

На правах рукописи

**ДРУЖИЛОВА
ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ
ПРИ СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИОРЕНОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА
У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.18. – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Кузнецова Татьяна Юрьевна – заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Тыренко Вадим Витальевич – начальник кафедры и клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Кушнаренко Наталья Николаевна – заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023г. в ___:___ часов, на заседании совета по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.050.01 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Заслуженный врач Республики
Северная Осетия – Алания,
доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Марченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ожирение – хроническое многофакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани, – в настоящее время ставит перед национальной системой здравоохранения все большие с точки зрения медико-социальной значимости проблемные вопросы. Данный факт определяется как динамикой показателей его распространенности, так и вкладом в формирование кардиоренометаболического или глобального риска (Г.А. Муромцева, 2014; Е.В. Шляхто, 2016; Ю.А. Баланова, 2018).

Анализ патофизиологических механизмов взаимосвязи ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), поражением почек, метаболическими нарушениями и сахарным диабетом (СД) 2 типа, продемонстрировал основополагающее значение висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в развитии фенотипа «метаболически нездорового ожирения», органной дисфункции и кардиореноваскулярного ремоделирования (Г.А. Чумакова, 2018). Эпидемиологические исследования и мета-анализы, продемонстрировавшие большее прогностическое значение показателя окружности талии (ОТ) по сравнению с индексом массы тела (ИМТ), стали основанием для отнесения абдоминального ожирения к факторам, реклассифицирующим сердечно-сосудистый риск (ССР) в случае его исходно «невысоких» значений (М. Pieroli, 2016; F. Mach, 2020).

Вместе с тем, последующие исследования выявили низкую чувствительность и специфичность пороговых величин ОТ для диагностики висцерального ожирения в рамках персонифицированного подхода к риск-стратификации, что, во многом, объясняет появление таких феноменов, как «парадоксы» и «гетерогенность фенотипов» ожирения (В.Б. Мычка, 2013; Г.А. Чумакова, 2018). Данные факты сопровождаются ростом внимания исследователей к анализу предикторов, позволяющих напрямую оценивать количество абдоминальной и эктопической ВЖТ в различных висцеральных жировых депо, для оптимизации прогнозирования риска (С. Prado, 2012; Н.Г. Веселовская, 2014; Т.Ю. Кузнецова, 2017), а также поиску других альтернативных инструментов, максимальный интерес из которых представляют «тканевые» биомаркеры сосудистого ремоделирования (L. Van Bortel, 2012; P. Nilsson, 2015).

В качестве новой патофизиологической модели высокого риска рассматривается концепция раннего сосудистого старения (РСС), предусматривающая анализ показателей артериальной жесткости относительно возраста пациента (P. Nilsson, 2015). Данный подход базируется на результатах исследований и мета-анализов, продемонстрировавших значение скорости пульсовой волны (СПВ) на участке «сонная-бедренная артерия», ключевого показателя артериальной жесткости, в качестве самостоятельного предиктора сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе при изначально низком или умеренном ССР (Т. Sehestedt, 2010; С. Vlachopoulos, 2010; Y. Ben-Shlomo, 2013; Q. Zhong, 2018).

Показателем, обладающим свойством наибольшей сопоставимости с каротидно-фemorальной СПВ, является СПВ в аорте, определяемая на основании вычисления времени распространения пульсовой волны, отраженной от бифуркации аорты (I. Posokhov, 2013; Ю.В. Котовская, 2018). К маркерам

артериальной жесткости можно отнести также сердечно-лодыжечный индекс, индекс аугментации и величину систолического артериального давления (АД) в аорте (Ю.А. Васюк, 2016).

Артериальная жесткость увеличивается в результате различных патофизиологических процессов, вовлекающих эндотелиальные, гладкомышечные клетки, экстрацеллюлярный матрикс и другие компоненты сосудистой стенки, в ходе которых изменяются их фенотипы и соотношения (P. Lacolley, 2018, 2020). Поскольку ремоделирование магистральных артерий эластического типа характерно и для нормального процесса старения, были определены диапазоны величин каротидно-фemorальной СПВ в соответствии с возрастом и наличием факторов ССР (Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, 2010).

При этом изменения структурно-функциональных свойств артериальной стенки при наличии каких-либо факторов риска отмечаются в более молодом возрасте (S. Laurent, 2019; О.П. Ротарь, 2020). Среди таких факторов можно выделить и висцеральное ожирение, при котором дисфункциональная ВЖТ оказывает влияние на сосудистое ремоделирование посредством многочисленных механизмов, в том числе развития хронической воспалительной реакции, изменения регуляции тонуса сосудистой стенки, увеличения количества и изменения фенотипа гладкомышечных клеток (G. Jia, 2015; L. Villacorta, 2015; A. Aroor, 2018; В.А. Дадаева, 2020). Дополнительное значение приобретают дисгликемические состояния, сопровождающиеся отложением в артериальной стенке конечных продуктов гликозилирования (P. Nilsson, 2015).

В проспективном исследовании Whitehall-II Study была продемонстрирована ассоциация различных антропометрических диагностических критериев ожирения с показателями артериальной жесткости (E. Brunner, 2015). По данным других исследований показана более сильная по сравнению с ИМТ и ОТ корреляционная взаимосвязь прямых показателей количественной оценки абдоминальной и эктопической (эпикардальной, периваскулярной) ВЖТ с процессами сосудистого ремоделирования (F. Natale, 2009; В.А. Корнева, 2012; М. Санаера, 2014; R. Bouchi, 2015; В. Strasser, 2015; Е.А. Железнова, 2018; М.В. Андреевская, 2020).

В свою очередь, показатели артериальной жесткости как в целом в популяции и среди лиц с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, предиабетом и СД 2 типа (Ж.Д. Кобалава, 2014; K. Funck, 2017; T. Koivistoinen, 2018; H. Kim, 2019; R. Bocskai, 2020; G. Chung, 2021; M. Feola, 2021), так и по данным единичных исследований у пациентов с избыточным весом и ожирением (Е.А. Железнова, 2018; М.В. Андреевская, 2020; О.С. Иванова, 2020; R. Fagundes, 2020), ассоциированы с наличием и риском развития многочисленных процессов кардиореноваскулярного ремоделирования, АГ, коронарного и периферического атеросклероза, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Вместе с тем, возможность применения показателей артериальной жесткости в качестве дополнительного прогностического инструмента при проведении риск-стратификации с целью выделения пациентов с ожирением и факторами кардиоренометаболического риска является мало изученной, что послужило основанием для постановки цели и задач исследования.

Цель данного исследования: оценить значение показателей артериальной жесткости в качестве дополнительного прогностического инструмента при проведении стратификации риска у пациентов с абдоминальным ожирением.

Задачи:

1. Выполнить у пациентов с абдоминальным ожирением лабораторно-инструментальные исследования для оценки наличия метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР.

2. Оценить у пациентов с абдоминальным ожирением показатели артериальной жесткости: среднесуточные СПВ в аорте, индекс аугментации и систолическое АД в аорте; сопоставить их средние величины в подгруппах, сформированных в зависимости от возраста, наличия факторов риска, метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР.

3. Провести у пациентов с абдоминальным ожирением анализ взаимосвязи показателей артериальной жесткости с возрастом, маркерами ожирения, метаболическими нарушениями и параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования.

4. Выявить у пациентов с абдоминальным ожирением предикторы величины показателя среднесуточной СПВ в аорте.

5. Определить у пациентов с абдоминальным ожирением значения среднесуточной СПВ в аорте, формирующие диапазоны прогностических величин показателя в отношении выявления/исключения метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР.

6. Провести сравнительный анализ подгрупп пациентов, выделяемых на основании наличия среднесуточной СПВ в аорте, соответствующей установленным критериям прогностического инструмента выявления/исключения метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР, с группой пациентов с абдоминальным ожирением, включенных в исследование.

7. Выполнить у пациентов с абдоминальным ожирением анализ вероятности выявления субклинического каротидного атеросклероза с включением в качестве возможных предикторов показателей артериальной жесткости.

8. Проанализировать прогностическую способность показателей артериальной жесткости в отношении оценки вероятности развития АГ у пациентов с абдоминальным ожирением при проспективном наблюдении.

Положения, выносимые на защиту:

1. У каждого пятого пациента в возрасте от 35-ти до 55-ти лет, с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE, без АГ, СД 2 типа и ССЗ выявляются критерии высокого ССР.

2. Пациенты с абдоминальным ожирением и предиабетом, гиперурикемией, субклиническими органическими поражениями, доклинической диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ), каротидным атеросклерозом характеризуются более высокими величинами показателей артериальной жесткости.

3. Дополнительным прогностическим инструментом риск-стратификации у пациентов с абдоминальным ожирением в отношении наличия или отсутствия

критериев высокого кардиоренометаболического риска могут выступать «высокие» и соответственно «низкие» величины показателя среднесуточной СПВ в аорте ($\geq 7,7$ м/с и $< 6,8$ м/с для мужчин 35-45 лет, $\geq 8,2$ м/с и $< 7,1$ м/с для мужчин 46-55 лет).

4. Вероятность наличия каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением определяется совокупностью предикторов, включающей показатели артериальной жесткости (среднесуточную СПВ в аорте и среднесуточное систолическое АД в аорте), уровни мочевой кислоты и глюкозы крови натощак.

5. Вероятность развития АГ у пациента с абдоминальным ожирением, без ССЗ и СД 2 типа, с низким или умеренным риском по шкале SCORE, можно оценить на основании комбинации предикторов – среднесуточной СПВ в аорте, ИМТ, возраста и среднесуточного систолического АД.

Научная новизна. Впервые в данном исследовании у пациентов с абдоминальным ожирением, без АГ, СД 2 типа и ССЗ, с низким или умеренным риском по шкале SCORE выявлена взаимосвязь между показателями артериальной жесткости и возрастом, маркерами ожирения, метаболическими нарушениями, параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования, определены предикторы величины среднесуточной СПВ в аорте; показана возможность использования среднесуточной СПВ в аорте, как ключевого показателя артериальной жесткости, в качестве дополнительного прогностического инструмента выявления/исключения метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР; определена совокупность предикторов наличия атеросклеротической бляшки (АБ) в сонных артериях (СА) и создана соответствующая прогностическая математическая модель; продемонстрировано значение среднесуточной СПВ в аорте в качестве одного из предикторов развития АГ при проспективном наблюдении.

Практическая значимость. У пациентов с абдоминальным ожирением, без АГ, СД 2 типа и ССЗ, с изначально низким или умеренным риском по шкале SCORE, продемонстрирована вероятность выявления субклинических органических поражений и критериев высокого ССР. Показана возможность оценки показателей артериальной жесткости методом проведения бифункционального суточного мониторирования (СМ) АД, выявлена их ассоциация с возрастом, ультразвуковым маркером абдоминального висцерального ожирения, метаболическими нарушениями, параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования. Определены предикторы величины показателя среднесуточной СПВ в аорте.

Разработаны диапазоны значений среднесуточной СПВ в аорте для использования в качестве дополнительного инструмента риск-стратификации, показана более высокая частота выявления критериев высокого ССР у пациентов, выделяемых на основании наличия «высоких» значений среднесуточной СПВ в аорте, и, наоборот, отсутствие таковых у лиц с «низкими» величинами показателя.

Разработана прогностическая математическая модель, позволяющая оценить вероятность наличия у пациента с абдоминальным ожирением каротидного атеросклероза, предикторами в которой наравне с другими определены показатели артериальной жесткости. Оценено значение показателей артериальной жесткости в прогнозировании вероятности развития АГ на основании результатов

проспективного наблюдения за пациентами, создана соответствующая прогностическая математическая модель, в которой среднесуточная СПВ в аорте среди остальных предикторов характеризуется максимальным стандартизированным коэффициентом регрессии.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования, полученные в рамках данной диссертационной работы, внедрены в клиническую практику ГБУЗ Республики Карелия «Городская поликлиника № 4» (г. Петрозаводск), включены в образовательный процесс на кафедре факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводского государственного университета» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Апробация работы и публикации. Апробация диссертации состоялась 18 мая 2022 года на заседании проблемной комиссии № 7 «Внутренние болезни с секциями пульмонологии и нефрологии» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Основные положения диссертации были доложены на «Восьмой Санкт-Петербургской школе по диагностике и лечению атеросклероза - 2018» (г. Санкт-Петербург), представлены в виде постерных докладов на Российском национальном конгрессе кардиологов 2015 года (г. Москва), Европейском конгрессе кардиологов 2018 года (г. Мюнхен, Германия), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 года (г. Екатеринбург), конгрессе «Сердечная недостаточность – 2019» (г. Москва). По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 3 научных статьи в журналах, индексируемых в международной реферативной базе данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 26 таблиц и 15 рисунков. Библиографический указатель содержит 222 источника (37 работ отечественных и 185 работ зарубежных авторов). Диссертация изложена на русском языке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методы и дизайн исследования. В данное исследование были включены 274 пациента (100% мужчин, возраст от 35-ти лет до 55-ти лет включительно), проходивших обследование на базе кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института Петрозаводского государственного университета в 2013-2019 гг.

Включались лица с абдоминальным ожирением, верифицированным на основании превышения значения ОТ >94 см при любом значении ИМТ, без АГ, СД 2 типа и клинических признаков ССЗ, с величиной ССР, определенного по шкале SCORE (для лиц ≥ 40 лет) с учетом уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <5%. АГ исключали на основании результатов СМ АД (уровни среднесуточного систолического и диастолического АД <130 мм рт. ст. и

<80 мм рт. ст. соответственно). Дополнительными к вышеуказанным условиям критериями исключения определены вторичные формы ожирения и наличие в анамнезе тяжелых сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на прогноз (хронической обструктивной болезни легких III стадии и выше, почечной и печеночной недостаточности, онкопатологии), а также прием какого-либо лекарственного препарата для лечения ожирения, наличие гипотензивной и/или гиполипидемической и/или сахароснижающей терапии.

Методом анкетирования изучали анамнез курения, наличие отягощенной наследственности в отношении раннего развития ССЗ у родственников первой линии родства (до 65-ти лет у женщин и до 55-ти лет у мужчин).

Исследовались лабораторные показатели: липидный спектр, мочева кислота, креатинин, сахарный профиль крови, уровень альбумина мочи. Нормальными уровнями были приняты значения общего холестерина <5,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <3,0 ммоль/л, холестерина ЛПВП >1,0 ммоль/л, триглицеридов <1,7 ммоль/л. При отклонении одного или более показателей от оптимального уровня констатировали дислипидемию. На основании уровня креатинина крови рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по уравнению СКД-ЕРІ 2009, а в случае ее величины <60 мл/мин/1,73м² предусматривалось повторное определение с интервалом не менее 14-ти дней. Бессимптомной гиперурикемией считали уровень мочевой кислоты >400 мкмоль/л, нарушением гликемии натощак – уровень гликемии 5,6–6,1 ммоль/л, нарушенной толерантностью к глюкозе – уровень постпрандиальной гликемии 7,8–11,1 ммоль/л. При выявлении нарушенной толерантности к глюкозе назначался пероральный глюкозотолерантный тест с определением гликемии натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы. Альбуминурию высоких градаций (>30 мг/л) констатировали при превышении порогового значения альбумина мочи в двух последовательных анализах, взятых с интервалом не менее 14-ти дней.

Инструментальные исследования включали эхокардиографию (стандартные эхокардиографические позиции, датчик 3,5 МГц), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (датчик 10 МГц), ультразвуковую оценку толщины абдоминальной ВЖТ и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) (датчики 4 МГц и 10 МГц соответственно) на аппарате «Logiq C5» («General Electric», США), а также СМ АД с анализом показателей артериальной жесткости монитором VPlab «МнСДП-3» с функцией Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия).

Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась формулой Американского эхокардиографического общества. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ определяли, как соотношение массы миокарда ЛЖ к росту (в метрах), возведенному в степень 2,7. За гипертрофию ЛЖ принимали величину ИММ ЛЖ >50 г/м^{2,7}. Объем левого предсердия (ЛП) вычисляли с помощью модели «эллипсоида», индексацию производили к площади поверхности тела.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью импульсно-волнового и тканевого доплера. ДД ЛЖ верифицировали в соответствии с положениями рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации 2016 года, рекомендаций Российского кардиологического общества, Национального общества специалистов

по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности, и Общества специалистов по сердечной недостаточности 2020 года.

Комплекс «интима-медиа» (КИМ) анализировали с обеих сторон в следующих локациях: дистальная треть общей СА, область бифуркации общей СА и проксимальная треть внутренней СА. За максимальную величину КИМ СА принимали наибольшее значение среди указанных локаций при пороговой величине 0,9 мм. Критериями наличия АБ были выбраны следующие: локальное утолщение >0,5 мм или на 50% по сравнению с соседними участками, утолщение участка артерии >1,5 мм.

Ультразвуковой толщиной абдоминальной ВЖТ считали расстояние «передняя стенка аорты – задняя поверхность прямой мышцы живота» на 1 см сверху от пупка, ультразвуковая толщина абдоминальной ПЖК оценивалась в аналогичной локации снаружи от передней поверхности прямой мышцы живота. В последующем определяли их соотношение.

В ходе выполнения бифункционального СМ анализировали среднесуточное систолическое и диастолическое АД, среднесуточные значения СПВ в аорте, индекса аугментации и систолического АД в аорте. Измерение длины аорты, необходимое для программного расчета значения СПВ в аорте, проводили в положении пациента стоя, от яремной вырезки грудины до верхнего края лобкового симфиза. Для данного измерения с целью исключения погрешности определения показателя у пациента с абдоминальным ожирением использовали циркуль с длиной ножек 60 см.

К субклиническим органным поражениям в данном исследовании относили альбуминурию высоких градаций, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м², утолщение КИМ СА >0,9 мм, АБ в СА и гипертрофию ЛЖ.

Категория ССР, первоначально оцененная по шкале SCORE с учетом уровня холестерина ЛПВП для лиц в возрасте ≥40 лет, пересматривалась с учетом выявленных критериев высокого ССР в соответствии с положениями рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 года и рекомендаций Национального общества по изучению атеросклероза 2020 года – скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м², АБ в СА и гипертрофии ЛЖ.

При решении поставленных задач в рамках «срезового» этапа исследования анализировались показатели артериальной жесткости в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием клинико-anamnestических и метаболических факторов риска, субклинических органных поражений и критериев высокого ССР, проводился корреляционный анализ их взаимосвязей с различными антропометрическими, клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами, устанавливались предикторы, а также диапазоны величин ключевого показателя артериальной жесткости – среднесуточной СПВ в аорте – в качестве инструмента прогнозирования наличия/отсутствия субклинических органных поражений и критериев высокого ССР, проводился сравнительный анализ подгрупп пациентов, выделяемых на основании данных величин, со всей группой пациентов. Кроме того, показатели артериальной жесткости изучались в качестве возможных предикторов субклинического каротидного атеросклероза при проведении логистического регрессионного анализа.

Из последующего проспективного этапа исследования исключались пациенты, у которых был верифицирован каротидный атеросклероз, поскольку данным лицам была назначена гиполипидемическая терапия. Ориентировочный срок наблюдения за пациентами был установлен 48 месяцев, после чего выполнялось СМ АД. Сравнивались исходные характеристики подгруппы лиц, у которых была констатирована АГ, с исходными характеристиками всей группы пациентов, включенных в исследование, проводился логистический регрессионный анализ для определения предикторов вероятности развития АГ.

Статистическая обработка результатов. Для создания базы данных использовался табличный процессор Microsoft Excel 2010, статистический анализ осуществлялся программами Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 17.0 (SPSS Inc., США).

Нормальное распределение количественных показателей изучалось с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Количественные показатели отображены средней арифметической и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентиля (в соответствии с характером распределения), качественные показатели представлены частотами (%). Анализ наличия корреляции выполнен на основании вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r) с определением его статистической значимости критерием t . Предикторы оцениваемого показателя выявлялись в ходе линейного регрессионного анализа. Сравнительный анализ сформированных подгрупп проводился с помощью двустороннего t -критерия и U -критерия Манна-Уитни (количественные показатели) и с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (качественные показатели). Ассоциация между качественным признаком, имеющим значение зависимого результирующего параметра, и количественными показателями, анализирующимися в качестве возможных его предикторов, оценивалась в ходе выполнения логистического регрессионного анализа (опция пошагового включения предикторов). Сопоставимость математической модели с реальными данными оценивалась тестом Хосмера-Лемешоу, качество математической модели анализировали методом построения ROC-кривой. Уровень статистической значимости p был принят $<0,05$.

Клиническая характеристика исследуемых пациентов. В таблице 1 приведены основные характеристики исследуемой группы пациентов. Средний возраст пациентов был равен $44,8 \pm 5,0$ лет, определено 2 возрастных диапазона: от 35-ти до 45-ти лет включительно ($n=143$, 52,2% пациентов) и от 46-ти до 55-ти лет включительно ($n=131$, 47,8% пациентов). Средние значения ИМТ и ОТ в группе – $30,7 \pm 3,4$ кг/м² и $103,8 \pm 7,6$ см. ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² отмечался у 149 (54,4%) пациентов. Анамнезом курения характеризовались 108 (39,4%) пациентов, отягощенным семейным анамнезом ранних ССЗ – 40 (14,6%) пациентов. Офисное систолическое и диастолическое АД составили $124,1 \pm 6,3$ мм рт. ст. и $78,7 \pm 5,4$ мм рт. ст. соответственно. Определены средние величины показателей углеводного и липидного обменов: гликемия натощак – $4,8 \pm 1,2$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия – $5,4 \pm 1,2$ ммоль/л, общий холестерин – $5,8 \pm 1,0$ ммоль/л, холестерин ЛПВП – $1,4 \pm 0,6$ ммоль/л, холестерин ЛПНП – $3,6 \pm 0,7$ ммоль/л, триглицериды – $1,9 \pm 0,3$ ммоль/л.

Таблица 1 – Основные характеристики исследуемой группы пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	44,8±5,0
Возраст 35-45 лет, %	52,2
Возраст 46-55 лет, %	47,8
Индекс массы тела, кг/м ²	30,7±3,4
Индекс массы тела ≥30 кг/м ² , %	54,4
Окружность талии, см	103,8±7,6
Курение, %	39,4
Отягощенная наследственность по ранним ССЗ, %	14,6
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	124,1±6,3
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	78,7±5,4
Гликемия натощак, ммоль/л	4,8±1,2
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	5,4±1,2
Нарушение углеводного обмена, %	16,7
Нарушение гликемии натощак, %	72,7
Нарушенная толерантность к глюкозе, %	27,3
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,0
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,6
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,3
Дислипидемия, %	90,5
Холестерин ЛПНП >3,0 ммоль/л, %	69,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	351,0±77,1
Гиперурикемия, %	14,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	98,2±18,3
Альбинурия высоких градаций, %	9,1
Масса миокарда ЛЖ, г	87,7±12,9
ИММ ЛЖ, г/м ^{2,7}	40,7±6,7
Гипертрофия ЛЖ, %	6,9
Объем ЛП, мл	49,6±8,9
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	21,4±3,6
Эхо-признаки диастолической дисфункции ЛЖ, %	11,7
АБ в СА, %	18,2
КИМ в дистальной трети общей СА, мм	0,74±0,13
Максимальный КИМ СА, мм	0,86±0,22
Максимальный КИМ СА >0,9 мм, %	29,2
Толщина абдоминальной ВЖТ, мм	69,7±14,4
Толщина абдоминальной ПЖК, мм	27,3±5,6
Соотношение толщины ВЖТ и толщины ПЖК	2,6±0,6
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	118,3±6,0
Суточный индекс систолического АД, %	12,7±5,5
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	73,5±4,1
Суточный индекс диастолического АД, %	17,0±7,3
Среднесуточная ЧСС, ударов в мин	67,6±7,5
Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	7,5±0,7
Среднесуточный индекс аугментации, %	-36,5±18,5
Среднесуточное систолическое АД в аорте, мм рт. ст.	108,4±5,5

В 44 (16,7%) случаях констатировано нарушение углеводного обмена: нарушение гликемии натощак у 32 (72,7%) пациентов и нарушенная толерантность к глюкозе у 12 (27,3%) пациентов. Дислипидемия верифицирована в 248 (90,5%) случаях. Уровень холестерина ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л выявлен у 191 (69,7%) пациентов. Данных за «определенную» или «вероятную» семейную гиперхолестеринемию в соответствии с голландскими диагностическими критериями не получено. Уровень мочевой кислоты крови составил $351,0 \pm 77,1$ мкмоль/л, бессимптомная гиперурикемия выявлена у 47 (14,6%) мужчин. Пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73м² не выявлено. 25 (9,1%) пациентов характеризовались наличием альбуминурии высоких градаций.

По результатам оценки ССР по шкале SCORE у 227 мужчин в возрасте ≥ 40 лет к категории низкого риска отнесены 36 (15,9%) пациентов, к категории умеренного риска – 191 (84,1%) пациент.

Фракция выброса ЛЖ (метод Симпсона) была у всех исследуемых мужчин $> 55\%$. Определены средние значения массы миокарда ЛЖ ($87,7 \pm 12,9$ г), ИММ ЛЖ ($40,7 \pm 6,7$ г/м^{2,7}), объема ЛП ($49,6 \pm 8,9$ мл) и индексированного объема ЛП ($21,4 \pm 3,6$ мл/м²). В 19 (6,9%) случаях верифицирована гипертрофия, в 32 (11,7%) случаях – эхокардиографические признаки ДД ЛЖ.

В дистальной трети общей СА КИМ рассчитан как $0,74 \pm 0,13$ мм, его максимальная толщина при оценке в различных локациях – $0,86 \pm 0,22$ мм. Максимальный КИМ СА $> 0,9$ мм и каротидный атеросклероз (АБ в СА) констатированы в 80 (29,2%) и в 50 (18,2%) случаях соответственно, при этом степень стеноза СА у лиц с каротидным атеросклерозом не превышала 30%.

По результатам ультразвукового исследования сонографическая толщина абдоминальной ВЖТ и ПЖК составила $69,7 \pm 14,4$ мм и $27,3 \pm 5,6$ мм соответственно, а их соотношение – $2,6 \pm 0,6$.

Определены среднесуточные значения систолического/диастолического АД ($118,3 \pm 6,0/73,5 \pm 4,1$ мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений ($67,6 \pm 7,5$ ударов в мин), СПВ в аорте ($7,5 \pm 0,7$ м/с), индекса аугментации ($-36,5 \pm 18,5\%$), систолического АД в аорте ($108,4 \pm 5,5$ мм рт. ст.). В 67 (24,5%) и 5 (1,8%) случаях пациенты характеризовались паттерном «nondipper» и «nightpeaker» соответственно по систолическому АД, в 30 (10,9%) и 6 (2,2%) случаях – по диастолическому АД.

На основании проведенного лабораторно-инструментального обследования были выявлены субклинические органические поражения в 98 (35,8%) случаях: альбуминурией высоких градаций характеризовались 25 (9,1%), гипертрофией ЛЖ – 19 (6,9%), максимальным КИМ СА $> 0,9$ мм – 80 (29,2%), АБ в СА – 50 (18,2%) пациентов. Высокий ССР вследствие выявления каротидного атеросклероза и гипертрофии ЛЖ был констатирован у 56 (29,3%) из 191 пациента, относящихся исходно к категории умеренного риска по шкале SCORE. Среди 36 пациентов, исходно отнесенных к категории низкого риска по шкале SCORE, а также у мужчин в возрасте 35-39 лет (47 человек), критерии высокого ССР не были верифицированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ
Показатели артериальной жесткости у пациентов
с наличием/отсутствием факторов риска, метаболических нарушений
и субклинических органных поражений

Для оценки взаимосвязи изучаемых показателей артериальной жесткости с клинико-anamnestическими факторами риска, метаболическими нарушениями и субклиническими органными поражениями были проанализированы средние величины данных показателей в подгруппах пациентов, выделенных на основании их наличия/отсутствия. Данные результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели артериальной жесткости в подгруппах с наличием/отсутствием клинико-anamnestических факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органных поражений

Критерий деления группы	Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	Среднесуточный индекс аугментации, %	Среднесуточное систолическое АД в аорте, мм рт. ст.
ИМТ ≥ 30 кг/м ² + (n=149)	7,5 \pm 0,7	-34,2 \pm 19,6	108,8 \pm 5,4
ИМТ < 30 кг/м ² – (n=125)	7,4 \pm 0,7	-38,3 \pm 18,7	107,9 \pm 5,5
Курение + (n=108)	7,5 \pm 0,7	-35,5 \pm 18,7	108,7 \pm 5,4
Курение – (n=166)	7,5 \pm 0,7	-39,2 \pm 19,3	108,0 \pm 5,5
Семейный анамнез ранних ССЗ + (n=40)	7,5 \pm 0,7	-33,2 \pm 19,1	109,5 \pm 5,1
Семейный анамнез ранних ССЗ – (n=234)	7,5 \pm 0,7	-37,1 \pm 18,4	108,2 \pm 5,5
Нарушение углеводного обмена + (n=44)	7,9 \pm 0,6***	-28,8 \pm 22,0*	110,3 \pm 4,9**
Нарушение углеводного обмена – (n=230)	7,4 \pm 0,7***	-38,0 \pm 17,4*	108,1 \pm 5,5**
Холестерин ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л + (n=191)	7,5 \pm 0,7	-35,5 \pm 18,4	108,5 \pm 5,2
Холестерин ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л – (n=83)	7,4 \pm 0,6	-39,0 \pm 18,6	108,2 \pm 6,1
Гиперурикемия + (n=47)	7,8 \pm 0,7**	-30,2 \pm 20,9*	110,2 \pm 6,0*
Гиперурикемия – (n=227)	7,4 \pm 0,7**	-37,6 \pm 17,3*	108,1 \pm 5,3*
Альбуминурия высоких градаций + (n=25)	8,0 \pm 0,8**	-23,5 \pm 18,6**	111,0 \pm 3,9**
Альбуминурия высоких градаций – (n=249)	7,5 \pm 0,7**	-37,8 \pm 18,4**	108,3 \pm 5,8**
Гипертрофия ЛЖ + (n=19)	8,1 \pm 0,7**	-18,1 \pm 18,2***	111,9 \pm 3,6***
Гипертрофия ЛЖ – (n=255)	7,5 \pm 0,7**	-37,9 \pm 17,8***	108,2 \pm 5,5***
Максимальный КИМ СА $> 0,9$ мм + (n=80)	7,9 \pm 0,6***	-28,8 \pm 21,0***	110,9 \pm 4,4***
Максимальный КИМ СА $\leq 0,9$ мм – (n=194)	7,3 \pm 0,6***	-39,7 \pm 16,4***	107,4 \pm 5,5***
АБ в СА + (n=50)	8,3 \pm 0,4***	-20,7 \pm 19,7***	112,7 \pm 4,5***
АБ в СА – (n=224)	7,3 \pm 0,6***	-40,0 \pm 16,3***	107,5 \pm 5,2***
* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001			

Так, не отмечено достоверных различий средних значений показателей артериальной жесткости в подгруппах, выделенных в зависимости от наличия

ожирения по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м², анамнеза курения и отягощенного семейного анамнеза ранних ССЗ. У мужчин с предиабетом и бессимптомной гиперурикемией выявлены более высокие величины среднесуточных СПВ в аорте, индекса аугментации систолического АД в аорте. Пациенты с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л не имели достоверных различий в отношении средних величин среднесуточных показателей артериальной жесткости по сравнению с лицами без данного варианта дислипидемии.

Подгруппы пациентов с субклиническими органными поражениями (альбуминурией высоких градаций, гипертрофией ЛЖ, максимальным КИМ СА $> 0,9$ мм и каротидным атеросклерозом) характеризовались достоверно более высокими средними величинами средних значений изучаемых показателей артериальной жесткости. Мужчины с эхокардиографическими признаками ДД ЛЖ (n=32) также характеризовались более высокими величинами среднесуточных показателей артериальной жесткости: СПВ в аорте ($8,2 \pm 0,7$ м/с и $7,5 \pm 0,7$ м/с, $p < 0,001$), индекса аугментации ($-19,0 \pm 18,4\%$ и $-39,8 \pm 17,1\%$, $p < 0,001$), систолического АД в аорте ($112,2 \pm 4,3$ мм рт. ст. и $107,9 \pm 4,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

Данные результаты могут свидетельствовать о параллельно протекающих процессах сосудистого ремоделирования, выражающегося в формировании аномально высокой артериальной жесткости, и развитии субклинических органных поражений и атеросклероза у пациентов с различными факторами риска, в частности, с абдоминальным висцеральным ожирением.

Корреляционный анализ показателей артериальной жесткости

Результаты оценки корреляционных взаимосвязей изучаемых показателей артериальной жесткости с возрастом, уровнями АД, различными критериями ожирения, метаболическими нарушениями, параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования приведены в таблице 3.

Корреляционная взаимосвязь среднесуточной СПВ в аорте средней силы ($r \geq 0,3$, $p < 0,001$) обнаружена с возрастом, соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК, гликемией натощак, альбуминурией, КИМ в дистальной трети общей СА и максимальным КИМ СА. Высоко достоверную корреляцию ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) меньшей силы ($r < 0,3$) среднесуточная СПВ в аорте имела с ОТ, постпрандиальной гликемией, холестерином ЛПНП, урикемией, ИММ ЛЖ, объемом ЛП, индексированным к площади поверхности тела, а также среднесуточным систолическим и диастолическим АД.

Высоко достоверная корреляция средней силы ($r \geq 0,3$, $p < 0,001$) выявлена для среднесуточного индекса аугментации с возрастом, соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК, ИММ ЛЖ и индексированным объемом ЛП. Высоко достоверная корреляция ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) меньшей силы ($r < 0,3$) отмечалась с ИМТ, гликемией натощак и постпрандиальной гликемией, уровнем альбумина мочи, расчетной скоростью клубочковой фильтрации, КИМ в дистальной трети общей СА и максимальным КИМ СА, значением среднесуточного диастолического АД.

Высоко достоверная корреляция ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) выявлена для среднесуточного систолического АД в аорте с возрастом, ИМТ и ОТ, соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК, уровнем

гликемии натощак и после приема пищи, альбуминурией, урикемией, КИМ в дистальной трети общей СА и максимальным КИМ СА, ИММ ЛЖ и индексированным объемом ЛП.

Таблица 3 – Корреляционные характеристики среднесуточных показателей артериальной жесткости

Анализируемый параметр	Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r)		
	СПВ в аорте	Индекс аугментации	Систолическое АД в аорте
Возраст	0,30***	0,39***	0,15***
ИМТ	0,10*	0,12**	0,12**
ОГ	0,14**	0,04	0,11**
Соотношение толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК	0,44***	0,32***	0,26***
Глюкоза крови натощак	0,31***	0,16***	0,14**
Глюкоза крови постпрандиальная	0,28***	0,21***	0,15***
Холестерин ЛПНП	0,11**	0,07	0,04
Альбумин мочи	0,32***	0,15***	0,18***
Скорость клубочковой фильтрации	0,03	0,16***	0,04
Мочевая кислота	0,22***	0,03	0,15***
КИМ в дистальной трети общей СА	0,30***	0,24***	0,27***
Максимальный КИМ СА	0,40***	0,26***	0,29***
ИММ ЛЖ	0,17***	0,34***	0,23***
Индексированный объем ЛП	0,15***	0,33***	0,20***
Среднесуточное систолическое АД	0,24***	0,04	-
Среднесуточное диастолическое АД	0,25***	0,14**	-
* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001			

При анализе значений корреляционных коэффициентов среднесуточных показателей артериальной жесткости и параметров кардиоваскулярного ремоделирования можно отметить более высокие их значения у взаимосвязей СПВ в аорте с характеристиками ремоделирования артериальной стенки (КИМ СА), а у взаимосвязей индекса аугментации и систолического АД в аорте, характеризующих прежде всего отраженную волну, с параметрами кардиального ремоделирования (ИММ ЛЖ и индексированным объемом ЛП).

Предикторы среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте

С целью получения возможности приблизительной оценки среднесуточной СПВ в аорте у мужчин с критериями включения в исследуемую группу выполнен линейный регрессионный анализ с включением в качестве предикторов параметров, для которых ранее была показана высоко достоверная корреляция.

Получено уравнение прогностической оценки величины среднесуточной СПВ в аорте: $СПВ_{ао} = \text{возраст} \cdot 0,04 + САД \cdot 0,031 + ТАВЖТ/ТПЖК \cdot 0,355 + ГН \cdot 0,217$; где $СПВ_{ао}$ – среднесуточная СПВ в аорте в м/с, САД – среднесуточное систолическое АД в мм рт. ст., ТАВЖТ/ТПЖК – соотношение ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК; ГН – гликемия натощак в ммоль/л.

Стандартизированные коэффициенты регрессионного уравнения для входящих в него предикторов составили 0,240 для возраста (p<0,001), 0,494 для

среднесуточного систолического АД ($p < 0,001$), 0,127 для соотношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК ($p < 0,001$) и 0,141 для гликемии натощак ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации регрессионного уравнения равен 0,9, что демонстрирует соответствие реальным данным, а коэффициент Дарбина-Ватсона – 2,1, свидетельствующий об отсутствии автокорреляции. Вышеприведенные факты свидетельствуют о преимущественном значении в формировании артериальной жесткости у пациентов с абдоминальным ожирением в отсутствии АГ и СД 2 типа ВЖТ и ассоциированных с ней метаболических нарушений.

Значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте, формирующие диапазоны прогностических величин показателя

Для оценки возможности использования в качестве дополнительного инструмента прогнозирования риска среди изучаемых показателей артериальной жесткости анализировалась среднесуточная СПВ в аорте, принимая во внимание ее наибольшее соответствие каротидно-фemorальной СПВ.

Учитывая наличие корреляции среднесуточной СПВ в аорте с возрастом пациентов, проведено сравнение средних значений показателя в выделенных возрастных подгруппах, при этом обнаружена их статистически достоверная разница: $7,3 \pm 0,6$ м/с у мужчин 35-45 лет и $7,7 \pm 0,7$ м/с у мужчин 46-55 лет ($p < 0,01$).

Принимая во внимание полученные данные, для формирования диапазонов «высоких» и «низких» значений среднесуточной СПВ в аорте, приняты величины ее 75-го и 25-го перцентилей в каждой возрастной подгруппе: 7,7 м/с у мужчин 35-45 лет и 8,2 м/с у мужчин 46-55 лет, 6,8 м/с у мужчин 35-45 лет и 7,1 м/с у мужчин 46-55 лет соответственно. В соответствии с принятыми в данном исследовании пороговыми величинами среднесуточной СПВ в аорте в последующем были выделены группы пациентов с «высокой» и «низкой» артериальной жесткостью, что, в целом, соответствует принципам выделения в популяционных срезовых и проспективных исследованиях пациентов, относящихся к категориям РСС и «супернормального» сосудистого старения.

«Высокие» значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте как инструмент выделения пациентов высокого риска

На основании наличия «высокой» среднесуточной СПВ в аорте, равной или превышающей рассчитанную соответствующую пороговую величину для каждого возрастного диапазона, была выделена подгруппа пациентов с «высокой» артериальной жесткостью, которую сравнивали с группой пациентов в целом по частоте выявления клинико-anamнестических факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органических поражений (таблица 4).

Выделенная подгруппа пациентов ($n=78$) отличалась более высокой частотой нарушений углеводного обмена, гиперурикемии, варианта дислипидемии в виде холестерина ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, альбуминурии высоких градаций, гипертрофии ЛЖ, максимального КИМ СА $> 0,9$ мм, наличия АБ в СА. Критерии высокого ССР выявлены у 59,0% пациентов с «высокой» среднесуточной СПВ в аорте по сравнению с их частотой 20,4% во всей исследуемой группе ($p < 0,001$). Подгруппа не отличалась по частоте курения и наличия отягощенной

наследственности по ранним ССЗ, а также ожирения, верифицированного на основании превышения пороговой величины ИМТ ≥ 30 кг/м².

Не было выявлено значимых различий по возрасту пациентов (45,6 \pm 5,0 лет и 44,8 \pm 5,0 лет), среднесуточному систолическому и диастолическому АД (119,2 \pm 5,6/74,0 \pm 3,9 мм рт. ст. и 118,3 \pm 6,0/73,5 \pm 4,1 мм рт. ст.), ИМТ (31,2 \pm 3,3 кг/м² и 30,7 \pm 3,4 кг/м²) и ОТ (105,3 \pm 8,5 см и 103,8 \pm 7,6 см). Вместе с тем, данная подгруппа характеризовалась большей величиной соотношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК (3,1 \pm 0,5 и 2,6 \pm 0,6, $p < 0,001$), а также меньшей величиной суточного индекса систолического АД (11,0 \pm 6,3% и 12,7 \pm 5,5%, $p < 0,05$), что еще раз подтверждает роль абдоминальной ВЖТ и висцерального ожирения в развитии процессов сосудистого ремоделирования.

Таблица 4 – Факторы риска, метаболические нарушения и субклинические органические поражения у пациентов с «высокой» среднесуточной СПВ в аорте

Показатель	Среднесуточная СПВ в аорте ≥ 75 -го перцентиля (n=78)	Вся группа (n=274)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	66,7	54,4
Курение, %	46,2	39,4
Семейный анамнез ранних ССЗ, %	15,4	14,6
Предиабет, %	35,9**	16,7**
Холестерин ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, %	84,6*	69,7*
Гиперурикемия, %	33,3*	14,6*
Альбуминурия высоких градаций, %	26,9**	9,1**
Максимальный КИМ СА $> 0,9$ мм, %	56,4**	29,2**
Каротидный атеросклероз, %	55,1**	18,2**
Гипертрофия ЛЖ, %	19,2*	6,9*
Критерии высокого ССР, %	59,0**	20,4**
* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$		

Показано, что «высокая» среднесуточная СПВ в аорте в данном исследовании способна выделить 84,0% пациентов с альбуминурией, 55,0% пациентов – с максимальным КИМ СА $> 0,9$ мм, 86,0% пациентов – с наличием АБ в СА, 78,9% пациентов – с гипертрофией ЛЖ, 82,1% пациентов – с критерием высокого ССР.

По результатам сравнительного анализа эхокардиографических параметров ремоделирования сердца в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием «высоких» значений среднесуточной СПВ в аорте, мужчины с абдоминальным ожирением и «высокой» среднесуточной СПВ в аорте имели более высокие ИММ ЛЖ (43,0 \pm 7,7 г/м^{2,7} и 39,6 \pm 5,9 г/м^{2,7}, $p < 0,001$) и объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела (22,5 \pm 3,9 мл/м² и 20,9 \pm 3,4 мл/м², $p < 0,01$). Также у данных лиц чаще выявлялась гипертрофия (19,2% и 2,0%, $p < 0,001$) и признаки ДД ЛЖ (33,3% и 3,1%, $p < 0,001$). Данные факты позволяют предполагать как общность этиопатогенетических механизмов, обуславливающих происходящее при висцеральном ожирении кардиоваскулярное ремоделирование, так и самостоятельный патогенетический вклад процессов сосудистого ремоделирования в изменение структурно-функциональных свойств сердца.

«Низкие» значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте как отрицательный прогностический инструмент

На основании установленных в данном исследовании «низких» значений среднесуточной СПВ в аорте выделена подгруппа пациентов с «низкой» артериальной жесткостью, которую сравнивали с группой пациентов в целом по частоте выявления клиничко-anamнестических факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органных поражений. Пациенты с «низкой» артериальной жесткостью (n=69) отличались меньшей частотой наличия предиабета (4,3% и 16,7%, p<0,01), гиперурикемии (7,2% и 14,6%, p<0,05), альбуминурии (1,4% и 9,1%, p<0,05), максимального КИМ СА >0,9 мм (14,5% и 29,2%, p<0,05). Среди данных лиц не было выявлено случаев гипертрофии ЛЖ, каротидного атеросклероза, и соответственно, критериев высокого ССР.

При сопоставимых средних величинах возраста (44,4±5,0 лет и 44,8±5,0 лет), среднесуточного систолического и диастолического АД (117,4±5,8/72,9±3,6 мм рт. ст. и 118,3±6,0/73,5±4,1 мм рт. ст.), ИМТ (30,1±3,1 кг/м² и 30,7±3,4 кг/м²) и ОТ (102,2±6,4 см и 103,8±7,6 см), данная подгруппа пациентов характеризовалась достоверно меньшим соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК (2,3±0,6 и 2,6±0,6, p<0,001), а также более высоким суточным индексом систолического АД (14,0±4,4% и 12,7±5,5%, p<0,05).

Таким образом, неоднородность абдоминального ожирения, верифицированного на основании превышения пороговой величины ОТ, в отношении кардиоренометаболического риска определяет необходимость использования дополнительных инструментов риск-стратификации, одним из которых могут служить «высокие» и «низкие» значения среднесуточной СПВ в аорте, отражающие состояние артериальной жесткости у каждого конкретного пациента.

Показатели артериальной жесткости как предикторы выявления субклинического каротидного атеросклероза

Для оценки возможности использования показателей артериальной жесткости в совокупности с другими предикторами (антропометрическими параметрами, данными клинического и лабораторного обследования) при определении вероятности выявления АБ в СА был проведен логистический многофакторный регрессионный анализ.

Наиболее значимой определена комбинация среднесуточной СПВ в аорте, среднесуточного систолического АД в аорте, уровней мочевого кислоты и глюкозы крови натощак.

Регрессионное уравнение представлено следующим образом: $\gamma = 0,79 \cdot \text{ГН} + 5,794 \cdot \text{МК} + 1,994 \cdot \text{СПВ}_{\text{ао}} + 0,248 \cdot \text{СА}_{\text{Дао}} - 51,173$; где ГН – гликемия натощак в ммоль/л, МК – мочевого кислоты крови в ммоль/л, СПВ_{ао} – среднесуточная СПВ в аорте в м/с, СА_{Дао} – среднесуточное систолическое АД в аорте в мм рт. ст.

Уровень значимости при выполнении теста согласия (критерий Хосмера-Лемешоу) рассчитан как 0,82 (адекватная модель прогнозирования), общий процент верных решений составил 91,7% (высокая прогностическая способность).

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой рассчитана как 0,87 (95% доверительный интервал 0,79–0,95), что определяет высокое качество

математической модели. При точке отсечения значения среднесуточной СПВ в аорте 8,2 м/с данный метод оценки вероятности наличия субклинического каротидного атеросклероза характеризовался чувствительностью 85% и специфичностью 76%.

Среднесуточная скорость пульсовой волны в аорте как предиктор развития артериальной гипертензии при проспективном наблюдении

Длительность проспективного наблюдения за пациентами, включенными в исследование (за исключением 50 мужчин с верифицированным субклиническим каротидным атеросклерозом по причине назначения им гиполипидемической терапии), составила $42,1 \pm 6,2$ месяцев. Для последующего статистического анализа стали доступными результаты повторного СМ АД 198 (88,4%) человек из 224 пациентов. АГ была констатирована в 69 (34,8%) случаях, в том числе у 34 (29,8%) мужчин возрастной группы 35-45 лет и у 35 (41,6%) мужчин возрастной группы 46-55 лет. Результаты сравнительного анализа отдельных исходных характеристик в подгруппе мужчин с развившейся в последующем АГ со всей группой лиц, проходивших второй этап исследования и в отношении которых были доступны результаты повторного СМ АД, приведены в таблице 5. Пациенты, у которых развилась АГ, отличались более высокими величинами возраста, ИМТ, ОТ, среднесуточного систолического и диастолического АД, альбуминурии и среднесуточной СПВ в аорте.

Таблица 5 – Исходные характеристики пациентов, включенных в проспективный этап исследования, в зависимости от развития у них АГ

Исходный параметр	АГ+ (n=69)	Вся группа (n=198)
Возраст, лет	$46,1 \pm 4,5^{**}$	$44,1 \pm 4,8^{**}$
Индекс массы тела, кг/м ²	$32,1 \pm 3,2^{**}$	$30,7 \pm 3,3^{**}$
Окружность талии, см	$106,2 \pm 7,2^*$	$103,9 \pm 7,4^*$
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	$120,8 \pm 4,7^{**}$	$118,1 \pm 5,8^{**}$
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	$74,2 \pm 3,5^*$	$73,3 \pm 4,0^*$
Гликемия натощак, ммоль/л	$4,9 \pm 1,2$	$4,7 \pm 1,1$
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$5,5 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,1$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$3,6 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,8$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,5$
Триглицериды, ммоль/л	$1,9 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,5$
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	$352,6 \pm 62,1$	$342,2 \pm 72,4$
Альбуминурия, мг/л	$19,2 \pm 10,3^*$	$16,8 \pm 9,1^*$
Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	$7,9 \pm 0,5^{**}$	$7,2 \pm 0,8^{**}$
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$		

С целью анализа возможности применения среднесуточной СПВ в аорте в комплексе с другими параметрами клинического и лабораторного обследования и данными СМ АД для оценки вероятности развития АГ выполнен логистический многофакторный регрессионный анализ. Компонентами прогностической математической модели, общий процент верных классификаций для которой составил 82,5%, стали возраст, ИМТ, среднесуточное систолическое АД и среднесуточная СПВ в аорте. При этом последняя отличалась максимальной величиной стандартизированного регрессионного коэффициента (0,452, $p < 0,001$).

Регрессионное уравнение представлено следующим образом: $\gamma = 0,254 \cdot \text{возраст} + 0,172 \cdot \text{ИМТ} + 4,712 \cdot \text{СПВ}_{\text{ао}} + 0,138 \cdot \text{САД} - 58,614$; где ИМТ – индекс массы тела в $\text{кг}/\text{м}^2$, $\text{СПВ}_{\text{ао}}$ – среднесуточная СПВ в аорте в м/с, САД – среднесуточное систолическое АД в мм рт. ст.

Уровень значимости при выполнении теста согласия Хосмера-Лемешоу для уравнения равен 0,79, что говорит о его сопоставимости с реальными данными. Площадь под ROC-кривой рассчитана как 0,792, что свидетельствует о высоком качестве модели. При точке отсечения значения среднесуточной СПВ в аорте 7,7 м/с данный метод оценки вероятности развития АГ характеризовался чувствительностью 81% и специфичностью 72%.

ВЫВОДЫ

1. Среди мужчин с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE, без АГ, СД 2 типа и клинических признаков ССЗ, в 20,4% случаев выявляются критерии высокого ССР: каротидный атеросклероз (18,2%) и гипертрофия ЛЖ (6,9%).

2. Более высокие средние величины среднесуточных показателей артериальной жесткости характерны для мужчин с абдоминальным ожирением и нарушением углеводного обмена, гиперурикемией, уровнем альбуминурии 30-300 мг/л, гипертрофией и ДД ЛЖ, максимальным КИМ СА $>0,9$ мм и каротидным атеросклерозом.

3. У мужчин с абдоминальным ожирением среднесуточная СПВ в аорте отличается корреляцией средней силы ($r \geq 0,3$) с возрастом, соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК, натощаковой гликемией и альбуминурией, КИМ в дистальной трети общей СА и максимальным КИМ СА; среднесуточный индекс аугментации – с возрастом, соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК, индексированными величинами объема ЛП и массы миокарда ЛЖ.

4. Предикторами величины среднесуточной СПВ в аорте по данным линейного регрессионного анализа у мужчин с абдоминальным ожирением являются возраст, среднесуточное систолическое АД, соотношение ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК и уровень гликемии натощак.

5. Величинами среднесуточной СПВ в аорте, определяющими диапазон ее «высоких» значений, рассматриваемых в качестве дополнительного прогностического инструмента для оптимизации риск-стратификации у пациентов с абдоминальным ожирением, являются 7,7 м/с для мужчин в возрасте 35-45 лет и 8,2 м/с для мужчин в возрасте 46-55 лет.

6. Мужчины с абдоминальным ожирением и «высокими» значениями среднесуточной СПВ в аорте отличаются большей частотой выявления гипертрофии ЛЖ, каротидного атеросклероза, максимального КИМ СА $>0,9$ мм, альбуминурии высоких градаций, предиабета, гиперурикемии. «Высокая» среднесуточная СПВ в аорте характеризуется способностью определения 82,1% пациентов с критериями высокого риска. «Низкая» среднесуточная СПВ в аорте ($<6,8$ м/с для мужчин в возрасте 35-45 лет и $<7,1$ м/с для мужчин в возрасте 46-55

лет) позволяет с высокой вероятностью исключить наличие критериев высокого риска.

7. При оценке вероятности наличия каротидного атеросклероза у мужчин с абдоминальным ожирением наиболее значимой является комбинация среднесуточной СПВ в аорте, среднесуточного систолического АД в аорте, натощаковой гликемии и урикемии.

8. Совокупность предикторов, включающая возраст, ИМТ, среднесуточное систолическое АД и среднесуточную СПВ в аорте, в 82,5% случаев позволяет предсказать развитие АГ у мужчин с абдоминальным ожирением и низким или умеренным риском по шкале SCORE.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении СМ АД мужчинам с абдоминальным ожирением и низким или умеренным риском по шкале SCORE с целью дальнейшей риск-стратификации целесообразно одновременно оценивать среднесуточные показатели артериальной жесткости.

2. В случае выявления среднесуточной СПВ в аорте $\geq 7,7$ м/с для мужчин в возрасте 35-45 лет и $\geq 8,2$ м/с для мужчин в возрасте 46-55 лет рекомендуется дополнительно выполнять лабораторно-инструментальные исследования, в первую очередь, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий для диагностики каротидного атеросклероза.

3. У мужчин с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE среднесуточная СПВ в аорте $< 6,8$ м/с для лиц 35-45 лет и $< 7,1$ м/с для лиц 46-55 лет, может служить дополнительным отрицательным прогностическим инструментом стратификации в отношении высокого кардиоренометаболического риска.

4. Комбинация предикторов, включающая возраст, ИМТ, среднесуточное систолическое АД и среднесуточную СПВ в аорте, у мужчин с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE может применяться для оценки вероятности развития АГ и служить основанием для более тщательного динамического наблюдения за данными пациентами.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дружилова, О.Ю. «Высокие» значения скорости пульсовой волны в аорте как критерий высокой вероятности органических поражений при абдоминальном ожирении / О.Ю. Дружилова, М.А. Дружилов, В.В. Отмахов, Т.Ю. Кузнецова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России». – М., 2015. – С. 226-227.

2. Дружилова, О.Ю. Роль оценки жесткости артериальной стенки при прогнозировании атеросклероза сонной артерии у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Ю. Дружилова, М.А. Дружилов, В.В. Отмахов, Е.С. Андреева, Т.Ю. Кузнецова // Терапевтический архив. – М., 2016. – № 4. – С. 24-28.

3. Дружилова, О.Ю. Скорость пульсовой волны в аорте как инструмент стратификации ожирения в отношении высокого кардиометаболического риска /

О.Ю. Дружилова, М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Тезисы XIV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений». – М., 2018. – С. 77.

4. Дружилова, О.Ю. Прогностическое значение показателей артериальной жесткости при оценке кардиометаболического риска у пациентов с ожирением / О.Ю. Дружилова, М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – М., 2018. – № 5. – С. 15-20.

5. Дружилова, О.Ю. Артериальная жесткость как фактор кардиоваскулярного ремоделирования при ожирении / О.Ю. Дружилова, М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Новые технологии – в практику здравоохранения». – М., 2018. – С. 1044.

6. Дружилов, М.А. Скорость пульсовой волны в аорте как дополнительный прогностический инструмент при метаболическом синдроме / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, В.В. Отмахов, Т.Ю. Кузнецова // Тезисы XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово, 2015. – С. 76.

7. Дружилов, М.А. Скорость пульсовой волны в аорте как дополнительный прогностический инструмент при абдоминальном ожирении / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, В.В. Отмахов, Т.Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - М., 2015. – № 3. – С. 49-53.

8. Дружилов, М.А. Показатели артериальной жесткости как предикторы каротидного атеросклероза при абдоминальном ожирении / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, В.В. Отмахов, Т.Ю. Кузнецова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России». – М., 2015. – С. 227-228.

9. Дружилов, М.А. Значение оценки показателей артериальной жесткости при метаболическом синдроме / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, В.В. Отмахов, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – М., 2015. – № 12. – С. 45-49.

10. Дружилов, М.А. Альтернативные инструменты прогнозирования сердечно-сосудистого риска при ожирении: акцент на показатели артериальной жесткости / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, В.В. Отмахов, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – М., 2016. – № 12. – С. 109-114.

11. Дружилов, М.А. Ассоциация скорости пульсовой волны в аорте с параметрами структурно-функционального ремоделирования сердца при абдоминальном ожирении / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Т.Ю. Кузнецова // Тезисы XIII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». – Уфа, 2017. – С. 58-59.

12. Дружилов, М.А. Ультразвуковая оценка абдоминальной висцеральной жировой ткани как инструмент стратификации ожирения в отношении высокого кардиометаболического риска / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Т.Ю. Кузнецова // Системные гипертензии. – М., 2018. – № 15(4). – С. 70-75.

13. Дружилов, М.А. Скорость пульсовой волны в аорте как предиктор артериальной гипертензии у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Т.Ю. Кузнецова // Тезисы XV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2019: профилактика и лечение». – Москва, 2019. – С. 47.

14. Дружилов, М.А. Инструменты прогнозирования артериальной гипертензии у пациентов с ожирением / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Т.Ю. Кузнецова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям». – Екатеринбург, 2019. – С. 174.

15. Дружилов, М.А. Скорость пульсовой волны в аорте как инструмент прогнозирования артериальной гипертензии при ожирении / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Т.Ю. Кузнецова // Артериальная гипертензия. – М., 2019. – № 25(4). – С. 416-422.

16. Дружилов, М.А. Значение артериальной жесткости в формировании структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с ожирением / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Т.Ю. Кузнецова // Тезисы Юбилейного Национального Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2019». Кардиология. – М., 2020. – № 60(1). – С. 127.

17. Kuznetsova, T.Y. Arterial stiffness as a factor of structural and functional remodeling in patients with abdominal obesity / T.Y. Kuznetsova, O.Y. Druzhilova, M.A. Druzhilov // European Heart Journal. – 2018. – № 39, Supplement S 1. – P. 790.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБ – атеросклеротическая бляшка
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ВЖТ – висцеральная жировая ткань
 ДД – диастолическая дисфункция
 ИММ – индекс массы миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 КИМ – комплекс «интима-медиа»
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ОТ – окружность талии
 ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
 РСС – раннее сосудистое старение
 СА – сонные артерии
 СД – сахарный диабет
 СМ – суточное мониторирование
 СПВ – скорость пульсовой волны
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССР – сердечно-сосудистый риск