277	
САДао	0,06	0,024	0,226	2,49	0,014	

В отношении сосудистого возраста доказано, что при увеличении САДао и ДАДао на 1 мм рт. ст., а также АІхао на 1 у.е., следует ожидать увеличения сосудистого возраста на 0,37, 0,4 и 0,44 лет, соответственно. Уровень значимости для сосудистого возраста составил менее 0,001 (95% ДИ: 24,68-55,64). Исходя из

значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 52,7% дисперсии. В отношении 10-летнего фатального риска определено, что при увеличении САДао на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения 10-летнего фатального риска на 0,06 у.е. Уровень значимости для 10-летнего фатального риска составил 0,014 (95% ДИ: 0,012-0,106). Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 22,6% дисперсии. Достоверной зависимости уровня 5-летнего риска ССО от изменений переменных центрального артериального давления не выявлено.

Также определена зависимость 5-летнего и 10-летнего риска ССО у больных с АГ и НАЖБП от маркера инсулинорезистентности (ТГ/ХС ЛПВП) и индекса стеатоза печени (FLI) (рисунок 3.22).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза высокого (5% и более) 5-летнего риска ССО с уровнем ТГ/ХС ЛПВП, составила $0,835 \pm 0,04$ с 95% ДИ: 0,760-0,910, а с FLI – $0,702 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,609-0,795. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговые значения ТГ/ХС ЛПВП и FLI в точке «отсечения» (cut-off) были равны 1,25 у.е. и 60,0 у.е., соответственно. При уровнях ТГ/ХС ЛПВП и FLI равных или превышающих эти значения прогнозировался высокий 5-летний риск ССО. Чувствительность и специфичность метода составили 78,2% и 75,4%, соответственно.

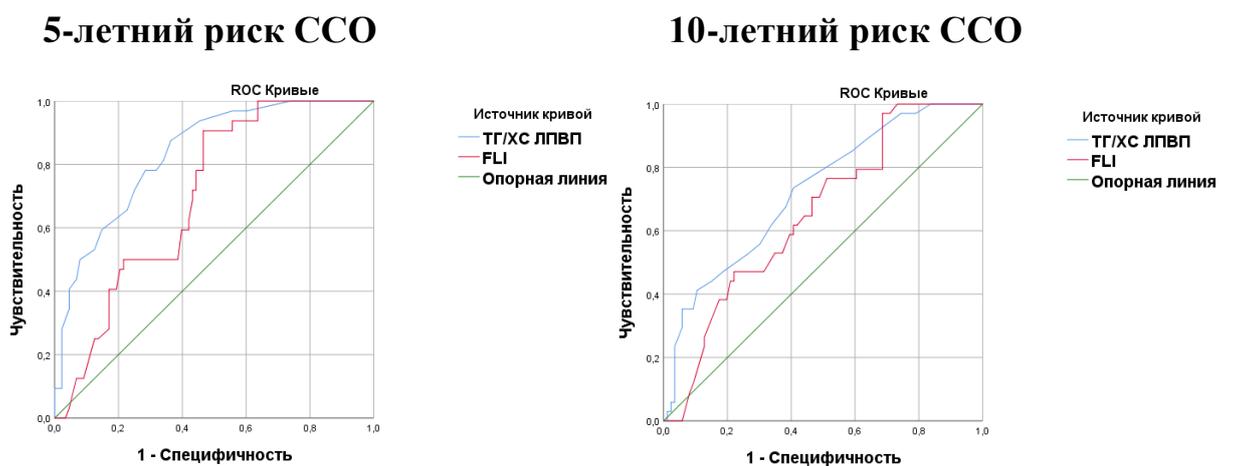


Рисунок 3.22 - ROC-анализ взаимосвязи прогноза высоких 5-летнего и 10-летнего риска ССО с уровнями ТГ/ХС ЛПВП и FLI у больных с АГ и НАЖБП.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза высокого (5% и более) 10-летнего фатального риска с уровнем ТГ/ХС ЛПВП, составила $0,726 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,628-0,824, а с FLI – $0,655 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,554-0,757. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Пороговые значения ТГ/ХС ЛПВП и FLI в точке «отсечения» (cut-off) были равны 1,25 и 60,0 у.е., соответственно. При уровнях ТГ/ХС ЛПВП и FLI равных или превышающих эти значения прогнозировался высокий 10-летний фатальный риск. Чувствительность и специфичность метода составили 73,7% и 70,3%, соответственно. По отношению к другим индексам инсулинорезистентности значимой зависимости выявлено не было.

Изменения пуринового обмена у пациентов с АГ и НАЖБП могли негативно сказаться на риске ССО. Зависимость высокого ($\geq 5\%$) 5-летнего и 10-летнего риска ССО от уровня МК и активности ГГТП описана в таблице 3.42.

Таблица 3.42 – Прогностическая модель зависимости 5-летнего и 10-летнего риска ССО от уровня мочевой кислоты и активности ГГТП в плазме крови у пациентов с АГ и НАЖБП.

Риск ССО	Переменные в уравнении						95% ДИ
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	
5-летний риск ССО	ГГТП	0,024	0,008	8,398	0,004	1,024	1,008-1,040
	Мочевая кислота	0,011	0,003	15,627	<0,001	1,011	1,006-1,017
	Константа	-6,059	1,209	25,115	<0,001	0,002	
10-летний риск ССО	ГГТП	0,019	0,008	5,989	0,014	1,019	1,004-1,034
	Мочевая кислота	0,006	0,002	6,394	0,011	1,006	1,001-1,010
	Константа	-3,740	,971	14,828	<0,001	0,024	

Определена значимая зависимость высокого риска ССО от уровня мочевой кислоты и активности ГГТП. Вероятность высокого 5-летнего и 10-летнего риска ССО могут быть описаны уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -3,64 + 0,52 * X_{ГГТП} + 1,38 * X_{МК}$ (для 5-летнего риска) и $z = -3,64 + 0,52 * X_{ГГТП} + 1,38 * X_{МК}$ (для 10-летнего риска), где p – вероятность повышения риска ССО до

5,0% и более (%), ХГТП – активность ГТП (ЕД/л), ХМК – уровень мочевой кислоты (мкмоль/л).

Полученная линейная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель для 5-летнего риска ССО определяет 63,2% дисперсии, а для 10-летнего риска ССО – 43,4% дисперсии вероятности повышения риска ССО до 5,0% и более. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, активность ГТП и уровень мочевой кислоты имеют прямую связь с вероятностью повышения риска ССО до 5,0% и более. Увеличения активности ГТП на 1 ЕД/л и уровня мочевой кислоты на 1 мкмоль/л повышают шансы повышения 5-летнего риска ССО до 5,0% и более на 2,4% и/или 1,1%, соответственно, а 10-летнего риска ССО на 1,9% и 0,6%, соответственно. Специфичность и чувствительность моделей составили для 5-летнего риска ССО – 98,9% и 78,3%, а для 10-летнего риска ССО – 95,3% и 77,5%, соответственно.

Для определения зависимости высокого (5,0% и более) 10-летнего риска ССО от тЭЖТ у пациентов с АГ и НАЖБП проведен бинарный логистический регрессионный анализ (таблица 3.43).

Таблица 3.43 – Прогностическая модель зависимости высокого (5,0% и более) 10-летнего риска ССО от тЭЖТ у больных с АГ и НАЖБП.

Переменные в уравнении							
10-летний риск ССО	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
		Эпикардальный жир	0,753	0,158	22,648	<0,001	2,123
	Константа	-	0,771	31,268	<0,001	0,013	
		4,314					

Высокий 10-летний риск ССО может быть описан уравнением:

$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$, $z = -4,31 + 0,75 \times X_{\text{ЭЖ}}$, где p – вероятность повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более, $X_{\text{тЭЖТ}}$ – толщина эпикардальной жировой ткани.

Полученная логистическая регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель определяет 34,9% дисперсии вероятности повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более (коэффициент детерминации Найджелкерк). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, тЭЖТ имеет прямую связь с вероятностью повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более. Увеличение тЭЖТ на 1 мм повышает шанс развития у пациентов высокого риска ССО в 2,1 раза. Специфичность и чувствительность модели составили 77,9% и 70,6%, соответственно.

Как показано выше, у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были достоверно выше сосудистый возраст, 5-летний и 10-летний риски ССО, что было связано с увеличением СПРВ в сосудах эластичного типа, индексов стеатоза печени, висцерального ожирения и инсулинорезистентности, активности ГГТП и уровня мочевой кислоты, толщины эпикардального жира у коморбидных пациентов.

3.13. Особенности показателей качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Для анализа качества жизни больных групп исследования применена методика «SF-36 Health Status Survey», которая доказала свою информативность и доказательность по результатам десятков исследований отечественных и зарубежных коллег. Опросник «SF-36» заполняли все пациенты основной и контрольной групп.

Результаты математической обработки ответов на 36 вопросов, которые были предложены пациентам, представлены в таблице 3.44.

По 6 из 8 составляющих качества жизни статистически значимого различия между пациентами групп сравнения выявлено не было ($p > 0,05$). Больные обеих групп показали сопоставимые уровни физической активности (PF, $p = 0,918$),

субъективной оценки своего общего состояния (GH, $p = 0,912$) и эмоционального фона (MH, $p = 0,515$), степени утомления от повседневной деятельности (VT, $p = 0,508$), а болевые ощущения (BP, $p = 0,566$) незначительно ограничивали их физическую и социальную активность (SF, $p = 0,400$).

Таблица 3.44 – Компоненты качества жизни у пациентов групп исследования (по результатам опросника SF-36)

Показатель качества жизни	1-я группа (АГ+НАЖБП) (n=60), Me (IQR)	2-я группа (АГ) (n=60), Me (IQR)	p
GH	60 (45;77)	55 (53;65)	0,912
PF	80 (65;85)	75 (65;85)	0,918
RP	25 (10;100)	75 (25;75)	0,004*
RE	34 (10;67)	67 (67;100)	<0,001*
SF	38 (38;50)	50 (38;63)	0,400
BP	46,5 (31;74)	41 (32;58)	0,566
VT	50 (45;65)	50 (45;70)	0,508
MH	60 (52;72)	66 (52;72)	0,515
PHsum	46,6 (39,7;51,8)	40,1 (39;53,5)	0,066
PHsum <50 у.е.	38 (63,3)	44 (73,3)	0,327
MHsum	44,8 (37,4;52,9)	51,3 (38;59)	0,042*
MHsum <50 у.е.	39 (65,0)	27 (45,0)	0,022*

Но, несмотря на свои субъективные ощущения, более значимые ($p < 0,05$) ограничения в выполнении своих повседневных обязанностей из-за недостаточно хорошего физического (RP, $p = 0,004$) и эмоционального состояния (RE, $p < 0,001$) выявлены у пациентов с АГ и НАЖБП. Для определения причины этих ограничений проведен множественный регрессионный анализ. Доказано, что значимые ограничения в выполнении повседневных обязанностей из-за недостаточно хороших физического (RP) и эмоционального (RE) состояний у

пациентов основной группы можно было объяснить избыточной массой тела (($B = -1,79$, $p = 0,034$) и ($B = -4,06$, $p = 0,000$), соответственно). Эта зависимость описывается уравнениями:

$$RP = 105,6 - 1,79 \cdot \text{ИМТ}$$

и

$$RE = 170,5 - 4,06 \cdot \text{ИМТ}$$

Таким образом, при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 физические возможности и эмоциональный фон снижались на $1,8\%$ и $4,1\%$, соответственно. Это негативно сказывалось на выполнении обычных повседневных обязанностей.

На основе значений каждой из 8 шкал были рассчитаны общие показатели физической (PHsum) и психологической (MHsum) компоненты здоровья, определяющих качество жизни пациентов (рис. 3.23).

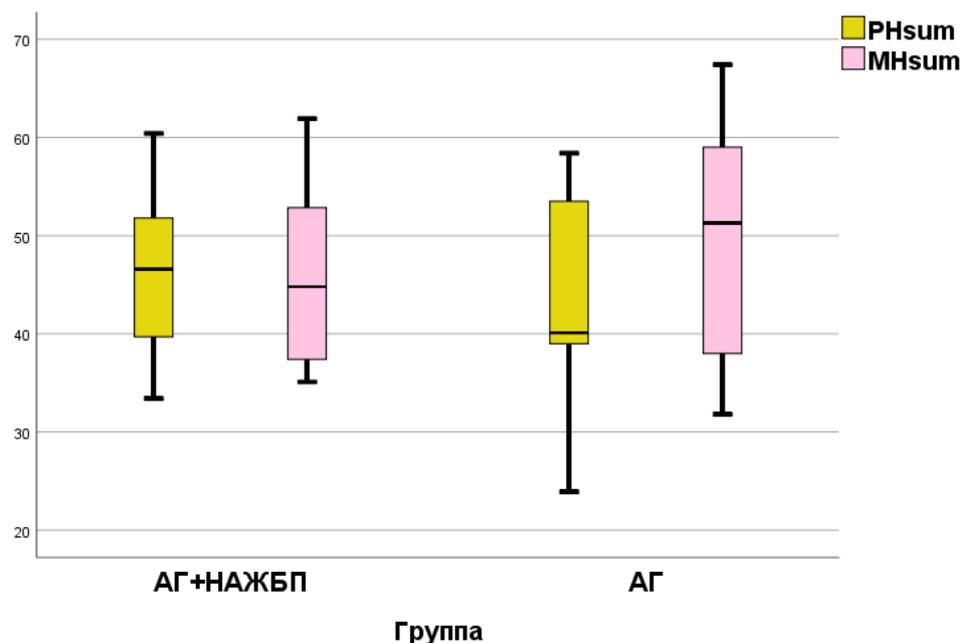


Рисунок 3.23 - Непараметрический сравнительный анализ физической (PHsum) и психологической (MHsum) компоненты здоровья у пациентов групп исследования.

Если по физической компоненте здоровья (PHsum) значимого различия между пациентами с НАЖБП и без нее не выявлено ($p = 0,066$), то уровень психологической компоненты здоровья был достоверно ниже у больных основной группы ($p = 0,042$). Снижение психологической составляющей более чем в два раза

выявлено у 39 (65,0%) больных с АГ и НАЖБП и у 27 (45,0%) пациентов с изолированной АГ (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,08-4,77; $p = 0,022$).

Для выявления причины снижения психологического состояния был проведен множественный линейный регрессионный анализ с включением в него различных переменных инструментальных и лабораторных исследований (таблица 3.45).

Таблица 3.45 – Наблюдаемая зависимость психологической компоненты общего здоровья (MHsum) от показателей липидного спектра, индекса инсулинорезистентности и маркера низкоинтенсивного системного воспаления

Показатель		Результаты множественной линейной регрессии					
		Коэффициенты					
	Модель 1	B	SD (B)	β	t	p	
	Константа	50,646	1,895		26,732	<0,001	
	НОМА-IR	-0,636	0,318	-0,177	-1,996	0,048	
	ФНО- α	-0,513	0,201	-0,227	-2,560	0,012	
MHsum		Коэффициенты					
		Модель 2	B	SD (B)	β	t	p
		Константа	58,286	9,335		6,244	<0,001
		ОХС	-6,715	2,335	-0,945	-2,876	0,005
		ХС ЛПВП	18,549	8,180	0,757	2,268	0,025
	ИА	-6,982	3,057	-0,965	-2,284	0,024	

Примечание: В – коэффициент регрессии, ИА – индекс атерогенности.

Полученные данные позволили нам определить наблюдаемые зависимости для психологической компоненты общего здоровья (MHsum), которые описываются уравнениями:

$$MHsum = 50,6 - 0,64 * \text{НОМА-IR} - 0,51 * \text{ФНО-}\alpha \text{ и}$$

$$\text{MНsum} = 58,3 - 6,71 * \text{ОХС} + 18,5 * \text{ХС ЛПВП} - 7,0 * \text{ИА}$$

Из уравнения первой модели следует, что при увеличении НОМА-IR на 1 у.е. и ФНО- α на 1 пг/мл следует ожидать снижения психологической компоненты общего здоровья на 0,64 и 0,51 у.е., соответственно. Исходя из второй модели, снижение психологической составляющей на 6,71 и 7,0 у.е. связано с повышением ОХС на 1 ммоль/л и ИА на 1 у.е., соответственно. Но при повышении уровня ХС ЛПВП на 1 ммоль/л ожидается повышение МНsum на 18,5 у.е. Уровень значимости представленных моделей соответствовал $p < 0,001$.

Как показано выше, значимое снижение качества жизни, в основном за счет ухудшения психологического состояния, у пациентов с НАЖБП и АГ имело многофакторную зависимость. Негативное влияние на психологический фон оказывало не только наличие избыточной массы тела, но и значимые изменения в липидном обмене, развитие инсулинорезистентности и сохранение низкоинтенсивного системного воспаления у этой группы больных. При этом, достоверной зависимости качества жизни от показателей СМАД (АД и ЦАД) и жесткости артериальной стенки (СРПВм и СРПВэ) выявлено не было.

ГЛАВА 4**ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ, СОСТОЯНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, УГЛЕВОДНОГО, ЛИПИДНОГО, ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ, ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ****4.1 Суточное мониторирование артериального давления и центральное аортальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом**

Для исследования результатов 24-недельного применения комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом (далее – терапии), из группы пациентов с АГ и НАЖБП, с использованием калькулятора случайных чисел, отобрали тридцать испытуемых (глава 2).

В таблице 4.1 показана 24-недельная динамика показателей АД после терапии рамиприлом и индапамидом.

Установлено, что после терапии исследуемым препаратом у пациентов достоверно снизились значения суточного САД_{ср} (со 133 (128; 138) до 129 (122;134) мм рт. ст. ($p = 0,002$)) и ДАД_{ср} (с 78 (76; 84) до 76 (70; 84) мм рт. ст. ($p = 0,043$)), и это значимое снижение зафиксировано в дневные часы (со 136 (130; 140) до 130 (126;135), $p = 0,001$ и с 79 (74; 88) до 77 (73;86), $p = 0,048$, соответственно).

Таблица 4.1 – Показатели АД по результатам суточного мониторинга до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель		До лечения (N=30), Ме (IQR)	После лечения (N=30), Ме (IQR)	P
Суточное	САДср (мм рт. ст.)	135(128;138)	129(122;134)	0,002*
	ДАДср (мм рт. ст.)	80(76;84)	76(70;84)	0,043*
	ЧССср (1/мин)	74(70;80)	72(63;78)	0,757
День	САДср (мм рт. ст.)	136(130;140)	130(126;135)	0,001*
	ДАДср (мм рт. ст.)	79(74;88)	77(73;86)	0,048*
Ночь	САДср (мм рт. ст.)	123(120;132)	117(112;121)	0,002*
	ДАДср (мм рт. ст.)	71(65;77)	71(64;73)	0,090

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$)

Были проанализированы динамические показатели СМАД до и после лечения (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Динамические показатели СМАД до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель		До лечения (N=30), Ме (IQR)	После лечения (N=30), Ме (IQR)	P
ВУП (мм рт. ст.)	САД	59(38;70)	49(42;59)	0,486
	ДАД	45(35;52)	45(43;48)	0,885
СУП (мм рт. ст./ч)	САД	19(9;27)	16(2;21)	0,209
	ДАД	15(2;28)	10(2;13)	0,004*
Индекс времени (ИВ, %):				
День	САД	31(27;52)	23(4;35)	0,008*
	ДАД	19(10;46)	19(5;35)	0,095
Ночь	САД	46(17;81)	29(3;54)	0,014*
	ДАД	19(12;62)	27(3;45)	0,115
Вариабельность (мм рт. ст.)				
День	САД	16(15;16)	14(12;18)	0,909
	ДАД	12(10;13)	12(11;15)	0,307
Ночь	САД	10(10;14)	12(9;14)	0,850
	ДАД	9(7;11)	8(7;11)	0,774

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$); ВУП – величина утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема.

При сравнении медианы величины утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД достоверного различия до и после терапии не выявлено ($p = 0,486$ и $p = 0,885$, соответственно). После лечения обнаружено значимое снижение медианы скорости утреннего подъема ДАД с 15,0 (2; 28) до 10,0 (2; 13) мм рт. ст./ч ($p = 0,004$)

и индекс времени гипертензии САД в дневные и ночные часы (с 31% (27; 52) до 23% (4; 35) ($p = 0,008$) и с 46% (17; 81) до 29% (3; 54) ($p = 0,014$), соответственно).

Распределение пациентов в зависимости от типа суточных кривых АД по показателям суточного индекса (СИ), характеризующего сбалансированность в работе симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом показано в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Распределение пациентов в зависимости от типа суточных кривых АД по показателям суточного индекса (СИ) до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель		До лечения (N=30), Me (IQR)	После лечения (N=30), Me (IQR)	P
СИ САД	10-20%	Диппер 11(36,7)	16(53,3)	0,187
	>20%	Овер- диппер 2(6,65)	-	0,237
	<0%	Найт- пикер 2(6,65)	-	0,237
	0-10%	Нон- диппер 15(50,0)	14(46,7)	0,728
СИ ДАД	10-20%	Диппер 21(70,0)	21(70,0)	1,000
	>20%	Овер- диппер -	-	-
	<0%	Найт- пикер -	-	-
	0-10%	Нон- диппер 9(30,0)	9(30,0)	1,000

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$).

После терапии увеличилось количество больных с нормальными показателями СИ САД (диппер) с 36,7% до 53,3% (ОШ = 1,31; 95% ДИ 0,47-3,69 ($p = 0,187$)) и уменьшилось число пациентов с недостаточным снижением САД в ночное время (нон-диппер) с 50% до 46,7% (ОШ = 1,71; 95% ДИ 0,61-4,83 ($p = 0,728$)), но это снижение было статистически недостоверно. Если до лечения ночное повышение САД было выявлено у 6,65% больных, то через 24-недели терапии

рамиприлом и индапамидом таких пациентов не было ($p = 0,237$). Значимых изменений в значениях СИ ДАД не обнаружено.

Динамика показателей ЦАД у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом показана в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Показатели ЦАД у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения (N=30), Me (IQR)	После лечения (N=30), Me (IQR)	P
Среднесуточные:			
САДао (мм рт. ст.)	123(120;132)	120(113;124)	0,001*
ДАДао (мм рт. ст.)	80(75;85)	78(73;84)	0,045*
ПАДао (мм рт. ст.)	44,5(39;51)	41(37;44)	0,005*
АІхао (%)	25,5(21;32)	24(18;26)	0,251
День:			
САДао (мм рт. ст.)	124(123;139)	120(116;126)	0,003*
ДАДао (мм рт. ст.)	82,5(77;90)	81(75;86)	0,024*
ПАДао (мм рт. ст.)	45(37;50)	40(35;43)	0,006*
АІхао (%)	26(18;30)	22(19;24)	0,447
Ночь:			
САДао (мм рт. ст.)	121(113;126)	110(105;119)	0,004*
ДАДао (мм рт. ст.)	74(68;78)	72(66;76)	0,026*
ПАДао (мм рт. ст.)	47(37;52)	42(35;48)	0,078
АІхао (%)	28(23;36)	26(17;31)	0,038*

Примечание: САДао – систолическое аортальное давление; ДАДао – диастолическое аортальное давление; ПАДао - пульсовое аортальное давление; АІхао – индекс аугментации.

После терапии у больных наблюдалось достоверное снижение среднесуточных САДао (со 123 (120; 132) мм рт. ст. до 120 (113; 124) мм рт. ст., $p = 0,001$) и ДАДао (с 80 (75; 85) мм рт. ст. до 78 (73; 84) мм рт. ст., $p = 0,045$), которое регистрировалось в дневные (САДао со 124 (123; 133) мм рт. ст. до 118 (107,5; 125) мм рт. ст. ($p = 0,003$) и ДАДао с 82,5 (77; 90) мм рт. ст. до 81 (75; 86) мм рт. ст. ($p = 0,024$)) и ночные часы (САДао со 121 (113; 126) мм рт. ст. до 110 (105; 119) мм рт. ст. ($p = 0,004$) и ДАДао с 74 (68; 78) мм рт. ст. до 72 (66; 76) мм рт. ст. ($p = 0,026$)). Достоверных изменений в значениях среднесуточного и дневного индекса аугментации (АІхао) не выявлено.

Распределение пациентов в зависимости от типа суточных кривых ЦАД по показателям суточного индекса (СИ) до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом показано в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Распределение пациентов в зависимости от типа суточных кривых ЦАД по показателям суточного индекса (СИ) до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель		До лечения (N=30), Ме (IQR)	После лечения (N=30), Ме (IQR)	P
СИ САДао	10-20%	Диппер 9 (30,0)	8 (26,7)	0,500
	>20%	Овер- диппер -	-	-
	<0%	Найт- пикер 3 (10,0)	1 (3,3)	0,306
	0-10%	Нон- диппер 18 (60,0)	21 (70,0)	0,294
СИ ДАДао	10-20%	Диппер 21 (70,0)	21 (70,0)	1,000
	>20%	Овер- диппер -	2 (6,7)	0,246
	<0%	Найт- пикер -	-	-
	0-10%	Нон- диппер 9 (30,0)	7 (23,3)	0,385

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$).

У обследованных пациентов до лечения чаще (в 10,0% против 3,3% наблюдений) фиксировалось ночное повышение САДао (ОШ = 3,2; 95% ДИ 0,31-33,75 ($p = 0,306$)). После лечения увеличилось количество больных с тенденцией к нормализации суточных колебаний показателей САДао («диппер» + «нон-диппер») (96,7% против 90,0% случаев). Та же динамика наблюдалась и в отношении с суточными изменениями ДАДао. После лечения ночное увеличение ДАДао фиксировалось реже, в 23,3% против 30,0% случаев (ОШ = 0,71; 95% ДИ 0,22-2,27 ($p = 0,385$), чем до терапии рамиприлом и индапамидом.

Как показано выше, 24-недельная терапия рамиприлом и индапамидом оказала значимое положительное влияние на основные показатели СМАД (САД, ДАД, САДао и ДАДао), включая ее динамические характеристики (скорость

утреннего подъема ДАД, индекс времени гипертензии САД), что улучшало эффективность гипотензивной терапии.

4.2 Эластичность магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом

Для определения влияния 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом на артериальную жесткость и эндотелиальную функцию, у пациентов были исследованы показатели СРПВ в артериях эластичного и мышечного типа (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Показатели СРПВ у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения (N=30), Me (IQR)	После лечения (N=30), Me (IQR)	p
СРПВэ, м/с	10,9 (8,4;13,4)	8,7 (8,1;11,5)	<0,001*
СРПВм, м/с	11,9 (9,6;14,3)	8,9 (8,4;10,7)	<0,001*
СРПВ проба, м/с	10,9 (8,7;16,5)	8,7 (8,3;11,8)	0,017*
Парадоксальная проба СРПВ, n(%)	16(53,3)	8(26,7)	0,032*
СРПВм/СРПВэ	1,1 (1,0;1,2)	1,0 (0,9;1,2)	0,045*
СРПВ более 10 м/с:			
СРПВэ, n (%)	16 (53,3)	8 (26,7)	0,032*
СРПВм, n (%)	21 (70,0)	12 (40,0)	0,019*

Примечание: СРПВ – скорость распространения пульсовой волны (м – артерий мышечного типа, э – артерий эластичного типа, проба – артерий мышечного типа после компрессионной пробы).

После терапии у пациентов диагностировано достоверное снижение СРПВэ и СРПВм (с 10,9 (8,4;13,4) до 8,7 (8,1;11,5) м/с (p <0,001) и с 11,9 (9,6;14,3) до 8,9 (8,4;10,7) м/с (p <0,001), соответственно). При этом, после лечения у достоверно меньшего числа пациентов фиксировалось повышение СРПВэ и СРПВм выше 10 м/с (ОШ = 0,32; 95% ДИ 0,11-0,95 (p = 0,032) и ОШ = 0,29; 95% ДИ 0,10-0,84 (p = 0,019), соответственно).

После 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов улучшились результаты компрессионной пробы, СРПВ в артериях мышечного типа снизилась с 10,9 (8,7;16,5) до 8,7 (8,3;11,8) м/с ($p = 0,017$), что указывало на улучшение вегетативной регуляции тонуса сосудов, также уменьшилось число пациентов с парадоксальной пробой ($p = 0,032$), что говорит о снижении частоты эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и НАЖБП. После лечения также достоверно снизилось соотношение СРПВм/СРПВэ с 1,1 (1,0;1,2) у.е. до 1,0 (0,9;1,2) у.е. ($p = 0,010$).

Положительные изменения функциональных характеристик магистральных артерий и эндотелиальной функции на фоне 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом могли быть одним из значимых факторов улучшения основных показателей АД.

4.3 Структурно-функциональное состояние сердца, вариабельность ритма сердца, сосудистый возраст и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом

Динамика эхокардиографических параметров сердца больных до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом показана в таблице 4.7. После лечения у больных выявлено достоверное снижение толщины МЖП (с 12,3 (11;12,5) до 11,8 (10;12,5) мм, $p = 0,048$), ММЛЖ (с 278,5 (238;288,3) до 217,5 (185;290) г, $p < 0,001$) и ИММЛЖ (со 137,5 (129;152) до 117,1 (98,2;133) г/м², $p < 0,001$), что благоприятно сказалось на архитектонике сердца.

Динамика других эхокардиографических параметров сердца была статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Таблица 4.7 – Эхокардиографические параметры сердца пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения (N=30), Ме (IQR)	После лечения (N=30), Ме (IQR)	р
ФВ, %	68,5 (68;72)	68,5 (64;72)	0,151
ТЗСЛЖ, мм	11 (10,5;12,5)	10,5 (10;12,5)	0,844
МЖП, мм	12,3 (11;12,5)	11,8 (10;12,5)	0,048*
КСР ЛЖ, мм	27 (25;29)	27 (25;31)	0,477
КДР ЛЖ, мм	45,5 (44;47)	46,5 (43;48)	0,142
ММЛЖ, г	278,5 (238;288,3)	217,5 (185;290)	<0,001*
ИММЛЖ, г/м ²	137,5 (129;152)	117,1 (98,2;133)	<0,001*
ОТС, %	51,7 (47,7;57,4)	50 (47,8;50)	0,015*
IVRT, мс	102,5 (100;120)	104 (101;122)	0,335
ПП (длина), мм	33,5 (32;37)	34 (32;37)	0,477
ПП (ширина), мм	49,5 (48;52)	48,5 (48;50)	0,236
ЛП (длина), мм	35 (34;36)	34 (32;36)	0,857
ЛП (ширина), мм	52 (48;53)	51 (46;52)	0,477

Примечание: ФВ – фракция выброса; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; IVRT – время изоволюмической релаксации; ОТС – относительная толщина стенок левого желудочка; ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие.

Но на фоне изменений структуры сердца, обнаружены положительные сдвиги в показателях центральной гемодинамики и систолических показателях работы миокарда (таблица 4.8). Достоверно снизились УО (с 65,5 (54;85) до 57,5 (54;72) мл, $p = 0,046$) и МОК (с 4,3 (3,9;6,0) до 4,2 (4;4,8) л, $p = 0,048$), что уменьшало потребность миокарда в кислороде и нутриентах.

Таблица 4.8 – Систолические показатели работы миокарда до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения (N=30), Ме (IQR)	После лечения (N=30), Ме (IQR)	р
УО, мл	65,5 (54;85)	57,5 (54;72)	0,046*
УИ, мл/м ²	33,4 (27,1;38,3)	30,8 (26,6;36,7)	0,510
МОК, л	4,3 (3,9;6,0)	4,2 (4;4,8)	0,048*
СИ, л/м ²	2,2 (2,0;2,9)	2,2 (2,0;2,7)	0,107
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1754 (1354;2194)	1832 (1518;1970)	0,992
УПСС, у.е.	43,8 (33,9;50,6)	43,2 (37,6;47,4)	0,393

Примечание: УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; МОК – минутный объем кровообращения; СИ – сердечный индекс.

Через 24 недели лечения у меньшего числа больных выявлены клинические признаки ГЛЖ (у 76,7% против 90,0% до лечения: ОШ = 0,37; 95% ДИ 0,08-1,60) за счет уменьшения частоты КГ ЛЖ (66,7% против 80,0% до терапии: ОШ = 0,50; 95% ДИ 0,15-1,64) (рисунок 4.1).

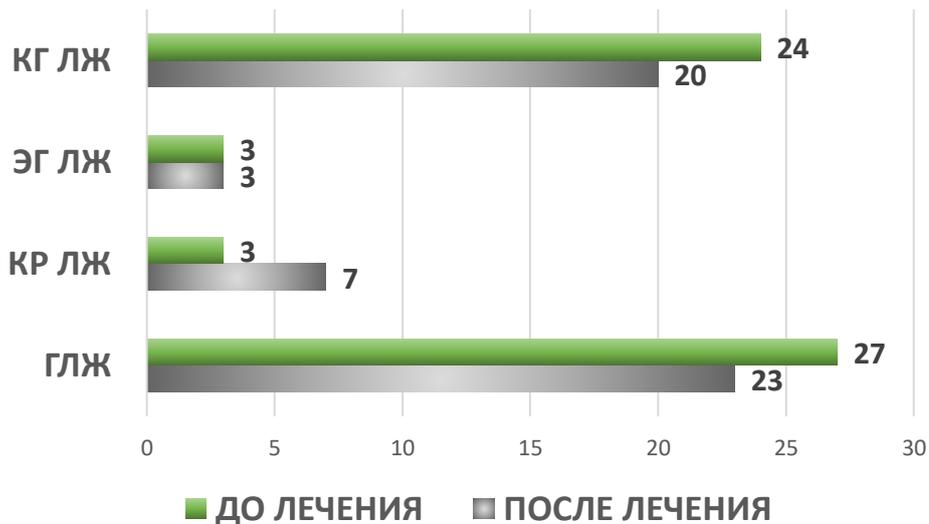


Рисунок 4.1 - Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом (ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ).

В свою очередь, за счет снижения относительной толщины стенок левого желудочка, чаще стало диагностироваться концентрическое ремоделирование (у 23,3% против 10,0% до лечения: ОШ = 0,37; 95% ДИ 0,08-1,60) – более благоприятный, по сравнению с КГ ЛЖ, тип ремоделирования.

При оценке ЭКГ до и после лечения, у пациентов с АГ и НАЖБП не отмечалось удлинения частоты корригированного QT на ЭКГ (9 (30,0) vs 8 (26,6), $p=0,091$)

Динамика фоновых показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов до и после терапии показана в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Фоновые показатели variability сердечного ритма у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения (N=30), Ме (IQR)	После лечения (N=30), Ме (IQR)	p
SDNN, мс	40 (30,5;59)	54 (19;66)	0,019*
SDNN<50, n(%)	22 (73,3)	12 (40,0)	0,018*
RMSSD, мс	16 (14,8;19)	55 (15;96)	0,009*
RMSSD<20, n(%)	7 (23,3)	12 (40,0)	0,133
pNN50, %	5,7 (0,3;34,7)	7,9 (2,2;12,5)	0,048*
R-Rmin, мс	784 (738;821)	721 (638;831)	0,147
R-Rmax, мс	1068 (974;1191)	1128 (904;1341)	0,544
VLF, %	11,6 (10,7;17,3)	8,7 (8,3;24,4)	0,517
LF, %	28,9 (20,9;36,3)	17,8 (10,8;24,2)	<0,001*
HF, %	34 (22,7;47,9)	35,5 (22,8;63,8)	0,147
LF/HF, у.е.	0,9 (0,3;1,4)	0,6 (0,2;1,0)	0,010*
TP, мс ²	1434 (888;2098)	2588 (348;3119)	0,017*
CV, %	4,3 (3,4;4,8)	5,7 (3,5;6,6)	0,308
ИН1, у.е.	87 (72,6;187,6)	43 (23,3;251,3)	0,039*

Примечание: SDNN – стандартное отклонение ряда нормальных интервалов; RMSSD – стандартное отклонение межинтервальных различий пар интервалов R-R; pNN50 – процентная доля пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс; R-Rmin (R-Rmax) – минимальное (максимальное) время между зубцами R; VLF – мощность очень низкочастотного спектра LF – мощность низкочастотного спектра HF – мощность высокочастотного спектра; TP – суммарная мощность спектра ВСР; CV – коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов; ИН – индекс напряжения регулирующих систем; * – статистически значимое различие показателей 1-й и 2-й групп (p<0,05).

При анализе статистических характеристик динамического ряда кардиоинтервалов определено, что у пациентов после терапии достоверно повысились показатели SDNN (с 40 (30,5;59) до 54 (19;66) мс, p = 0,019), RMSSD (16 (14,8;19) до 55 (15;96) мс, p = 0,009), pNN50 (с 5,7 (0,3;34,7) до 7,9 (2,2;12,5) %, p = 0,048) и суммарная мощность спектра (TP) ВСР (с 1434 (888;2098) до 2588 (348;3119) мс², p = 0,017), что говорило о повышении суммарного эффекта вегетативной регуляции и адаптационных возможностей ССС за счет снижения активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Это подтвердилось при оценке фонового состояния вегетативной нервной системы (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Фоновое состояние вегетативной нервной системы у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Тип вегетативного тонуса	Число больных, n(%)		p, точный критерий Фишера
	До лечения (N=30), Me (IQR)	После лечения (N=30), Me (IQR)	
Ваготония (ИН1<30)	2 (6,7)	9 (30,0)	0,021*
Эйтония (ИН1=30-90)	15 (50,0)	9 (30,0)	0,094
Симпатикотония (ИН1=90-160)	4 (13,3)	7 (23,3)	0,253
Гиперсимпатикотония (ИН1>160)	9 (30,0)	5 (16,7)	0,180

Определено, что до лечения после проведения ортостатической пробы реже диагностировалась ваготония (у 2 (6,7%) пациентов против 9 (30,0%) после лечения: ОШ = 0,17; 95% ДИ 0,03-0,87, p = 0,021) и симпатикотония (4 (13,3%) против 7 (23,3%) случаев: ОШ = 0,51; 95% ДИ 0,13-1,98, p = 0,253), но чаще – гиперсимпатикотония (9 (30,0%) против 5 (16,7%) случаев: ОШ = 2,14; 95% ДИ 0,61-7,49, p = 0,180) (рисунок 4.2).

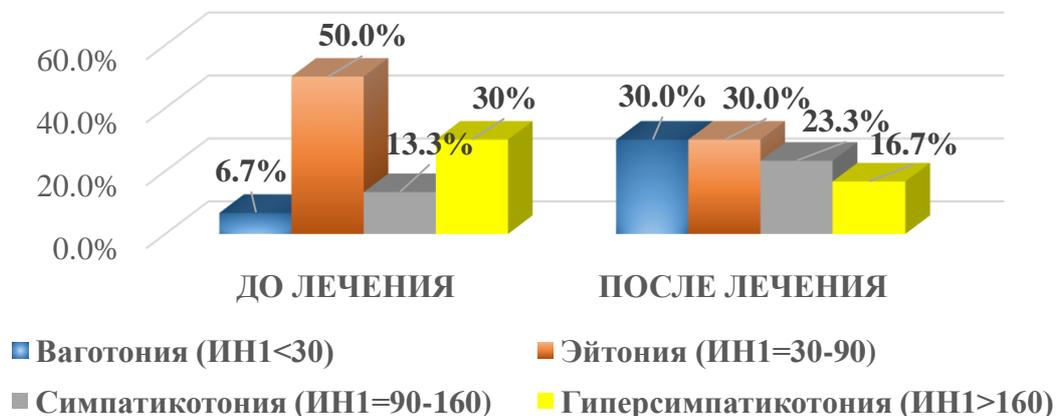


Рисунок 4.2 - Распределение пациентов по типу вегетативного тонуса до и после лечения.

Некоторое смещение вегетативной регуляции в сторону парасимпатикотонии отразилось и на показатели variability сердечного ритма после проведения пробы (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Показатели вариабельности сердечного ритма после проведения ортостатической пробы до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения (N=30), Me (IQR)	После лечения (N=30), Me (IQR)	P
SDNN, мс	31 (25,5;48)	50,5 (28;58)	0,032*
SDNN<50, n(%)	27 (90,0)	15 (50,0)	0,001*
RMSSD, мс	16 (14,8;19)	26,5 (14;45)	0,044*
RMSSD<20, n(%)	24 (80,0)	12 (40,0)	0,003*
pNN50, %	0,3 (0,2;1,6)	3,6 (0,0;11,2)	<0,001*
R-Rmin, мс	724 (649;793)	665 (598;859)	0,370
R-Rmax, мс	934 (854;957)	1034 (818;1104)	0,078
VLF, %	21,3 (12,3;37,1)	22,6 (17,6;25,5)	0,404
LF, %	23,9 (21,5;36,3)	27,4 (19,5;40,2)	0,877
HF, %	9,7 (5,4;21,5)	11,8 (8,1;29)	0,001*
LF/HF, у.е.	3,3 (1,4;5,7)	2,7 (0,7;4,9)	0,010*
TP, мс ²	857 (603;1067)	1381 (341;3111)	0,391
CV, %	3,9 (2,9;5,6)	5,2 (3,5;6,6)	0,975
ИИ2, у.е.	182,1 (120,6;258,9)	67,7 (49,5;258,7)	0,028*
ИИ2/ИИ1, у.е.	1,6 (1,2;3,0)	1,2 (0,9;2,5)	0,184
К 30:15, у.е.	1,2 (1,2;1,3)	1,4 (1,2;1,8)	0,048*
Кр, %	18,2 (15,3;20,6)	28,1 (14,8;43,4)	0,019*

После лечения по результатам ортостатической пробы определено достоверное увеличение SDNN (с 31 (25,5;48) до 50,5 (28;58) мс, $p = 0,032$), RMSSD (с 16 (14,8;19) до 26,5 (14;45) мс, $p = 0,044$), мощности высокочастотного спектра (HF) (с 9,7 (5,4;21,5) до 11,8 (8,1;29) %, $p = 0,001$) и критериев реактивности парасимпатической нервной системы (К 30:15 с 1,2 (1,2;1,3) до 1,4 (1,2;1,8) у.е., $p = 0,048$ и Кр с 18,2 (15,3;20,6) до 28,1 (14,8;43,4) %, $p = 0,019$). При этом, после терапии реже отмечалось патологическое снижение SDNN (ниже 50 мс) (в 50,0% против 90,0% случаев до лечения: ОШ = 0,11; 95% ДИ 0,03-0,45, $p = 0,001$) и RMSSD (ниже 20 мс) (в 40,0% против 80,0% случаев до лечения: ОШ = 0,17; 95% ДИ 0,05-0,54, $p = 0,003$). У пациентов после лечения зафиксировано повышение тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы для стабилизации ритма сердца после физической нагрузки.

Изменения вегетативной реактивности пациентов на активную ортостатическую пробу после терапии показаны в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Типы вегетативной реактивности пациентов на активную ортостатическую пробу до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Вегетативная реактивность	Число больных, n(%)		p, точный критерий Фишера
	До лечения (N=30), (IQR)	После лечения (N=30), Me (IQR)	
Нормотоническая (ИН2/ИН1=1,1-3,0)	18 (60,0)	19 (63,3)	1,000
Гиперсимпатикотоническая (ИН2/ИН1<1,1)	9 (30,0)	6 (20,0)	0,276
Асимпатикотоническая (ИН2/ИН1>3,0)	3 (10,0)	5 (16,7)	0,353

После лечения стали реже выявляться больные с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (в 20,0% против 30,0% наблюдений до терапии: ОШ = 0,58; 95% ДИ 0,18-1,94, p = 0,276) (рисунок 4.3).

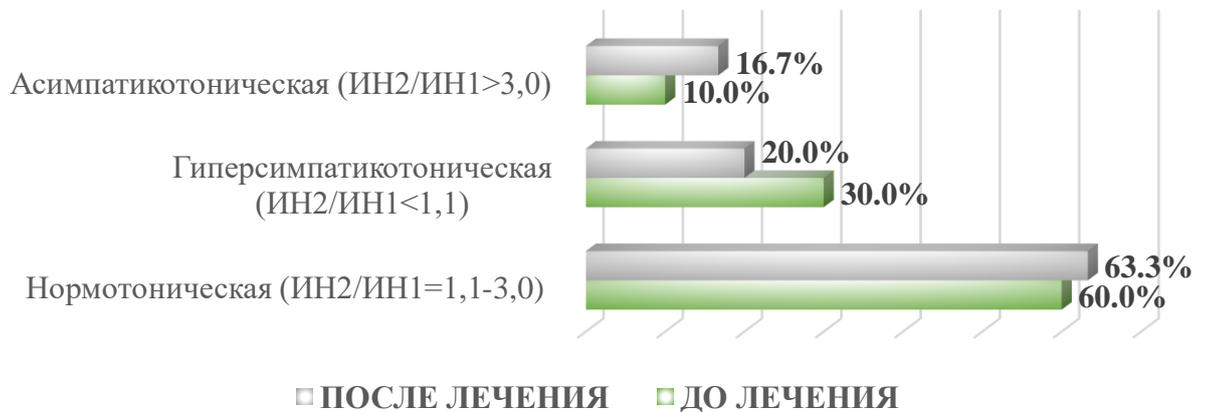


Рисунок 4.3 - Распределение пациентов по типам вегетативной реактивности на активную ортостатическую пробу до и после лечения.

Распределение пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом, в зависимости от нормальной и патологической реактивности парасимпатической нервной системы на ортостатическую пробу, показано на рисунке 4.4.

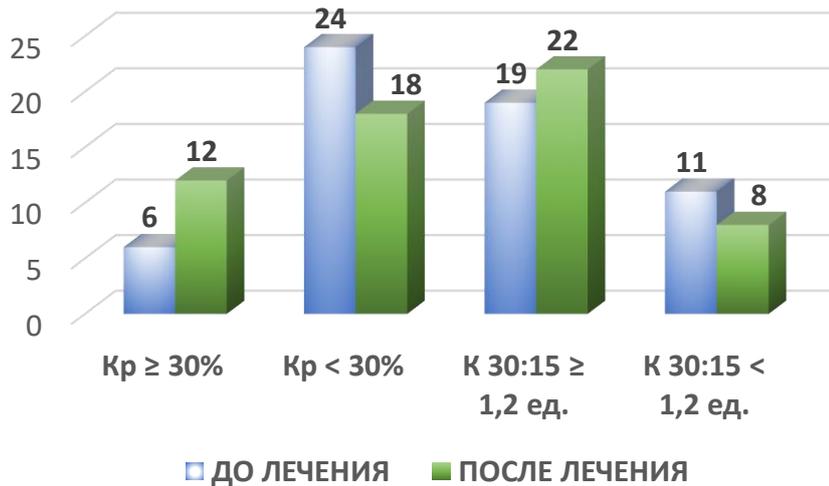


Рисунок 4.4 - Распределение пациентов (до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом) в зависимости от нормальной ($K_p \geq 30\%$ и $K_{30:15} \geq 1,2$ ед.) и патологической ($K_p < 30\%$ и $K_{30:15} < 1,2$ ед.) реактивности парасимпатической нервной системы на ортостатическую пробу.

У больных после лечения реже фиксировались патологически низкие параметры реактивности парасимпатической нервной системы ($K_{30:15} < 1,2$ ед.) (в 26,7% против 36,7% наблюдений до терапии: ОШ = 0,63; 95% ДИ 0,21-1,91) и значимое снижение реакции на ортостатическую пробу ($K_p < 30\%$) (в 60,0% против 80,0% наблюдений до лечения: ОШ = 0,38; 95% ДИ 0,12-1,20).

Положительные изменения в структурно-функциональном состоянии сердечно-сосудистой системе после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом благотворно отразились на сосудистом возрасте, 5-летнем и 10-летнем риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов группы исследования (таблица 4.13).

При оценке сосудистого возраста определено достоверное снижение этого показателя после терапии (с 62,5 (56;68) до 58 (44;65) лет, $p = 0,038$). Больных, у которых сосудистый возраст превышал паспортный стало меньше, чем до лечения (у 14 (46,7%) против 18 (60,0%) пациентов: ОШ = 0,58; 95% ДИ 0,21-1,64, $p = 0,219$).

Таблица 4.13 – Сосудистый возраст, 5-летний и 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения (N=30), Me (IQR)	После лечения (N=30), Me (IQR)	P
Сосудистый возраст, лет	62,5 (56;68)	58 (44;65)	0,038*
Сосудистый возраст/паспортный возраст, у.е.:			
≤ 1,0 n (%)	12 (40,0)	16 (53,3)	0,219
> 1,0 n (%)	18 (60,0)	14 (46,7)	
5-летний риск ССО, %	1,8 (1,3;4,3)	1,2 (1,0;3,2)	0,032*
Общий сердечно-сосудистый риск (SCORE), n (%):			
Низкий	12 (40,0)	17 (56,6)	0,151
Умеренный	12 (40,0)	11 (36,7)	0,500
Высокий	6 (20,0)	2 (6,7)	0,128
10-летний риск, %	фатальный 2,1 (1,6;4,9)	1,6 (1,2;3,6)	0,032*

После 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом определено достоверное снижение 5-летнего (с 1,8 (1,3;4,3) до 1,2 (1,0;3,2) %, $p = 0,032$) и 10-летнего риска ССО (с 2,1 (1,6;4,9) до 1,6 (1,2;3,6) %, $p = 0,032$), уменьшилось число больных, у которых был определен высокий (5,0% и более) 10-летний риск ССО (с 20,0% до 6,7% наблюдений: ОШ = 0,29; 95% ДИ 0,05-1,58, $p = 0,128$).

Применение рамиприла и индапамида у больных с АГ и НАЖБП привело к достоверному снижению показателей, отражающих ГЛЖ, что благоприятно сказалось на архитектонике сердца и привело к уменьшению частоты концентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с АГ и НАЖБП. На фоне изменений структуры сердца, обнаружены положительные сдвиги систолических показателях работы миокарда. При анализе вариабельности сердечного ритма в покое и после ортостатической пробы на фоне терапии достоверно снизилась активность симпатического звена вегетативной нервной системы и повысилась активность парасимпатического звена. После лечения стали чаще диагностироваться ваготония и реже выявляться больные с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью. При оценке сосудистого возраста определено достоверное снижение этого показателя после терапии и

статистически стало меньше больных, у которых сосудистый возраст превышал паспортный. Кроме того, после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом определено достоверное снижение как 5-летнего, так и 10-летнего риска ССО, уменьшилось число больных, у которых был определен высокий (5,0% и более) 10-летний риск ССО.

4.4 Структурно-функциональное состояние печени у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом

Проведен анализ динамики ультразвунографических размеров печени (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Ультрасонографические размеры печени

Размер	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=60, Me (IQR)	P
Правая доля печени, мм	155,5 (150;166)	155 (144;166)	0,024*
Левая доля печени, мм	68 (62;75)	64,5 (59;71)	0,002*
Хвостатая доля печени, мм	20 (17;22)	20 (18;21)	0,792

После 24-недельной терапии выявлено достоверное уменьшение расчетных индексов стеатоза (FLI) (с 82(75;93) до 77,5(68;79), $p=0,027$) и фиброза печени (NFS) (с -1,8(-2,1;-1,5) м/с до -2,3(-2,9;-1,7), $p=0,016$). А также, размеров правой и левой доли печени (с 155,5 (150;166) до 155 (144;166) мм, $p = 0,024$ и с 68 (62;75) до 64,5 (59;71) мм, $p = 0,002$, соответственно). Вероятно, это было связано не только со снижением жировой трансформации гепатоцитов, но и с меньшей функциональной нагрузкой на печень (таблица 4.15).

После 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом обнаружено значимое снижение активности ГГТП (с 29,7 (14,3;38,3) до 18,5 (10,5;33,9) ЕД/л, $p = 0,038$) и щелочной фосфатазы (со 156,5 (136;164) до 135 (133,2;170,4) ЕД/л, $p = 0,026$), достоверное снижение уровней АЛТ, АСТ и значимое повышение уровня альбумина в плазме крови (с 45,7 (44,5;50) до 47,9 (42,9;56) г/л, $p = 0,035$). После

лечения у меньшего числа пациентов определялось превышение референсных значений активности ГГТП (ОШ=0,31: 95% ДИ 0,07-1,31), ЩФ (ОШ=0,38: 95% ДИ 0,13-1,09) и АЛТ (ОШ=0,64: 95% ДИ 0,10-4,24).

Таблица 4.15 – Лабораторные показатели функционального состояния печени до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Переменная	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=60, Me (IQR)	P
Билирубин общий, мкмоль/л	11,1 (9;14,6)	9,3 (8,7;10,3)	0,117
Активность ГГТП, ЕД/л	29,7 (14,3;38,3)	18,5 (10,5;33,9)	0,038*
ГГТП > 35 (у женщин) и >70 (у мужчин) ЕД/л, n (%)	8 (26,7)	3 (10,0)	0,090
Активность ЩФ, ЕД/л	156,5 (136;164)	135 (133,2;170,4)	0,026*
ЩФ > 140 ЕД/л, n (%)	21 (70,0)	14 (46,7)	0,058
АЛТ, ед/л	18,3 (14,7;22,3)	13,2 (11;21,2)	0,004*
АЛТ > 40 ЕД/л, n (%)	3 (10,0)	2 (6,7)	0,500
АСТ, ЕД/л	21 (16;25)	19 (17;22)	0,048*
АСТ > 38 ЕД/л, n (%)	2 (6,7)	2 (6,7)	1,000
Общий белок, г/л	73,1 (69,1;79,8)	74,6 (70,3;76,6)	0,737
Альбумин, г/л	45,7 (44,5;50)	47,9 (42,9;56)	0,035*

Примечание: ГГТП – γ -глутаматтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфотаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

На фоне лечения уменьшились размеры и ферментативная активность печени, но увеличилась синтетическая функция гепатоцитов, на что указывает повышение уровня альбумина.

4.5 Влияние 24-ти недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом на состояние углеводного, липидного, пуринового обмена, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

После 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом отмечались положительные тенденции и с состоянием липидного, углеводного и пуринового обменов (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Показатели липидного, углеводного и пуринового обменов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=60, Me (IQR)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,4;6,2)	5,5 (5,2;5,6)	0,882
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3;1,7)	1,7 (1,5;2,1)	0,011*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,0;3,8)	2,5 (2,4;3,0)	0,544
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9 (0,8;1,2)	0,9 (0,7;1,3)	0,727
Триглицериды, ммоль/л	2,1 (1,7;2,6)	2,0 (1,6;2,9)	0,497
Индекс атерогенности	2,4 (1,7;3,5)	2,2 (1,5;2,8)	0,048*
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,7;6,6)	5 (5,0;5,5)	0,234
Глюкоза >6,0 ммоль/л	6 (20,0)	2 (6,7)	0,127
Инсулин, мкЕД/л	5,5 (3,5;5,7)	4,6 (2,6;5,7)	0,042*
МК, мкмоль/л	357 (309,4;382,5)	343 (308;391)	0,038*
МК >350 (у женщин), >420 (у мужчин) мкмоль/л, n (%)	16 (53,3)	11 (36,7)	0,150

Примечание: * – $p < 0,05$; МК – мочевая кислота; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ТГ – триглицерид.

Выявлено достоверное повышение уровня ХС ЛПВП (с 1,5 (1,3;1,7) до 1,7 (1,5;2,1) ммоль/л, $p = 0,011$) и снижение индекса атерогенности с 2,4 (1,7;3,5) до 2,2 (1,5;2,8) ($p = 0,048$). По уровням ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и триглицеридов в плазме крови значимой динамики не выявлено ($p > 0,05$). Также определено значимое понижение уровня инсулина (с 5,5 (3,5;5,7) до 4,6 (2,6;5,7) мкЕД/л, $p = 0,042$), но по медианам гликемии достоверного снижения не было ($p = 0,234$). Значимая положительная динамика выявлена и по содержанию мочевой кислоты в плазме крови, с 357 (309,4;382,5) до 343 (308;391) мкмоль/л, $p = 0,038$.

Важным критерием эффективности терапии у пациентов с АГ и НАЖБП является снижение уровня индексов инсулинорезистентности (таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Индексы инсулинорезистентности у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=60, Me (IQR)	p
МИ, у.е.	4,5 (3,9;5,9)	3,1 (2,3;5,7)	0,046*
МИ \geq 7,0, n (%)	16 (53,3)	7 (23,3)	0,033*
НОМА-IR, у.е.	1,4 (1,0;2,0)	1,0 (0,6;1,4)	0,038*
НОМА-IR >2,27 у.е.	7 (23,3)	3 (10,0)	0,150
ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	1,3 (1,1;2,0)	1,0 (0,8;1,8)	0,042*
ТГ/ХС ЛПВП >1,37 у.е.	18 (60,0)	10 (33,3)	0,035*

Примечание: * – $p < 0,05$; МИ – метаболический индекс; НОМА-IR – индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности.

Как показано в таблице, после терапии у пациентов доказано значимое снижение МИ (с 4,5 (3,9;5,9) до 3,1 (2,3;5,7), $p = 0,046$), НОМА-IR (с 1,4 (1,0;2,0) до 1,0 (0,6;1,4) у.е., $p = 0,033$) и ТГ/ХС ЛПВП (с 1,3 (1,1;2,0) до 1,0 (0,8;1,8) у.е., $p = 0,038$). После лечения стало достоверно меньше пациентов, у которых индексы инсулинорезистентности (МИ и ТГ/ХС ЛПВП) превышали референсные значения: 23,3% против 53,3% (ОШ=0,27: 95% ДИ 0,09-0,82, $p = 0,033$) и 33,3% против 60,0% случаев (ОШ=0,33: 95% ДИ 0,11-0,97, $p = 0,035$), соответственно.

Коварианты хронического низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом показаны в таблице 4.18.

Несмотря на то, что у значительного числа больных сохранились повышенные показатели, указывающие на сохранение низкоинтенсивного системного воспаления (у 43,3% – по уровню ФНО- α и у 73,3% – по СРБ), при использовании критерия рангов Вилкоксона зафиксировано достоверное снижение этих показателей после 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и

индапамидом (ФНО- α : с 6,4 (5;7,6) до 4,6 (3,8;6,9) пг/мл, $p < 0,001$; СРБ с 14,9 (11,2;15,3) до 11,6 (9,6;13,3) мг/л, $p < 0,001$).

Таблица 4.18 – Коварианты хронического низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Показатель	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=60, Me (IQR)	p
ФНО- α , пг/мл	6,4 (5;7,6)	4,6 (3,8;6,9)	<0,001*
ФНО- $\alpha \geq 6$ пг/мл	23 (76,7)	13 (43,3)	0,017*
СРБ, мг/л	14,9 (11,2;15,3)	11,6 (9,6;13,3)	<0,001*
СРБ >3 мг/л	27 (90,0)	22 (73,3)	0,181

Примечание: * – $p < 0,05$.

Динамика маркеров висцерального ожирения показана в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Сравнительный анализ маркеров висцерального ожирения до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Переменная	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=60, Me (IQR)	p
ОТ, см	104 (98,8;112,3)	101 (97;109)	<0,001*
ОТ > 80 см (женщины) > 94 см (мужчины), n (%)	30 (100,0)	24 (80,0)	0,024*
ОТ/ОБ, у.е.	0,95 (0,9;1,0)	0,9 (0,9;1,0)	0,713
ОТ/ОБ $\geq 0,9$ у.е., n (%)	21 (70,0)	17 (56,7)	0,422
Висцеральный жир, (%)	12 (10;13)	10 (9;11)	<0,001*

После терапии выявлено значимое снижение как объема талии (со 104 (98,8;112,3) до 101 (97;109) см, $p < 0,001$), так и доли висцерального жира (с 12 (10;13) до 10 (9;11) %, $p < 0,001$). При этом стало достоверно меньше больных с превышением «критического» значения ОТ (у 24 (80,0%) против 30 (100,0%) пациентов, $p = 0,024$).

У пациентов проанализирована и динамика маркеров висцеральной дисфункции (таблица 4.20).

После 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом наблюдалось достоверное снижение медианы висцеральной дисфункции (VAI) с 2,8 (2;3,3) до

2,3 (1,5;2,9) у.е., $p = 0,044$, увеличилось число пациентов с нормальными значениями ($VAI \leq 1,93$ у.е.), с 20,0% до 50,0% наблюдений (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,26-12,75, $p = 0,015$). После лечения значительно уменьшилось количество больных со средней степенью висцеральной дисфункции, с 26,7% до 6,7% (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,04-0,98, $p = 0,040$). Частота диагностирования легкой и тяжелой степени висцеральной дисфункции осталась прежней.

Таблица 4.20 – Анализ висцеральной дисфункции у пациентов до и после 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом

Переменная	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=30, Me (IQR)	P
VAI	2,8 (2;3,3)	2,3 (1,5;2,9)	0,044*
VAI $\leq 1,93$ у.е., n (%)	6 (20,0)	15 (50,0)	0,015*
Легкая степень (VAI > 1,93 < 2,32)	6 (20,0)	6 (20,0)	1,000
АТД, Средняя степень n (%) (VAI = 2,32-3,24)	8 (26,7)	2 (6,7)	0,040*
Тяжелая степень (VAI > 3,24)	10 (33,3)	7 (23,3)	0,284

Примечание: VAI – индекс висцерального ожирения; АТД – степень висцеральной дисфункции.

На фоне 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом и рекомендаций по изменению образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гиполипидемическая диета) выявлено достоверное повышение уровня ХС ЛПВП и снижение индекса атерогенности. Значимая положительная динамика выявлена и по содержанию мочевой кислоты в плазме крови. Кроме того, достоверно снизилась выраженность инсулинорезистентности и хронического низкоинтенсивного системного воспаления. Также статистически значимо снизились маркеры висцерального ожирения и стало меньше больных со средней степенью висцеральной дисфункции.

4.6 Влияние 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Результаты обработки ответов на 36 вопросов, которые были предложены пациентам до и после лечения представлены в таблице 4.21.

Таблица 4.21 – Компоненты качества жизни у пациентов до и после лечения (по результатам опросника SF-36)

Показатель качества жизни	До лечения n=30, Me (IQR)	После лечения n=30, Me (IQR)	p
GH	56 (50;62)	62 (55;67)	0,031*
PF	82,5 (70;90)	82,5 (70;90)	0,858
RP	37,5 (0;100)	50,0 (43,7;100)	0,243
RE	34 (34;100)	67 (58,7;100)	0,014*
SF	50 (38;50)	50 (50;69,3)	0,013*
BP	51 (51;74)	74 (51;74)	0,194
VT	60 (50;75)	70 (55;75)	0,094
MH	58 (52;72)	60 (56;72)	0,599
PHsum	49 (43,8;55,1)	59,6 (59,6;58,9)	<0,001*
MHsum	49 (44,8;55,9)	57,2 (57,2;59)	<0,001*

После лечения пациенты отметили значимое улучшение своего общего состояния (показатель GH повысился на 6 баллов, $p = 0,031$) и повышение своей социальной активности (SF, $p = 0,013$). Больные стали реже ощущать ограничения в выполнении своих повседневных обязанностей из-за недостаточно хорошего физического (критерий RP увеличился с 37,5 до 50 баллов, $p = 0,243$) и эмоционального состояния (показатель RE повысился с 34 до 67 баллов, $p = 0,014$), снизилась степень утомления от повседневной деятельности (VT увеличился на 10 баллов, $p = 0,094$). Кроме того, достоверно улучшилось эмоциональное состояние

(повышение RE на 27 баллов, $p = 0,014$) на фоне 24 недель лечения у пациентов с АГ и НАЖБП.

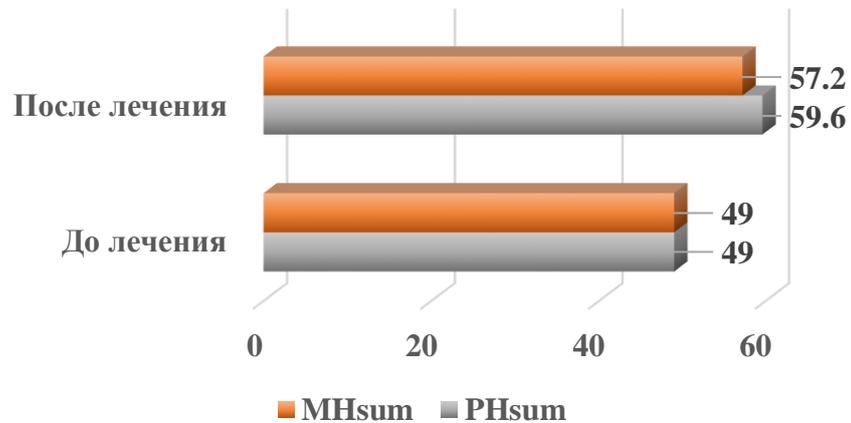


Рисунок 4.5 - Динамика общих показателей физической (PHsum) и психологической (MHsum) компонент здоровья.

На основе значений каждой из 8 шкал были рассчитаны общие показатели физической (PHsum) и психологической (MHsum) компонент здоровья, определяющих качество жизни пациентов, которые достоверно увеличились после лечения ($p < 0,001$, рисунок 4.5).

Как показано выше, на фоне 24-недельной комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом, учитывая положительную динамику основных составляющих психологического и физического здоровья, можно говорить о достоверном повышении качества жизни больных с АГ и НАЖБП.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

5.1. Особенности клинического статуса пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

По основным клинико-демографическим показателям группы, включенные в исследование, были сопоставимы: возрасту, полу, длительности, степени и стадии АГ, статусу курения, сопутствующей патологии. Предшествующая терапия у пациентов различалась, но статистически значимых различий не определено.

Небольшое число больных 1-й и 2-й групп (от 4,0% до 7,0% случаев), помимо изучаемой патологии, имели хроническую болезнь почек 1-2 стадии, желчнокаменную болезнь, экстрасистолию. По этим показателям статистически значимого различия групп также не выявлено.

В группе пациентов с АГ и НАЖБП было достоверно больше, чем в группе больных с изолированной АГ, пациентов с 1 степенью ожирения, были значимо выше показатели подкожного и висцерального жира (42,4% против 30,4% и 12,5% против 8,0%, соответственно) и ОТ/ОБ (78,3% против 28,3%). Это объясняется общностью патофизиологических механизмов развития ожирения, повышения количества висцерального жира и НАЖБП. На фоне нарушения режима питания и ограничения физической активности повышается не только масса тела, но и происходит перераспределение жировой ткани в сторону образования избыточного количества висцерального жира, что увеличивает риск развития стеатоза печени [48].

Среди пациентов с изолированной АГ, 91,6% больных также имели значения ОТ более 80 см у женщин и 94 см у мужчин, и треть имели повышенный процент висцерального жира по данным биоимпедансометрии, что говорит о наличии критериев МС и признаков висцерального ожирения несмотря на нормальное значение ИМТ. Таким образом, больным с изолированной АГ и нормальным ИМТ также необходимо измерения ОТ, расчет ОТ/ОБ и доли висцерального жира.

5.2. Особенности углеводного, липидного и пуринового обменов у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

По уровню глюкозы группы были сопоставимы и не превышали референсных значений.

При анализе липидного обмена, группы достоверно не различались по уровню ОХ и ХС ЛПНП, при этом выявлено достоверное снижение уровня ХС ЛПВП у пациентов с АГ и НАЖБП, значимое повышение концентрации ХС ЛПОНП, триглицеридов и индекса атерогенности в сравнении с пациентами с изолированной АГ. Все это указывает на неблагоприятный проатерогенный липидный профиль у больных с сочетанной патологией (фенотип IIb) [4].

Корреляционный анализ позволил установить статистически значимые обратные умеренные связи между ХС ЛПВП и ОТ, ОТ/ОБ и долей висцерального жира, прямые умеренной силы и слабые связи между ХС ЛПОНП, ТГ и ОТ, ОТ/ОБ и долей висцерального жира, что подтверждает роль дислипидемии в формировании висцерального ожирения [20].

По данным лабораторного скрининга у пациентов основной группы было значимо выше содержание МК, чем у пациентов контрольной группы. Также, в группе коморбидных пациентов было достоверно больше больных с превышением референсных значений уровня МК в плазме крови. Ряд исследований доказывает, что гиперурикемия является независимым предиктором развития НАЖБП, как у пациентов с ожирением, так и без него [280, 266, 129, 169]. Кроме того, повышение МК способствует прогрессированию фиброза печени [124].

Уровень МК у пациентов с АГ и НАЖБП имел прямые средней силы связи с ХС ЛПОНП, ТГ и индексом атерогенности, и обратную значимую умеренную связь с уровнем ХС ЛПВП в плазме крови. Линейный регрессионный анализ также подтвердил, что можно прогнозировать повышение уровня МК (константа – 459,6)

на фоне снижения фракции ХС ЛПВП и повышения ХС ЛПОНП. ROC-анализ показал, что при увеличении ТГ $\geq 2,06$ ммоль/л и ХС ЛПОНП $\geq 0,93$ ммоль/л прогнозировался высокий риск увеличения уровня МК выше референсных значений. Полученные значения подтверждает данные литературы о связи гиперурикемии с дислипидемией у пациентов с НАЖБП [195, 198, 200].

Таким образом, в группе пациентов с АГ и НАЖБП показана тесная взаимозависимость патологических изменений липидного и пуринового обменов.

5.3. Оценка маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

При анализе маркеров висцерального ожирения у пациентов с АГ и НАЖБП ОТ, ОТ/ОБ и % висцерального жира были достоверно выше, чем у больных изолированной АГ. При этом, у больных контрольной группы, несмотря на нормальный ИМТ имелись признаки абдоминального ожирения (у 91,6 % больных ОТ был выше принятых норм).

Множественный регрессионный анализ показал, что у больных с АГ и НАЖБП индексом стеатоза печени (FLI) имеет тесную связь с ОТ, что подтверждает данные G. Bedogni et. al. (2006) о висцеральном ожирении, как одном из основных показателей, влияющем на развитие стеатоза печени [120].

Исследование с участием 1498 пациентов показало сильную и независимую связь VAI с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными событиями [210, 182]. При оценке дисфункции жировой ткани (ADT), индекс VAI у пациентов с АГ и НАЖБП была значимо выше, чем у больных изолированной АГ. В основной группе было достоверно меньше пациентов с нормальным индексом висцеральной дисфункции и больше пациентов с тяжелой степенью дисфункции жировой ткани, что можно рассматривать как еще один маркер кардиометаболического риска у данной категории больных.

5.4. Особенности синдромов инсулинорезистентности и хронического низкоинтенсивного системного воспаления у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

У больных с АГ и НАЖБП был статистически выше как уровень инсулина, так и индексы ИР (МИ, НОМА-IR и ТГ/ХС ЛПВП), и достоверно больше пациентов, индексы которых превышали референсные значения.

Логистический регрессионный анализ позволил установить, что увеличение ОТ, ОТ/ОБ и доля висцерального жира у больных с АГ и НАЖБП имеют прямую связь с вероятностью развития ИР. Увеличение ОТ/ОБ на 1 у.е. повышал шанс повышения МИ и ТГ/ХС ЛПВП в 7,6 и в 10,2 раза, соответственно. При увеличении количества висцерального жира на 1,0% прогнозируется повышение НОМА-IR на 7,0% или ТГ/ХС ЛПВП на 11,0%, соответственно. Полученные данные подтверждают данные J.-P. Bastard et al. (2006) и Российской ассоциации эндокринологов о роли висцерального ожирения в развитии ИР [119, 19].

В свою очередь, уровень индексов инсулинорезистентности имел значимую связь с развитием висцеральной дисфункции (VAI). М. С. Amato (2010), J. Y. Oh (2013), М. Stepien (2014) по результатам своих исследований предлагают рассматривать VAI как показатель измененной жировой функции, связанной с резистентностью к инсулину [210, 175, 214]. В нашем исследовании, НОМА-IR и МИ имели прямую, сильную связь с вероятностью развития висцеральной дисфункции.

Высокочувствительный СРБ является маркером воспаления и рекомендуется для использования в рамках оценки коронарного риска у взрослых с промежуточным сердечно-сосудистым риском. При оценке маркеров хронического низкоинтенсивного системного воспаления, определено, что уровень ФНО- α и СРБ был достоверно выше у больных с АГ и НАЖБП, чем у больных контрольной группы. Niederreiter L. и соавторы (2018), в своем исследовании также отмечали, что у пациентов с НАЖБП наблюдалось более высокий уровень воспалительных биомаркеров в плазме крови независимо от других метаболических факторов [230].

Корреляционный анализ позволил найти прямую связь между уровнем ФНО- α и НОМА-IR, а также уровнем СРБ и ОТ, ОТ/ОБ, долей висцерального жира, и индексами инсулинорезистентности - НОМА-IR, ТГ/ХС ЛПВП и МИ. ROC-анализ показал, что при превышении пороговых значений (для ОТ – 95,5 см и для ОТ/ОБ – 0,84 у.е. и для ВЖ – 8,5%) прогнозировался высокий риск увеличения уровня СРБ >3 мг/л. При повышении НОМА-IR $\geq 1,21$ у.е прогнозировался высокий риск увеличения уровня ФНО- α выше референсных значений. Все это подтверждает данные литературы о связи системного воспаления и инсулинорезистентности у пациентов с сопутствующей НАЖБП [282].

5.5. Особенности состояния магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными с изолированной АГ, выявлено достоверное увеличение СРПВ как в артериях эластичного, так и мышечного типов. По результатам ряда научных работ, НАЖБП признана независимым предиктором нежелательных сердечно-сосудистых событий, что связывают не только с ремоделированием сердца, но и с изменениями архитектоники и функциональных возможностей сосудистой стенки [133]. Также мета-анализ (2017) 12 наблюдательных исследований в котором приняли участие 9351 пациентов с НАЖБП показал, что пациенты с НАЖБП в сравнении с пациентами без данного заболевания имеют более высокие показатели жесткости артериальной стенки [178].

После проведенной компрессионной пробы, СРПВ в артериях мышечного типа была значительно выше у больных с АГ и НАЖБП, что указывало на нарушение вегетативной регуляции их тонуса. Также у коморбидных больных статистически чаще встречалась парадоксальная проба, что говорит о более выраженной эндотелиальной дисфункции у данной категории больных [33].

Логистический регрессионный анализ показал, что СРПВм статистически значимо зависит от уровня индексов ИР. Повышение индексов ИР (НОМА-IR, МИ)

оказывает негативное влияние на структуру артерий мышечного типа. Согласно данным некоторых работ, ИР, являясь важнейшим звеном патогенеза НАЖБП, оказывает воздействие на ряд механизмов регуляции артериального давления и вносит свой вклад в уменьшение эластичности сосудистой стенки [196, 12]. Избыточное количество инсулина не в состоянии ингибировать липолиз, что способствует большому выделению свободных жирных кислот, которые участвуют в развитии метаболических нарушений, сосудистой дисфункции и окислительному стрессу [245]. Атерогенная дислипидемия у пациентов с АГ и НАЖБП способствует более высокому риску атеросклеротических поражений сосудов у данной категории пациентов [4]. ХС ЛПОНП являются высокоатерогенными липопротеидами, основная роль которых заключается в транспорте ТГ из печени в периферические ткани. У пациентов с АГ наличие сопутствующей НАЖБП приводит к повышению уровня как ТГ, так и ХС ЛПОНП, который по результатам ROC-анализа является статистически значимым предиктором снижения эластичности артериальной стенки как в сосудах мышечного, так и эластического типов.

ROC-анализ показал, что СРПВэ также достоверно зависела от концентрации ФНО- α в плазме крови. Известно, что на фоне повышения уровня сывороточного ФНО- α также нарушается регуляция липогенеза, что влечет за собой нарушение архитектоники печени и сосудистой стенки [289].

5.6. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Данные СМАД продемонстрировали, что пациенты с АГ и НАЖБП имели достоверно более высокие показатели суточного САД_{ср} и ДАД_{ср}, чем пациенты с изолированной АГ, и это значимое повышение сохранялось в ночные часы. Также у коморбидных больных медиана скорости утреннего подъема ДАД была значимо выше, чем у больных без НАЖБП. При анализе показателей вариабельности (V) и

индекса времени (ИВ) САД и ДАД сохранилась такая же тенденция. Превышение пороговых значений вариабельности САД и ДАД в дневные и ночные часы достоверно чаще встречалось среди пациентов основной группы. ИВ САД и ИВ ДАД в дневные и ночные часы также достоверно превышал аналогичные параметры у больных с АГ и НАЖБП.

Одним из важных критериев оценки АД являлось и определение степени ночного снижения САД и ДАД – суточного индекса (СИ). В основной группе, по сравнению с контрольной группой, было меньше пациентов с нормальными значениями СИ САД и СИ ДАД (диппер), с ночными снижениями САД и ДАД более чем на 20,0% (овер-диппер), но статистически значимо больше больных с СИ САД и СИ ДАД в диапазоне от 0,0% до 10,0% (нон-диппер). Известно, что недостаточное снижение АД в ночное время и ночная гипертензия признаны значимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [121]. В крупных исследованиях, Cicek Y и соавт. (2013), Cuspidi C и соавт. (2016), было показано, что вариант СИ нон-диппер ассоциирован с субклиническим повреждением сосудистого русла, в том числе со снижением эластичности артериальной стенки и атеросклерозом сонных артерий [137, 139]. Кроме того, повышение ночного САД на каждые 10 мм рт. ст. или снижение СИ на каждые 5 % может быть ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти на 20 % [146]. Кроме того, у пациентов с АГ и НАЖБП подтверждена достоверная связь патологического повышения САД_{ср} от повышения жесткости сосудистой стенки по артериям эластического типа,

5.7. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

ЦАД, по результатам ряда исследований, является более надежным показателем неблагоприятных исходов для пациентов с АГ [101, 223]. При сравнительном анализе 1-й и 2-й групп выявлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП

наблюдалось статистически значимо более высокие показатели среднесуточного систолического (САДао) и диастолического (ДАДао) аортального давления. У больных первой группы в дневные часы было выше САДао, в ночные часы у пациентов с АГ и НАЖБП показатели САДао и ДАДао были достоверно выше, чем у пациентов с изолированной АГ. Также превышение референсных значений среднесуточных САДао (более 120 мм рт. ст.) достоверно чаще выявляется в основной группе.

Множественный линейный регрессионный анализ показал, что у больных с АГ и НАЖБП выявлена прямая связь между величиной САДао и СРПВэ. Что подтверждает данные литературы, что ЦАД тесно взаимосвязана с артериальной ригидностью и может рассматриваться также как один из ее показателей [2].

ROC-анализа позволил установить, что у коморбидных больных выявлена достоверная зависимость САДао от уровней индексов инсулинорезистентности (МИ и ТГ/ХС ЛПВП), при превышении пороговых значений - МИ – 4 ед., для ТГ/ХС ЛПВП – 1,25 ед, прогнозировался высокий риск увеличения САДао до 120 мм рт. ст. и выше. Это подтверждает данные Бойцова С.А. и соавт. (2013), Konukoglu D и соавт. (2017), что ИР, оказывает воздействие на ряд механизмов регуляции артериального давления и вносит вклад в уменьшение эластичности сосудистой стенки [196, 12].

5.8. Особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

В группе больных с АГ и НАЖБП, по сравнению с пациентами с изолированной АГ, выявлено достоверное увеличение ТЗСЛЖ, толщины МЖП, ММЛЖ, длины и ширины правого и левого предсердия, тЭЖТ. В исследовании 2014г было установлено, что липотоксичность, связанная с сердечным стеатозом, липоапоптозом и изменениями в метаболизме жирных кислот, удлинение кардиоинтервалов, повышение уровня некоторых нейрогормонов (особенно

ангиотензина II), фиброз миокарда, хроническая перегрузка с дилатацией и гипертрофией ЛЖ, а также повышенная потребность в кислороде могут способствовать дисфункции ЛЖ при НАЖБП [193].

Также у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными с изолированной АГ чаще встречается удлинение скорректированного QT. Согласно данным литературы, скорректированный QT (кQT) - QT с поправкой на частоту сердечных сокращений, является показательным и информативным аритмогенным параметром электрокардиографии [208]. Удлинение интервала кQT повышает риски электрической нестабильности миокарда, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию, что может явиться причиной внезапной сердечной смерти [8,9,258,259].

Корреляционный анализ показал достоверные прямые сильные и средней силы связи между тЭЖТ и ТЗСЛЖ, МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ, FLI, ФНО- α , НОМА-IR, МИ, ТГ/ХС ЛПВП, СРБ, ТГ, ХС ЛПОНП и обратная связь средней силы с ХС ЛПВП.

Множественный регрессионный анализ показал, что пациенты с АГ и НАЖБП имеют зависимость между тЭЖТ и ФНО- α , ТГ/ХС ЛПВП. При увеличении ФНО- α на 1 пг/мл и ТГ/ХС ЛПВП на 1 у.е. следует ожидать увеличения толщины эпикардального жира на 0,15 мм и 0,68 мм, соответственно. Это указывает на значимую зависимость увеличения тЭЖТ от уровней ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП. Mazurek T. и соавт. в своем исследовании подтвердили наличие обширной воспалительной реакции в ЭЖТ у пациентов независимо от наличия диабета и ожирения [222]. Известно, что ИР, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, вызывают воспалительную трансформацию ЭЖТ и приводят к секреции нескольких цитокинов и хемокинов, что способствует инфильтрации воспалительными клетками и фиброзу стенок сердца [261].

Корреляционный анализ показал, что при увеличении возраста, среднего систолического артериального давления, количества висцерального жира и индекса стеатоза печени наблюдалось повышение ММЛЖ, ИММЛЖ и толщина

МЖП, что повышало риск гипертрофии левого желудочка у пациентов с коморбидной патологией.

При оценке зависимости ММЛЖ от тЭЖТ посредством линейной регрессии - увеличение тЭЖТ на 1 мм сопровождалось увеличением ММЛЖ на 12,8 г. Увеличение тЭЖТ тесно связано с изменением структурно-функциональных параметров сердца [226]. В исследовании В.И. Рузова и соавт. установлено наличие корреляции между тЭЖТ и ТЗСЛЖ и ММЛЖ [15]. Линейная зависимость между увеличением тЭЖТ и ростом ММЛЖ подтверждают данные литературы о необходимости выделения ЭЖТ как особого типа висцеральной жировой ткани, которая при неблагоприятных условиях оказывает воздействие на метаболизм миокарда [23]. Кроме того, линейный регрессионный анализ позволил найти зависимость ММЛЖ и толщины МЖП от количества висцерального жира. Таким образом, ЭЖТ, как разновидность висцеральной жировой ткани, способна вызывать местные воспалительной реакции, пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток [234, 269, 170] и тем самым изменить миокард. Общее повышение доли висцерального жира у пациентов с АГ и НАЖБП также может неблагоприятно сказаться на структуре сердца.

У пациентов с АГ и НАЖБП чаще, чем у больных изолированной АГ, выявлялись клинические признаки ГЛЖ, а концентрическая гипертрофия ЛЖ была самым частым типом ремоделирования у больных с коморбидной патологией, что подтверждается данными Azzam H и соавт. (2015), которые сообщали о выявлении ремоделирования ЛЖ у больных НАЖБП без сопутствующей патологии [114], что говорит о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у больных с данной сочетанной патологией.

Кроме того, отмечено, что увеличение СРПВ по сосудам эластического типа было достоверным фактором высокого риска развития ГЛЖ, КГ ЛЖ и патологического увеличения ОТС у пациентов с АГ и НАЖБП. В исследовании Vasan RS (2019), с участием 6203 пациентов, установлено, что повышение

жесткости стенок магистральных артерий связано с развитием ГЛЖ и воздействует на развитие ССЗ [268].

5.9. Особенности показателей variability ритма сердца у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Анализ основных показателей variability сердечного ритма показал, что у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными с изолированной АГ имелось более значимое снижение суммарного эффекта вегетативной регуляции и адаптационных возможностей ССС из-за уменьшения активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы, и усиление симпатической регуляции, что по мнению ряда авторов говорит о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти [5, 159, 201].

При спектральном анализе ВСР определено достоверное увеличение у пациентов 1-й группы, по сравнению с больными 2-й группы, относительной мощности очень низкочастотного и низкочастотного спектров, и снижение высокочастотного спектра, что также говорило о более значимом преобладании активности симпатического звена регуляции у пациентов с АГ и НАЖБП. Это подтверждалось и более значимым повышением активности подкоркового симпатического центра у пациентов первой группы.

Корреляционный анализ показал наличие обратных умеренной силы и слабые связи между SDNN и FLI, ОТ/ОБ, САД, ДАД и ДАДао, между RMSSD и FLI, ДАД и ДАДао, между pNN50 и FLI, САД, ДАД и ДАДао, и прямая корреляционная связь для ИН1 и FLI. ROC-анализ продемонстрировал, что при превышении пороговых значений - ОТ/ОБ – 0,88 ед., для ВЖ – 8,5%, для FLI – 60 ед., прогнозировался высокий риск снижения SDNN ниже 50 мс, что подтверждает данные литературы о значимом усилении симпатического влияния и росте напряжения адаптационных механизмов при увеличении висцерального ожирения и стеатоза печени [201].

Определено, что до проведения ортостатической пробы, в основной группе было достоверно больше больных симпатикотонией и гиперсимпатикотонией, и значимо меньше пациентов с ваготонией, по сравнению с пациентами с изолированной АГ.

После проведения ортостатической пробы у пациентов с АГ и НАЖБП был зафиксирован более низкий тонус парасимпатического звена вегетативной нервной системы для стабилизации ритма сердца после физической нагрузки по сравнению с больными с изолированной АГ.

Несмотря на то, что группы по индексу вегетативной реактивности (ИН2/ИН1) были соизмеримы, в основной группе число больных с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью было достоверно больше, а с нормотонической вегетативной реактивностью – значимо меньше, чем в контрольной группе. Известно, что изменения данных показателей существенно снижают адаптационные возможности организма [270] и уменьшается стрессоустойчивость к внешним неблагоприятным факторам [159, 283], что увеличивает риски ССО.

Кроме того, СРПВэ имело прямую связь с вероятностью снижения SDNN и RMSSD до патологических значений, что подтверждает данные литературы о влиянии снижения эластичности магистральных артерий на показатели ВРС [254].

5.10. Особенности структурно-функционального состояния печени у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были достоверно больше поперечные размеры печени и диаметры общего желчного протока, воротной и селезеночной вен.

Корреляционный анализ показал статистически значимо сильные и умеренной силы прямые связи между размерами правой, левой и хвостатой долей печени с индексами ОТ/ОБ, VAI, НОМА-IR, ТГ/ХС ЛПВП и МИ, а также с

активностью ГГТП и количеством висцерального жира. Линейный регрессионный анализ позволил определить наличие статистически значимой зависимости размеров печени от концентрации ХС ЛПВП в плазме крови: при повышении уровня ХС ЛПВП на 1 ммоль/л, прогнозируется уменьшение правой доли печени на 16,4 мм, левой доли печени на 18,4 мм, хвостатой доли печени на 6,6 мм. При этом, множественный регрессионный анализ установил, что увеличение размеров печени у больных с АГ и НАЖБП связано с повышением маркеров висцерального ожирения – ОТ/ОБ и % висцерального жира, индекса стеатоза печени – FLI, индексов инсулинорезистентности – НОМА-IR, ТГ/ХС ЛПВП и активности ГГТП в плазме крови. Полученные данные соответствуют патогенезу развития НАЖБП, подтверждают роль дислипидемии, висцерального ожирения и инсулинорезистентности в изменении структуры печени, отмеченным при УЗ исследовании [48].

При оценке лабораторных показателей, у коморбидных пациентов обнаружено значимое повышение активности ГГТП и ЩФ. В основной группе наблюдалось больше пациентов с превышением референсных значений и активности ГГТП, ЩФ и АЛТ.

По результатам линейного регрессионного анализа выявлена прямая зависимость развития висцеральной дисфункции от уровней АЛТ и АСТ, активности ГГТП. Это подтверждает полученные данные Jiachao Qi и соавторов (2015) о тесной связи VAI с повышением трансаминаз и ГГТП у пациентов с НАЖБП [243].

5.11. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Общие звенья патогенеза АГ и НАЖБП - окислительный стресс, ИР, активация РААС и поддержание хронического низкоинтенсивного системного воспаления позволяли предполагать взаимозависимость изменений в структурно-

функциональном состоянии печени и сердца у пациентов основной группы [86, 148, 233, 252, 276, 287].

Корреляционный анализ показал наличие прямых связей между размерами печени и Е/А, ММЛЖ и с УО, обратных связей между АЛТ, АСТ и ММЛЖ, ИММЛЖ.

Логистический регрессионный анализ показал достоверное влияние изменений показателей функционального состояния печени на риск ремоделирования миокарда. Повышение активности ЩФ увеличивает риск патологического повышения ОТС. А увеличение активности ГГТП в плазме крови повышает риск развития ГЛЖ и КГ ЛЖ. Ryu S, Chang Y в своем исследовании (2017) также показали положительную связь между уровнями ГГТП в сыворотке крови и гипертрофией ЛЖ в большой группе мужчин и женщин среднего возраста независимо от действия других факторов [250].

ROC-анализ взаимосвязи тЭЖТ с индексом стеатоза печени продемонстрировал, что при превышении пороговых значений тЭЖТ (3,75 мм), прогнозировался высокий риск увеличения FLI до 60,0 у.е. и более, что говорит об общности патогенетических звеньев в поражении сердца и печени у больных с АГ и НАЖБП [86, 148, 233, 252, 276, 287].

Кроме того, при $FLI \geq 66,5$ у.е. прогнозировался высокий риск удлинения скорректированного QT мс на ЭКГ, что подтверждают данные литературы, но точные механизмы влияния требуют дальнейшего уточнения [136].

Множественный линейный регрессионный анализ показал зависимость СРПВ от функционального состояния печени и маркеров низкоинтенсивного системного воспаления. При увеличении ЩФ на 1 ЕД/л и СРБ на 1 мг/л следует ожидать увеличения СРПВм на 0,017 м/с и 0,07 м/с, соответственно. А при увеличении ГГТП на 1 ЕД/л и СРБ на 1 мг/л следует ожидать повышения СРПВэ на 0,02 м/с и 0,06 м/с, соответственно. Таким образом, достоверное повышение артериальной жесткости у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, было связано с более значимыми нарушениями липидного обмена, структурно-функциональными изменениями в печени, особенностями

синдромов инсулинорезистентности и хронического низкоинтенсивного системного воспаления [48].

ROC-анализ влияния индекса висцеральной дисфункции (VAI), метаболического индекса (МИ) и индекса стеатоза (FLI) на САДср и ДАДср показал, что при достижении пороговых значений для VAI – 2,35 ед., для МИ – 7,0 ед., прогнозировался высокий риск увеличения САДср до 140 мм рт. ст. и выше. При достижении и превышения уровня FLI - 60,0 ед. прогнозировался высокий риск увеличения ДАДср до 90 мм рт. ст. и выше. Более высокие значения САДср и ДАДср у пациентов с НАЖБП могли быть связаны со структурно-функциональными изменениями в печени (стеатоз печени), более значимой дисфункцией висцеральной жировой ткани, развитием инсулинорезистентности и как следствие изменение структуры стенок магистральных артерий и развитием сосудистой ригидности.

5.12. Оценка сосудистого возраста, 5-летнего и 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Несмотря на то, что группы сравнения по паспортному возрасту были соизмеримы, при оценке сосудистого возраста определено достоверное превышение этого показателя у больных с АГ и НАЖБП. Также, больных, у которых сосудистый возраст превышал паспортный в 1-й группе было значимо больше, чем во 2-й группе. Процесс старения сопровождается повышением жесткости сосудов, которое обусловлено снижением содержания эластина и увеличением коллагена в стенках сосудов, кальцинозом, а также качественными изменениями стенки артерий в связи с нарушением эндотелий опосредованной вазодилатации [248]. Протасов К.В. и соавторы (2011), указывают, что сосудистый возраст можно использовать для оценки риска развития и своевременной диагностики осложнений артериальной гипертензии, а также сосудистый возраст,

по сравнению с паспортным, более тесно коррелирует с поражением сердца и сосудов [70].

Множественный регрессионный анализ показал прямую линейную зависимость сосудистого возраста от СРПВм и САДср у пациентов с АГ и НАЖБП. При увеличении СРПВм на 1 м/с следует ожидать увеличения сосудистого возраста на 0,77 лет, а повышение САДср на 1 мм рт.ст – на 0,13 лет.

На фоне выраженных изменений в структурно-функциональном состоянии сердца, увеличения артериальной жесткости и сосудистого возраста, описанных выше, у коморбидных больных (с АГ и НАЖБП) определено достоверное увеличение 5-летнего и 10-летнего риска ССО, по сравнению с пациентами группы сравнения. В основной группе было значимо больше больных, у которых был определен высокий и очень высокий (5,0% и более) 10-летний риск.

Повышение артериальной жесткости у пациентов с АГ и НАЖБП могло быть одним из факторов повышения у них 5-летнего и 10-летнего риска ССО. Логистический регрессионный анализ доказал, что на увеличение 5-летнего и 10-летнего риска ССО до высоких значений (от 5% и более) значимо влияют показатели СРПВ в артериях эластичного типа. Увеличение СРПВэ на 1 м/с повышает шансы увеличения 5-летнего и 10-летнего риска ССО в 1,4 раза, что соответствует данным Российским клинических рекомендаций по АГ [37].

Предположение о связи сосудистого возраста и риска ССО с показателями ЦАД у больных с АГ и НАЖБП также подтвердилось в нашем исследовании. В отношении сосудистого возраста доказано, что при увеличении САДао и ДАДао на 1 мм рт. ст., а также АІхао на 1 у.е., следует ожидать увеличения сосудистого возраста на 0,37, 0,4 и 0,44 лет, соответственно. В отношении 10-летнего фатального риска определено, что при увеличении САДао на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения 10-летнего фатального риска на 0,06 %. Все это подтверждает данные о том, что ЦАД является более надежным показателем неблагоприятных исходов для пациентов с АГ [146, 101]

ROC-анализ показал наличие зависимости 5-летнего и 10-летнего риска ССО у больных с АГ и НАЖБП от маркера инсулинорезистентности (ТГ/ХС ЛПВП) и

индекса стеатоза печени (FLI). При уровнях ТГ/ХС ЛПВП и FLI равных или превышающих пороговые значения (ТГ/ХС ЛПВП - 1,25 у.е., FLI - 60,0 у.е) прогнозировался высокий 5-летний и 10-летний риск ССО. Найденная ранее связь между инсулинорезистентностью и стеатозом печени с сосудистой ригидностью, влияние хронического системного воспаления объясняют такое возрастание рисков ССО у пациентов с АГ и НАЖБП [190, 272].

Согласно данным крупного мета-анализа (2019) уровень ГГТП независимо связана с риском смертности и/или развитием ССЗ у пациентов с ИБС и без нее [281, 135]. Зависимость высокого ($\geq 5\%$) 5-летнего и 10-летнего риска ССО от активности ГГТП была определена у больных с АГ и НАЖБП посредством логистического регрессионного анализа. Рост активности ГГТП на 1 ЕД/л увеличивало шансы повышения 5-летнего риска ССО до 5,0% и более на 2,4%, а 10-летнего риска ССО на 1,9%. У пациентов с АГ даже нормальные значения ГГТП связаны с эндотелиальной дисфункцией и могут рассматриваться как биомаркеры сосудистого повреждения [238].

Уровень мочевой кислоты признан одним из критериев, которые следует оценивать для стратификации риска пациента. Показано, что она является независимым предиктором не только смертности от всех причин, но также от инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности [277, 216]. В исследовании у пациентов с АГ и НАЖБП также обнаружена связь между уровнем МК и риском ССО посредством логистического анализа. Рост уровня мочевой кислоты на 1 мкмоль/л увеличивал шансы повышения 5-летнего риска ССО до 5,0% и более на 1,1%, а 10-летнего риска ССО на 0,6% у пациентов с коморбидной патологией.

Связь высокого (5,0% и более) 10-летнего риска ССО и тЭЖТ у пациентов с АГ и НАЖБП показано через бинарный логистический регрессионный анализ: увеличение тЭЖТ повышает шанс развития у пациентов высокого риска ССО. Полученные результаты, можно объяснить, вышеуказанными данными, о влиянии тЭЖТ на изменение архитектоники сердца, что увеличивает риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и исходов [98, 13].

5.13. Особенности показателей качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

У пациентов с АГ и НАЖБП определены более значимые ограничения в выполнении своих повседневных обязанностей из-за недостаточно хорошего физического (RP, $p = 0,004$) и эмоционального состояния (RE, $p = 0,000$).

Значимое снижение качества жизни, в основном за счет ухудшения психологического состояния, у пациентов с НАЖБП и АГ имело многофакторную зависимость. Негативное влияние на психологический фон оказывало не только наличие избыточной массы тела, но и значимые изменения в липидном обмене, развитие инсулинорезистентности и сохранение низкоинтенсивного системного воспаления у этой группы больных. При этом, достоверной зависимости качества жизни от показателей СМАД (АД и ЦАД) и жесткости артериальной стенки (СРПВм и СРПВэ) выявлено не было.

Таким образом, в ходе I этапа исследования были выявлены особенности клинического статуса, углеводного, липидного и пуринового обменов, ИР, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, эластичности магистральных артерий, структурно-функционального состояния сердца и печени, ВРС, СМАД и ЦАД у больных с АГ и НАЖБП, а также проведена оценка взаимоотношения между изучаемыми параметрами и структурно-функциональным состоянием сосудов, сердца и печени. Оценен патогенетический вклад хронического системного воспаления, висцерального ожирения, нарушений липидного, углеводного и пуринового обменов, ИР в снижении эластичности магистральных артерий, формировании структурно-функциональных изменений сердца и печени у больных с АГ и НАЖБП, а также выявлены особенности гепатокардиальных взаимоотношений у больных с АГ и НАЖБП.

II этап исследования позволил определить особенности влияния комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на СМАД и ЦАД, эластичность магистральных артерий, структурно-функциональные

параметры сердца и печени, ВРС, углеводный, липидный и пуриновый обмены, ИР, хроническое системное воспаления и висцеральное ожирение у пациентов с АГ и НАЖБП.

Установлено, что после терапии комбинацией рамиприла/индапамида в течении 24 недель, у пациентов достоверно снизились значения суточного САДср и ДАДср, офисные значения САД и ДАД, что позволило достичь целевых значений АД всем пациентам, включенным в исследование. Кроме того, уменьшилось число пациентов с ночной гипертензией и стало больше больных с нормальным суточным индексом. Индапамид и рамиприл, по данным многочисленных исследований обладают выраженным гипотензивным эффектом. Исследование CARE (1996), с участием 11000 пациентов, показало достижение целевых уровней АД у 86% пациентов с АГ 1-2 степени на фоне терапии рамиприлом [184]. А мета-анализ 2005г (72 исследования) продемонстрировал, что индапамид обладает наиболее выраженным антигипертензивным эффектом в отношении САД среди 16 антигипертензивных препаратов различных классов и сравнимую с ИАПФ, БРА и БАБ эффективность в отношении ДАД [115].

Известно, что ИАПФ обладают вазодилатирующим эффектом, а также вызывают структурные изменения в артериальной стенке [162]. Jekell A. и соавт. (2017) в своем исследовании показали, что рамиприл более эффективно снижает жесткость артериальной стенки по данным СРПВ и IAx у больных с АГ 1, 2 степени в сравнении с доксазонином [179]. Исследование ONTARGET (2013) продемонстрировало, что применение рамиприла способствует улучшению функции эндотелия у больных с АГ и СД [17]. В то же время, индапамид обладает прямым сосудистым воздействием, которое связано со снижением перегрузки сосудистой стенки ионами натрия и снижением поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии фиксированной комбинации рамиприла/индапамида на состояние стенки магистральных артерий, как по данным СРПВ, так и по данным ЦАД, у больных АГ и НАЖБП при 24-недельном лечении. При оценке сосудистого

возраста также определено достоверное снижение этого показателя после терапии. Больных, чей сосудистый возраст превышал паспортный стало меньше, чем до лечения. Также в нашей работе отмечается уменьшение доли пациентов с парадоксальной пробой, что может говорить о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с АГ и НАЖБП при лечении комбинацией рамиприл/индапамид.

Полученные нами данные о достоверном уменьшении ГЛЖ на фоне 24-недельной комбинацией рамиприлом и индапамидом свидетельствует о кардиопротективных свойствах данных, что подтверждается рядом исследований [87, 88]. Foster RE et al. (1998) в своей работе показали, что применение рамиприла у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда привело к выраженному уменьшению ИММЛЖ [150]. А у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в отсутствие высокого уровня АД, способствовало достоверному уменьшению ТЗСЛЖ (исследование HOPE) [207]. На фоне изменений структуры сердца, обнаружены и положительные сдвиги в систолических показателях работы миокарда. Достоверно снизились УО и МОК, что уменьшало потребность миокарда в кислороде и нутриентах.

Также у пациентов с АГ и НАЖБП после терапии достоверно повысились показатели, говорящие о повышении суммарного эффекта вегетативной регуляции и адаптационных возможностей ССС за счет снижения активности симпатического звена вегетативной нервной системы. У пациентов после лечения зафиксировано повышение тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы для стабилизации ритма сердца после физической нагрузки. В литературе представлены данные, в которых иАПФ оказывали положительное влияние на показатели ВРС у больных с АГ, снижая степень симпатикотонии, что также подтверждено и в нашем исследовании [36].

Известно, что ГГТП увеличивает выраженность эндотелиальной дисфункции и риск распространенного атеросклероза у больных с АГ [238, 256], а фиброз печени достоверно связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний и

макрососудистыми осложнениями [205, 262]. После 24-недельной терапии выявлено достоверное уменьшение индексов стеатоза и фиброза печени, размеров правой и левой доли и значимое снижение активности ГГТП.

В литературе доказано, что ФНО- α , активируя провоспалительные пути, является главным медиатором повышения резистентности к инсулину [102]. Известно, что на фоне повышения уровня сывороточного ФНО- α нарушается регуляция липогенеза, что влечет за собой нарушение архитектоники печени и сосудистой стенки [289, 230]. Таким образом, при уменьшении выраженности системного воспаления можно ожидать улучшения показателей, характеризующих ИР и состояние сосудистой стенки. Полученные данные о снижении СРБ, ФНО- α на фоне рекомендаций по нормализации массы тела и лечения рамиприлом/индапамидов у больных с АГ и НАЖБП, подтверждают данные литературы о влиянии рамиприла на показатели хронического низкоинтенсивного воспаления [265].

На фоне 24-недельной терапии рамиприлом и индапамидом и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни (снижение калорийности питания на 500-1000 ккал, 150 мин физической нагрузки в неделю, гиполипидемическая диета) выявлено достоверное повышение уровня ХС ЛПВП и снижение индекса атерогенности. Значимая положительная динамика выявлена и по содержанию МК в плазме крови. Кроме того, достоверно снизилась выраженность ИР и маркеры висцерального ожирения, увеличилось число пациентов с нормальными значениями VAI. В ряде крупных исследований было установлено, что ИАПФ благоприятно воздействуют на ИР, углеводный и липидный обмен [288, 215]. Так в обзоре Kalurahana, N. S. (2011) подчеркивается, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к улучшению чувствительности к инсулину, тем самым способствуя устранению метаболических нарушений [183]. Также, в многочисленных исследованиях, рамиприл продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность, ангио- и нефропротективные свойства, оказывал воздействие на инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмен

у пациентов с АГ и метаболическим синдромом [143, 38, 141, 290]. Индапамид, по данным российского исследования МИНОТАВР, показал себя как препарат, эффективно снижающий АД и обладающий положительным влиянием на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена, доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием [96, 253].

На основании всего выше сказанного, закономерно, что после лечения и соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни, отмечено достоверное снижение 5-летнего и 10-летнего риска ССО. Среди пациентов с АГ и НАЖБП также уменьшилось число больных, у которых был определен высокий (5,0% и более) 10-летний риск ССО.

Пациенты отметили значимое улучшение своего общего состояния и повышение своей социальной активности. Больные стали реже ощущать ограничения в выполнении своих повседневных обязанностей из-за недостаточно хорошего физического и эмоционального состояния, снизилась степень утомления от повседневной деятельности. Учитывая положительную динамику основных составляющих психологического и физического здоровья, можно говорить о достоверном повышении качества жизни больных с АГ и НАЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

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

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

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

$p=0,003$) в дневные и ночные часы. Данные изменения имеют статистически значимую связь с увеличением СРПВэ и инсулинорезистентности.

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

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

5. Пациентам с АГ и НАЖБП рекомендуется применение фиксированной комбинации рамиприла и индапамида, так как она способствует достижению целевых уровней «офисного» АД, оказывает благоприятное влияние на суточный профиль АД, улучшает эластичность магистральных артерий, способствует уменьшению ГЛЖ и выраженности стеатоза печени, а также не ухудшает метаболизм липидов, углеводов и пуринов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADT – степень дисфункции жировой ткани

FIB-4 - Fibrosis-4

FLI - Fatty Liver Index

HOMA IR – индекс инсулинорезистентности

NFS - NAFLD Fibrosis Score

VAI - Visceral Adiposity Index

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВДАД – вариабельность ДАД

ВСАД – вариабельность САД

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГГТП - гамма-глутамилтрансфераза

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАДао - диастолическое аортальное давление

иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИА (IAx) – индекс аугментации

ИБ ДАД – индекс времени ДАД

ИВ САД – индекс времени САД

ИР – инсулинорезистентность

КДО - конечно-диастолический объем ЛЖ

КСО - конечно-систолический объем ЛЖ

КДР - конечно - диастолический размер ЛЖ

КСР - конечно-систолический размер ЛЖ

ЛЖ – левый желудочек

МЖП - межжелудочковая перегородка

МИ – метаболический индекс

МК – мочевая кислота

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ

ОХ – общий холестерин

ПАД – пульсовое артериальное давление

РААС- ренин-ангиотензин-альдостероновой система

САД – систолическое артериальное давление

САДао - систолическое аортальное давление

САДао - систолическое аортальное давление

СИ – суточный индекс

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СУП ДАД – скорость утреннего подъема ДАД

СУП САД - скорость утреннего подъема САД

СРБ – С-реактивный белок

СРПВ (э/м) – скорость распространения пульсовой волны (по сосудам эластического и мышечного типов)

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ - триглицериды

ТЗСМЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

тЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани

ФВ – фракция выброса

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЦАД – центральное аортальное давление

ЩФ – щелочная фосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизов В.А., Алекперова А.К., Рагимова А.С. Амлодипин в лечении артериальной гипертензии, сочетающейся с хроническими обструктивными заболеваниями легких и неалкогольной жировой болезнью печени // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 52.
2. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности при коморбидности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90. - №3. - С. 10-15.
3. Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Нарушения внутripечёночной микроциркуляции крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и хронических заболеваниях печени // East European Scientific Journal. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 56-62.
4. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42.
5. Бабунц, И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. – Ставрополь: Принтмастер, 2002. – 112с.
6. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001; 24: 65-87.
7. Балукова Е.В. Коррекция основных проявлений метаболического синдрома // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 64-69.

8. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Особенности применения торасемида при артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2017; 14 (4): 27–31.
9. Белая И.Е. Оптимизация лечения больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 151, № 11. – С.47-55.
10. Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 51-55.
11. Бобылев Ю.М., Владимирский В.Е., Каткова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с артериальной гипертензией // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 170, № 2. – С. 58-63.
12. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возрастассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013;12(4):91–97.
13. Болдуева С.А., Леонова И.А., Быкова Е.Г., Тростянецкая Н.А. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка для развития внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Артериальная гипертензия. 2009;15(3):325-329.
14. Брус Т.В., Кравцова А.А. Эндотелиальная дисфункция при неалкогольной жировой болезни печени // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С.47-48.+
15. В.И. Рузов, А.М. Воробьев, М.В. Крестьянинов, Н.В. Чурсанова, Р.Х. Гимаев. Структурно-геометрические параметры сердца и толщина эпикардального жира у пациентов с артериальной гипертонией. Ульяновский медико-биологический журнал. № 2, 2017.

16. Васильева И. Н., А. И. Чесникова, О. С. Клименкова, А. М. Бикметова Оценка эффективности медикаментозного лечения пациентов с артериальной гипертензией и инсомнией / // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2. – № 4. – С. 49-59.

17. Викулова О.К., Шестакова М.В. Исследование ONTARGET:Телмисартан не уступает по эффективности рамиприлу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений / сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2008;11(2):86-87.

18. Гомонова В.В., Сайганов С.А., Гумерова В.Е. Параметры эластичности артерий в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний // Терапия. – 2019. – Т. 5. № 6 (32). – С. 50-56.

19. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 311–325.

20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99.

21. Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Ю.А. и др. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, 1. – С. 62-71.
22. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
23. Драпкина О.М., Корнеев О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардиальный жир: нападающий или запасной? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(3):287-291.
24. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Диротон в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (исследование «Дирижер»). Российские медицинские вести, 2013; 18(3): 41-49
25. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т 12, № 4. – С. 424-429.
26. Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 645-650.
27. Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е., др. Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 46-52.
28. Дусчанова З.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия / В сборнике: Современные медицинские исследования. // Сборник

статей XXVI Международной научной медицинской конференции. – 2018. – С. 19-21.

29. Евдокимова А.Г. Особенности применения торасемида в практике терапевта // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 4. – С. 26-31.

30. Елисеева Л.Н., Болотова Е.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре // Доктор Ру. – 2018. – Т. 151, № 7. – С. 25-29.

31. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 150, № 2. – С. 183-191.

32. Задионченко В.С., Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Иванова Н.А., Терпигорев С.А., Кабанова Т.Г., Никишенков А.М. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: место в практике кардиолога // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 1-2. – С. 120-125.

33. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 16-18.

34. Каменских Я.А. Нарушение секреции адипонектина у больных с сочетанием желчно-каменной болезни и сахарного диабета 2-го типа // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 6. – С. 42-49.

35. Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Шахбазиди Г., Стилиди Е.И., Мошко Ю.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее редкие формы // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 41-46.

36. Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Рычков А.Ю. и др. Влияние эналаприла на состояние кардиореспираторной системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и артериальной гипертензией. Вест аритмол 2001; 2: 26-9.

37. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786.

38. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С., Небиеридзе Д.В., Чазова И.Е. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(2):65-71.

39. Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л.Г., Либис Р.А., Арутюнов Г.П., Боровкова Н.Ю., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Кашталап В.В., Лопатин Ю.М., Лямина Н.П., Мальчикова С.В., Михин В.П., Нечаева Г.И., Остроумова О.Д., Рипп Т.М., Чумакова Г.А., Шапошник И.И., Якусевич В.В. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3782.

40. Конради А.О., Галявич А.С., Кашталап В.В., Лопатин Ю.М., Лямина Н.П., Недогода С.В., Недошивин А.О., Нечаева Г.И., Ратова Л.Г., Шапошник И.И.

Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4651.

41. Корноухова Л.А. Значение предикторов кардиоваскулярных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и различными компонентами метаболического синдрома // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 6. – С. 51-56.

42. Корой П.В., Сляднев С.А., Кравченко Ю.А., Ягода А.В. Влияние метаболического синдрома на течение неалкогольной жировой болезни печени // Терапия. – 2019. – Т. 5. № 3 (29). – С. 37-42.

43. Королев Н.Н., Шиповская А.А. Влияние факторов риска на тяжесть течения неалкогольной жировой болезни печени / В сборнике: Молодежь и XXI век - 2018 // Материалы VIII Международной молодежной научной конференции: в 5 томах. – 2018. – С. 50-53.

44. Котовская Ю.В., Рогоза А.Н., Орлова Я.А., Посохов И.Н. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 95-109.

45. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Тугулева Т.А. Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды "карачинская" у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. № 6 (381). – С. 47-52.

46. Кузнецов А.А., Цветкова Е.Е., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 11-17.

47. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2007; 3(5): 79-83.

48. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М., Маев И. В., Мартынов А. И., Ройтберг Г. Е., Хлынова О. В., Абдуганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ардатская М. Д., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Буеверов А. О., Виницкая Е. В., Волынец Г. В., Еремина Е. Ю., Гриневич В. Б., Долгушина А. И., Казюлин А. Н., Кашкина Е. И., Козлова И. В., Конев Ю. В., Корочанская Н. В., Кравчук Ю. А., Ли Е. Д., Лоранская И. Д., Махов В. М., Мехтиев С. Н., Новикова В. П., Остроумова О. Д., Павлов Ч. С., Радченко В. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Сайфутдинов Р. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Стефанюк О. В., Тарасова Л. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хавкин А. И., Цыганова Ю. В., Шархун О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52.

49. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. / Рекомендации утверждены XV съездом НОГР в 2015 году // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 119, № 7. – С. 85-96.

50. Лю К.М., Хлынова О.В. НАЖБП как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 59, № 5-2. – С . 147-151.

51. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 109-117.

52. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени // *Juvenis scientia*. – 2018. – № 2. – С. 14-17.

53. Матвеева С.А. Закономерности в регуляции биотрансформации: ацетиляторный/энергетический статус и липидный спектр крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2019. – № S2. – С. 172.

54. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых "катастроф" у больных артериальной гипертензией // *Лечащий врач*. – 2015. – № 5. – С. 66.

55. Михеева О.М., Дроздов В.Н., Комисаренко И.А. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническими заболеваниями печени. *Терапевтический архив*, 2011; 83(12): 49-55.

56. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Боголюбова А.В., Богомоллов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю. Взгляд на новые терапевтические возможности у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Ожирение и метаболизм*. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 37-45.

57. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11.

58. Мусаев Ф.Т., Джумабаева С.Э., Джураева М.А., Ахмадалиева У.К., Яминова Н.Х., Мусаева Н.С. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Academy*. – 2016. – Т. 7, № 4. – С. 36-37.

59. Мязин Р.Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 82-86.
60. Назарова О.А., Фомин Ф.Ю., Масленникова О.М., Шутемова Е.А., Березина А.М., Васильева О.А., Келеш М.В. Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(2):19-22.
61. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 134-140.
62. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Почепцов Д.А., Ледяева А.А., Цома В.В., Чумачек Е.В. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии. Медицинский Совет. 2013;(9):56-64.
63. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 62-69.
64. Омаров Ш.М., Магомедова Р.Г., Атаев М.Г. Фармакоэпидемиология лечения артериальной гипертензии с сопутствующими хроническими заболеваниями печени в условиях стационара // В сборнике: Актуальные проблемы фармакотерапии и фармакологии Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию академика Ш.М. Омарова. – 2016. – С. 111-117.
65. Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 16. – С. 26-32.

66. Пальцев А.И. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц пожилого и старческого возраста. Особенности клиники, диагностики, лечения // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 40-45.
67. Панченкова Л.А., Андреева Л.А., Хамидова Х.А., Юркова Т.Е., Мартынов А.И. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: фокус на суточные профили центрального аортального давления и сосудистой жесткости // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 6-12.
68. Плотникова Е.Ю. Дислипидемия при неалкогольной жировой болезни печени как маркер сердечно-сосудистого риска // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 1(II). – С. 64-69.
69. Подзолков В.И., Королева Т.В., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., Затейщикова Д.А. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 591-597.
70. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В., и др. Сосудистый возраст как интегральный показатель ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал. 2011; 6: 37-40.
71. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., Ушакова Т.И., Трубино Е.А. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):264-274.
72. Рыбка М.М. Нарушения микроциркуляции и дисфункция печени // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 6-12.

73. Савастеева И.Г., Русаленко М.Г., Рожко А.В. и др. Ранние предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете // Лечебное дело. – 2017. – Т. 56, № 4. – С. 26-31.

74. Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Окунева И.Н. Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(1):56-61.

75. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 74-79.

76. Севостьянова Е.В., Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М.

Факторы риска артериальной гипертензии у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 537-543.

77. Селиверстов П.В., Джадхав С.Н., Цурцумия Д.Б., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 5. – С. 36-40.

78. Семенцова Н. А., А. И. Чесникова, В. А. Сафроненко [и др.]. Особенности параметров сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей разной выраженности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № S1. – С. 76-77.

79. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317 // Центр СМИ всемирной организации здравоохранения. – 2015 [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

80. Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семинский И.Ж. Наномолекулярные механизмы формирования метаболического синдрома // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. - № 2. – С. 169-187.

81. Сирчак Е.С. Целесообразность использования урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай // Гастроэнтерология. – 2018. – Т. 52, № 3. – С. 179-185.

82. Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией с ранними нарушениями углеводного обмена // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 127-134.

83. Стаценко М.Е., Дервянченко М.В. Влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели центрального аортального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 217-222.

84. Стаценко М.Е., Дервянченко М.В., Титаренко М.Н., Туркина С.В. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 64, № 4. – С. 46-49.

85. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Горбачева Е.Е., Ермоленко А.А. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 7-2. – С. 59-63.

86. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А. Особенности гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с хронической

сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена: возможности дополнительной терапии // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 21. – С. 1293-1297.

87. Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Беленкова С.В., Спорова О.Е. Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста: возможности кардионепротекции и влияние на качество жизни. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(5):22-28.

88. Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Калашникова Ю.В. Эффективность лечения артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2008;(6):27-32.

89. Фендрикова А.В., Гутова С.Р., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, показателей артериальной жесткости и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией с нарушениями углеводного обмена // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 44-49.

90. Ханарин Н.В., Килина О.Ю., Кулакова Т.С. и др. Взаимосвязь развития неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с метаболическим синдромом // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 1. – С. 60-65.

91. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2011; 3-4: С. 60-70.

92. Цветкова Е.Е., Латынцева Л.Д., Кузнецов А.А. Связь параметров центрального аортального давления, офисного и суточного артериального давления с показателями поражения органов-мишеней // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 5. – С. 102-109.

93. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31.

94. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Клинические рекомендации // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31.

95. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31.

96. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научнопрактическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(2):81-88.

97. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013; 42 с. [Электронный ресурс]. URL: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUK Ewjuybvrh9DfAhURp4sKHcYnDJoQFjAAegQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations_metabolic_syndrome.doc&usg=AOvVaw0OlaDnVqEqE_s6p37JaUFm

98. Чернина В.Ю., Морозов С.П., Низовцова Л.А., Блохин И.А., Сит-дигов Д.И., Гомболевский В.А. Роль количественной оценки висцеральной жировой ткани сердца как предиктора развития сердечно-сосудистых событий. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019;100(6):387-394.

99. Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: Национальные клинические рекомендации. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.

100. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint Recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM)/ Ramon C. Hermida, Mikhail H. Smolensky, Diana E. Ayala [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 355-410.

101. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(12):2332–2340; discussion 2340.

102. Ajmal M.R., Yaccha M., Malik M.A. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- α . *Indian Heart Journal*, 2014 66(6) 574-579.

103. Alexander M., Loomis A.K., van der Lei J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. // *BMJ.* – 2019. – Vol. 367, № 8. – P.53-67.

104. Amato M.C., Glordano C., Pitrone M., Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population // *Lipids in Health and Disease* 2011, 10:183

105. Aneni E.C., Oni E.T., Martin S.S., et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. // *J.Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P.1207-1214.

106. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846-54.
107. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P.389-397.
108. Arab J.P., Martin-Mateos R.M., Shah V.H. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. // *Hepatol Int*. – 2018. – Vol. 12(Suppl 1). – P.24-33.
109. Arcucci O, de Simone G, Izzo R, et al. Association of suboptimal blood pressure control with body size and metabolic abnormalities. *J Hypertens* 2007; 25: 2296-300.
110. Artunc F., Schleicher E., Weigert C., Fritsche A., Stefan N., Häring H.U. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. // *Nat. Rev. Nephrol*. – 2016. – Vol. 12. – P.721-737.
111. Asfari M.M., Niyazi F., Lopez R., Dasarathy S., McCullough A.J. The association of nonalcoholic steatohepatitis and obstructive sleep apnea. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2017. – Vol. 29. – P.1380-1384.
112. Athyros V.G., Tziomalos K., Katsiki N. et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of nonalcoholic fatty liver disease: An update. // *World J. Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21. – P.6820–6834.
113. Athyros VG, Mikhailidis DP. High incidence of metabolic syndrome further increases cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Implications for everyday practice. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 9-11.

114. Azzam H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease - the heart of the matter. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1369-1376.
115. Baguet, J.-P., Robitail, S., Boyer, L., Debensason, D., & Auquier, P. (2005). A Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 5(2), 131–140.
116. Baharvand-Ahmadi B., Sharif K., Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with coronary artery disease. // *ARYA Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 12. – P.201-205.
117. Baratta F., Pastori D., Polimeni L., Bucci T., Ceci F., Calabrese C., Ernesti I., Pannitteri G., Violi F., Angelico F., Del Ben M. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112, №12. – P.1832-1839.
118. Barreyro F.J., Holod S., Finocchietto P.V. et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. // *Liver Int.* – 2015. – Vol. 35. – P.953-966.
119. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12.
120. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 2;6:33.
121. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370 (9594):1219–1229.
122. Borrelli A., Bonelli P., Tuccillo F.M., Goldfine I.D., Evans J.L., Buonaguro F.M., Mancini A. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-

alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. // *Redox Biol.* – 2018. – Vol. 15. – P.467-479.

123. Brookes MJ, Cooper BT. Hypertension and fatty liver: guilty by association? *J Hum Hypertens.* 2007;21:264–270.

124. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal // *Eur. J. Intern. Med.* 2020. Vol. 74. P. 8–17.

125. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease. // *Nat Rev Dis Primers.* – 2015. – Vol. 1. – P.15080.

126. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 62. – P. S47-S64

127. Cabandugama P.K., Gardner M.J., Sowers J.R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. // *Med. Clin. N. Am.* – 2017. – Vol.101. – P.129-137.

128. Cassidy S., Hallsworth K., Thoma C. et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and Non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. // *Cardiovascular Diabetology.* – 2015. – Vol. 14. – P.23-33.

129. Catanzaro R, Sciuto M, He F, Singh B, Marotta F. Non-alcoholic fatty liver disease: correlation with hyperuricemia in a European Mediterranean population. *Acta Clin Belg.* 2022 Feb;77(1):45-50.

130. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67. – P.328-357.

131. Chen Y., Xu M., Wang T. et al. Advanced fibrosis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241. – P.145–150.

132. Chorin E, Hassidim A, Hartal M, et al. Trends in adolescents obesity and the association between BMI and blood pressure: a crosssectional study in 714 922 healthy teenagers. *Am J Hypertens*. 2015.
133. Chou C.Y., Yang Y.C., Wu J.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with increased arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2015. – Vol. 12. – P.359-365.
134. Chung G.E., Choi S.Y., Kim D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index. // *Medicine.* – 2015. – Vol. 94.
135. Chung HS, Lee JS, Kim JA, Roh E, Lee YB, Hong SH, Yoo HJ, Baik SH, Kim NH, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi KM. γ -Glutamyltransferase Variability and the Risk of Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2019 Jun 12;8(6):832.
136. Chung TH, Shim JY, Lee YJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Risk Factor for Prolonged Corrected QT Interval in Apparently Healthy Korean Women. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2020 Mar 13;29(1):59-64
137. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, Cetin M, Erdogan T, Dogan S et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press*. 2013;22(1):34–38.
138. Claria J., Stauber R.E., Coenraad M.J. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on chronic liver failure. // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64. – P.1249-1264.
139. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(3):382– 385.

140. Dong J.Q., Rossulek M., Somayaji V.R., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-05231023, a novel long-acting FGF21 mimetic, in a first-in-human study. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80. – P.1051-1063.
141. DREAM Trial Investigators. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanus F., Probstfield J., Fodor G., Holman R.R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1551–1562.
142. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) & European Association for the Study of Diabetes (EASD) & European Association for the Study of Obesity (EASO). // *Diabetologia.* – 2016. – Vol. 59. – P.1121-1140.
143. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. (2000). *The Lancet*, 355(9200), 253–259.
144. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 9. – P.E2215.
145. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69. – P.896-904.
146. Fan H-Q, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* 2010;28(10):2036–2045.
147. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A.L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P,13306-13324.

148. Farzanegi P., Dana A., Ebrahimpoor Z., Asadi M., Azarbayjani M.A. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. // *Eur J Sport Sci.* – 2019. – Vol. 19, № 7. – P.994-1003.
149. Feldman A., Eder S.K., Felder T.K., Kedenko L. et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects with Non-alcoholic Fatty Liver. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112. – P.102-110.
150. Foster RE, Johnson DB, Barilla F, et al. Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;136:269-75.
151. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Ozden K, Karaahmet T, Tigen K, Kurtoglu U, Dindar I. Aortic elastic properties in nonalcoholic fatty liver disease. *Blood Press Monit.* 2010;15:139-145
152. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 16. – P.4079-4090.
153. Fukui A., Kawabe N., Hashimoto S., et al. Vitamin E reduces liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7. – P.2749-2756.
154. Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin and the cardiometabolic syndrome: an epidemiological perspective. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 28. – P.93-106.
155. George E.S., Forsyth A., Itsiopoulos C., et al. Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. // *Adv. Nutr.* – 2018. – Vol. 9. – P.30-40.

156. Georgescu E.F., Ionescu R., Niculescu M., Mogoanta L., Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(8):942-54.
157. Gerhard G.S., DiStefano J.K. Micro RNAs in the development of non-alcoholic fatty liver disease. // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7. – P.226-234.
158. Goh G. B., Pagadala M. R., Dasarathy J., Unalp-Arida A., Sargent R., Hawkins C., Dasarathy S. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 2014; 35(3): 979-85.
159. Hamilton J.L., Alloy L.B. Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. *Clin Psychol Rev.* 2016; 50: 67-79.
160. Harada M., Van Wagoner D.R., Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. // *Circ. J.* – 2015. – Vol. 79. – P.495-502.
161. Hardy T., Anstee Q.M., Day C.P. Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 31. – P.175-183.
162. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res.* 2007 Aug 31;101(5):441-54.
163. Hegade V.S., Speight R.A., Etherington R.E., Jones D.E. Novel bile acid therapeutics for the treatment of chronic liver diseases. // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 9. – P.376-391.
164. Hermida R.C., Smolensky M.H., Ayala D.E., et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint Recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk

(SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM) // *Chronobiol. Int.* – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 355-410.

165. Hirata T., Tomita K., Kawai T., Yokoyama H., Shimada A., Kikuchi M., et al. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol* 2013:587140.

166. Houghton D., Zalewski P., Hallsworth K. et al. The degree of hepatic steatosis associates with impaired cardiac and autonomic function. // *Journal of Hepatology.* – 2019. – Vol. 70. – P.1203-1213.

167. Huang Y, Bi Y, Xu M, Ma Z, Xu Y, Wang T, Li M, Liu Y, Lu J, Chen Y. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2321-2326

168. Hung C.S., Tseng P.H., Tu C.H. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With QT Prolongation in the General Population. // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4. – P.e001820.

169. Hwang IC, Suh SY, Suh AR, Ahn HY. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2011;26:386–91.

170. Iacobellis G., Willens H.J., Barbaro G., Sharma A.M. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity.* 2008; 16 (4): 887–92.

171. Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease // *Cell Mol Life Sci.* – 2018. – Vol. 75, № 18. – 3313-3327.

172. Işılak Z, Aparci M, Kardeşoğlu E, Yiğiner O, Uz O, Sildiroğlu O, Özmen N, Yalçın M, Cingözbay BY, Cebeci BS. Abnormal aortic elasticity in patients with liver steatosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:44-50

173. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. // *Dig. Liver Dis.* – 2017. – Vol. 49. – P.471-483.

174. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: The roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P.406-412.

175. J. Y. Oh, Y. A. Sung, and H. J. Lee, “The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome,” *Obesity*, vol. 21, no. 8, pp. 1690–1694, 2013.

176. Jain S., Khera R., Corrales-Medina V.F. et al. Inflammation and arterial stiffness in humans. // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 237. – P.381–390.

177. Jaruvongvanich V., Wirunsawanya K., Sanguankeo A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: A systematic review and meta-analysis. // *Dig Liver Dis.* – 2016. – Vol. 48. – P.1410-1417.

178. Jaruvongvanich, Veeravich; Chenbhanich, Jirat; Sanguankeo, Anawin; Rattanawong, Pattara; Wijarnpreecha, Karn; Upala, Sikarin (2017). Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1.

179. Jekell, A., &Kahan, T. (2017). The usefulness of a single arm cuff oscillometric method (Arteriograph) to assess changes in central aortic blood pressure and arterial stiffness by antihypertensive treatment: results from the Doxazosin-Ramipril Study. *BloodPressure*, 27(2), 88–98.

180. Jeznach-Steinhagen A., Ostrowska J., Czerwonogrodzka-Senczyna A. et al. Dietary and Pharmacological Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 5. – P.E166.

181. Ju H., Zhou Z., Sun M., Chen H. Association of fetuin-A to adiponectin ratio with metabolic syndrome: A cross-sectional study. // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 58. – P.190-193.
182. K. M. Knowles, L. L. Paiva, S. E. Sanchez et al., “Waist circumference, body mass index, and other measures of adiposity in predicting cardiovascular disease risk factors among peruvian adults,” *International Journal of Hypertension*, vol. 2011, Article ID 931402, 10 pages, 2011
183. Kalupahana, N. S., & Moustaid-Moussa, N. (2011). The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obesity Reviews*, 13(2), 136–149.
184. Kaplan, N.M. (1996). The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. *Clinical Therapeutics*, 18(4), 658–670.
185. Karabay C.Y., Kocabay G., Kalayci A., Colak Y. et al. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – Vol. 26. – P.325-331.
186. Käräjämäki A.J, Pätsi O.P., Savolainen M. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 16. – P.e0142937.
187. Katsiki N., Imprialos K., Vlachopoulos C. Editorial: Arterial Stiffness, Central Haemodynamics and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Links with Cardiovascular Risk and Effects of Drug Treatment. // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P.401-404.
188. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. // *Metabolism*. – 2016. – Vol. 65, № 8. – P. 1109-1123.

189. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23
190. Khan R.S., Bril F., Cusi K., Newsome P.N. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019; 70(2): 711-724.
191. Kim D., Kim W., Joo S.K., Bae J.M., Kim J.H., Ahmed A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16. – P.123-131.
192. Kim D., Touros A., Kim W.R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. // *Clin Liver Dis.* – 2018. – Vol. 22, №1. – P.133-140.
193. Kim N.H, Park J, Kim S.H et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014; 100: 938-43.
194. Kim N.H., Park J., Kim S.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. – P.938-943.
195. Kocak MZ, Aktas G, Erkus E, Sincer I, Atak B, Duman T. Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(1):9-15.
196. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511–540.
197. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511–540.
198. Kosekli MA, Kurtkulagii O, Kahveci G, Duman TT, Tel BMA, Bilgin S, Demirkol ME, Aktas G. The association between serum uric acid to high density

lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2021 Apr;67(4):549-554.

199. Kotsis V, Jordan J, Micic D, et al. 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 A: Mechanisms of obesity induced hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1427-40.

200. Krishan S. Correlation between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(2Suppl1):S77-81.

201. Kumar M.S., Singh A., Jaryal A.K., Ranjan P., Deepak K.K., Sharma S., Lakshmy R., Pandey R.M., Vikram N.K. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Hepatol*. 2016; 2016: 5160754.

202. Kumarendran B., O'Reilly M.W., Manolopoulos K.N., et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. // *PLoS Med*. – 2018. – Vol. 15. – P.e1002542.

203. Leite N.C., Villela-Nogueira C.A., Ferreira M.T., Cardoso C.R., Salles G.F. Increasing aortic stiffness is predictive of advanced liver fibrosis in patients with type 2 diabetes: the Rio-T2DM cohort study // *Liver Int*. – 2016. - Vol 36, № 7. – P. 977-85.

204. Li N., Zhang G., Zhang J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 25. – P.218-223.

205. Lombardi R, Airaghi L, et. al Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2020 Feb;40(2):347-354.

206. Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 68, № 2. – P.335-352.

207. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2200-06.

208. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004;37 Suppl:81-90.

209. Lv X., Zhang Y., Niu Y., Song Q., Zhao Q. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97. – P.15-20.

210. M. C. Amato, C. Giordano, M. Galia et al., “Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 4, pp. 920–922, 2010

211. M. Stepien, A. Stepien, R. N. Wlazel et al., “Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study,” *Angiology*, vol. 65, no. 1, pp. 22–30, 2014.

212. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bidirectional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol* 2017;66:390–397

213. Macêdo S.M., de Antunes Guimarães T., Feltenberger J. D. & Santos S. H. S. The role of renin-angiotensin system modulation on treatment and prevention of liver diseases. *Peptides*; 2014: 62: 189-96.

214. Madan S.A., John F., Pitchumoni C.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Metaanalysis. // *J Clin Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 50. – P.69-74.
215. Mahmood I.H., Abed M.N., Merkhan M.M. Effects of blocking of angiotensin system on the prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci* 2013;29(1):140-3.
216. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muiesan ML, Rosei EA, Salvetti M, Ungar A, Rivasi G, Pontremoli R, Viazzi F, Facchetti R, Ferri C, Bernardino B, Galletti F, D'Elia L, Palatini P, Casiglia E, Tikhonoff V, Barbagallo CM, Verdecchia P, Masi S, Mallamaci F, Cirillo M, Rattazzi M, Pauletto P, Cirillo P, Gesualdo L, Mazza A, Volpe M, Tocci G, Iaccarino G, Nazzaro P, Lippa L, Parati G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Grassi G, Virdis A, Borghi C; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Apr;27(2):121-128.
217. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: Daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
218. Mantovani A, Zoppini G, Targer G, Golia G, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Jay Endocrinol Invest.* 2012; 35:215-218.
219. Mardinoglu A., Shoaie S., Bergentall M., et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. // *Mol. Syst. Biol.* – 2015. – Vol. 11. – P.834.

220. Maurice J.B., Patel A., Scott A.J., Patel K., Thursz M., Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. // AIDS. – 2017. – Vol. 31, № 11. – P.1621-1632.
221. Maurice, J., & Manousou, P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical Medicine, 18(3), 245–250.
222. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J. D., Diehl J.T., Arafat H., Sa-rov-Blat L., O'Brien S., Keiper E.A., Johnson A.G., Martin J., Goldstein B.J., Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation. 2003; 108 (20):2460–2466.
223. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. Eur Heart J. 2014;35(26):1719–1725.
224. Mellinger J.L., Pencina K.M., Massaro J.M. et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. // J Hepatol. – 2015. – Vol. 63. – P.470-476.
225. Mitsiou E., Boutari C., Kotsis V. et al. Effect of Low (5 mg) vs. High (20-40 mg) Rosuvastatin Dose on 24h Arterial Stiffness, Central Haemodynamics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Optimally Controlled Arterial Hypertension. // Curr Vasc Pharmacol. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P.393-400.
226. Mookadam F., Goel R., Alharthi M.S. Epicardial Fat and Its Association with Cardiovascular Risk:A Cross-Sectional Observational Study. Heart Views. 2010; 11 (3): 103–108.
227. Motamed N., Rabiee B., Poustchi H., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2017. – Vol. 41. – P.31-38.

228. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P.956-965.
229. Neuschwander-Tetri, B. A. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*, 15(1).
230. Niederreiter L., Tilg H. Cytokines and fatty liver diseases. *Liver Research*, 2018; 2: 14-20.
231. Oikonomou D., Georgiopoulos G., Katsi V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – Vol. 30, № 9. – P.979-985.
232. Omelchenko E., Gavish D., Shargorodsky M. Adiponectin is better predictor of subclinical atherosclerosis than liver function tests in patients with nonalcoholic fatty liver disease. // *J. Am. Soc. Hypertens*. – 2014. – Vol. 8. – P.376–380.
233. Pastori D., Loffredo L., Perri L. et al. Relation of nonalcoholic fatty liver disease and Framingham Risk Score to flow-mediated dilation in patients with cardiometabolic risk factors. // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 115. – P.1402-1406.
234. Patel V.B., Shah S., Verma S., Oudit G.Y. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail. Rev*. 2017; 22 (6): 889–902.
235. Pereira K., Salsamendi J., Casillas J. The global nonalcoholic fatty liver disease epidemic: what a radiologist needs to know. // *J. Clin. Imaging Sci*. – 2015. – Vol. 5. – P.32.
236. Perera N., Indrakumar J., Abeysinghe W.V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2016. – Vol. 16. – P.37.

237. Perri L., Pastori D., Pignatelli P., Violi F., Loffredo L. Flow-mediated dilation is associated with cardiovascular events in non-valvular atrial fibrillation patients. // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 179. – P.139-143.

238. Perticone M, Maio R, Caroleo B, Sciacqua A, Suraci E, Gigliotti S, Martino F, Andreozzi F, Sesti G, Perticone F. Serum γ -Glutamyltransferase Concentration Predicts Endothelial Dysfunction in Naïve Hypertensive Patients. *Biomedicines.* 2020 Jul 11;8(7):207.

239. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23. – P.8263-8276.

240. Petaja E.M., Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD: A Systematic Review. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P.633.

241. Poeta M., Pierri L., Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *Children.* – 2017. – Vol. 4. – P.E66.

242. Pugh C.J., Spring V.S., Kemp G.J. et al. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. – Vol. 307. – P.H1298-H1306.

243. Qi J, Lin Q, Lin X, Chen X. [Relationship of visceral adiposity index with serum aminotransferase and nonalcoholic fatty liver disease in patients with sleep apnea]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015 Nov 10;95(42):3420-3. Chinese.

244. Rao A., Kusters A., Mells J.E., Zhang W., et al. Inhibition of ileal bile acid uptake protects against nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed mice. // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 8. – P.357.

245. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease: Banting Lecture 1988 / Gerald M. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37, № 12. – P. 1595-1607.

246. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, № 1.
247. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – P.2263-2273.
248. Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *JACC* 2007;50: 1113
249. Rowe, I. A. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease / Rowe I. A. // *Digestive Diseases*. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 304–309.
250. Ryu S, Chang Y, Kang J, Kwon MJ, Yun KE, Jung HS, Kim CW, Shin H, Sung KC. Relationship Between γ -Glutamyltransferase Levels and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Circ J*. 2017 May 25;81(6):823-830.
251. Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarani G, Comandini G, Praticò A, Borghi C, Benetos A, Pazzi P. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens*. 2010;28:1699-1707
252. Sanyal D., Mukherjee P., Raychaudhuri M., Ghosh S., Mukherjee S., Chowdhury S. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2015. – Vol. 19. – P.597-601.
253. Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(6):637-45.
254. Shah AS, Jaiswal M, Dabelea D, Divers J, Isom S, Liese AD, Lawrence JM, Kim G, Urbina EM. Cardiovascular risk and heart rate variability in young adults with

type 2 diabetes and arterial stiffness: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Diabetes Complications*. 2020 Oct;34(10):107676.

255. Sharma M., Mitnala S., Vishnubhotla R.K. Mukherjee R. Reddy D.N. Rao P.N. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2015. - Vol. 5. – P.147-158.

256. Spoto B, D'Arrigo G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase, oxidized LDL and mortality in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2021 May;33(5):1393-1397.

257. Spoto B., Pisano A., Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: A systematic review. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2016. – Vol. 311. – P.F1087-F1108.

258. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Consistency of heart rate-QTc prolongation consistency and sudden cardiac death: The Rotterdam Study. *Heart Rhythm* 2015;12:2078-2085.

259. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:362-367.

260. Sunbul M., Agirbasli M., Durmus E. et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237. – P.490–493.

261. Talman, A. H., Psaltis, P. J., Cameron, J. D., Meredith, I. T., Seneviratne, S. K., & Wong, D. T. (2014). Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 4(6), 416–429.

262. Tamaki N, Kurosaki M. et al. Liver fibrosis and fatty liver are independently associated with cardiovascular disease risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun 21.

263. Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:504–511.;

Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int.* 2015;87:497–499.

264. Tomic D., Kemp W.W., Roberts S.K. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 30, № 10. – P.1103-1115.

265. UrhanKüçük, M., Sucu, N., ŞahanFirat, S., Aytacıoğlu, B. N., Vezir, Ö., Bozali, C., ... Tunçtan, B. (2014). Role of ACE I/D gene polymorphisms on the effect of ramipril in inflammatory response and myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass grafts. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(12), 1443–1451.

266. V. Jaruvongvanich, W. Ahuja, K. Wirunsawanya, K. Wijarnpreecha, P. Ungprasert. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 29 (9) (2017), pp. 1031-1035

267. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, Shah SJ, Lima JAC, Lloyd-Jones DM. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 18;9(4).

268. Vasan RS, Short MI, Niiranen TJ, Xanthakis V, DeCarli C, Cheng S, Seshadri S, Mitchell GF. Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jul 16;8(14).

269. Vianello E., Dozio E., Arnaboldi F., Marazzi M.G., Martinelli C., La-mont J. et al. Epicardial adipocyte hypertrophy: association with M1-polarization and toll-like receptor pathways in coronary artery disease patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26: 246–53.

270. Villafaina S., Collado-Mateo D., Fuentes J.P., Merellano-Navarro E., Gusi N. Physical Exercise Improves Heart Rate Variability in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Curr Diab Rep.* 2017; 17(11): 110.

271. Villela-Nogueira C.A., Leite N.C., Cardoso C.R.L., Salles G.F. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P.460.
272. Watt M.J., Miotto P.M., De Nardo W., Montgomery M.K. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2019; 40(5): 1367-1393.
273. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, Oren R. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Apr;192(4):909-14.
274. Weston C.J., Shepherd E.L., Claridge L.C., et al. Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis. // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125. – P.501-520.
275. WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic // Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. - P. 256. WHO Obesity Technical Report Serie n. 284.
276. Wijarnpreecha K., Boonpheng B., Thongprayoon C., Jaruvongvanich V., Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 41. – P.525-532.
277. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041

278. Wojcik-Cichy K., Koslinska-Berkan E., Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases //Clin Exp Hepatol. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P.1-6.
279. Wu S., Wu F., Ding Y., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. // Sci Rep. – 2016. – Vol. 16. – P.33386.
280. Y. Li, C. Xu, C. Yu, L. Xu, M. Miao. Association of serum uric acid level with non- alcoholic fatty liver disease, a cross-sectional study. J. Hepatol., 50 (5) (2009), pp. 1029-1034
281. Yang P, Wu P, Liu X, Feng J, Zheng S, Wang Y, Fan Z. Association Between γ -Glutamyltransferase Level and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Angiology. 2019 Oct;70(9):844-852
282. Yong-hong H. The relationship of tumor necrosis factor-alpha and non-alcoholic fatty liver diseases complicated with metabolic syndrome. J Youjiang Med Coll Natl. 2009;2:013.
283. Young H.A., Benton D. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? Behav Pharmacol. 2018; 29(2 and 3-Spec Issue): 140-151.
284. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. // Hepatology. – 2016. – Vol. 64, № 1. – P.73-84.
285. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. // Transplantation. – 2019. – Vol. 103, № 1. – P.22-27.

286. Younossi, Z. M. (2018). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Global Public Health Perspective. *Journal of Hepatology*.
287. Yu X.Y., Zhao Y., Song X.X., Song Z.Y. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population. // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2014. – Vol. 15. – P.879–887.
288. Zhou, M.-S., Schulman, I. H., & Zeng, Q. (2012). Link between the renin–angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease. *Vascular Medicine*, 17(5), 330–341.
289. Zhu Z., Li S. Association Between Tumor Necrosis Factor- α and the Risk of Hepatic Events: A Median 3 Years Follow-Up Study. *Hepat Mon*, 2018; 18(7): e65537.
290. Zidek W., Schrader J., Lüders S., Matthaei S., Hasslacher C. et al. Ramiprilbased versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:1.