

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Титова Юлия Фотиевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТОНИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -  
Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.Н.Крюков

Самара 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и общий сердечно-сосудистый риск. Современное состояние проблемы.....	11
1.2. Инсулинорезистентность и поражение миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.....	16
1.3. Инсулинорезистентность и поражение сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией.....	24
1.4. Инсулинорезистентность и поражение почек у пациентов с артериальной гипертензией.....	29
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	35
2.2. Методы исследования, использованные в работе.....	39
2.3. Методы статистической обработки данных, использованные в работе.....	43
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
3.1. Оценка связи ИР и показателей липидного обмена, структуры и функции миокарда, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, функционального состояния почек у больных АГ с низким риском сердечно-сосудистых осложнений.....	44
3.2. Анализ связи ИР с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с АГ со средним	

риском развития сердечно-сосудистых осложнений.....	51
3.3. Изучение связи ИР с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.....	58
3.4. Взаимосвязь ИР с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с АГ с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.....	67
3.5. Математическая модель для прогнозирования риска увеличения толщины комплекса-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертонией. Математическая модель прогнозирования наличия ИР в группе больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска.....	74
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>80</b>
Выводы.....	88
Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.....	90
<b>УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>91</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>93</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

Несмотря на большие успехи, достигнутые современной медициной, проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе артериальной гипертонии (АГ), остается по-прежнему актуальной. Заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ в большинстве стран Европы и Северной Америки превалирует над другими заболеваниями и причинами смерти [41, 139].

Многочисленные работы, посвященные изучению этиологии, патогенеза АГ, стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ не позволяют дать ответы на все вопросы, встающие перед медицинской общественностью [46, 120, 126].

В связи с этим, постоянно ведется поиск новых биологических маркеров, рутинное определение которых способствовало улучшению стратификации риска развития ССЗ у больных АГ [19,129].

Инсулинорезистентность (ИР) – важнейший патогенетический фактор развития АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Существует немало эпидемиологических и клинических доказательств тому, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска ИБС у лиц без сахарного диабета: исследование Paris prospective Study, метаанализ В. Balkau, 1999 г. [70,142]. В последние годы большое внимание уделяется изучению феномена ИР при хронической болезни почек (ХБП) [68,156]. На сегодняшний день не существует единой точки зрения об этиологии и патогенезе АГ и ИР и о природе их причинно-следственных отношений. В привычном понимании ИР ассоциируется с абдоминальным ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом, однако у значительной части пациентов существует ИР, не сопровождаемая вышеперечисленными состояниями [75]. Можно предположить, что в этих случаях инсулинорезистентность в течение многих лет предшествует

манифестации сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний и является важнейшим фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

В современной эндокринологии широко используются различные расчетные методы определения ИР, однако, в кардиологической и терапевтической практике определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и диагностика ИР пока не стали стандартным методом для оценки сердечно-сосудистого риска.

До сих пор ни в одной из работ не изучалось распределение фактора инсулинорезистентности в различных категориях сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертонии. Вышеизложенное явилось основанием для создания данной работы.

**Цель работы:** исследовать связь инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией для оптимизации стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить связи инсулинорезистентности и показателей липидного обмена, структуры и функции миокарда, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, функционального состояния почек у больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений.
2. Провести анализ связи инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией со средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений.
3. Изучить связи инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией и высоким сердечно-сосудистым риском.

4. Исследовать взаимосвязь инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.
5. На основании многофакторного математического анализа построить математическую модель для прогнозирования поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с учетом фактора инсулинорезистентности.

### **Научная новизна**

В ходе исследования были получены новые данные о распространенности инсулинорезистентности у пациентов с АГ в группах риска сердечно-сосудистых осложнений. Установлены связи между лабораторно диагностированной ИР и гиперфилтрацией в почечных клубочках у пациентов низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, между фактором инсулинорезистентности и превышением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТКИМ ОСА) от значений поло-возрастной нормы.

Разработанная математическая модель позволяет предсказать изменения ТКИМ ОСА у пациентов с артериальной гипертонией, основываясь на данных скорости клубочковой фильтрации (СКФ (MDRD)), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, пола, возраста пациента, факта курения и стажа АГ.

На основе математической модели впервые была создана и зарегистрирована программа для ЭВМ, прогнозирующая отклонения толщины комплекса интима-медиа от поло-возрастной нормы (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616410 от 09.06.2015).

Рекомендован критерий для расчёта индекса НОМА-IR у пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана необходимость определения индекса ИР в плане обследования пациентов с АГ с целью своевременной индивидуализации терапии и улучшения прогноза, учитывая высокую распространенность ИР, минимальные клинические проявления ИР в группах низкого и среднего рисков и наличия значимой связи ИР с ФР и ПОМ. У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска найдена отрезная точка по возрасту, ниже значения которой высока вероятность диагностировать ИР. Полученные данные целесообразно использовать в практической работе врачей многих специальностей, в первую очередь, врачей общей практики и кардиологов.

Была создана и зарегистрирована программа для ЭВМ для прогнозирования увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных гипертонической болезнью в зависимости от возраста пациента, длительности артериальной гипертонии, пола, факта курения, скорости клубочковой фильтрации (MDRD), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616410 от 09.06.2015).

Определение ИРИ с последующим расчётом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и программа для прогнозирования увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных гипертонической болезнью были внедрены в практическую работу кардиологического, терапевтического отделений и Центра Артериальной гипертонии НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара ОАО РЖД».

Часть теоретического материала и практических рекомендаций диссертации используются в лекционном курсе транспортной медицины на кафедре внутренних болезней ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава РФ.

## **Методология и методы исследования**

Планирование научной работы проводилось на основании общих гносеологических принципов, которые подразумевают проведение двух ключевых этапов исследования – теоретического и эмпирического.

Теоретический этап исследования состоял в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих гипотезу возможной связи инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов-мишеней у пациентов разных категорий сердечно-сосудистого риска.

Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы. В ходе эмпирического этапа происходило медицинское обследование пациентов, включающее специальный метод исследования (определение уровня иммунореактивного инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности и функциональной способности бета-клеток поджелудочной железы), пациенты распределялись на группы.

Выводы сделаны на основании данных, обработанных параметрическими и непараметрическими методами одномерной статистики, с применением корреляционного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с артериальной гипертонией лабораторно определяемая инсулинорезистентность регистрируется во всех категориях риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже в группах низкого и среднего риска
2. У пациентов групп низкого риска и среднего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих инсулинорезистентность, определяется раннее доклиническое поражение почек, реализуемое в феномене гиперфльтрации.



3. У большинства пациентов группы среднего сердечно-сосудистого риска, имеющих инсулинорезистентность, диагностируется отличие толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии от поло-возрастной нормы. Разработанная логистическая регрессионная модель позволяет предсказать увеличение ТКИМ ОСА у пациентов с артериальной гипертонией, учитывая возраст пациента, длительность артериальной гипертонии, пол, факт курения, скорость клубочковой фильтрации (MDRD), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR.
4. У пациентов с артериальной гипертонией, классифицированных в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в случае наличия инсулинорезистентности чаще диагностируется гипертрофия левого желудочка и гипертриглицеридемия.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов в данной работе обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением методов описательной статистики, параметрических и непараметрических статистических методов, корреляционного анализа, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Материалы диссертации представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва 2006, 2012, Санкт-Петербург 2013, Казань 2014), Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара 2013), на XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: от теории к практике» (Кемерово 2015), III Международном

конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург 2015).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры внутренних болезней, кафедры семейной медицины Института профессионального образования, кафедры терапии Института профессионального образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 29 июня 2015 года (протокол № 22).

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 – Внутренние болезни. Исследование выполнено в рамках НИР кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России – научного направления «Современные аспекты выявления, диагностики, лечения и профилактики первичной, вторичной артериальной гипертензии и ассоциированных состояний» (номер государственной регистрации темы 012.012.63.184).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 24 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 169 источников, из них 61 – отечественный и 108 – иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и общий сердечно-сосудистый риск. Современное состояние проблемы

Под термином «артериальная гипертензия» подразумевают синдром повышения артериального давления при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях. Артериальная гипертензия представляет собой состояние, при котором систолическое артериальное давление более или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление более или равно 90 мм рт. ст. у лиц, ранее не получавших антигипертензивную терапию [16]. «Артериальная гипертензия определяется таким уровнем артериального давления, при котором лечебные воздействия оказывают гораздо больше пользы, чем вреда» - так более 30 лет назад определили понятие АГ американские исследователи J. G. Evans и G. Rose [93].

В экономически развитых странах Северной Америки и Европы распространенность артериальной гипертензии составляет от 20 до 50% [167]. Данные новейшего российского исследования ЭССЕ свидетельствуют о высокой распространенности АГ в Российской Федерации на примере изучения ситуации в 9 регионах. В целом по России АГ диагностируется у 44% населения, при этом впервые распространенность АГ у мужчин превысила таковую у женщин (48,2% и 40,8% соответственно) [3].

АГ является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития ССЗ [64].

Следует отметить, что цифры повышенного АД в значительной степени являются условными, так как между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая зависимость, начиная с величины АД 115/75 мм рт.ст. [16]. Во многих исследованиях была продемонстрирован равный вклад систолического и диастолического АД в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и

сердечно-сосудистую смертность [89]. В течение долгих лет в руководствах по диагностике и лечению артериальной гипертензии уровень АД позиционировался как единственный критерий, задающий необходимость лечения и определяющий прогноз. Однако, по мере накопления знаний об эпидемиологии, патогенезе, лечении артериальной гипертензии были получены знания о новых биологических маркерах, влияющих на прогноз и исходы заболевания [19].

Основываясь на данных Фремингемского исследования [113] и проекта SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation [92], удалось рассчитать 10-летний риск фатальных ССО с учетом факторов риска (ФР). В 2003 году ESC/ESH в своем совместном руководстве ввели в классификацию артериальной гипертензии понятие общего сердечно-сосудистого риска и отметили его значимость в процессе диагностики и лечения АГ [100]. Общий сердечно-сосудистый риск определяют с учетом клинико-лабораторных маркеров, включающих факторы риска (ФР), поражение «органов-мишеней» (ПОМ) и ассоциированные клинические состояния. Алгоритм стратификации общего сердечно-сосудистого риска представлен в Российских национальных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии [16] и Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 г. [89]. Опасность развития ССЗ в течение 10 лет выражается в процентах и соответствует следующим критериям:

- низкий риск - <15% (риск фатального исхода <4%);
- умеренный риск – 15-20% (риск фатального исхода 4-5%);
- высокий риск – 20-30% (риск фатального исхода 5-8%);
- очень высокий риск - >30% (риск фатального исхода >8%).

В результате оценки сердечно-сосудистого риска определяется индивидуальная тактика ведения пациента. Важнейшими ее составляющими являются решение о целесообразности медикаментозной терапии и выборе гипотензивных препаратов.

Однако механизмы регуляции артериальной гипертензии и их взаимоотношения остаются предметом исследований: постоянно ведется поиск биологических маркеров, определение наличия и/или содержания которых позволило бы с большей долей вероятности прогнозировать риск развития у пациента осложнений АГ [5, 30, 126]. Одним из таких маркеров является факт наличия инсулинорезистентности [27].

Инсулинорезистентность – нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы в тканях (скелетных мышцах, миокарде, печени, жировой ткани) [155]. Для поддержания нормального уровня глюкозы развивается компенсаторная гиперинсулинемия.

Распространенность инсулинорезистентности изучена в крупном популяционном исследовании, проведенном в Италии [75]. При анализе инсулинорезистентности методом НОМА было обнаружено, что она встречается у 10% лиц без метаболических нарушений, у 58% лиц с артериальной гипертензией, у 84% лиц с гипертриглицеридемией, у 66% лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и у 84% лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Выделяют 3 группы механизмов, ответственных за развитие инсулинорезистентности: дорецепторный (мутация кодирующего гена), рецепторный (уменьшение числа рецепторов на поверхности клетки, снижение сродства к инсулину, дефект самой молекулы инсулина, выработка антител к инсулину и/или рецептору) [79]. И, наконец, пострецепторный механизм – изменение структуры и количества глюкозотранспортных внутриклеточных белков (GLUT) [138].

Роль инсулина в организме не ограничена только утилизацией глюкозы и синтеза гликогена. Рецепторы к инсулину находятся в следующих тканях и органах:

- скелетные мышцы и миокард, где происходит утилизация глюкозы;
- жировая ткань, где усиливается липолиз;

- гладкомышечные клетки сосудов, где под действием инсулина усиливается пролиферация;
- эндотелий сосудов, где инсулин оказывает влияние на синтез оксида азота, простагландинов, фактора некроза опухоли, брадикинина и др.;
- почки, где инсулин усиливает реабсорбцию воды и ионов натрия;
- клетки симпатической нервной системы, где происходит её стимуляция [2, 35, 76].

Взаимосвязь инсулинорезистентности и артериальной гипертензии носит тесный и, как правило, двусторонний характер, наиболее крупное исследование, подтвердившее эту связь – ARIC (The Atherosclerotic Risk in Communities) [157].

По мнению E. Ferrannini вероятны три гипотезы, объясняющие взаимосвязь АГ и ИР [94]. Первая гипотеза полагает, что ИР является причиной развития АГ, вторая – что АГ вызывает появление и прогрессирование ИР, либо оба этих процесса развиваются параллельно и являются следствием общей причины. Независимо друг от друга взаимосвязь АГ и ИР подтвердили и другие исследователи [96, 118].

На сегодняшний день не существует единой точки зрения об этиологии и патогенезе АГ и ИР и о природе их причинно-следственных отношений [89]. Однако достаточно хорошо изучены механизмы, объясняющие повышение АД при наличии гиперинсулинемии:

- активация симпатической нервной системы (повышение тонуса сосудов) [32, 34, 48, 122];
- повышение реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах (развитие гиперволемии);
- внутриклеточное накопление натрия и кальция, снижение уровня калия (увеличение чувствительность стенок сосудов к прессорным воздействиям) [15, 54];

- митогенная активность инсулина, активация пролиферации гладкомышечных клеток стенок артерий, что ведет к утолщению сосудистой стенки (повышение общего периферического сопротивления [54];
- эндотелиальная дисфункция (дефицит оксида азота, недостаточная вазодилатация).

В последнее время рассматривается еще 2 механизма, влияющие на формирование АГ при ИР: действие лептина, вырабатываемого в адипоцитах, который увеличивает активность симпатической нервной системы [9, 44] и влияние гипергликемии/гиперинсулинемии на экспрессию гена ангиотензиногена, что приводит к усилению почечной гиперсимпатикотонии [169].

Для диагностики ИР используются различные методики. «Золотым стандартом» является инвазивный эугликемический или гипергликемический клэмп-тест, который трудновыполним в рутинной клинической практике и используется при исследованиях в научных лабораториях. Наиболее распространенным расчетным методом является НОМА-модель (Homeostatic Model Assessment):  $\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{ИРИ (мкЕД/мл)}}{22,5}$ .

Величины рассчитанного с помощью НОМА-модели индекса инсулинорезистентности хорошо коррелируют с данными, полученными с использованием эугликемического клэмп-метода; коэффициент корреляции колеблется в разных исследованиях от 0,73 до 0,88 ( $p < 0,0001$ ) [162]. Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, обычно определяют как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. По мнению как отечественных, так и зарубежных авторов о наличии ИР свидетельствует индекс НОМА  $\geq 2,7$  [26, 53, 57, 82, 109, 110].

Критерию повышенного уровня инсулина (гиперинсулинемию) соответствует уровень ИРИ равный отрезной точки верхнего квартиля распределения в данной популяции. По данным многих исследований эта цифра составляет 12-15 мкМЕ/мл [53, 64, 82, 109, 149].

В привычном понимании инсулинорезистентность связывается с абдоминальным ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом [40], однако у значительной части пациентов существует инсулинорезистентность, не сопровождаемая вышеперечисленными состояниями [26, 57]. Можно предположить, что в этих случаях инсулинорезистентность в течение многих лет предшествует манифестации СД 2 типа и ССЗ. При выявлении у пациента высокой концентрации инсулина плазмы можно прогнозировать развитие АГ у такого пациента в ближайшее время. Эта связь обнаружена при повышенной и нормальной массе тела [38]. Также, у пациентов с нормогликемией натощак, но имеющих лабораторно определяемую инсулинорезистентность (НОМА-модель), повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [26]. Тем не менее, при стратификации общего сердечно-сосудистого риска фактор наличия инсулинорезистентности учитывается косвенно и не в полной мере (только по наличию абдоминального ожирения, нарушениям углеводного обмена), несмотря на то, что существуют доступные для клиницистов методы определения инсулинорезистентности.

## **1.2. Инсулинорезистентность и поражение миокарда у пациентов с артериальной гипертонией**

При артериальной гипертонии возникают следующие патогенетические изменения миокарда: гипертрофия левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка, развитие хронической сердечной недостаточности.

Во Фремингемском исследовании впервые было продемонстрировано, что наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), независимо от уровня АД, является фактором риска внезапной смерти, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма, ИБС, инфаркта миокарда, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение массы миокарда на  $50 \text{ г/м}^2$



повышает относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 4 лет в 1,73 раза у мужчин и в 2,12 раза у женщин. Относительный риск смерти при увеличении массы миокарда на 100 г возрастает в 2,1 раза [150]. При артериальной гипертонии и наличии ГЛЖ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 25 раз и составляет 15% по сравнению с пациентами с артериальной гипертонией без ГЛЖ (0,6%).

Величина АД – один из главных определяющих факторов ГЛЖ. Взаимосвязь между уровнем АД и ГЛЖ реализуется через реакцию миокарда на повышенную постнагрузку. При этом влияние ночного АД сильнее, чем дневного, пациенты с нарушенным суточным ритмом АД (нон-дипперы) чаще имеют ГЛЖ [161]. Также установлена связь между ожирением и массой миокарда ЛЖ, в большей степени выраженное у женщин, при этом чаще регистрируется эксцентрический тип ГЛЖ [43]. Важную роль играют генетические факторы, повышенное потребление поваренной соли и алкоголя [27,55].

В основе структурного ремоделирования миокарда при АГ лежит гипертрофия кардиомиоцитов, пролиферация фибробластов, эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, повышенное накопление коллагена в интерстиции, периваскулярный фиброз, уменьшение количества кардиомиоцитов вследствие апоптоза.

Патогенетические механизмы развития ГЛЖ при наличии ИР окончательно не изучены. Основную роль играют систолическое напряжение стенок ЛЖ, увеличение объема циркулирующей крови и изменение её реологических свойств, возросшее общее периферическое сопротивление. В результате увеличивается и преднагрузка и постнагрузка на сердце [47, 84, 104].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия ведут к нарушению механизмов трансмембранного транспорта ионов, и, как результат, повышению чувствительности гладкомышечных клеток артерий к прессорному действию катехоламинов и ангиотензина II. Инсулин стимулирует Na/K-АТФ-азный насос, что ведет к повышению концентрации внутриклеточного натрия, снижению

содержания калия. Активируются гены, стимулирующие процессы пролиферации, гипертрофии и гиперплазии клеток. Вторым механизмом является активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензивной системы, в результате действия норадреналина, ангиотензина II, эндотелина-1 увеличивается сердечный выброс [116]. В третьих, инсулин и факторы роста (инсулиноподобный фактор роста-1 и другие) непосредственно стимулирует пролиферацию клеток миокарда [1, 141]. В гипертрофированном миокарде нарушается пропорция между поступлением и потреблением энергии. Снижается коронарный резерв и гипертрофированный миокард чаще подвергается эпизодам ишемии. Происходит прогрессирующая потеря кардиомиоцитов в результате их гибели [123].

Различают 2 типа гипертрофии левого желудочка: концентрическую и эксцентрическую. Согласно Рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) 2012 г. для определения геометрии сердца рассчитываются индексированная масса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина задней стенки левого желудочка (ОТЗС), он же индекс относительной толщины (ИОТ) [83, 148].

$$\text{ИММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС}_d + \text{ТМЖП}_d)^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6.$$

$$\text{ОТЗС (индекс относительной толщины)} = (2 \times \text{ТЗС}_d) / \text{КДР}$$

Критерием диагностики гипертрофии левого желудочка является значение индекса массы более  $95 \text{ г/м}^2$  у женщин и более  $115 \text{ г/м}^2$  у мужчин. Концентрическая гипертрофия левого желудочка диагностируется при индексе относительной толщины более 0,42 и увеличенной индексированной массе миокарда левого желудочка; эксцентрическая гипертрофия – при ИОТ менее или равной 0,42 и увеличенной ИММЛЖ; концентрическое ремоделирование – при нормальной массе миокарда левого желудочка и ИОТ более 0,42 (рисунок 1).

Индекс относительной толщины	>0,42	<b>Концентрическое ремоделирование</b>	<b>Концентрическая гипертрофия</b>
	≤0,42	<b>Нормальная геометрия</b>	<b>Эксцентрическая гипертрофия</b>
		≤95 (ж) ≤115 (м)	>95 (ж) >115 (м)
Индекс массы миокарда левого желудочка г/кв. м			

Рисунок 1. Виды ремоделирования миокарда

Концентрическое ремоделирование – нарушение геометрии левого желудочка без увеличения его массы.

Концентрический тип гипертрофии левого желудочка у больных с неосложненной артериальной гипертонией встречается относительно редко и ассоциируется с высоким систолическим АД и высоким периферическим сопротивлением. При эксцентрической гипертрофии имеет место нормальное периферическое сопротивление и избыточный объем циркулирующей крови. Концентрическое ремоделирование характеризуется высоким периферическим сосудистым сопротивлением, низким сердечным выбросом и повышенной жесткостью артерий [11].

Гипертрофия ЛЖ при АГ является компенсаторным механизмом на повышение гемодинамической нагрузки, однако величина и вариабельность ИММЛЖ в популяции не может быть объяснена только влиянием гемодинамической нагрузки. Так, данные клинических исследований

свидетельствуют об отсутствии параллелизма между снижением АД и регрессом ГЛЖ. Следовательно, существуют другие факторы, влияющие на этот процесс.

При сахарном диабете 2 типа, по мнению большинства авторов, чаще регистрируется концентрическая ГЛЖ [36, 81]. Однако, данные о распределении типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с нормальным углеводным обменом, но при наличии метаболического синдрома (косвенно свидетельствовавшего об ИР), не сопровождающегося сахарным диабетом, противоречивы. Часть авторов утверждает, что у этих пациентов чаще развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, есть данные о превалировании концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии [43, 49, 50, 74, 86, 102, 107, 119, 124, 125].

Нарушение диастолической функции ЛЖ – неспособность ЛЖ заполняться кровью в количестве, достаточном для поддержания адекватного сердечного выброса, при нормальном давлении в легочных венах (менее 12 мм рт.ст.) и в левом предсердии (10 мм рт.ст.) [39].

Нарушение диастолической функции ЛЖ достаточно часто протекает изолированно, в отсутствие гипертрофии ЛЖ, что встречается при АГ. Скорость расслабления миокарда зависит от энергообеспеченности миокарда, от синхронности систолического сокращения миоцитов (при асинхронности работы кардиомиоцитов в систолу возникает и диастолическая асинхрония), от систолической нагрузки. В норме имеет место феномен «эластического отката», т. е. присасывающий эффект желудочков в ранней диастоле, при нарушении которого замедляется заполнение желудочков кровью. Пассивные эластические свойства камер сердца также играют важную роль в формировании диастолической дисфункции миокарда. При увеличении жесткости миокарда для наполнения желудочков требуется большее время и давление.

Диастолическая дисфункция в большей степени, чем систолическая, оказывает влияние на тяжесть клинического состояния, качество жизни и переносимость физических нагрузок [24, 29].

Для оценки диастолической дисфункции применяют эхокардиографию в М-режиме и доплер-эхокардиографию.

При доплеровском исследовании оценивают трансмитральный поток крови по соотношению пиков E (максимальная скорость кровотока в ЛЖ после открытия митрального клапана) и A (максимальная скорость кровотока в ЛЖ после сокращения предсердий), также большое значение придается соотношению максимальных скоростей ( $E/E'$ ) раннего диастолического трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана.  $E/E' > 15$  свидетельствует о повышении конечного диастолического давления в ЛЖ более 12 мм рт. ст.,  $E/E' < 8$  говорит о нормальном давлении. Промежуточные значения между 8 и 15 требуют уточнения [13, 24].

Различают следующие типы диастолической дисфункции:

- нарушение релаксации;
- псевдонормализация;
- рестрикция.

Нарушение релаксации – начальное проявление диастолической дисфункции миокарда. Симптомы сердечной недостаточности отсутствуют. Наиболее часто встречающийся тип у больных АГ.

Псевдонормализация – умеренная диастолическая дисфункция, происходит замедление тока крови в полости ЛЖ во время ранней диастолы, часто встречается у больных с тяжелой сердечной недостаточностью.

Рестрикция – наиболее тяжелая степень. Повышается давление в ЛП, уменьшается продолжительность фазы изоволюмического расслабления. Во время систолы предсердий в ЛЖ поступает очень небольшое количество крови [27].

Эхокардиографические критерии вариантов нарушения диастолической функции ЛЖ представлены в таблице 1 [24].

Таблица 1. Стадии диастолической дисфункции (по данным ЭхоКГ)

Параметр	Нарушение релаксации	Псевдонормализация	Рестрикция
E/A	<1	1-2	>2
DT,мс	>220	150-200	<150
ВИВР,мс	>100	70-100	<70
S/D	>1	<1	<1
AR <sub>d</sub> , см/с	<35	>35	>25
VP,см	<55	<45	<45
E <sub>m</sub> (E`), см/с	<8	<8	<8

Примечания: ВИВР – время изоволюметрического расслабления ЛЖ, E<sub>m</sub>(E`) – наибольшая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, AR<sub>d</sub> – максимальная скорость диастолического ретроградного кровотока в легочных венах, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий, S/D – соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах, VP – скорость распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ.

В последние годы в англоязычной литературе появился термин «insulin-resistant cardiomyopathy» («инсулинорезистентная кардиомиопатия») [166]. Эпидемиологические данные демонстрируют, что ИР скорее предшествует развитию сердечной недостаточности, чем является ее результатом. Исследование, проведенное на 1187 жителях Швеции, у которых изначально не было сердечной недостаточности, обнаружило, что ИР предвещает последующее развитие сердечной недостаточности, независимо от других установленных факторов риска, включая собственно сахарный диабет [108]. При этом дисфункция миокарда предшествует развитию системной гипергликемии, это указывает на то, что изменение клеточного метаболизма при ИР несет большую ответственность в развитии дисфункции миокарда, чем гипергликемия.

Здоровое, не подвергающееся нагрузке сердце взрослого человека преимущественно использует свободные жирные кислоты (около 70% продукции АТФ), благодаря их высокой энергетической ценности [66]. Однако, в состоянии

ишемии, перегрузке давлением, при повреждении миокарда, сердце начинает использовать более эффективный субстрат – глюкозу. В качестве нормального адаптивного ответа пораженного сердца возникает серия ферментативных реакций и подавляются или стимулируются факторы транскрипции, в результате возрастает метаболизм глюкозы и снижается метаболизм свободных жирных кислот для достижения максимальной эффективности (метаболизма) [65]. Эти адаптивные реакции сердца нарушаются при установлении ИР. Несмотря на то, что при сердечной недостаточности метаболизм свободных жирных кислот угнетается, при возникновении ИР, наоборот, происходит увеличение метаболизма свободных жирных кислот. Это, в свою очередь, приводит к увеличению потребления кислорода, уменьшает метаболическую эффективность миокарда и создает условия для развития липотоксичности [106]. Даже в группе пациентов без сердечной недостаточности, но с ожирением и ИР происходит увеличение использования свободных жирных кислот миокардом и уменьшение его метаболической эффективности [85].

Почти наверняка ИР как таковой недостаточно для развития кардиомиопатии. Неопровержимый факт, что огромное количество пациентов с ИР не имеют поражения миокарда. Но ИР создает предрасположенность, когда действие других дополнительных факторов (например, перегрузка давлением/объемом, препараты/токсические вещества, тахикардия) бывает достаточным, чтобы нарушить баланс и привести к развитию кардиомиопатии. В этих условиях компенсаторные механизмы организма (повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, катехоламины, вазопрессоры) не способствуют адаптации и приводят к дальнейшему прогрессированию кардиомиопатии. Не удивительно, что пациенты с инсулинрезистентной кардиомиопатией хорошо отвечают на терапию бета-адреноблокаторами, часто восстанавливая до нормальной или близкой к нормальной фракцию выброса левого желудочка [131, 158]. Бета-адреноблокаторы уменьшают потребность в балансе потребность/обеспечение, тем самым достигается выраженный

терапевтический эффект у пациентов со значимым дефектом этого баланса, возникшего из-за использования субстратов с низкой энергетической эффективностью.

Описание и оценка роли инсулинорезистентности как важной причины развития неишемической кардиомиопатии должно предоставить возможность для развития новых терапевтических подходов к проблеме сердечной недостаточности. Учитывая противоречивые данные о распространенности типов ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции миокарда у пациентов с ИР, в нашем исследовании одним из направлений стало исследование структуры распределения изменений миокарда в группах сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия инсулинорезистентности.

### **1.3. Инсулинорезистентность и поражение сонных артерий у пациентов с артериальной гипертонией**

При АГ развиваются функционально-структурные нарушения во всех отделах сосудистого русла – от капилляров до аорты. Эластичность и растяжимость сосудистой стенки обеспечивают коллаген и эластин. Гладкомышечные клетки не являются эластичным компонентом, но участвуют в растяжении сосудов. Ремоделирование сосудистой стенки – компенсаторно-приспособительная реакция в условиях длительно повышенного АД [27]. По данным эпидемиологических исследований [90, 128] поражение крупных артерий является независимым и важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Стенки крупных артерий эластического типа подвергаются следующим изменениям:

- увеличивается просвет сосуда;
- повышается жесткость (снижается количество эластина и повышается содержание коллагена);



- развивается эндотелиальная дисфункция;
- утолщается интима (за счет увеличения количества гладкомышечных клеток, накопления липидов);
- развивается атеросклероз;
- нарушается работа ферментов (снижение активности оксида азота, фактора роста эндотелия сосудов, увеличивается содержание молекул клеточной адгезии NADPH -оксидазы и др.) [132].

Эти изменения происходят с возрастом у всех людей, однако, при наличии классических факторов риска ССЗ, отягощенной наследственности раннего развития ССЗ у пациентов наблюдается ускоренное «старение» сосудистого русла [17]. При стойком повышении артериального давления при АГ запускается каскад функциональных нарушений, который в последующем реализуется в структурных изменениях сосудистой стенки. Следующие механизмы, обуславливают процесс ремоделирование сосудов:

- изменение гемодинамических условий;
- нейрогуморальные факторы.

Среди нейрогуморальных факторов важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система и эндотелиальная дисфункция, которые приводят к смещению баланса регуляции сосудистой стенки в сторону вазоконстрикции [105].

Под действием этих факторов меняются процессы клеточного роста, апоптоза, миграции клеток, воспаления, развивается фиброз, нарушаются процессы образования и деградации внеклеточного матрикса [135].

Для сосудов эластического типа (аорта, сонные артерии) характерно увеличение внутреннего и наружного диаметров артерии при незначительном изменении толщины стенок, уменьшение отношения толщина стенок/просвет сосуда.

Согласно результатам крупного популяционного исследования IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) в ходе которого изучалась связь между

ИР, определяемой самым точным методом (внутривенным гиперинсулинемическим эугликемическим клэмпом) и кардиоваскулярными факторами риска у больных с СД 2 типа и без СД 2 типа, была выявлена прямая зависимость между степенью ИР и толщиной стенки сонной артерии в обеих группах пациентов. На каждую единицу прироста ИР толщина стенки сонной артерии увеличивалась на 30 мкм [111].

ИР способствует становлению и стабилизации повышенного АД, при этом оказывая непосредственное действие на сосудистую стенку. Стимуляция инсулином локальной РАС сосудов вызывает повышение NADPH-оксидазной активности, снижение уровня NO и усиление продукции активных форм кислорода [147]. Ангиотензин II, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные цитокины и молекулы адгезии активируют матриксные металлопротеиназы, которые вызывают нарушение структуры молекул эластина и повышение жесткости коллагена [114]. Металлопротеиназы способствуют деградации базальной мембраны, усиливают пролиферацию интимы [163]. В условиях ИР, за счёт компенсаторной гиперинсулинемии, усиливается митогенное действие инсулина, способствующее пролиферации гладкомышечных клеток. ИР и гиперинсулинемия могут приводить к повышению жесткости артерий еще до развития нарушения толерантности к глюкозе и СД, что было показано в группе пожилых пациентов с АГ [153]. ИР способствует развитию дислипидемии. В результате увеличения поступления в печень свободных жирных кислот активируется синтез липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ТГ и поступление их в кровоток [151]. Элиминация ЛПНП из плазмы происходит под контролем липопротеинлипазы, активность которой зависит от инсулина. При ИР липопротеинлипазы (печеночной и жировой ткани) толерантны к действию инсулина. В плазме повышается уровень ЛПНП и ТГ [145]. ЛПНП представлены в основном субфракцией высокоатерогенных мелких плотных частиц. Их способность соединяться с рецепторами ЛПНП снижена, поэтому они длительно циркулируют в кровотоке, окисляются, активно

захватываются макрофагами. Макрофаги, секретируя ростовые факторы и цитокины, вызывают утолщение стенки сосудов и способствуют развитию атеросклеротических бляшек и их дестабилизации [20]. Показано, что гиперинсулинемия приводит к повышению уровня фибриногена и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, что снижает фибринолиз. Таким образом, создаются условия для прогрессирования атеротромбоза [146]. Таким образом, в условиях ИР «возраст» сосудистой системы пациента часто не соответствует его календарному возрасту, определяя более высокий риск развития патологии ССЗ.

Для оценки функционального состояния и структуры артерий используют следующие критерии: толщина комплекса интима-медиа, наличие или отсутствие эндотелиальной дисфункции (расчет поток-опосредованного расширения плечевой артерии), лодыжечно-плечевой индекс систолического артериального давления, растяжимость, жесткость, эластичность сосудистой стенки, скорость распространения пульсовой волны.

Ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с измерением ТИМ является скрининговым методом для диагностики субклинического атеросклероза и определения факторов риска ССЗ.

Измерение ТИМ проводится на протяжении дистального сантиметра общей сонной артерии. Находится среднее арифметическое значение в трех сердечных циклах и выбирается максимальное из них [31]. В заключении должно указываться 2 значения ТКИМ – справа и слева, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии в научных исследованиях допустимо использование одного значения ТКИМ – среднего для правой и левой общей сонной артерии [4].

Важной проблемой является разработка нормативов ТКИМ. Американское общество специалистов по эхокардиографии рекомендуют индивидуальный подход к определению нормы с учетом пола и возраста [67]. С возрастом ТКИМ общей сонной артерии увеличивается. У здоровых людей до 30 лет она составляет

0,52±0,04 мм, от 30 до 40 лет – 0,56±0,02 мм, от 40 до 50 лет – 0,60±0,04 мм, старше 50 лет – 0,67±0,03 мм. Значения ТКИМ большие или равные 75 перцентили для своей возрастной группы определяют как достоверно высокие. Значения между 75 и 25 перцентилиями – средние (не меняют оценку риска ССЗ). В настоящее время данные по российской популяции не опубликованы. Согласно Национальному руководству по кардиологии можно использовать пороговую величину ТКИМ у мужчин и женщин до 40 лет – 0,7 мм, для мужчин от 40 до 50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм; для женщин 40-60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм [24].

Атеросклеротическая бляшка - очаговое образование, выступающее в просвет сосуда более, чем на 0,5 мм или 50% ТКИМ. Также диагностируется при ТКИМ более 15 мм от адвентициальной поверхности меди до просветной поверхности интимы. При отсутствии атеросклеротической бляшки увеличение ТИМ нельзя считать синонимом субклинического атеросклероза. Утолщение комплекса интима-медиа является предиктором и других заболеваний сердца и сосудов, следовательно увеличение ТИМ является «субклиническим сосудистым заболеванием» [62, 133].

Согласно данным мета-анализа M.W. Lorenz и соавторов (8 исследований, 37197 пациентов) повышение ТКИМ на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития инфаркта миокарда с 10% до 15%, риск развития инсульта - с 13% до 18% [143].

Таким образом, состояние сосудистой стенки магистральных артерий является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, с одной стороны являясь отражением других факторов риска, с другой стороны, напрямую влияя на развитие сердечно-сосудистой патологии.

#### **1.4. Инсулинорезистентность и поражение почек у пациентов с артериальной гипертонией**

АГ может являться как причиной, так и следствием поражения почек. АГ – важный фактор развития хронической почечной недостаточности. Нарушение функции почек у пациентов с ранее нормальным АД приводит к возникновению АГ. Этот порочный круг ускоряет наступление терминальной почечной недостаточности.

В крупном рандомизированном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) доказана связь между стажем, степенью АГ и относительным риском формирования терминальной ХПН. Повышение уровня АД более 130/85 мм рт. ст. увеличивает относительный риск развития патологии почек в 2-3 раза. АД более 180/100 мм рт. ст. повышает риск развития почечной недостаточности в 10-20 раз [130].

Прогрессирующий гломерулосклероз – исход различных заболеваний почек, при АГ носит неспецифичный характер. В начальных стадиях микроскопически наблюдается локальное повреждение клубочков в виде склерозирования, на более поздних развивается тубулоинтерстициальный фиброз, гиалиноз артериол. Механизмы повреждения почек при АГ следующие [59, 134]:

- гемодинамические факторы (развитие внутриклубочковой гипертензии вследствие разного тонуса приносящей и выносящей артериол);
- активация ренин-ангиотензиновой системы (локальное повышение почечной концентрации ангиотензина II) [95, 112];
- дислипидемия (повышение уровня триглицеридов, холестерина, ЛПНП и снижение ЛПВП, проникновение липидов в ткань почки, механизм развития гломерулосклероза проходит те же стадии, что и формирование атеросклеротической бляшки) [63, 127];
- дисфункция эндотелия: нарушение баланса секреции факторов, регулирующих тонус сосудов (эндотелин-1, NO), систему гемостаза (повышение

уровня фактора Виллебранда), процессы межклеточного взаимодействия (молекулы адгезии), замедление регенерации эндотелия [51, 87];

- действие различных факторов роста и цитокинов (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и др.) [6];

- иммуновоспалительные факторы (молекулы клеточной адгезии, фибриноген, С-реактивный белок);

- нарушение в системе гемостаза (повреждение сосудистой стенки – активация тромбоцитарного гемостаза) [159].

К настоящему времени в мире накоплен большой объем научно-экспериментального и клинического материала, демонстрирующего, что даже на ранних (доклинических) стадиях нарушения обмена глюкозы (до момента диагностирования СД типа 2), при наличии ИР, возникает сначала функциональная, а затем и морфологическая перестройка структурных элементов почек (тубулярный и канальцевый аппарат, интерстиций, нервные окончания, сосуды), которая сначала незаметно, постепенно, но неуклонно ведет к развитию ее поражения [52, 98].

Развитие ИР приводит к запуску негативных патофизиологических реакций, которые вызывают дестабилизацию клеток и тканей почек. ИР индуцирует развитие нейропатии, повышается активность внутрипочечной симпатической нервной системы, в результате возникает вазоконстрикция, повышение внутриклубочкового давления [69]. 90% оксида азота продуцируется в терминальных отделах нервных окончаний сосудов, вследствие развития нейропатии прогрессирует эндотелиальная дисфункция [71, 168].

Возникающие ишемия и гипоксия почек запускают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [95]. Нейропатия способствует развитию оксидативного стресса, в свою очередь нарушающие процессы фильтрации и реабсорбции, секреции и экскреции.

У мужчин уровень инсулина в крови обратно пропорционален уровню мужских половых гормонов [22, 98, 154, 160]. Кроме того, имеются данные, что андрогенный дефицит у мужчин ухудшает клиническое течение синдрома ИР, способен снижать клубочковую фильтрацию, изменяет физико-химические свойства мочи и ведет запуску механизмов камнеобразования в почках и мочевом пузыре.

Гипертриглицеридемия, развивающаяся при ИР, обуславливает феномен ренальной липотоксичности. Неэстерифицированные жирные кислоты вызывают повреждение гломерулярного и канальцевого аппарата почек за счет действия активных метаболитов керамидов и диацилглицеролов [165].

При декомпенсированной ИР, сопровождающейся нарушением углеводного обмена, начинается неферментативное гликозилирование белков почечных мембран с образованием конечных продуктов гликозилирования, повреждающих структуру почечных клубочков [59].

При ИР нарушается синтез гепарансульфата, это приводит к потере зарядселективности - важнейшей функции базальной мембраны, что сопровождается появлением МАУ, а в последующем – протеинурии [14].

Таким образом, эти и еще ряд менее изученных метаболических эффектов инсулина, влияющих на анатомо-функциональное состояние почек, делают инсулин весьма привлекательным и перспективным объектом для исследований [52]. По мнению Niemczyk S. и соавт. (2012), в настоящее время следует сфокусироваться на эндокринологических аспектах патогенеза ХБП [136]. Проведенное авторами исследование продемонстрировало, что наиболее частыми нарушениями со стороны эндокринной системы, ассоциированными с заболеваниями почек, являются вторичный гиперпаратиреоз, ИР, нарушения секреции соматотропного гормона и гиперпролактинемия.

Ensling M. и соавт. (2011) провели анализ баз данных PubMed (1961–2010), на основании чего утверждают, что почки могут являться непосредственной мишенью для повреждающего действия всех компонентов метаболического

синдрома, включая ИР. При этом имеется корреляционная связь с патологическими изменениями в миокарде, поэтому авторы говорят о так называемом кардио-ренальном синдроме или кардио-ренальном континууме [88, 152].

Для диагностики патологии почек, даже на субклиническом уровне их поражения, используют следующие методы исследования: расчёт СКФ, определение уровня креатинина сыворотки крови, экскрецию белка (альбумина) с мочой.

Уровень СКФ в настоящее время признан оптимальным методом оценки функции почек [56]. Расчёт СКФ приводится к стандартной поверхности тела (1,73 м<sup>2</sup>). Используются различные формулы: формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), СКД EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [21].

Расчеты можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm), [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/index.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm).

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

$$\text{СКФ}^* = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

$$\text{СКФ}^* = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}/88,4)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

\*для женщин результат умножают на 0,742, для представителей негроидной расы умножают на 1,12.

Формула Кокрофта-Голта (мл/мин)

$$\text{Клиренс креатинина}^* = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

$$\text{Клиренс креатинина}^* = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}}$$

\*для женщин результат умножают на 0,85. Результат необходимо приводить к стандартной площади поверхности тела.

Общим недостатком данных формул является наличие погрешности при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.



Недавно была предложена новая формула СКД-ЕРІ, расчет по которой дает более точные результаты.

При беременности, у пациентов старческого возраста, очень высоких или очень низких значениях размеров тела, кахексии, вегетарианской диете, пара- и тетраплегиях расчетный метод определения СКФ не позволяет достоверно оценить функцию почек, вследствие чего необходимо рассчитывать клиренс креатинина по его концентрации в крови и моче [23, 59].

Креатинин сыворотки крови является конечным продуктом метаболизма белка креатинфосфата. В настоящее время установлено, что за счёт компенсаторных механизмов уровень креатинина в сыворотке длительное время может не выходить за границы референсных значений, в то время как СКФ уже снижается. Т.о. для оценки функционального состояния почек нельзя ориентироваться только на уровень креатинина крови, в обязательном порядке необходимо рассчитывать СКФ.

Экскреция альбумина с мочой характеризует состояние клубочкового аппарата почек. Классификация альбуминурии и протеинурии, предложенная К/DOQI (2002), представлена в таблице 2 [137].

Таблица 2. Определение микроальбуминурии и протеинурии

Метод сбора мочи	Норма	МАУ	Протеинурия
24 часа	<30 мг/сут	30-300 мг/сут	>300 мг/сут
Произвольный образец мочи (тест-полоска)	<30 мг/л	>30 мг/л	-
Отношение альбумин/креатинин в произвольном образце мочи	<17 мг/г (муж.) <25 мг/г (жен.)	17-250 мг/г (муж.) 25-355 мг/г (жен.)	>250 мг/г (муж.) >355 мг/г (жен.)

Для пациентов выявление МАУ и протеинурии имеет большое прогностическое значение: помимо оценки степени повреждения почек данные

показатели позволяют прогнозировать риск сердечно-сосудистых осложнений [16, 77, 91].

Полученные в последние годы результаты многочисленных экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о значимой роли гормонально-метаболических системных факторов в патогенезе большинства заболеваний человека, в том числе заболеваний почек.

В свете этих знаний ИР может рассматриваться как независимый предиктор развития почечных заболеваний. Раннее выявление и коррекция ИР у больных с АГ, вероятно, будет способствовать ранней профилактике и оптимизации алгоритмов лечения заболеваний почек, стандартные схемы диагностики и терапии которых пока не содержат рекомендаций оценки наличия ИР.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основа работы – анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с артериальной гипертонией, находящихся на стационарном обследовании и/или лечении. Наблюдение за пациентами проводилось с 2008 по 2014 гг.

Всего было обследовано 150 пациентов (82 мужчины и 68 женщин). По результатам медицинского обследования пациенты были распределены на группы (таблица 3) согласно оценке общего сердечно-сосудистого риска (модель SCORE).

1 группа – пациенты с АГ, отнесенные к группе низкого риска развития ССЗ (n=26), 11 женщин, 15 мужчин. Средний возраст составил  $39,12 \pm 1,85$  лет.

2 группа – пациенты с АГ, отнесенные к группе среднего риска развития ССЗ (n=31), 17 женщин, 14 мужчин, средний возраст  $40,42 \pm 1,72$  лет.

3 группа - пациенты с АГ, отнесенные к группе высокого риска развития ССЗ (n=35), 14 женщин, 21 мужчина, средний возраст  $50,71 \pm 1,08$  лет.

4 группа – пациенты с АГ, у которых впервые был диагностирован сахарный диабет (СД) 2 типа, что явилось причиной определения пациентов к группе очень высокого риска развития ССЗ, при этом у пациентов исключались ИБС, сердечная недостаточность, манифестное поражение периферических артерий. 13 женщин и 17 мужчин (n=30), средний возраст  $52,27 \pm 1,37$  лет.

5 группа – контрольная, практически здоровые люди (n=28), 13 женщин, 15 мужчин, средний возраст  $40,36 \pm 1,71$  лет.

Критериями включения в исследование являлись: наличие артериальной гипертензии, согласие пациента на участие в исследовании.

Не включались в исследование пациенты с симптоматической (вторичной) артериальной гипертензией, ИБС, манифестным поражением артерий нижних конечностей, тяжелыми декомпенсированными заболеваниями печени, почек, острой/хронической почечной/печеночной недостаточностью, острыми инфекционными заболеваниями (грипп, ОРВИ, и др.).

Пациенты 1 и 5 групп не получали лечения. Пациенты 2, 3 и 4 групп получали гипотензивную терапию, назначенную согласно национальным клиническим рекомендациям ВНОК (2010 г.), в состав которой входили следующие препараты: бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, тиазидовые диуретики, антагонисты кальциевых каналов. Состав гипотензивной терапии в группах 2, 3 и 4 был сопоставим. Пациенты 4 группы (сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный) изначально не получали сахароснижающую терапию.

За АГ принимали уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. (рекомендации ВНОК, 2010).

Для оценки степени АГ использовались национальные клинические рекомендации ВНОК (2010) и рекомендации ESH/ESC (2013):

АГ 1 степени: САД – 140-159 и/или ДАД 90-99 мм рт. ст.;

АГ 2 степени: САД – 160-179 и/или ДАД 100-109 мм рт. ст.

АГ 3 степени: САД  $\geq 180$  и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст.

Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений использовали рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC (2013).

Пациентам проводилось медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза (особое внимание уделялось факту курения и отягощенной наследственности по раннему развитию ССЗ – у мужчин  $< 55$  лет, у женщин  $< 65$  лет), физикальное обследование, эхокардиография, суточное мониторирование артериального

давления, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), ХМЭКГ, нагрузочные пробы (велозергометрия или тредмил-тест) с целью исключения ИБС. Пациентам с сомнительными результатами нагрузочных проб была проведена коронароангиография. Исследовался биохимический анализ крови (глюкоза, липидный спектр, креатинин, МНО). Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам MDRD и Кокрофта-Голта.

В каждой группе, исключая контрольную, были выделены 2 подгруппы пациенты с лабораторно определяемой инсулинорезистентностью и без таковой.

Характеристика групп пациентов представлена в таблице 3. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=31)	3 группа (n=35)	4 группа (n=30)	Группа контроля (n=28)
1	2	3	4	5	6
Возраст, годы	39,12±1,85	40,42±1,72	50,71±1,08 <sup>#, &amp;, *</sup>	52,27±1,37 <sup>##, &amp;, &amp;, *</sup>	40,36±1,71
Курение, %	0	25,8	34,3	16,7	21,4
Отягощенная наследственность, %	0	41,9	51,4	43,3	25
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,04±0,60	28,27±0,98 <sup>*, *</sup>	30,80±0,63 <sup>#, *</sup>	33,28±1,24 <sup>##, &amp;, &amp;, *</sup>	24,36±0,59
ОТ, см	84,58±1,96	92,48±2,80 <sup>*</sup>	99,39±2,15 <sup>#, *</sup>	107,77±3,01 <sup>##, &amp;, &amp;, *</sup>	83,71±2,31
САД ср., мм рт. ст.	124,13±1,96	126,58±2,05 <sup>*</sup>	127,87±2,48 <sup>*</sup>	137,27±3,17 <sup>##, &amp;, &amp;, *</sup>	115,83±2,58
ДАД ср., мм рт. ст.	77,82±1,03	80,07±1,69	80,78±1,83	85,07±2,79 <sup>*</sup>	74,75±2,09
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	65,87±3,16	64,96±2,19	82,42±3,50 <sup>#, &amp;, *</sup>	94,95±5,73 <sup>##, &amp;, &amp;, *</sup>	67,70±3,21
ИОТ ЛЖ	0,37±0,01	0,38±0,01	0,41±0,01 <sup>*</sup>	0,46±0,02 <sup>##, &amp;, &amp;, \$, *</sup>	0,35±0,01
Толщина КИМ, мм	0,80±0,01	0,79±0,01	1,15±0,05 <sup>#, &amp;, *</sup>	1,19±0,05 <sup>##, &amp;, &amp;, *</sup>	0,84±0,03
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,23±2,55	90,35±2,61	88,29±2,71	86,87±2,78 <sup>*</sup>	97,04±2,82
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	105,58±3,05	107,52±3,97	103,40±3,33	104,07±2,97	104,00±3,16

## Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Микроальбуминурия, мг/л	10,19±1,97	11,94±0,72	12,14±0,97	12,33±1,55	10,89±1,03
ХС общий, ммоль/л	4,33±0,15	5,23±0,19**	5,26±0,17#	5,57±0,21##	4,90±0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,51±0,12*	3,45±0,12**	3,51±0,15#	3,59±0,17##	3,12±0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,07	1,12±0,03**	1,07±0,03#,*	1,04±0,03##,*	1,27±0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,07	1,50±0,12**	1,66±0,11#,*	2,12±0,12##,&&,\$,*	1,14±0,06
Соотношение ОХС/ХСЛВП	3,27±0,21	4,85±0,27**	5,21±0,31#,*	5,56±0,31##,*	4,05±0,19
Гликемия натощак, ммоль/л	4,99±0,10	5,12±0,11	5,42±0,11	8,54±0,59##,&&,\$,*	4,79±0,12
ИРИ, мкЕд/мл	9,20±0,65	12,87±1,19	12,06±1,11	19,24±2,60##,\$,*	9,45±0,89
НОМА	2,08±0,17	2,98±0,31	2,94±0,29	7,81±1,54##,&&,\$,*	2,02±0,20

Примечания: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группой контроля и группами больных, \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 2 группами пациентов, # – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 3 группами пациентов, ## – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 4 группами пациентов, & – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 3 группами пациентов, && – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 4 группами, \$ – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 3 и 4 группами.

Пациенты 1, 2 и группы контроля не различались по возрасту, пациенты 3 и 4 группы были старше пациентов 1 и 2 групп, при этом не различались между собой. ИМТ и объем талии статистически значимо возрастали от 1 группы до четвертой. Среднесуточные уровни систолического артериального давления (САД) были одинаковы в 1, 2 и 3 группах, увеличиваясь в 4 группе. ИММЛЖ была сопоставима в 1,2 группе и группе контроля, возрастала в 3 и 4 группах. ТКИМ не отличалась в 1, 2 группах и группе контроля, в 3 и 4 группах увеличивалась, не отличаясь между 3 и 4 группами. СКФ и показатели МАУ значимо не различались. Самый низкий показатель ОХ регистрировался в 1 группе, по сравнению с ней ОХ был выше во 2, 3, 4 группах, которые не различались между собой. ХС ЛПНП был достоверно ниже в 1 группе по сравнению с группой контроля и 2, 3, 4 группами. ХС ЛПНП во 2, 3, 4 группах не

различался. Уровень ХС ЛПВП был сопоставим в группе контроля и 1 группе, а также во 2, 3, 4 группах, при этом 1 и 5 группа значительно различались со 2, 3 и 4 группами. Уровень ТГ нарастал от 1 до 4 групп, 2 и 3 группы различий не имели. Уровень гликемии натощак значительно отличался только в 4 группе. Концентрация ИРИ и показатель НОМА были сопоставимы между группами, исключение – 4 группа, где показатели были значительно повышены.

Внутри каждой группы пациенты были разделены на 2 подгруппы: по наличию лабораторно определяемой ИР. Критерием лабораторно определяемой ИР являлись уровень ИРИ более или равный 12 мкЕд/мл и/или уровень индекса НОМА  $\geq 2,7$ .

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## **2.2. Методы исследования, использованные в работе**

Лабораторные исследования проводились в НУЗ «ДКБ на ст. Самара ОАО «РЖД».

### **Измерение уровня инсулина**

Измерение уровня инсулина проводилось иммунохимическим методом на анализаторе Architect plus C1000 (производство компании АВВОТ, США).

Забор крови проводился утром строго натощак из локтевой вены пациентов. Использовался набор реагентов ARCHИТЕСТ Insulin (8K41). ARCHИТЕСТ Инсулин представляет собой тест-систему для качественного определения инсулина в сыворотке или плазме крови человека методом хемилюминисцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ).

ARCHИТЕСТ Инсулин является одноэтапным иммуноанализом для определения инсулина человека в сыворотке или плазме крови человека с помощью методики ХИАМ и гибких протоколов анализа, относящихся к Chemiflex®. Вначале смешиваются образец, микрочастицы, покрытые антителами

к инсулину, и конъюгат меченных акридином антител к инсулину. Инсулин из образца связывается с микрочастицами, покрытыми антителами к инсулину, и конъюгатом меченных акридином антител к инсулину. После промывания в реакционную смесь добавляются претриггерный и триггерный растворы. Результат хемилюминисцентной реакции измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством инсулина в образце и значением RLU, определенным оптической системой ARCHITECT plus C1000, существует прямая взаимосвязь.

### **Расчёт индекса инсулинорезистентности НОМА-IR**

Соотношение базального (натощак) уровня инсулина и глюкозы, являясь отражением их взаимодействия в петле обратной связи, в значительной степени коррелирует с оценкой резистентности к инсулину в классическом прямом методе оценки эффектов инсулина на метаболизм глюкозы - гиперинсулинемическим эугликемическим клэмп-методе. Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле: 
$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{ИРИ (мкЕд/мл)}}{22,5}$$
. При повышении уровня глюкозы или инсулина натощак индекс НОМА-IR, соответственно, растёт.

Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, обычно определяют как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. Порог НОМА-IR зависим от метода определения инсулина, его сложно стандартизовать. Выбор порогового значения, кроме того, может зависеть от целей исследования и выбранной референсной группы. Основываясь на многочисленных литературных данных, в т. ч. и для российских популяций пациентов, в нашем исследовании критерием лабораторно определяемой ИР являлись уровень ИРИ более или равный 12 мкЕд/мл и/или уровень индекса НОМА  $\geq 2,7$  [26, 53, 57, 82, 109, 110].

### **Расчёт функциональной способности бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-%В)**

Данный показатель позволяет оценить нарушение секреции инсулина бета-клетками, идеально нормальное значение составляет 100%.



Расчёт ведется по формуле:

$$\text{НОМА-\%В} = \frac{20 \cdot \text{ИРИ (мкЕд/л)}}{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3,5}$$

### **Исследование глюкозы плазмы, липидного обмена и креатинина**

Для определения уровней глюкозы, ОХ, ХСЛПНП, ХСЛПВП, триглицеридов и креатинина забор крови осуществлялся из локтевой вены утром натощак у некурящих в этот день пациентов. Измерение уровня этих показателей в плазме крови проводили колориметрическими ферментативными методами на анализаторе «Clima-15».

Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$\text{СКФ}^* = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}/88.4)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

\*для женщин результат умножали на 0,742

и по формуле Кокрофт-Голта (Cockcroft-Gault):

$$\text{Клиренс креатинина}^* = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

\*для женщин результат умножали на 0,85, результат приводился к стандартной поверхности тела (1,73 м<sup>2</sup>).

### **Исследование микроальбуминурии**

Исследование экскреции альбумина с мочой проводилась иммунологическим полуколичественным методом с помощью тест-полосок Микраль-тест.

### **Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий**

Исследование магистральных артерий головы для измерения ТКИМ и выявления атеросклеротических бляшек проводили на аппарате Philips серии EN Visor (Нидерланды) методом ультразвукового дуплексного сканирования с использованием линейного датчика 7 МГц. Визуализировались ОСА, область бифуркации ОСА, внутренняя и наружная СА с обеих сторон. Исследование сосудов проводили по общепринятой методике. Толщину внутренней и средней

оболочек сосуда, или комплекса интима-медиа (ТКИМ) измеряли в В-режиме на продольном срезе сосуда по задней его стенке на 1 см проксимальнее от бифуркации. Один курсор помещали на линию раздела просвета сосуда и внутренней оболочки задней стенки сосуда, второй курсор – на линию раздела средней и наружной оболочек задней стенки таким образом, чтобы линия, соединяющая два курсора, была перпендикулярна задней стенке сосуда. Участок для измерения ТКИМ выбирали при наиболее четкой визуализации слоев сосудистой стенки (слизистого и мышечного). ТКИМ с каждой стороны измеряли трижды, а затем вычисляли ее среднее арифметическое значение. Для анализа использовали средние арифметические значения ТКИМ с обеих сторон. При выявлении локальных изменений в стенке сосуда, содержащих включения повышенной эхогенности, выступающего в просвет более, чем на 0,5 мм, и/или локального или пролонгированного утолщения сосудистой стенки более 1,5 мм либо стеноза более 20% от диаметра сосуда диагностировали наличие атеросклеротической бляшки.

### **Эхокардиографическое исследование.**

Эхокардиографическому исследованию в настоящее время придается приоритетное значение в диагностике гипертрофии левого желудочка. ЭХОКГ выполнялось по общепринятой методике на аппарате Combison 410 плюс (Австрия) из стандартных доступов с использованием М-, В-режимов, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров. Определяли следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ).

Индексированная масса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывалась по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE):  $ИММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ .

Относительная толщина задней стенки левого желудочка (индекс относительной толщины) вычислялась по формуле:  $ИОТ = (2 \times ТЗСд) / КДР$ .

Критерием диагностики гипертрофии левого желудочка является значение ИММЛЖ более  $95 \text{ г/м}^2$  у женщин и более  $115 \text{ г/м}^2$  у мужчин. У лиц с ожирением и избыточной массой тела, для соотношения ИММЛЖ с размерами тела и во избежание гиподиагностики гипертрофии левого желудочка, при расчете ИММЛЖ использовалась поправка на рост, возведенный в степень 1,7. Концентрическая гипертрофия левого желудочка диагностировалась при ИОТ  $> 0,42$  и увеличенной ИММЛЖ; эксцентрическая гипертрофия – при ИОТ равной или менее  $0,42$  и увеличенной ИММЛЖ; концентрическое ремоделирование – при нормальной ИММЛЖ и ИОТ  $> 0,42$ .

### **2.3. Методы статистической обработки данных, использованные в работе**

Проводилась математическая обработка полученных данных с помощью программы SPSS 21 for Windows. Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Сравнения групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Парные сравнения групп (апостериорные тесты), выполнены по критерию Тьюки с предварительным логарифмическим преобразованием признаков с отличным от нормального законом распределения. Внутри групп для парных сравнений использовался критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. Сравнения долей выполняли с помощью критерия  $\chi$ -квадрат Пирсона с поправкой Йетса при размерности таблицы  $2 \times 2$ , а также с помощью точного метода Фишера. Проводился корреляционный анализ с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона и ранговой Спирмена.

Для построения математических моделей применяли метод логистической регрессии. В работе оценивали качество классификации с помощью ROC-анализа и по расчету операционных характеристик теста, согласно рекомендациям Г.П. Котельникова, А.С. Шпигеля [28].

Критическим значением уровня значимости принимали  $p=0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Оценка связи ИР и показателей липидного обмена, структуры и функции миокарда, ТКИМ, функционального состояния почек у больных АГ с низким риском сердечно-сосудистых осложнений

В 1 группу вошли пациенты с АГ, отнесенные к низкому риску развития ССЗ (n=26), 11 женщин, 15 мужчин. Средний возраст составил  $39,12 \pm 1,85$  лет. Все больные имели 1 степень АГ, у 50% (13 человек) стаж АГ анамнестически составлял менее 1 года, у 50% - от 1 года до 15 лет. У 53,8% пациентов течение АГ не сопровождалось гипертоническими кризами. Курильщиком и пациентов с отягощенной наследственностью по раннему развитию ССЗ в 1 группе не было.

Характеристики антропометрических, лабораторных данных и результаты инструментальных методов исследования больных 1 группы и группы контроля представлены в таблице 4. В таблице данные представлены в виде значения среднего и ошибки среднего. Сравнения групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные тесты выполнены по критерию Тьюки. Признаки с отличным от нормального законом распределения предварительно логарифмически преобразовывали.

Таблица 4. Антропометрические, лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования пациентов первой и контрольной групп

Показатель	1 группа (n=26)	Группа контроля (n=28)	p
1	2	3	4
Возраст, годы	$39,12 \pm 1,85$	$40,36 \pm 1,71$	0,983
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,04 \pm 0,60$	$24,36 \pm 0,59$	0,984
ОТ, см	$84,58 \pm 1,96$	$83,71 \pm 2,31$	0,999
САД ср., мм рт. ст.	$124,13 \pm 1,96$	$115,83 \pm 2,58$	0,202
ДАД ср., мм рт. ст.	$77,82 \pm 1,03$	$74,75 \pm 2,09$	0,838
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$65,87 \pm 3,16$	$67,70 \pm 3,21$	0,998
ИОТ ЛЖ	$0,37 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,01$	0,866
Толщина КИМ, мм	$0,80 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,03$	0,958

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,23±2,55	97,04±2,82	1,000
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	105,58±3,05	104,00±3,16	0,998
Микроальбуминурия, мг/л	10,19±1,97	10,89±1,03	0,996
ХС общий, ммоль/л	4,33±0,15	4,90±0,18	0,219
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,51±0,12	3,12±0,15	0,047
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,07	1,27±0,07	0,294
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,07	1,14±0,06	0,985
Соотношение ОХС/ХСЛВП	3,27±0,21	4,05±0,19	0,332
Гликемия натощак, ммоль/л	4,99±0,10	4,79±0,12	0,907
ИРИ, мкЕд/мл	9,20±0,65	9,45±0,89	1,000
НОМА-IR	2,08±0,17	2,02±0,20	0,996
НОМА-%В	138,93±13,53	180,26±22,48	0,506

Сравнительный анализ данных таблицы показал, что уровень ЛПНП в группе контроля был достоверно выше, чем у пациентов с АГ с низким риском развития ССЗ ( $p=0,047$ ). Такие результаты объясняются критериями отбора пациентов в группу низкого риска развития ССЗ.

По остальным показателям, в т. ч. индексу НОМА-IR и функциональной способности бета-клеток (НОМА-%В) статистически значимых различий не получено.

Была изучена встречаемость ИР в группе контроля и 1 группе согласно используемым критериям наличия лабораторно определяемой ИР. Оказалось, что в группе контроля ИР диагностирована только у двух пациентов (7,1%), а в группе пациентов с АГ с низким риском ССЗ – у 6 больных (23%). Пациенты 1 группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР. Данные представлены в таблице 5 в виде среднего, уровни значимости оценены по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона.

Таблица 5. Показатели углеводного обмена и антропометрические данные у пациентов группы низкого риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР

Показатели	Нет ИР n=20	Есть ИР n=6	p
Гликемия натощак, ммоль/л	4,81±0,10	5,57±0,12	0,001
ИРИ, мкЕд/мл	7,93±0,55	13,43±0,86	0,001
НОМА-IR	1,71±0,13	3,32±0,19	<0,001
НОМА-%В	140,60±17,32	133,37±12,62	0,605
Возраст, годы	39,95±2,19	36,33±3,47	0,247
Рост, м	1,70±0,02	1,77±0,03	0,050
Масса тела, кг	71,70±3,16	83,17±4,69	0,041
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,62±0,66	26,45±1,35	0,315
Окружность талии, см	82,85±2,08	90,33±4,45	0,134

У пациентов с лабораторно определяемой ИР масса тела и рост были статистически значимо выше, ИМТ и окружность талии у пациентов без ИР регистрировались ниже, чем у пациентов с ИР.

Нами было исследовано состояние липидного спектра у пациентов 1 группы в зависимости от наличия ИР (таблица 6).

Таблица 6. Состояние липидного спектра у пациентов группы низкого риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР.

Показатели	Нет ИР n=20	Есть ИР n=6	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,47±0,16	3,85±0,33	0,188
ХСЛПНП, ммоль/л	2,62±0,14	2,17±0,18	0,126
ХСЛВП, ммоль/л	1,40±0,07	1,43±0,20	0,806
Триглицериды, ммоль/л	1,07±0,07	1,03±0,16	0,737
Соотношение ОХС/ХСЛВП	3,41±0,26	2,83±0,32	0,272

Значимых отличий в состоянии липидного спектра не получено, пациенты этой группы не имели дислипидемии.

Был проведен анализ структуры и функции миокарда у пациентов 1 группы (таблица 7).

Таблица 7. Структурное и функциональное состояние миокарда у пациентов 1 группы в зависимости от наличия ИР

Показатели	Нет ИР n=20	Есть ИР n=6	p
КСР, см	3,02±0,08	3,10±0,05	0,666
КДР, см	4,70±0,12	4,88±0,07	0,445
КСО, мл	39,50±3,53	37,83±1,49	0,951
КДО, мл	100,75±7,00	112,17±4,10	0,446
УО, мл	67,70±4,14	74,17±3,85	0,314
ФВ, %	64,90±1,01	66,17±1,58	0,444
ЗС в сист., см	1,33±0,06	1,33±0,04	0,378
ЗС в диастолу, см	0,88±0,04	0,85±0,03	0,749
МЖП в сист., см	1,24±0,03	1,33±0,04	0,107
МЖП в диаст., см	0,84±0,03	0,87±0,04	0,387
ИММЛЖ, г/кв.м	66,41±3,90	64,07±4,82	0,808
ИОТ ЛЖ	0,38±0,02	0,35±0,01	0,737
Концентрическое ремоделирование миокарда, случаи	4 (20%)	0	>0,05
Эксцентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	0	-
Концентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	0	-
Нарушение диастолической функции ЛЖ, нарушение релаксации, случаи	2 (10%)	1 (16,7%)	>0,05

При сравнительном анализе эхокардиографических показателей структуры и функции сердца не выявлено достоверных различий в подгруппе пациентов с ИР и без ИР.

Изучалась взаимосвязь факта ИР с изменениями в сонных артериях у пациентов с АГ с низким риском ССЗ (таблица 8).

Таблица 8. Диаметр ОСА и ТКИМ сонных артерий у пациентов 1 группы в зависимости от наличия ИР

Показатели	Нет ИР n=20	Есть ИР n=6	p
ОСА d справа, мм	6,76±0,20	6,83±0,27	0,582
ОСА d слева, мм	6,86±0,21	7,10±0,31	0,313
ТКИМ, мм	0,82±0,03	0,77±0,02	0,300
Отличия ТКИМ от половозрастной нормы, случаи	11 (55%)	3 (50%)	>0,05
Наличие атеросклеротической бляшки, случаи	0	0	-

Статистически достоверных различий в состоянии стенки общих сонных артерий между двумя подгруппами выявлено не было.

Нами изучалось состояние функции почек у пациентов в подгруппах 1 группы (таблица 9).

Таблица 9. Функциональное состояние почек у пациентов 1 группы в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатели	Нет ИР n=20	Есть ИР n=6	p
Креатинин, мкмоль/л	74,30±2,42	78,67±4,70	0,314
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	102,25±3,21	116,67±6,32	0,050
СКФ MDRD, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	93,55±2,43	105,17±6,77	0,053
Микроальбуминурия, мг/л	10,50±2,51	9,17±2,01	0,948

При исследовании скорости клубочковой фильтрации была выявлена тенденция к увеличению СКФ, рассчитанной по формуле MDRD ( $p=0,053$ ) и статистически значимое увеличение СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта у пациентов с инсулинорезистентностью по сравнению с подгруппой без инсулинорезистентности. Уровни креатинина и микроальбуминурии не различались в подгруппах.

При проведении многофакторного корреляционного анализа была установлена прямая связь между уровнем иммунореактивного инсулина и окружностью талии ( $r=0,404$ ,  $p=0,041$ ) (рисунок 2), иммунореактивного инсулина и массой тела ( $r=0,502$ ,  $p=0,009$ ) (рисунок 3). Также была выявлена корреляция между индексом инсулинорезистентности НОМА-IR и массой тела ( $r=0,487$ ,  $p=0,012$ ) (рисунок 4), а также обратная связь между функциональной способностью бета-клеток поджелудочной железы НОМА-%В и микроальбуминурией ( $r= - 0,414$ ,  $p=0,036$ ) (рисунок 5).



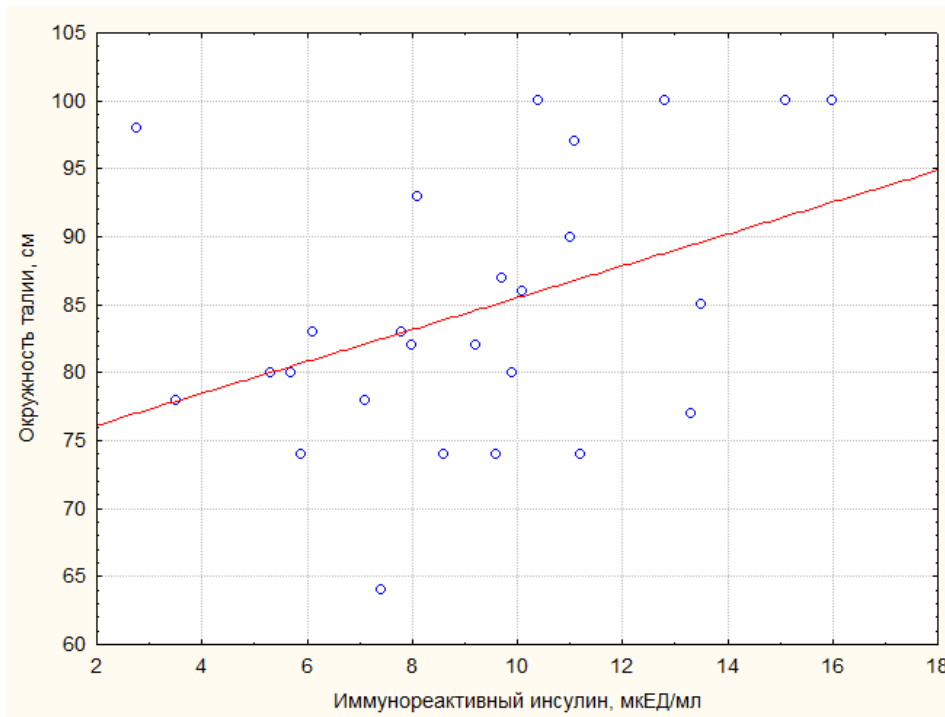


Рисунок 2. Корреляция ИРИ и окружности талии у пациентов 1 группы ( $r=0,404$ ,  $p=0,041$ )

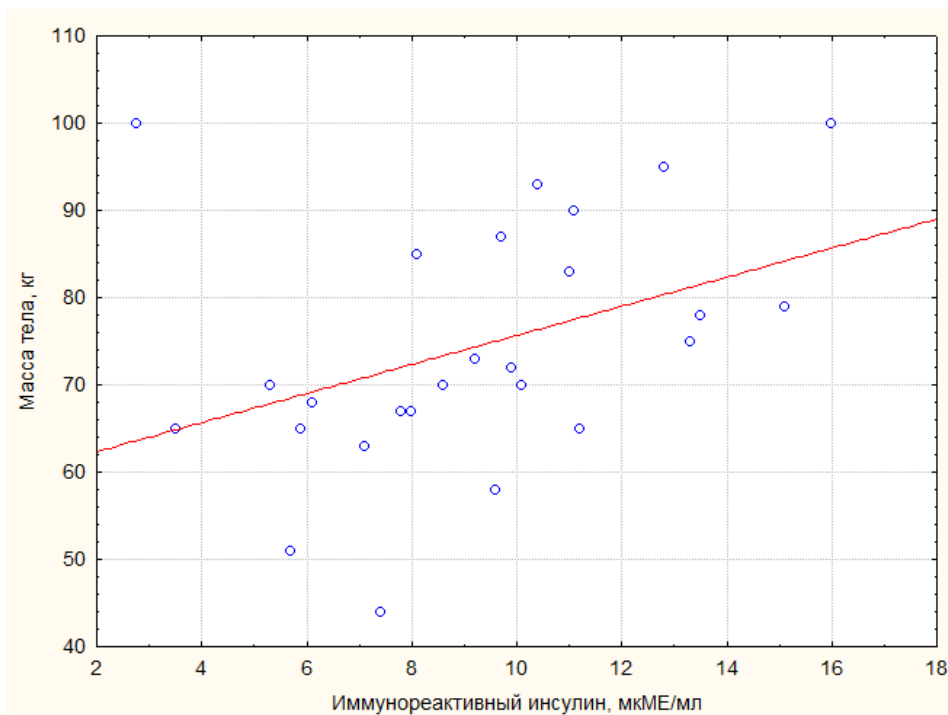


Рисунок 3. Корреляция ИРИ и массы тела у пациентов 1 группы ( $r=0,502$ ,  $p=0,009$ )

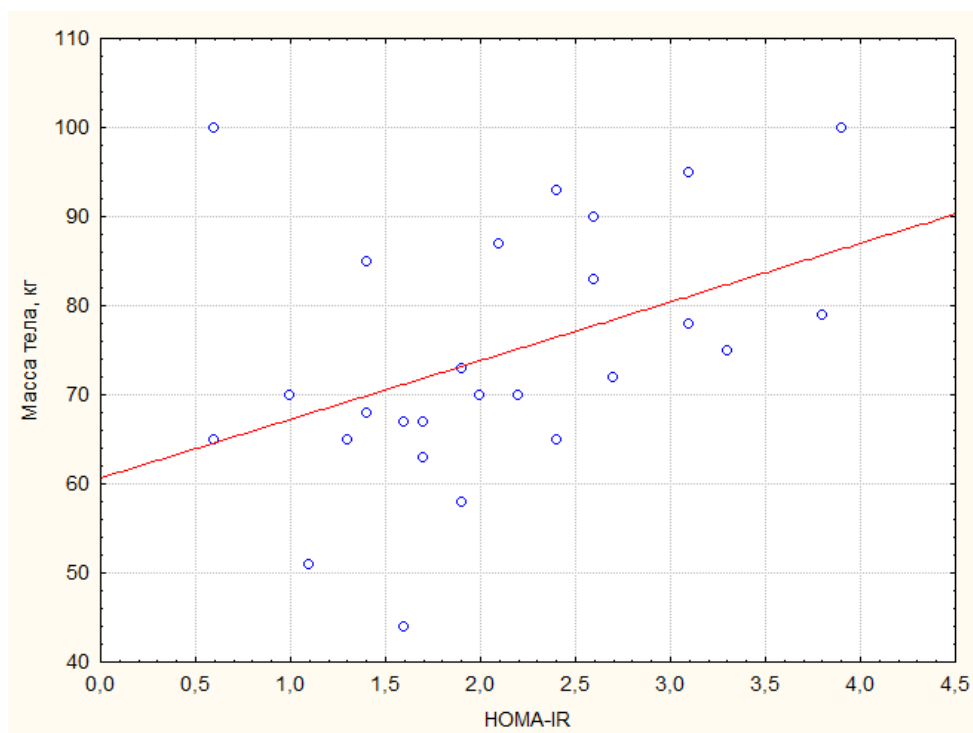


Рисунок 4. Корреляция между индексом HOMA-IR и массой тела у пациентов 1 группы ( $r=0,487$ ,  $p=0,012$ )

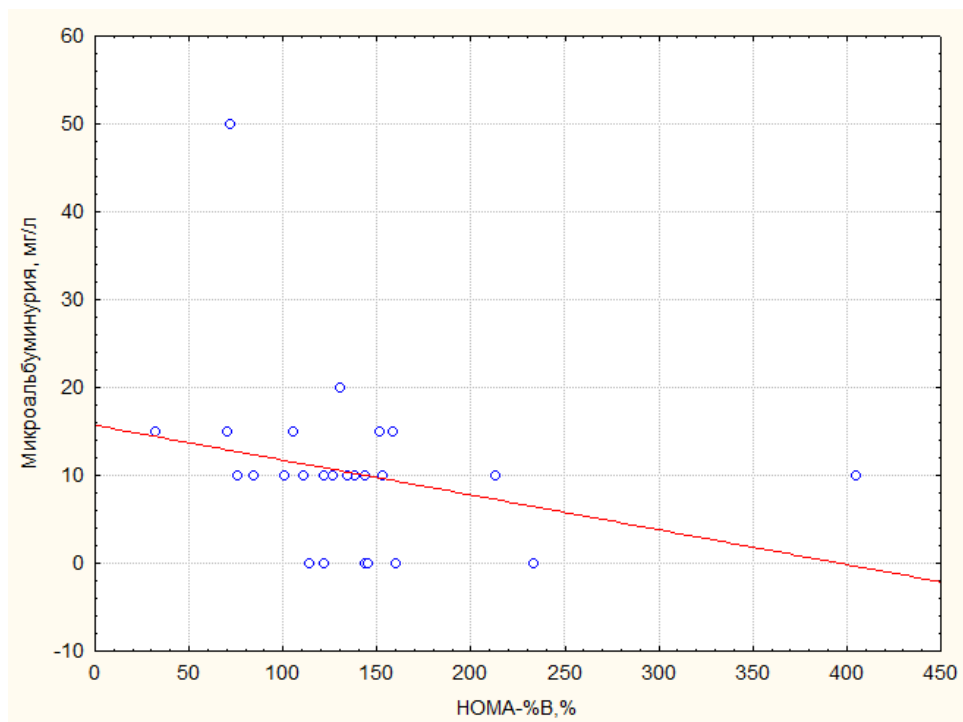


Рисунок 5. Корреляция между HOMA-%B и микроальбуминурией ( $r= - 0,414$ ,  $p=0,036$ ) у пациентов 1 группы

### 3.2. Анализ связи ИР с факторами риска и поражением органов - мишеней у пациентов с АГ со средним риском сердечно-сосудистых осложнений

Во вторую группу были отобраны пациенты с АГ и средним риском развития ССЗ (АГ 1-2 степени с несколькими факторами риска). Количество пациентов – 31 человек, 17 женщин, 14 мужчин, средний возраст  $40,42 \pm 1,72$  лет. 18 пациентов (58%) имели 1 степень АГ, 13 человек (42%) - 2 степень. У 17 человек (54,8%) стаж заболевания составлял менее 1 года, у 13 пациентов (42%) – от 1 года до 15 лет и у одного (3,2%) – более 15 лет. Данные по стажу и течению АГ сопоставимы с данными 1 группы. Во второй группе пациентов 13 человек (41,9%) имели отягощенную наследственность по раннему развитию ССЗ, 8 пациентов (25,8%) являлись курильщиками.

Антропометрические, лабораторные данные и результаты инструментальных методов исследования больных 1 группы, 2 группы и группы контроля представлены в таблице 10.

Таблица 10. Антропометрические, лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования пациентов первой, второй и контрольной групп

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=31)	Группа контроля (n=28)
1	2	3	4
Возраст, годы	$39,12 \pm 1,85$	$40,42 \pm 1,72$	$40,36 \pm 1,71$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,04 \pm 0,60$	$28,27 \pm 0,98^{**,*}$	$24,36 \pm 0,59$
ОГ, см	$84,58 \pm 1,96$	$92,48 \pm 2,80^*$	$83,71 \pm 2,31$
САД ср., мм рт. ст.	$124,13 \pm 1,96$	$126,58 \pm 2,05^*$	$115,83 \pm 2,58$
ДАД ср., мм рт. ст.	$77,82 \pm 1,03$	$80,07 \pm 1,69$	$74,75 \pm 2,09$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$65,87 \pm 3,16$	$64,96 \pm 2,19$	$67,70 \pm 3,21$
ИОТ ЛЖ	$0,37 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,01$
Толщина КИМ, мм	$0,80 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,03$
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$96,23 \pm 2,55$	$90,35 \pm 2,61$	$97,04 \pm 2,82$

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	105,58±3,05	107,52±3,97	104,00±3,16
Микроальбуминурия, мг/л	10,19±1,97	11,94±0,72	10,89±1,03
ХС общий, ммоль/л	4,33±0,15	5,23±0,19**	4,90±0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,51±0,12*	3,45±0,12**	3,12±0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,07	1,12±0,03**	1,27±0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,07	1,50±0,12**	1,14±0,06
Соотношение ОХС/ХСЛВП	3,27±0,21	4,85±0,27**	4,05±0,19
Гликемия натощак, ммоль/л	4,99±0,10	5,12±0,11	4,79±0,12
ИРИ, мкЕд/мл	9,20±0,65	12,87±1,19	9,45±0,89
НОМА-IR	2,08±0,17	2,98±0,31	2,02±0,20
НОМА-%В	138,93±13,53	185,57±20,48	180,26±22,48

Примечания: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группой контроля и группами больных, \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 2 группами пациентов.

Сравнительный анализ антропометрических данных выявил статистически значимое повышение ИМТ и окружности талии у пациентов 2 группы ( $28,27 \pm 0,98$  кг/м<sup>2</sup> и  $92,48 \pm 2,80$  см соответственно) по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с низким риском ССЗ.

У пациентов 2 группы регистрировалась дислипидемия.

Уровни иммунореактивного инсулина, значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и функциональной способности бета-клеток НОМА-%В повысились во второй группе статистически незначимо.

При разделении пациентов на подгруппы по наличию лабораторно определяемой инсулинорезистентности оказалось, что ИР имели уже 15 больных (48,4%). Состояние углеводного обмена и антропометрические показатели пациентов 2 группы представлены в таблице 11.

Таблица 11. Показатели углеводного обмена и антропометрические данные у пациентов группы среднего риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР

Показатели	Нет ИР n=16	Есть ИР n=15	p
Гликемия натощак, ммоль/л	4,88±0,16	5,39±0,12	0,027
ИРИ, мкЕд/мл	8,25±0,53	17,79±1,62	<0,001
НОМА-IR	1,76±0,11	4,27±0,44	<0,001
НОМА-%В	172,91±35,55	199,09±19,71	0,082
Возраст, годы	42,25±2,42	38,47±2,44	0,227
Рост, м	1,70±0,03	1,70±0,03	0,859
Масса тела, кг	77,22±3,97	86,53±5,31	0,172
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,72±1,01	29,93±1,63	0,166
Окружность талии, см	89,06±3,35	96,13±4,48	0,242

Несмотря на разный статус по ИР пациенты 2 группы достоверно не отличались по ИМТ и ОТ.

Были исследованы уровни липидов у пациентов 2 группы в зависимости от наличия ИР (таблица 12).

Таблица 12. Состояние липидного спектра у пациентов группы среднего риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР

Показатели	Нет ИР n=16	Есть ИР n=15	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,19±0,29	5,26±0,24	0,812
ХСЛПНП, ммоль/л	3,48±0,18	3,41±0,18	0,428
ХСЛВП, ммоль/л	1,11±0,05	1,14±0,04	0,809
Триглицериды, ммоль/л	1,38±0,14	1,64±0,19	0,276
Соотношение ОХС/ХСЛВП	4,96±0,46	4,72±0,28	0,663

По показателям липидного спектра не получено статистически достоверных различий между подгруппой пациентов с инсулинорезистентностью и пациентов без ИР, отнесенных к больным со средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Нами были изучены данные, полученные при ЭхоКГ у пациентов 2 группы с инсулинорезистентностью и без ИР (таблица 13).

Таблица 13. Структурное и функциональное состояние миокарда у пациентов 2 группы в зависимости от наличия ИР

Показатели	Нет ИР n=16	Есть ИР n=15	p
КСР, см	3,02±0,08	3,08±0,09	0,661
КДР, см	4,69±0,11	4,84±0,13	0,539
КСО, мл	38,74±2,65	39,87±3,20	0,967
КДО, мл	105,79±5,74	110,53±6,63	0,827
УО, мл	69,14±3,56	68,80±3,44	0,760
ФВ, %	65,58±0,86	63,73±1,39	0,321
ЗС в сист., см	1,32±0,04	1,33±0,02	0,460
ЗС в диастолу, см	0,86±0,02	0,94±0,04	0,048
МЖП в сист., см	1,30±0,03	1,33±0,03	0,270
МЖП в диаст., см	0,86±0,02	0,92±0,04	0,236
ИММЛЖ, г/кв.м	61,87±2,31	68,25±3,68	0,155
ИОТ ЛЖ	0,37±0,01	0,39±0,02	0,158
Концентрическое ремоделирование миокарда, случаи	1 (6,25%)	3 (20%)	>0,05
Эксцентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	0	-
Концентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	0	-
Нарушение диастолической функции ЛЖ, нарушение релаксации, случаи	2 (12,5%)	3 (20%)	>0,05
Нарушение диастолической функции ЛЖ, псевдонормализация, случаи	1 (6,25%)	2 (12,5%)	

При анализе данных эхокардиографии отмечалось статистически достоверное увеличение толщины задней стенки ЛЖ в диастолу у пациентов с ИР ( $0,94 \pm 0,04$  см,  $p < 0,05$ ).

Также было выявлено статистически недостоверное увеличение количества пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ (20%) и нарушением диастолической функции ЛЖ (32,5%) в подгруппе пациентов с ИР. В подгруппе пациентов без ИР концентрическое ремоделирование диагностировано у 6,25% больных, а нарушение диастолической функции ЛЖ у 18,75% пациентов.

Изучалась взаимосвязь факта наличия ИР с изменениями в сонных артериях у пациентов с АГ со средним риском ССЗ (таблица 14).

Таблица 14. Диаметр ОСА и ТКИМ сонных артерий у пациентов 2 группы в зависимости от наличия ИР

Показатели	Нет ИР n=16	Есть ИР n=15	p
ОСА d справа, мм	7,08±0,19	6,91±0,24	0,513
ОСА d слева, мм	7,01±0,21	7,00±0,26	1,000
ТКИМ, мм	0,79±0,02	0,83±0,02	0,114
Отличия ТКИМ от поло- возрастной нормы, случаи	5 (31,25%)	12 (80%)	<0,05
Наличие атеросклеротической бляшки, случаи	0	0	-

Не было получено статистически значимых различий в диаметре ОСА и ТКИМ у пациентов 2 группы. При этом у 80% пациентов в подгруппе с ИР ТКИМ отличалась от поло-возрастной нормы, в подгруппе без ИР только у 31,25% больных зафиксированы такие изменения ( $p < 0,05$ ).

При изучении функционального состояния почек у пациентов 2 группы при наличии ИР сохранялась тенденция к увеличению СКФ по формуле Кокрофта-Голта (таблица 15).

Таблица 15. Функциональное состояние почек у пациентов 2 группы в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатели	Нет ИР n=16	Есть ИР n=15	p
Креатинин, мкмоль/л	77,50±2,85	76,40±2,84	0,722
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	101,56±5,22	113,87±5,76	0,100
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	88,94±4,22	91,87±3,07	0,583
Микроальбуминурия, мг/л	12,19±1,12	11,67±0,93	0,746

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь ИРИ и возраста пациентов ( $r = -0,409$ ,  $p = 0,022$ ), слабую положительную корреляцию ИРИ и СКФ (формула Кокрофта-Голта) ( $r = 0,379$ ,  $p = 0,036$ ) (рисунок 6). Также обнаружена положительная связь между индексом НОМА-IR и уровнем триглицеридов ( $r = 0,368$ ,  $p = 0,042$ ) (рисунок 7).

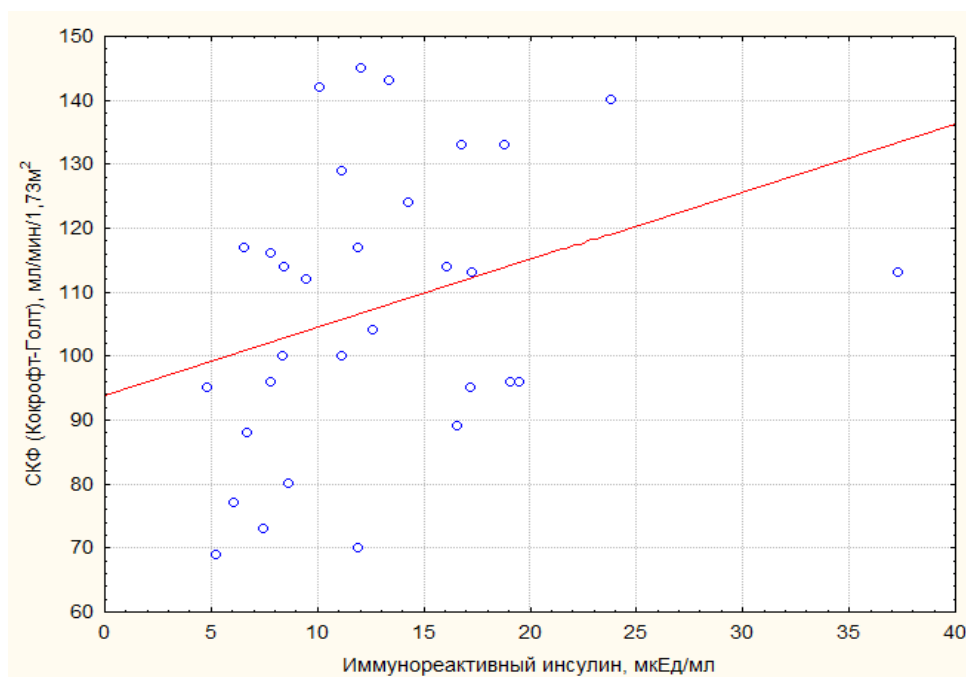


Рисунок 6. Корреляция уровня ИРИ и СКФ (формула Кокрофта-Голта) у пациентов 2 группы ( $r=0,379$ ,  $p=0,036$ )

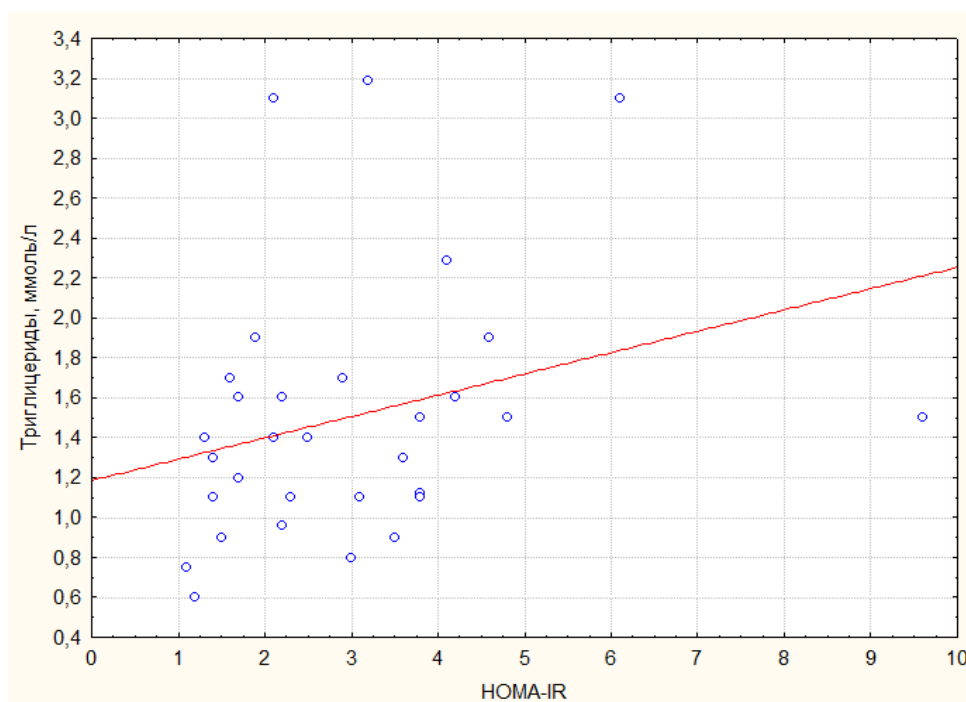


Рисунок 7. Корреляция между индексом НОМА-IR и уровнем триглицеридов ( $r=0,368$ ,  $p=0,042$ ) у пациентов 2 группы

Показатель функциональной активности бета клеток отрицательно коррелировал с возрастом ( $r= -0,578$ ,  $p=0,001$ ) (рисунок 8) и средним



диастолическим АД ( $r = -0,562$ ,  $p = 0,005$ ), положительно с СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта ( $r = 0,391$ ,  $p = 0,030$ ) (рисунок 9) и по формуле MDRD ( $r = 0,450$ ,  $p = 0,011$ ) (рисунок 10).

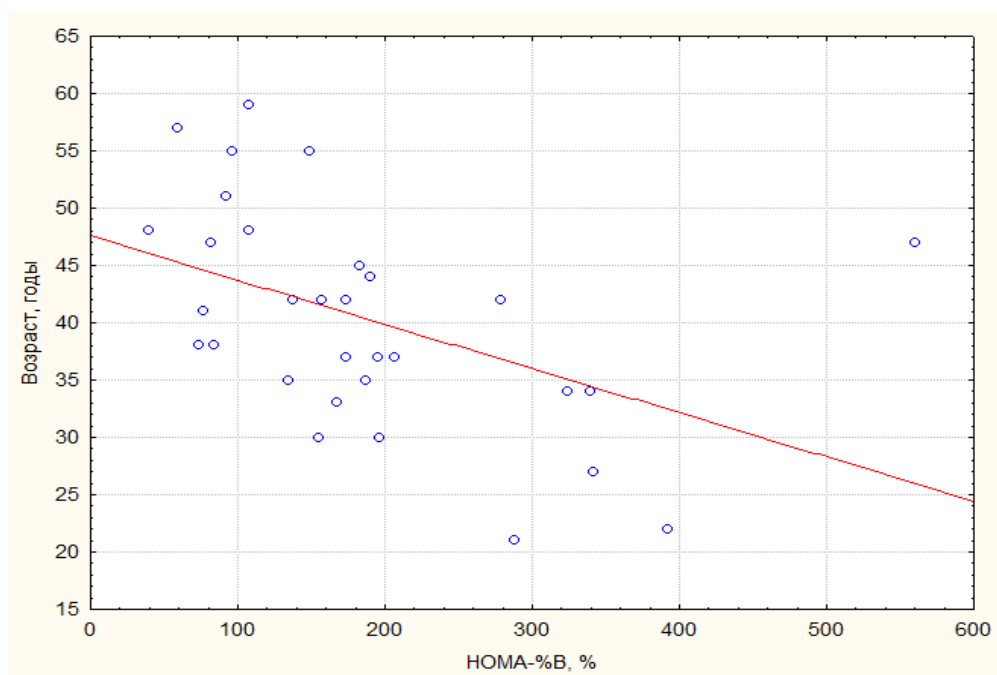


Рисунок 8. Корреляция между НОМА-%В и возрастом пациентов 2 группы ( $r = -0,578$ ,  $p = 0,001$ )

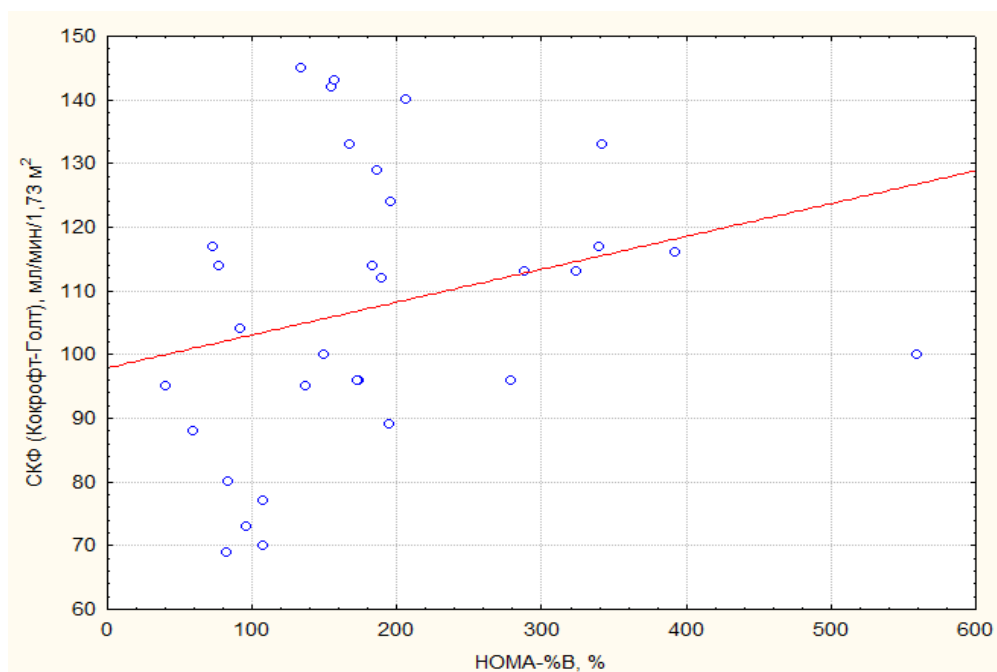


Рисунок 9. Корреляция между НОМА-%В и СКФ (формула Кокрофт-Голта) у пациентов 2 группы ( $r = 0,391$ ,  $p = 0,030$ )

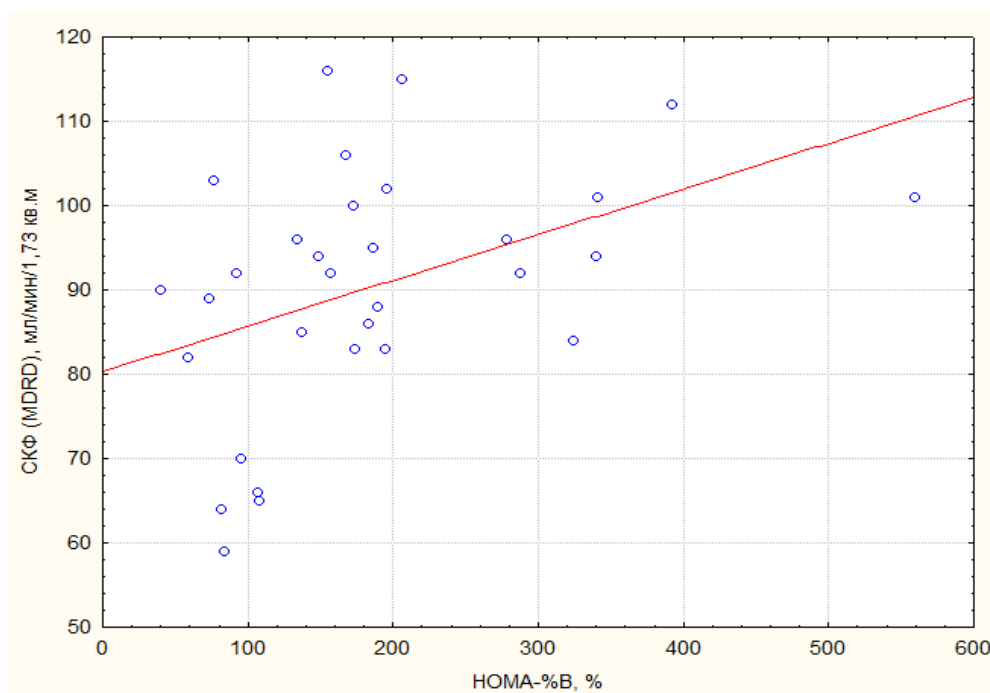


Рисунок 10. Корреляция между НОМА-%В и СКФ (формула MDRD) у пациентов 2 группы ( $r=0,450$ ,  $p=0,011$ )

### 3.3. Изучение связи ИР с факторами риска и поражением органов - мишеней у пациентов с АГ с высоким сердечно-сосудистым риском

В третью группу были включены пациенты с АГ с высоким риском развития ССЗ ( $n=35$ ), 14 женщин, 21 мужчина, средний возраст  $50,71 \pm 1,08$  лет. Пациенты имели 1-3 стадии АГ, наличие факторов риска ССЗ, поражение органов-мишеней. У 15 пациентов (42,9%) была 1 степень АГ, у 18 (51,4%) – 2 степень, у 2 (5,7%) – 3 степень.

Длительность заболевания до 1 года имели 6 человек (17,1%), от 1 года до 15 лет – 28 пациентов (80%), более 15 лет – 1 (2,9%).

Отягощенную наследственность по раннему развитию ССЗ имели 18 пациентов (51,4%), курильщиками являлись 12 пациентов (34,3%).

Характеристики показателей больных 3 группы в сравнении с данными пациентов 1,2 и группы контроля представлены в таблице 16.

Таблица 16. Антропометрические, лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования пациентов первой, второй, третьей и контрольной групп

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=31)	3 группа (n=35)	Группа контроля (n=28)
Возраст, годы	39,12±1,85	40,42±1,72	50,71±1,08 <sup>#,&amp;,*</sup>	40,36±1,71
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,04±0,60	28,27±0,98 <sup>**,*</sup>	30,80±0,63 <sup>#,*</sup>	24,36±0,59
ОТ, см	84,58±1,96	92,48±2,80 <sup>*</sup>	99,39±2,15 <sup>#,*</sup>	83,71±2,31
САД ср., мм рт. ст.	124,13±1,96	126,58±2,05 <sup>*</sup>	127,87±2,48 <sup>*</sup>	115,83±2,58
ДАД ср., мм рт. ст.	77,82±1,03	80,07±1,69	80,78±1,83	74,75±2,09
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	65,87±3,16	64,96±2,19	82,42±3,50 <sup>#,&amp;,*</sup>	67,70±3,21
ИОТ ЛЖ	0,37±0,01	0,38±0,01	0,41±0,01 <sup>*</sup>	0,35±0,01
Толщина КИМ, мм	0,80±0,01	0,79±0,01	1,15±0,05 <sup>#,&amp;,*</sup>	0,84±0,03
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,23±2,55	90,35±2,61	88,29±2,71	97,04±2,82
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	105,58±3,05	107,52±3,97	103,40±3,33	104,00±3,16
Микроальбуминурия, мг/л	10,19±1,97	11,94±0,72	12,14±0,97	10,89±1,03
ХС общий, ммоль/л	4,33±0,15	5,23±0,19 <sup>*</sup>	5,26±0,17 <sup>#</sup>	4,90±0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,51±0,12 <sup>*</sup>	3,45±0,12 <sup>**</sup>	3,51±0,15 <sup>#</sup>	3,12±0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,07	1,12±0,03 <sup>**</sup>	1,07±0,03 <sup>#,*</sup>	1,27±0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,07	1,50±0,12 <sup>**</sup>	1,66±0,11 <sup>#,*</sup>	1,14±0,06
Соотношение ОХС/ХСЛВП	3,27±0,21	4,85±0,27 <sup>**</sup>	5,21±0,31 <sup>#,*</sup>	4,05±0,19
Гликемия натощак, ммоль/л	4,99±0,10	5,12±0,11	5,42±0,11	4,79±0,12
ИРИ, мкЕд/мл	9,20±0,65	12,87±1,19	12,06±1,11	9,45±0,89
НОМА-IR	2,08±0,17	2,98±0,31	2,94±0,29	2,02±0,20
НОМА-%В	138,93±13,53	185,57±20,48	138,16±14,20	180,26±22,48

Примечания: \* – статистически значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, \*\* – статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, # – статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами пациентов, & – статистически значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов.

Сравнительный анализ данных таблицы продемонстрировал, что пациенты 3 группы были достоверно старше пациентов 1,2 групп и группы контроля, ИМТ и ОТ в 3 группе были выше, чем в 1 и группе контроля, у пациентов 3 группы

статистически значимо повышена индексированная масса миокарда ЛЖ, ТКИМ общих сонных артерий.

Уровни ОХС и ЛПНП в 3 группе были статистически значимо выше, чем в 1 группе, а уровень ТГ выше, чем в 1 и группе контроля. Уровень ЛПВП был ниже у пациентов 3 группы, чем у пациентов 1 группы и группы контроля.

Статистически значимых отличий по уровню ИРИ, НОМА-IR и НОМА-%В в группах пациентов получено не было.

Пациенты группы высокого сердечно-сосудистого риска были разделены на подгруппы по факту наличия у них лабораторно определяемой ИР: 19 человек (54,3%) не имели ИР, у 16 человек (45,7%) диагностирована ИР (таблица 17).

Таблица 17. Показатели углеводного обмена и антропометрические данные у пациентов группы высокого риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР

Показатели	Нет ИР n=19	Есть ИР n=16	p
Гликемия натощак, ммоль/л	5,24±0,13	5,63±0,18	0,154
ИРИ, мкЕд/мл	7,12±0,55	17,91±1,21	<0,001
НОМА-IR	1,65±0,13	4,48±0,34	<0,001
НОМА-%В	92,78±11,46	192,04±21,37	<0,001
Возраст, годы	53,37±1,24	47,56±1,52	0,007
Рост, м	1,69±0,02	1,70±0,02	0,654
Масса тела, кг	83,05±2,73	95,34±4,28	0,032
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,07±0,72	32,84±0,85	0,004
Окружность талии, см	96,34±2,32	103,00±3,69	0,076

В группе высокого сердечно-сосудистого риска пациенты с ИР были статистически значимо младше пациентов без ИР (p=0,007), ИМТ и масса тела в подгруппе с ИР регистрировались более высокими, чем в подгруппе без ИР.

При сравнительном анализе липидного спектра пациентов 3 группы (таблица 18) наметилась тенденция к увеличению средних значений ОХС, ХСЛПНП и индекса атерогенности, а также тенденция к снижению ХСЛПВП у больных с ИР. Статистически значимо повышен уровень ТГ у пациентов с ИР по сравнению с пациентами без ИР (p=0,011). Был проведен анализ структуры и функции миокарда у пациентов высокого риска развития ССЗ (таблица 19).

Таблица 18. Состояние липидного спектра у пациентов группы высокого риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР

Показатели	Нет ИР n=19	Есть ИР n=16	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,15±0,23	5,40±0,27	0,584
ХСЛПНП, ммоль/л	3,31±0,17	3,76±0,26	0,260
ХСЛПВП, ммоль/л	1,09±0,04	1,04±0,05	0,292
Триглицериды, ммоль/л	1,45±0,12	1,91±0,19	0,011
Соотношение ОХС/ХСЛВП	4,96±0,40	5,50±0,50	0,487

Таблица 19. Структурное и функциональное состояние миокарда у пациентов 3 группы в зависимости от наличия ИР

Показатели	Нет ИР n=19	Есть ИР n=16	p
КСР, см	3,20±0,11	3,51±0,13	0,058
КДР, см	4,96±0,13	5,28±0,14	0,094
КСО, мл	43,61±3,92	52,69±4,68	0,115
КДО, мл	120,83±7,89	136,19±8,01	0,167
УО, мл	75,00±4,89	83,50±4,12	0,195
ФВ, %	65,11±1,08	62,13±1,51	0,158
ЗС в сист., см	1,39±0,03	1,46±0,03	0,052
ЗС в диастолу, см	1,00±0,03	1,06±0,04	0,215
МЖП в сист., см	1,42±0,04	1,47±0,04	0,125
МЖП в диаст., см	1,01±0,03	1,08±0,04	0,214
ИММЛЖ, г/кв.м	75,95±3,66	90,10±5,86	0,120
ИОТ ЛЖ	0,41±0,02	0,40±0,02	0,908
Концентрическое ремоделирование миокарда, случаи	7 (36,8%)	3 (18,75%)	>0,05
Эксцентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	3 (18,75%)	<0,05
Концентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	2 (12,5%)	
Нарушение диастолической функции ЛЖ, нарушение релаксации, случаи	11 (57,9%)	7 (43,75%)	>0,05
Нарушение диастолической функции ЛЖ, псевдонормализация, случаи	4 (21%)	2 (12,5%)	
Нарушение диастолической функции ЛЖ, рестрикция, случаи	0	0	-

У пациентов третьей группы с ИР в 50% случаев (8 человек) диагностировалось ремоделирование миокарда, при этом в 2 случаях (12,5%) – неблагоприятная концентрическая гипертрофия и в 3 случаях (18,75%) – эксцентрическая гипертрофия. Всего же гипертрофия миокарда у пациентов с ИР регистрировалась у 30,25%, у пациентов без ИР не наблюдалось ни одного случая ( $p=0,02$ ) У пациентов без инсулинорезистентности ремоделирование миокарда регистрировалось только в 36,8%, все случаи являлись концентрическим ремоделированием. В подгруппе пациентов без ИР чаще наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ.

Проведен анализ состояния ОСА у пациентов с высоким риском развития ССЗ (таблица 20).

Таблица 20. Диаметр ОСА и ТКИМ сонных артерий у пациентов 3 группы в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатели	Нет ИР n=19	Есть ИР n=16	p
ОСА d справа, мм	7,30±0,28	7,93±0,28	0,189
ОСА d слева, мм	7,18±0,23	8,14±0,29	0,031
ТКИМ, мм	1,17±0,06	1,12±0,09	0,332
Отличия ТКИМ от половозрастной нормы, случаи	18 (94,7%)	14 (87,5%)	>0,05
Наличие атеросклеротической бляшки, случаи	8 (42,1%)	6 (37,5%)	>0,05

Выявлены статистически достоверные различия по диаметру левой ОСА у пациентов с ИР по сравнению с пациентами без ИР. Статистически значимых различий по величине ТКИМ получено не было. Отличия ТКИМ от половозрастной нормы наблюдалось у большинства больных в обеих группах.

При изучении функционального состояния почек у пациентов 3 группы при наличии ИР СКФ по формуле Кокрофта-Голта была достоверно выше у пациентов с ИР, при этом СКФ MDRD в подгруппах не отличались (таблица 21). Такие результаты могут быть объяснены вкладом массы тела (учитывается при расчете СКФ по формуле Кокрофта-Голта), которая была выше в подгруппе

пациентов с ИР. Уровень микроальбуминурии у пациентов с ИР и без ИР не отличался.

Таблица 21. Функциональное состояние почек у пациентов 3 группы в зависимости от наличия ИР

Показатели	Нет ИР n=19	Есть ИР n=16	p
Креатинин, мкмоль/л	77,63±2,97	79,69±3,78	0,740
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,89±3,72	111,13±5,29	0,034
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	88,00±3,95	88,63±3,76	0,691
Микроальбуминурия, мг/л	13,95±1,56	10,00±0,79	0,059

При проведении многофакторного корреляционного анализа установлены положительные связи между уровнем иммунореактивного инсулина и массой тела пациентов ( $r=0,389$ ,  $p=0,021$ ), уровнем ИРИ и индексом массы тела ( $r=0,504$ ,  $p=0,002$ ), уровнем ИРИ и уровнем триглицеридов ( $r=0,441$ ,  $p=0,008$ ), уровнем ИРИ и наличием жирового гепатоза ( $r=0,367$ ,  $p=0,019$ ), уровнем ИРИ и диаметром общей сонной артерии слева ( $r=0,344$ ,  $p=0,046$ ) (рисунок 11).

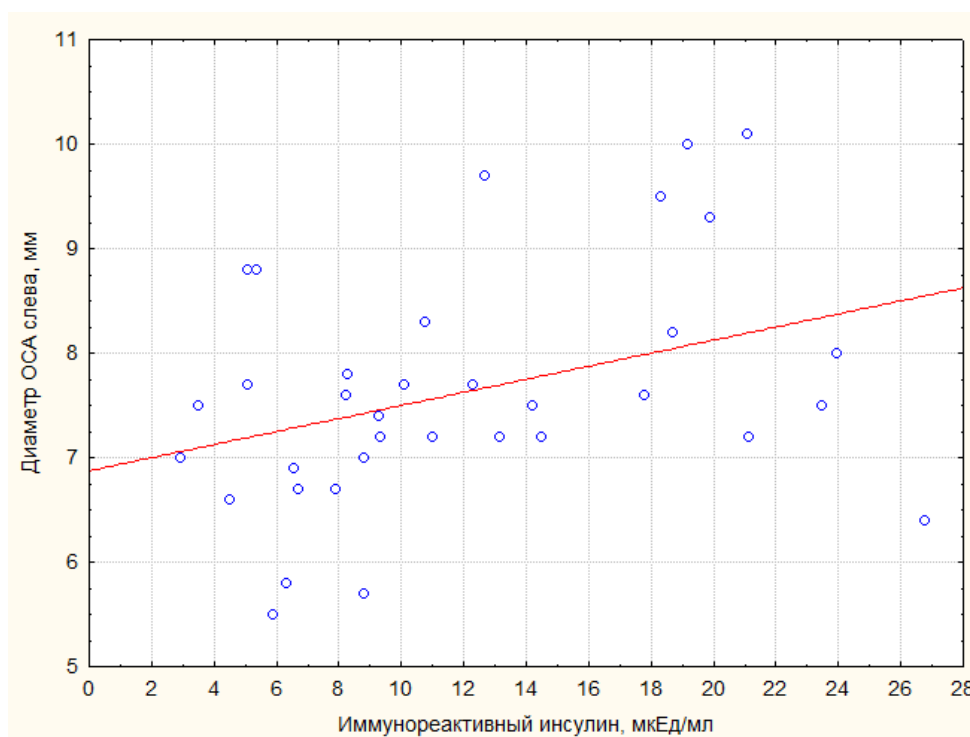


Рисунок 11. Корреляция ИРИ и диаметра ОСА слева у пациентов 3 группы ( $r=0,344$ ,  $p=0,046$ )

Выявлена отрицательная связь ИРИ и возраста пациентов ( $r = -0,589$ ,  $p < 0,001$ ) в группе высокого риска развития ССЗ.

НОМА-IR отрицательно коррелировал с возрастом пациентов ( $r = -0,528$ ,  $p = 0,001$ ) (рисунок 12) и уровнем МАУ ( $r = 0,363$ ,  $p = 0,032$ ) (рисунок 13), положительная корреляция была установлена с массой тела пациентов ( $r = 0,398$ ,  $p = 0,018$ ), ИМТ ( $r = 0,520$ ,  $p = 0,001$ ), уровнем триглицеридов ( $r = 0,456$ ,  $p = 0,006$ ) (рисунок 14) и наличием жирового гепатоза ( $r = 0,520$ ,  $p = 0,006$ ).

Показатель функциональной активности бета-клеток НОМА-%В положительно коррелировал с массой тела пациентов ( $r = 0,390$ ,  $p = 0,020$ ), ИМТ ( $r = 0,413$ ,  $p = 0,014$ ), уровнем триглицеридов ( $r = 0,350$ ,  $p = 0,039$ ), уровнем креатинина плазмы ( $r = 0,360$ ,  $p = 0,033$ ), диаметром правой ОСА ( $r = 0,426$ ,  $p = 0,012$ ) (рисунок 15) и левой ОСА ( $r = 0,474$ ,  $p = 0,005$ ).

Выявлена отрицательная связь НОМА-%В и возраста пациентов ( $r = -0,598$ ,  $p < 0,001$ ).

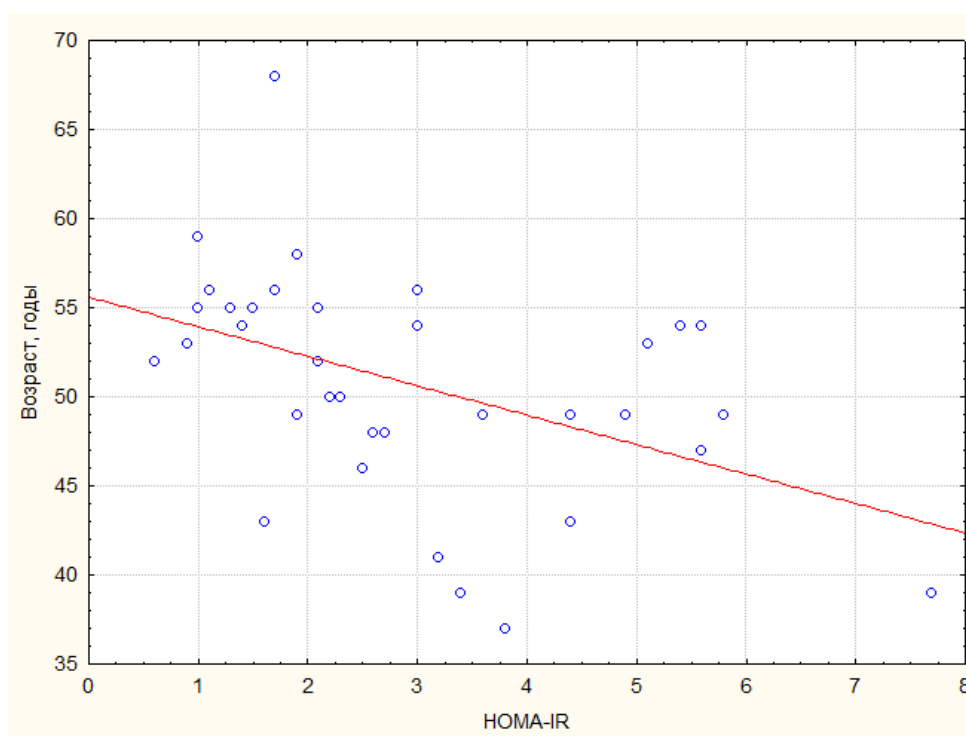


Рисунок 12. Корреляция индекса НОМА-IR и возраста пациентов 3 группы ( $r = -0,528$ ,  $p = 0,001$ )



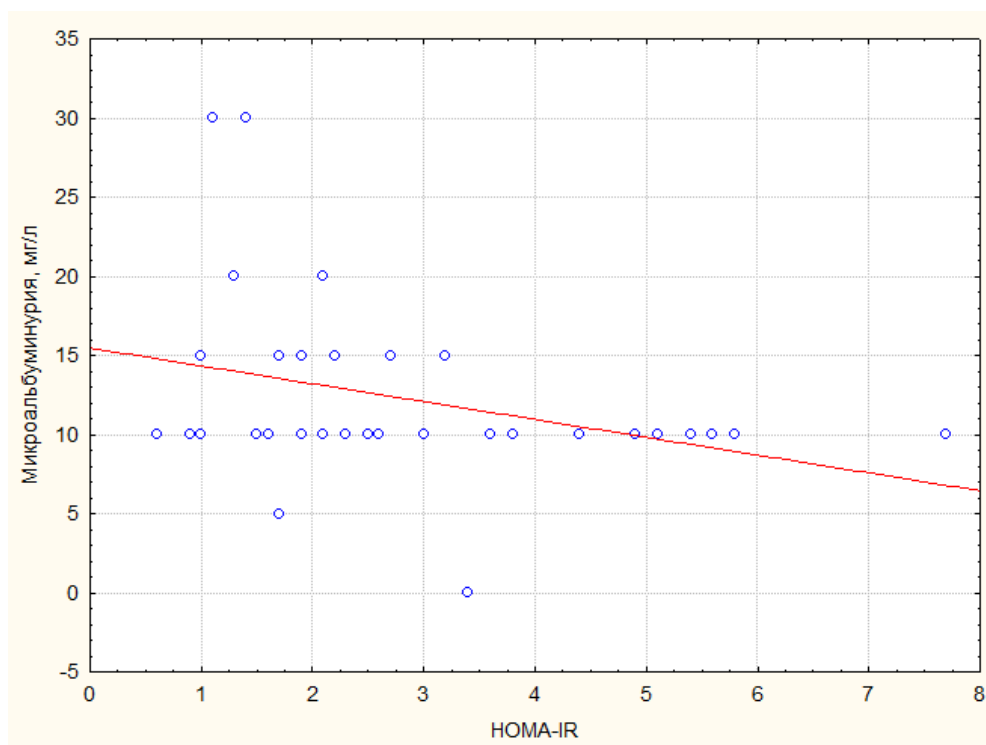


Рисунок 13. Корреляция индекса HOMA-IR и микроальбуминурии у пациентов 3 группы ( $r=0,363$ ,  $p=0,032$ )

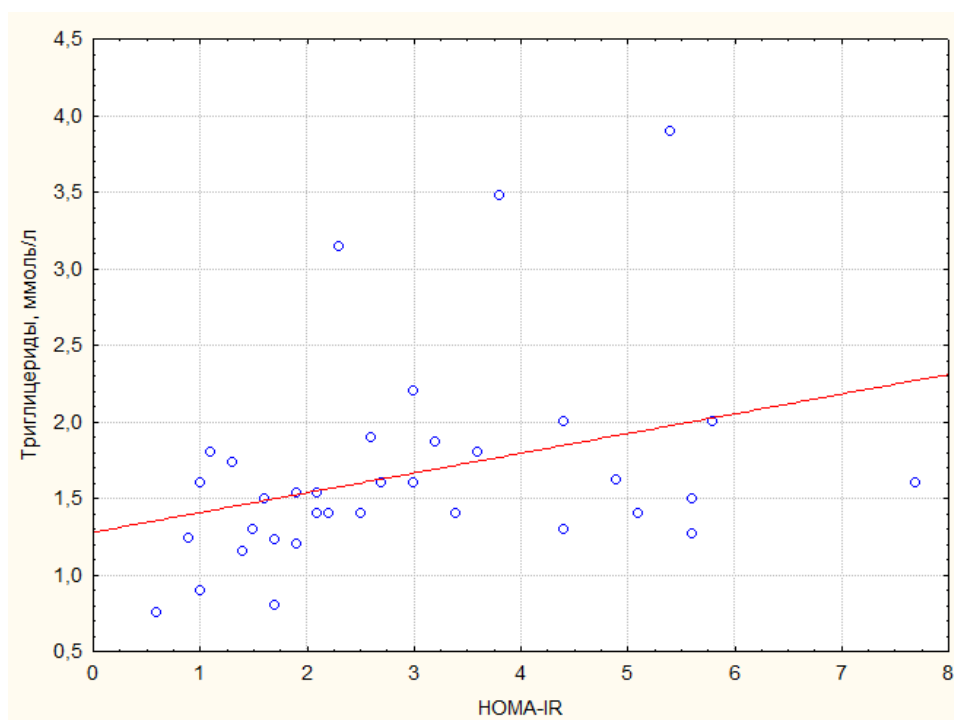


Рисунок 14. Корреляция HOMA-IR и уровня триглицеридов у пациентов 3 группы ( $r=0,456$ ,  $p=0,006$ )

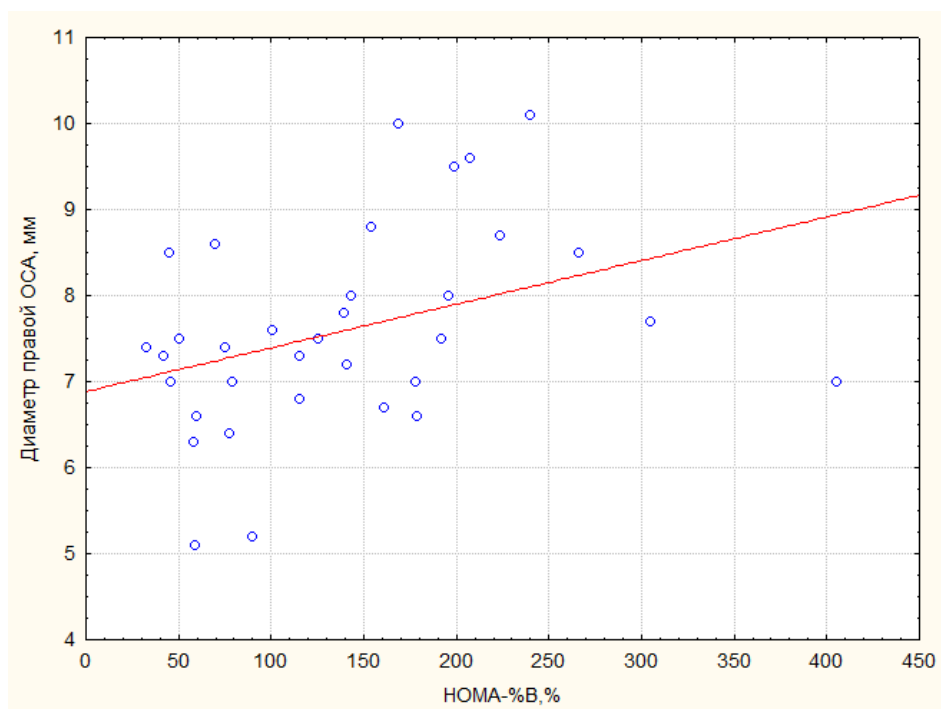


Рисунок 15. Корреляция НОМА-%В и диаметра правой ОСА у пациентов 3 группы ( $r=0,426$ ,  $p=0,012$ )

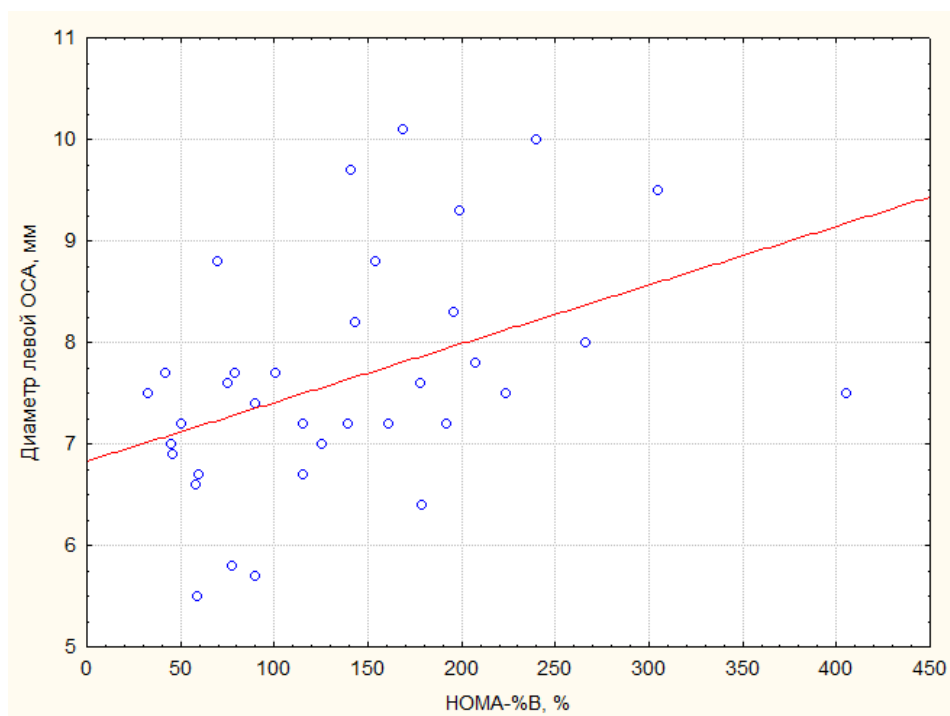


Рисунок 16. Корреляция НОМА-%В и диаметра левой ОСА у пациентов 3 группы ( $r=0,474$ ,  $p=0,005$ )

### 3.4. Взаимосвязь ИР с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с АГ с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

В четвертую группу были включены пациенты с АГ, у которых впервые был диагностирован сахарный диабет 2 типа, не получающие сахароснижающую терапию. Факт наличия СД 2 явился основной причиной определения пациентов к группе очень высокого риска развития ССЗ, при этом у пациентов исключались ИБС, сердечная недостаточность, манифестное поражение периферических артерий.

Группу составили 13 женщин и 17 мужчин (n=30), средний возраст  $52,27 \pm 1,37$  лет.

7 человек (23,33%) имели 1 степень АГ, 13 пациентов (43,33%) – 2 степень АГ, 10 человек (33,33%) – 3 степень АГ.

Стаж АГ в группе пациентов очень высокого риска составил: до 1 года – 4 человека (13,33%), от 1 года до 15 лет – 22 пациента (73,33%) и более 15 лет – 4 человека (13,3%).

Отягощенную наследственность по раннему развитию ССЗ имели 13 человек (43,33%), курильщиками являлись 5 пациентов (16,7%).

Характеристики антропометрических, лабораторных данных и результаты инструментальных методов исследования больных 1,2,3,4 групп и группы контроля представлены в таблице 22.

Таблица 22. Антропометрические, лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования пациентов первой, второй, третьей, четвертой и контрольной групп

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=31)	3 группа (n=35)	4 группа (n=30)	Группа контроля (n=28)
1	2	3	4	5	6
Возраст, годы	$39,12 \pm 1,85$	$40,42 \pm 1,72$	$50,71 \pm 1,08^{\#, \&, *}$	$52,27 \pm 1,37^{\#\#, \&\&, *}$	$40,36 \pm 1,71$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,04 \pm 0,60$	$28,27 \pm 0,98^{**,*}$	$30,80 \pm 0,63^{\#, *}$	$33,28 \pm 1,24^{\#\#, \&\&, *}$	$24,36 \pm 0,59$
ОТ, см	$84,58 \pm 1,96$	$92,48 \pm 2,80^*$	$99,39 \pm 2,15^{\#, *}$	$107,77 \pm 3,01^{\#\#, \&\&, *}$	$83,71 \pm 2,31$

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5	6
САД ср., мм рт. ст.	124,13±1,96	126,58±2,05*	127,87±2,48*	137,27±3,17 <sup>##,&amp;&amp;,*</sup>	115,83±2,58
ДАД ср., мм рт. ст.	77,82±1,03	80,07±1,69	80,78±1,83	85,07±2,79*	74,75±2,09
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	65,87±3,16	64,96±2,19	82,42±3,50 <sup>#,&amp;,*</sup>	94,95±5,73 <sup>##,&amp;&amp;,*</sup>	67,70±3,21
ИОТ ЛЖ	0,37±0,01	0,38±0,01	0,41±0,01*	0,46±0,02 <sup>##,&amp;&amp;,\$,*</sup>	0,35±0,01
Толщина КИМ, мм	0,80±0,01	0,79±0,01	1,15±0,05 <sup>#,&amp;,*</sup>	1,19±0,05 <sup>##,&amp;&amp;,*</sup>	0,84±0,03
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,23±2,55	90,35±2,61	88,29±2,71	86,87±2,78*	97,04±2,82
СКФ, Кокрофт- Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	105,58±3,05	107,52±3,97	103,40±3,33	104,07±2,97	104,00±3,16
Микроальбумин-урия мг/л	10,19±1,97	11,94±0,72	12,14±0,97	27,92±1,64 <sup>##,&amp;&amp;,\$,*</sup>	10,89±1,03
ХС общий, ммоль/л	4,33±0,15	5,23±0,19 <sup>**</sup>	5,26±0,17 <sup>#</sup>	5,57±0,21 <sup>##</sup>	4,90±0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,51±0,12*	3,45±0,12 <sup>**</sup>	3,51±0,15 <sup>#</sup>	3,59±0,17 <sup>##</sup>	3,12±0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,07	1,12±0,03 <sup>**</sup>	1,07±0,03 <sup>#,*</sup>	1,04±0,03 <sup>##,*</sup>	1,27±0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,07	1,50±0,12 <sup>**</sup>	1,66±0,11 <sup>#,*</sup>	2,12±0,12 <sup>##,&amp;&amp;,\$,*</sup>	1,14±0,06
Соотношение ОХС/ХСЛВП	3,27±0,21	4,85±0,27 <sup>**</sup>	5,21±0,31 <sup>#,*</sup>	5,56±0,31 <sup>##,*</sup>	4,05±0,19
Гликемия натощак, ммоль/л	4,99±0,10	5,12±0,11	5,42±0,11	8,54±0,59 <sup>##,&amp;&amp;,\$,*</sup>	4,79±0,12
ИРИ, мкЕд/мл	9,20±0,65	12,87±1,19	12,06±1,11	19,24±2,60 <sup>##,\$,*</sup>	9,45±0,89
НОМА	2,08±0,17	2,98±0,31	2,94±0,29	7,81±1,54 <sup>##,&amp;&amp;,\$,*</sup>	2,02±0,20
НОМА-%В	138,93±13,53	185,57±20,48	138,16±14,20	98,00±14,77 <sup>&amp;&amp;,*</sup>	180,26±22,48

Примечания: \* – статистически значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, \*\* – статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, # – статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами пациентов, ## – статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 4 группами пациентов, & – статистически значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов, && – статистически значимые различия (p<0,05) между 2 и 4 группами, \$ – статистически значимые различия (p<0,05) между 3 и 4 группами.

Пациенты 4 группы были статистически достоверно старше, имели большие показатели ИТМ, ОТ, уровня среднего систолического АД, ИММЛЖ, ТКИМ, чем

больные из 1,2 групп и группы контроля, при этом не отличаясь от показателей 3 группы.

Среднесуточный уровень ДАД достоверно отличался по сравнению с группой контроля.

Уровни общего холестерина и ХСЛПНП были достоверно выше, чем в 1 группе, уровень триглицеридов значительно превышал показатели во всех группах, включая группу контроля.

СКФ MDRD имела тенденцию к снижению в 4 группе, а показатели МАУ превышали таковые во всех группах.

Пациенты 4 группы имели достоверно более высокие показатели, свидетельствующие, об ИР, чем пациенты 1,2,3 групп и группы контроля. Пациенты 4 группы имели низкий показатель функциональной способности бета-клеток, достоверно отличаясь с таковым во 2 группе и группе контроля. Таким образом, пациенты группы очень высокого риска развития ССЗ имели дислипидемию с преобладанием гипертриглицеридемии, поражение органов-мишеней в виде увеличения ТКИМ, размеров сердца.

При разделении пациентов на подгруппы по наличию у них ИР выявлено, что только 4 пациента (13%) не имели ИР.

В таблице 23 представлены показатели углеводного обмена и антропометрические данные пациентов 4 группы.

Таблица 23. Показатели углеводного обмена и антропометрические данные у пациентов группы очень высокого риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР

Показатели	Нет ИР n=4	Есть ИР n=26	p
Гликемия натощак, ммоль/л	6,28±0,39	8,88±0,65	0,063
ИРИ, мкЕд/мл	7,31±1,18	21,07±2,84	0,009
НОМА-IR	2,00±0,25	8,70±1,72	0,002
НОМА-%В	61,10±20,52	103,68±16,57	0,272
Возраст, годы	54,50±3,71	51,92±1,49	0,625
Рост, м	1,72±0,06	1,70±0,02	0,581
Масса тела, кг	98,25±24,53	96,88±3,47	0,376
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,45±6,64	33,41±1,11	0,246
Окружность талии, см	102,00±13,54	108,65±2,92	0,313

Сравнительный анализ групп пациентов показал, что наблюдался рост ИММЛЖ в 3 группе, причем более значительный при наличии ИР (рисунок 17).

В 4 группе у пациентов без инсулинорезистентности доверительный интервал оказался очень широким из-за малого размера выборки (n=4), и не представлен на графике.

Представлены средние значения и 95% доверительный интервал.

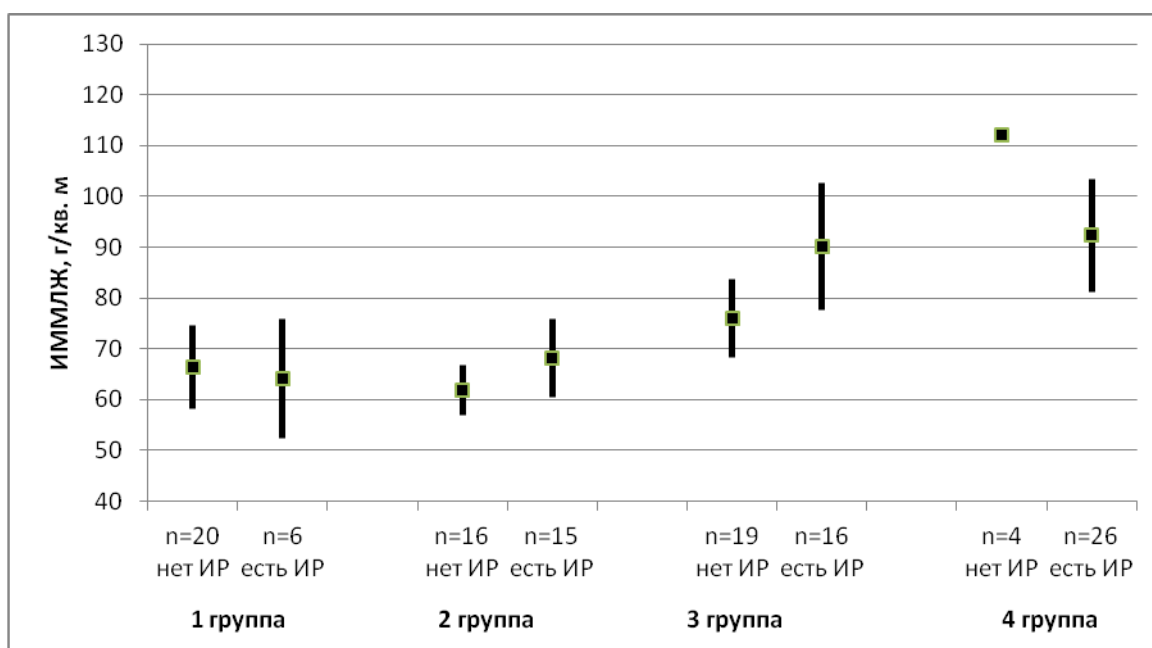


Рисунок 17. Динамика значения индексированной массы миокарда левого желудочка в группах пациентов

При сравнении пациентов разных групп по уровню ТГ плазмы отмечался рост от 1 к 4 группе, более выраженный при наличии инсулинорезистентности (рисунок 18). Данные также представлены в виде среднего и 95% доверительного интервала.

Была изучена встречаемость ремоделирования миокарда и нарушение диастолической функции ЛЖ в 4 группе по сравнению с 1,2,3 и группой контроля (таблицы 24,25).

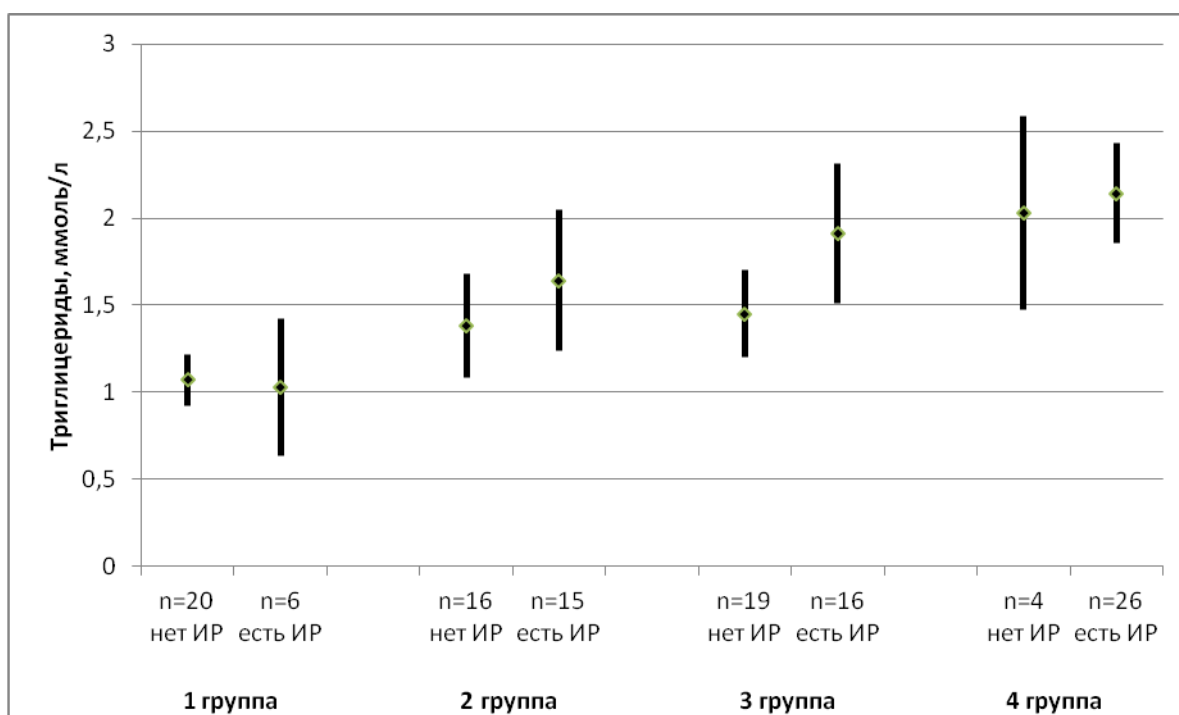


Рисунок 18. Динамика уровня триглицеридов в группах пациентов

Таблица 24. Частота развития ремоделирования миокарда у пациентов 1, 2, 3 и 4 групп

Геометрия миокарда	1 группа (n=26)	2 группа (n=31)	3 группа (n=35)	4 группа (n=30)
Нормальная геометрия миокарда, случаи	22 (84,6%)	27 (87,1%)	20 (57,1%) <sup>#,&amp;</sup>	13 (43,3%) <sup>##,&amp;&amp;</sup>
Концентрическое ремоделирование, случаи	4 (15,4%)	4 (12,9%)	10 (28,6%)	9 (30,0%)
Эксцентрическая гипертрофия, случаи	0	0	3 (8,6%)	0
Концентрическая гипертрофия, случаи	0	0	2 (5,7%)	8 (26,7%) <sup>##,&amp;&amp;,\$</sup>

Примечания: \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 2 группами пациентов, # – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 3 группами пациентов, ## – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 4 группами пациентов, & – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 3 группами пациентов, && – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 4 группами, \$ – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 3 и 4 группами.

Таблица 25. Частота развития диастолической дисфункции миокарда у пациентов 1,2,3 и 4 групп

Диастолическая функция ЛЖ	1 группа (n=26)	2 группа (n=31)	3 группа (n=35)	4 группа (n=30)
Норма, случаи	23 (88,5%)	23 (74,2%)	11 (31,4%) <sup>#,&amp;</sup>	2 (6,6%) <sup>##,&amp;&amp;,\$</sup>
Нарушение релаксации, случаи	3 (11,5%)	5 (16,1%)	18 (51,4%) <sup>#,&amp;</sup>	23 (76,7%) <sup>##,&amp;&amp;,\$</sup>
Псевдонормализация, случаи	0	3 (9,7%)	6 (17,2%) <sup>#</sup>	5 (16,7%)
Рестрикция, случаи	0	0	0	0

Примечания: \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 2 группами пациентов, # – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 3 группами пациентов, ## – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 4 группами пациентов, & – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 3 группами пациентов, && – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 4 группами, \$ – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 3 и 4 группами.

Нормальная геометрия миокарда диагностирована только у 13 пациентов (43,3%) очень высокого риска развития ССЗ, не было зафиксированного ни одного случая эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а у 8 пациентов (26,7%) выявлена неблагоприятная концентрическая гипертрофия ЛЖ.

Структура распределения ремоделирования миокарда в группах пациентов представлена на рисунке 19. Продемонстрировано как от 1 группы к 4-ой уменьшается доля пациентов с нормальной геометрией сердца, возрастает доля пациентов с гипертрофией миокарда, достигая максимума в группе пациентов с впервые выявленным СД 2.

В 4 группе всего 2 пациента (6,6%) имели нормальную диастолическую функцию ЛЖ, в большинстве случаев регистрировалось нарушение релаксации (23 пациента, 76,7%), у 5 пациентов диагностирована псевдонормализация (16,7%).

На рисунке 20 продемонстрировано снижение доли пациентов с нормальной диастолической функцией ЛЖ от первой к четвертой группе.



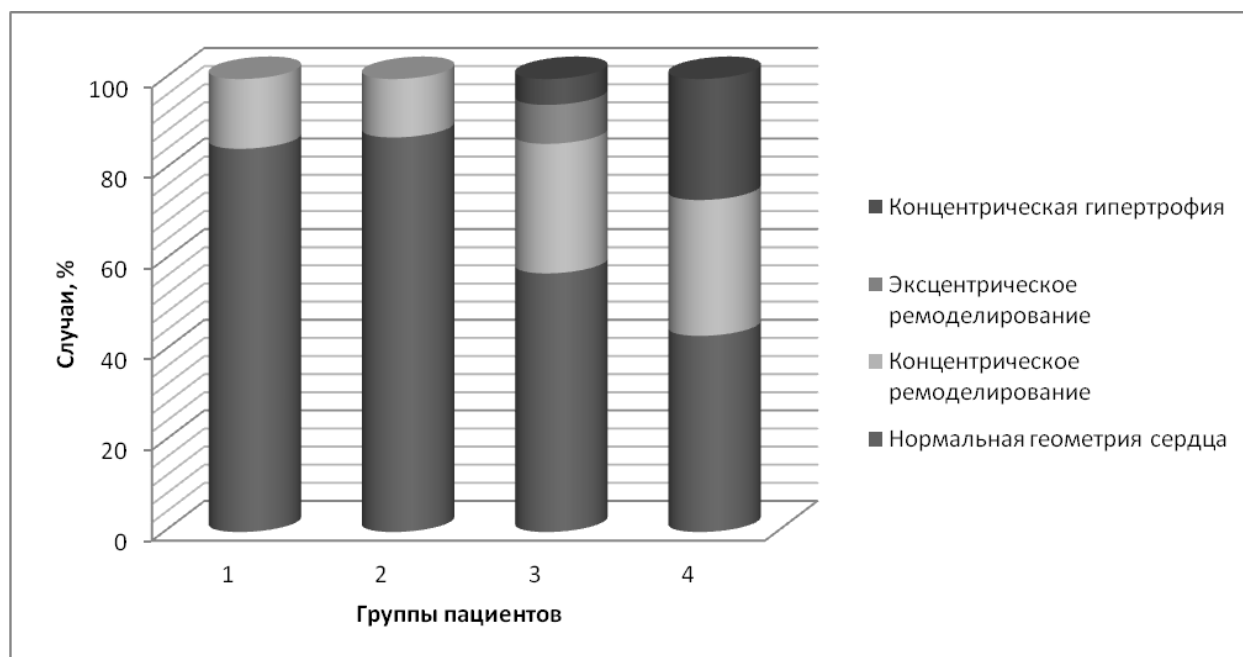


Рисунок 19. Структура распределения ремоделирования миокарда в группах пациентов

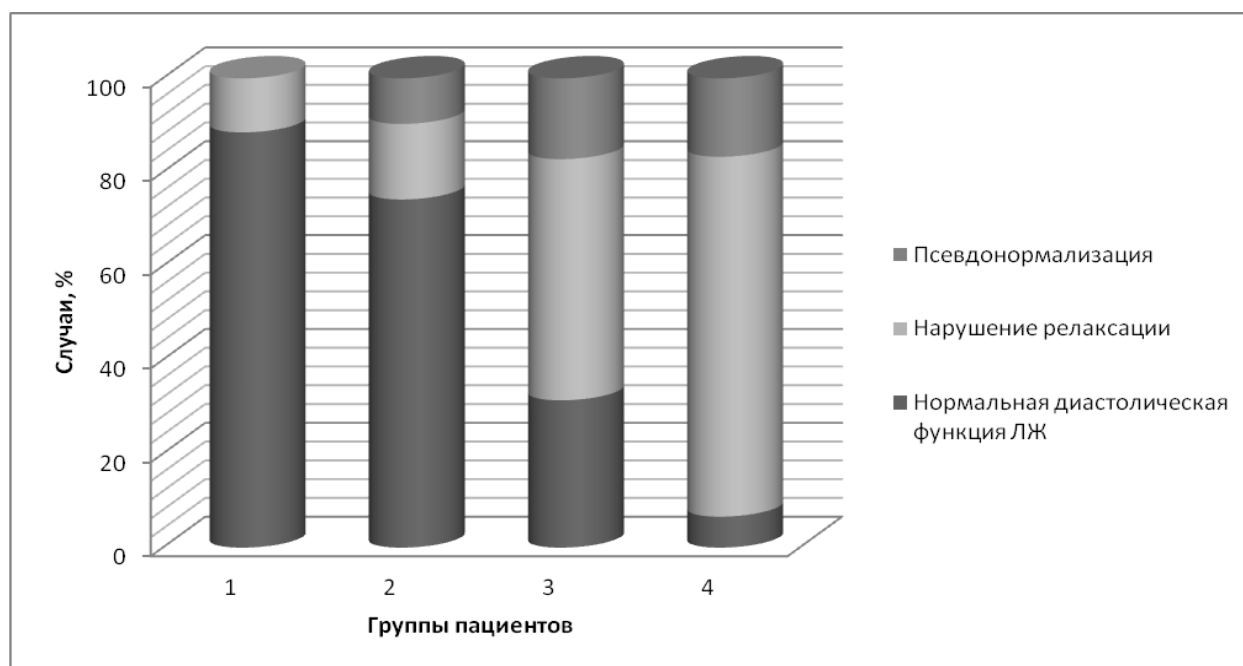


Рисунок 20. Структура распределения нарушения диастолической функции ЛЖ в группах пациентов

У пациентов 4 группы не выявлены корреляции ИРИ, НОМА IR и НОМА-%В и таких антропометрических показателей, как масса тела, ИМТ, ОТ. Этот факт можно объяснить большой вариабельностью данных.

### **3.5. Математическая модель для прогнозирования риска увеличения толщины комплекса-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертонией. Математическая модель прогнозирования наличия ИР в группе больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска**

Одной из задач настоящего исследования было выявления факторов, влияющих на поражение органов-мишеней для наблюдаемой когорты пациентов. Для этого применяли моделирование методами логистической регрессии.

Преимущество метода логистической регрессии в том, что можно оценить вероятность наступления исхода для конкретного пациента и оценить вклад каждого показателя состояния здоровья и фактора риска.

Предварительно разделили всех пациентов на лиц с АГ (1-4 группы) на 2 подгруппы: пациенты с нормальными поло-возрастными показателями ТКИМ и больные с увеличенной ТКИМ.

При построении модели вначале применили одномерный подход. Потом из числа предикторов с уровнем значимости менее 0,01 построили с помощью многомерного метода новую модель. Построение осуществили методом Вальда с пошаговым включением предикторов. По результатам моделирования составили таблицу, в которой приведены коэффициенты регрессии ( $b$ ), их ошибки ( $SE\ b$ ), а также экспоненциальные коэффициенты и их доверительные интервалы и статистическая значимость каждого предиктора.

Коэффициенты регрессии необходимы для оценки риска для индивидуального пациента, а экспоненциальные коэффициенты регрессии трактуются как отношения шансов (ОШ и 95% ДИ). Содержательная интерпретация отношения шансов: они показывают, как изменятся шансы или моделируемого события с увеличением фактора риска на единицу. При этом значения ОШ больше единицы означают повышение риска с увеличением уровня предиктора и наоборот: значения ниже единицы снижают вероятность исхода. Получена следующая модель (таблица 26).

Таблица 26. Коэффициенты регрессии и экспоненциальные коэффициенты предикторов в модели прогнозирования риска увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертензией

	b	SE b	ОШ (95% ДИ)	p
Стаж АГ	1,44	0,47	4,23 (1,67–10,71)	0,002
Курение	1,57	0,73	4,79 (1,14–20,12)	0,032
СКФ MDRD	-0,04	0,02	0,96 (0,93–1,00)	0,034
НОМА-IR	1,31	0,46	3,71 (1,51–9,10)	0,004
Constant	2,13	1,62	8,43	0,187

Примечания: b – коэффициент регрессии, SE b – ошибка коэффициента регрессии, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Согласно данной таблицы уравнение выглядит следующим образом:

$$z = \ln \frac{P}{1-p} = 2,13 + 1,44 \times \text{Стаж} + 1,57 \times \text{Курение} - 0,04 \times \text{СКФ}_{MDRD} + 1,31 \times \ln(\text{НОМА} - \text{IR})$$

Тогда вероятность увеличения ТКИМ можно рассчитать по формуле:

$$\delta = \frac{e^z}{1 + e^z}.$$

Рассмотрим содержательную интерпретацию полученной модели. Предикторами, повышающими вероятность увеличение ТКИМ, оказались: стаж АГ более одного года: он увеличивает риски в 4,23 раз (95% ДИ:1,67–10,71); курение: отношение шансов 4,79 (95% ДИ:1,14–20,12) и индекс ИР НОМА-IR: отношение шансов для предварительно логарифмированного показателя 3,71 (95% ДИ: 1,51–9,10). СКФ, рассчитанная по формуле MDRD наоборот имела отрицательный коэффициент в модели: ОШ=0,96 (0,93–1,00). Эти результаты можно пересчитать для снижения СКФ, причем не на 1 мл/мин, а для наглядности результата на 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В этом случае получается, что снижением СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> повышает риск увеличения ТКИМ в 1,44 раза (95% ДИ 1,03–2,02).

В дополнение к моделированию логистической регрессией проводили построение и анализ ROC-кривых (характеристических кривых), позволяющий выбрать точки разделения, или пороговую вероятность, с наиболее приемлемыми

показателями чувствительности и специфичности. Чувствительность и специфичность, в свою очередь, рассчитывали в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А. С. Шпигеля (2012).

Качество полученной модели в целом можно оценить по графику характеристической кривой (ROC-кривой) [101] (рисунок 21). Чем ближе кривая к левому верхнему углу, тем лучше качество модели. В нашей модели площадь под графиком (AUC – area under curve) равна 0,84 (95% ДИ 0,76– 0,92), что можно трактовать, как хорошее качество.

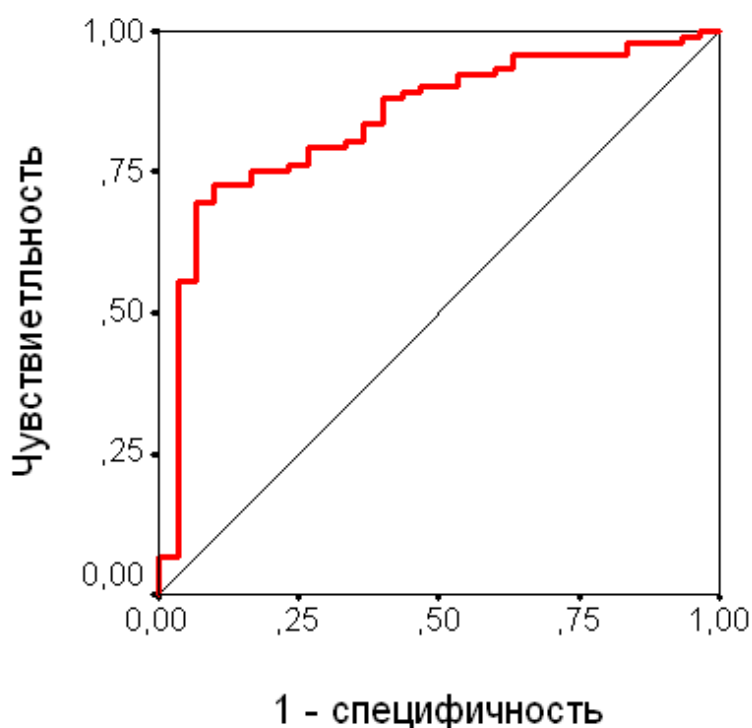


Рисунок 21. График характеристической кривой для модели прогнозирования риска увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертонией

Оценка чувствительности и специфичности полученной модели (рисунок 22).

Оптимальной точкой разделения (cut off) на наш взгляд является значение 0,75, при нем чувствительность модели равна 0,75, а специфичность 0,77. Если бы мы выбрали принимаемое по умолчанию значение 0,5, то специфичность

модели была бы очень низкой, многим пациентам были бы поставлены ложноположительные диагнозы, а при значениях больше 0,75, как видно из графика, начинает резко падать чувствительность (и, стало быть, пациенты с патологией будут пропущены).

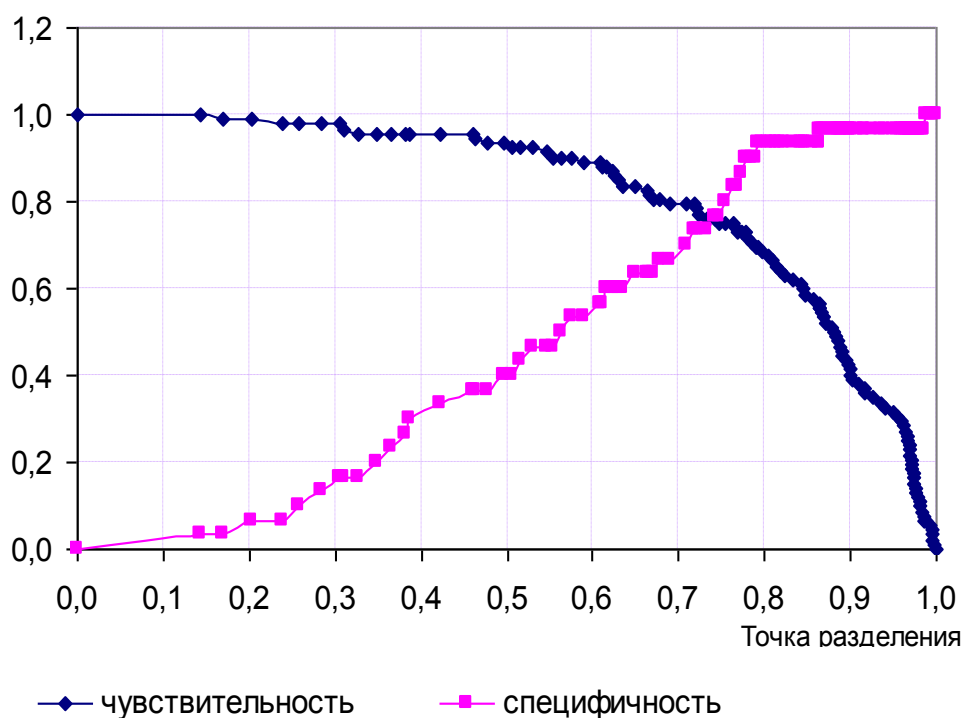


Рисунок 22. Детализация ROC-кривой: зависимость чувствительности и специфичности (ось ординат) от возможной точки разделения

### **Математическая модель прогнозирования наличия ИР в группе больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска**

При попарном сравнении между подгруппами пациентов с ИР и без ИР среди пациентов высокого риска развития ССЗ было отмечено статистически достоверное различие пациентов по возрасту – пациенты с ИР были существенно моложе, чем пациенты без ИР. Было высказано предположение, что факт наличия ИР посредством моделирования факторов риска и поражения органов мишеней

обусловил высокий сердечно-сосудистый риск у этой подгруппы пациентов. Для проверки этой гипотезы была разработана ещё одна математическая модель прогнозирования наличия ИР в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (таблица 27).

Таблица 27. Коэффициенты регрессии и экспоненциальные коэффициенты предикторов в модели прогнозирования наличия ИР в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

	b	SE b	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	-0,20	0,08	0,82 (0,70-0,96)	0,016
Constant	9,74	4,13	16932,64	0,018

Примечания: b – коэффициент регрессии, SE b – ошибка коэффициента регрессии, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Повышение возраста на 1 год у пациента с высоким риском развития ССЗ уменьшает шансы иметь ИР: ОШ=0,82 (0,70–0,96), или, наоборот, уменьшение возраста на 1 год соответствует повышению вероятности наличия ИР: ОШ=1,22 (95% ДИ: 1,04–1,43).

Площадь под графиком (AUC – area under curve) данной модели равна 0,77 (95% ДИ 0,61–0,92) (рисунок 23), что расценивается как хорошее качество.

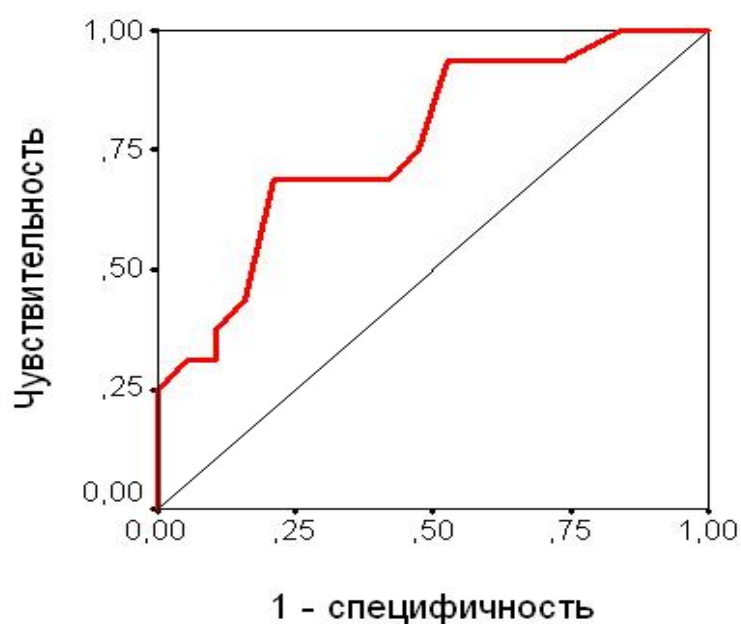


Рисунок 23. График характеристической кривой для модели прогнозирования наличия ИР в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

Чувствительность при точке разделения 0,5 равна 0,69, специфичность 0,79. Из графика детализации ROC-кривой, видно, что в данном случае значение cut off (отрезной точки) 0,5 будет давать наиболее близкие и наиболее высокие в сумме значения специфичности и чувствительности (рисунок 24).

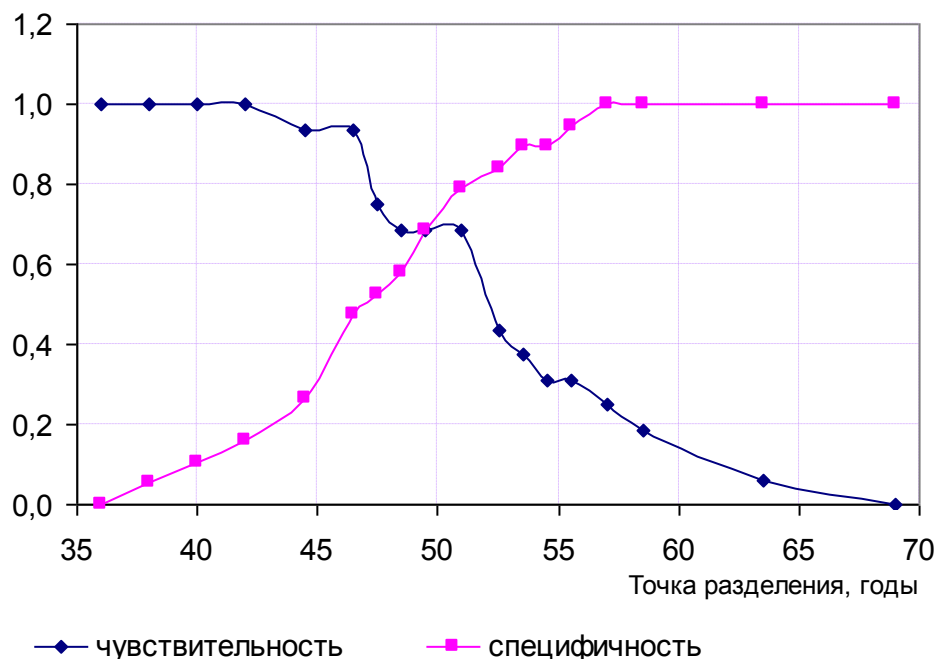


Рисунок 24. Детализация ROC-кривой: зависимость чувствительности и специфичности (ось ординат) от возможной точки разделения

Точка разделения 0,5 соответствует возрасту 51 год. Следовательно, можно с высокой степенью вероятности предсказать, что если пациент младше 51 года, и принадлежит к группе высокого сердечно-сосудистого риска, можно ожидать наличие у него лабораторно определяемой ИР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке сердечно-сосудистого риска у пациента с АГ врач ориентируется на международные и отечественные рекомендации по стратификации риска развития ССЗ [16,91], которые используют такие клинические, лабораторные и инструментальные данные как ИМТ, окружность талии пациентов, наличие дислипидемии, поражение органов-мишеней (сердца, сосудов, почек). При этом диагностированы многочисленные случаи развития ССЗ [99] при подпороговых значениях общего холестерина и ХСЛПНП. У многих пациентов первым проявлением ИБС становится внезапная смерть или инфаркт миокарда [25]. Таким образом, оценка традиционных факторов риска не позволяет получить максимально реалистичного представления о степени сердечно-сосудистого риска у каждого пациента. Оценка статуса пациента по факту наличия у него лабораторно определяемой ИР – одна из дополнительных возможностей более точной стратификации риска развития ССЗ, при том, что этот фактор риска является в определенной степени модифицируемым. Такие действия как изменение образа жизни, назначение препаратов, влияющих на ИР могут активно уменьшать степень выраженности ИР и влиять на дальнейший прогноз в каждом конкретном случае [121].

Традиционно принято считать, что маркером ИР является абдоминальное ожирение, а также различные виды нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак) [7], данные нашего исследования также подтверждают связь ИР с ИМТ, ОТ, массой тела. При этом нами показано, что существует когорта больных АГ и наличием лабораторно диагностируемой ИР, в которой отсутствуют пациенты с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного обмена (группа низкого риска развития ССЗ). У этих пациентов ИР ассоциировалась с увеличением СКФ выше возрастной нормы, что свидетельствует о развитии гиперфльтрации. Средние значения СКФ и



стандартное отклонение для данной возрастной группы составляет для мужчин  $105 \pm 21$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , для женщин  $97 \pm 19$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  (данные по NKF-K/DOQI) [137]. В нашем случае пациенты с ИР имели СКФ (по формуле Кокорофта-Голта)  $116,67 \pm 6,32$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , по формуле MDRD  $105,17 \pm 6,77$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ . Ранее феномен гиперфльтрации рассматривался как признак доклинической стадии диабетической нефропатии и объяснялся гипергликемией [14,59,60]. У наших пациентов 1 группы не было диагностировано нарушений углеводного обмена. В последние годы появились публикации о стадии гиперфльтрации в процессе развития ХБП при метаболическом синдроме в отсутствии сахарного диабета [117]. Однако у наших пациентов группы низкого сердечно-сосудистого риска не было зафиксировано ни одного компонента метаболического синдрома. Таким образом, гиперфльтрация ассоциировалась только с лабораторно определяемой ИР. Возникновение гиперфльтрации патогенетически можно объяснить нарушением динамического равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации (развитие эндотелиальной дисфункции, ренальной нейропатии), имеющее место при ИР [97]. Также нами была получена отрицательная корреляционная связь между функциональной способностью бета клеток (индексом НОМА-%В) и степенью МАУ у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском. Вышеперечисленные факты свидетельствуют о вкладе нарушений метаболизма инсулина в функциональное состояние почек при АГ в группе пациентов низкого риска развития ССЗ.

В группе пациентов среднего сердечно-сосудистого риска доля ИР пациентов составила уже 48,4%. При изучении функционального состояния почек у пациентов 2 группы при наличии ИР сохранялась тенденция к увеличению СКФ по формуле Кокорофта-Голта у инсулинрезистентных пациентов по сравнению с возрастной нормой. Показатель функциональной активности бета-клеток положительно коррелировал с СКФ, рассчитанной по формуле Кокорофта-Голта ( $r=0,391$ ,  $p=0,030$ ) и по формуле MDRD ( $r=0,450$ ,  $p=0,011$ ). Регистрировалась слабая положительная корреляция ИРИ и СКФ,

рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта. Т. е. чем выраженнее гиперинсулинемия, тем выше СКФ в группе пациентов среднего сердечно-сосудистого риска. Таким образом, во второй группе можно продолжать говорить о гиперфилтрации в клубочках почек у ИР пациентов.

В группе пациентов высокого риска развития ССЗ 45,7% больных имели лабораторно определяемую ИР, доля, сопоставимая с группой среднего риска. У пациентов 3 группы наблюдается уравнивание СКФ MDRD в ИР подгруппе и подгруппе без ИР, при этом значения лежат в пределах возрастной нормы. Вероятно, феномен гиперфилтрации у этих пациентов нивелируется и в дальнейшем можно ожидать дальнейшего снижения СКФ в соответствии с патогенезом развития ХБП [42, 60].

Среди пациентов 4 группы подавляющее большинство являлись инсулинорезистентными и сравнение с подгруппой без ИР представляется некорректным. У пациентов с сахарным диабетом в результате гипергликемии можно ожидать увеличение СКФ [37, 72]. Однако, СКФ в группе очень высокого риска не увеличивается, составляя в ИР подгруппе  $86,31 \pm 3,05$  мл/мин/1,77 м<sup>2</sup> по формуле MDRD. Возможным объяснением этого явления может служить факт далеко зашедшего патологического процесса в нефроне, что подтверждается нарастанием МАУ у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, что согласуется с данными исследования ARIC [115, 157]. Также интересным наблюдением является умеренная отрицательная корреляция СКФ MDRD и ИМТ пациентов 4 группы ( $r = -0,520$ ,  $p = 0,003$ ), т. е. чем выше ИМТ, тем ниже СКФ MDRD.

Таким образом, согласно полученным нами результатам, роль ИР в развитии ХБП при АГ представляется несомненной и значимой, что согласуется с многочисленными публикациями последних лет [12, 140]. При этом нами продемонстрировано, что изменения в нефроне начинаются даже у пациентов низкого и среднего рисков ССО. Факт своевременной диагностики ИР при АГ также ценен в связи с возможностью коррекции ИР, что будет являться

нефропротективным воздействием [33]. Важность своевременной нефропротекции сложно переоценить, ведь для поражения почек при АГ свойственно длительное бессимптомное течение и достаточно часто диагноз ХБП ставится на стадии протеинурии, когда изменения в почках носят необратимый характер [58].

При исследовании нами такого важного фактора риска ССО как ТКИМ было установлено, что у пациентов группы среднего риска, имеющих ИР отличия ТКИМ от поло-возрастной нормы имели 80% пациентов в подгруппе пациентов без ИР – только 31,25% ( $p < 0,05$ ), несмотря на то, что пациенты 2 группы с ИР не отличались от пациентов без ИР по таким показателям как ИМТ, ОТ, масса тела, состояние липидного спектра. Средние значения ТКИМ в группе среднего риска ССО были достаточно далеки от «сакрального» числа 0,9 мм, выше которого ТКИМ трактуется как фактор риска развития ССЗ, при этом в подгруппе пациентов с ИР имелась тенденция к повышению ТКИМ по сравнению с подгруппой без ИР. Исходя из вышеизложенного, мы можем предположить начало процессов ремоделирования стенки ОСА у пациентов со средним риском ССО, более выраженное при наличии ИР. Полученные данные согласуются с результатами исследования IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) [111].

Нами была разработана логистическая регрессионная модель, которая позволяет прогнозировать утолщение КИМ по сравнению с поло-возрастной нормой у пациентов с ГБ в зависимости от возраста пациента, длительности артериальной гипертензии, пола, факта курения, скорости клубочковой фильтрации (MDRD), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

В группе пациентов высокого риска ССО среднее значение ТКИМ составило  $1,15 \pm 0,05$ , достоверно превышая ТКИМ в группе контроля, 1 и группах, большинство пациентов имело патологическую ТКИМ, что вполне объясняется критериями отбора пациентов. Пациенты с ИР и без ИР одинаково часто имели атеросклеротические бляшки в ОСА. Однако в подгруппе больных с

ИР наблюдалось увеличение диаметра ОСА (слева – достоверное, справа – тенденция) по сравнению с диаметром ОСА пациентов без ИР. Согласно данным Лелюк В.Г. и Лелюк С. Э. [31] референсные значения диаметра ОСА составляют от 4,2 до 6,9 мм, у пациентов высокого риска ССО диаметр ОСА слева при наличии ИР составил  $8,14 \pm 0,29$  мм, справа  $7,93 \pm 0,28$  мм, превышая указанные нормативы. Увеличение просвета сосуда эластического типа рассматривается как признак ускоренного «старения» сосудов [10, 45]. Существует мнение, что необходимо оценивать диаметр артерии, особенно в динамике, однако данные по этому вопросу противоречивы и этот аспект ремоделирования сосудов требует дальнейшего изучения [61, 78]. Патогенетически увеличение просвета можно объяснить увеличением напряжения сосудистой стенки в ответ на перегрузку объемом (гемодинамические факторы), а также действием нейрогуморальных факторов, активация которых имеет место при развитии ИР.

В подтверждении была установлена корреляционная связь между диаметром ОСА и уровнем ИРИ, а также значением НОМА-% в 3 группе пациентов, что указывает на вклад гиперинсулинемии в ремоделирование сосудов эластического типа.

Такой важный для развития поражения артерий БЦС фактор как дислипидемия положительно коррелирует с наличием ИР уже в группе пациентов среднего риска, связи усиливаются в группах высокого и очень высокого рисков. В 3 группе статистически достоверно повышен уровень триглицеридов у пациентов с ИР по сравнению с пациентами без ИР. Установлены положительные корреляционные связи уровней ИРИ, НОМА-IR и НОМА-%В с уровнем триглицеридов. У пациентов с впервые выявленным СД 2 наблюдается гипертриглицеридемия, снижение уровня ЛПВП, повышение ЛПНП, общего холестерина и индекса атерогенности, полученные данные согласуются с многочисленными клиническими и эпидемиологическими исследованиями [73, 80, 103].

Таким образом, своевременная диагностика и коррекция ИР может способствовать минимизации ремоделирования сосудистой стенки крупных артерий при АГ и улучшать прогноз в отношении ССО.

При изучении структурных и функциональных характеристик миокарда у больных группы среднего риска развития ССЗ (которые по определению не имели ПОМ) выявлено статистически достоверное увеличение толщины задней стенки ЛЖ в диастолу в подгруппе ИР пациентов ( $0,94 \pm 0,04$  см,  $p < 0,05$ ). Этот признак является одним из ранних маркеров ремоделирования ЛЖ [18]. Концентрическое ремоделирование ЛЖ в подгруппе пациентов среднего риска ССО с ИР встречалось у 20% больных, а нарушение диастолической функции ЛЖ в 32,5% случаев. В подгруппе пациентов без ИР концентрическое ремоделирование диагностировано у 6,25% больных, а нарушение диастолической функции ЛЖ у 18,75% пациентов. Следовательно, начальные признаки изменения геометрии сердца без увеличения его массы и нарушение функции расслабления миокарда регистрируется уже у пациентов среднего сердечно-сосудистого риска, особенно, имеющих ИР.

В группе пациентов высокого риска развития ССЗ, имеющих ИР в 50% случаев (8 человек) диагностировалось ремоделирование миокарда, при этом в 2 случаях (12,5%) – неблагоприятная концентрическая гипертрофия и в 3 случаях (18,75%) – эксцентрическая гипертрофия. Всего же гипертрофия миокарда у пациентов с ИР регистрировалась у 30,25%, у пациентов 3 группы без ИР не наблюдалось ни одного случая ( $p = 0,02$ ). У пациентов без инсулинорезистентности ремоделирование миокарда регистрировалось только в 36,8% и все случаи являлись концентрическим ремоделированием. Наши данные подтверждают результаты Е. И. Сапожниковой и соавторов [36], F. Anan и соавторов [102], и вступают в противоречие с данными Е.Н. Смирновой [43], которая утверждает, что у пациентов с ИР превалирует эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Ситуация с поражением миокарда усугубляется в группе пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа, концентрическая гипертрофия наблюдалась у 26,7% больных, случаев эксцентрической гипертрофии выявлено не было. Количество пациентов с концентрическим ремоделированием сопоставимо с данными 3 группы (30,0% и 28,6% соответственно). У подавляющей части пациентов с СД 2 наблюдалась диастолическая дисфункция (93,4%). Результаты характерны для ситуации максимально выраженной ИР, в которой происходит срыв компенсаторных механизмов поддержания нормогликемии [8, 81].

Таким образом, ИР крайне неблагоприятно влияет на структуру и функцию миокарда у пациентов разных категорий риска ССО, начиная с группы среднего риска и достигая максимального отрицательного воздействия в группе пациентов с впервые выявленным СД 2.

В ходе изучения данных пациентов группы высокого риска нами была отмечена особенность: пациенты с ИР были статистически достоверно моложе пациентов без ИР (средний возраст составил  $47,56 \pm 1,52$  лет и  $53,37 \pm 1,24$  года соответственно,  $p=0,007$ ). Было высказано предположение, что ИР – это один из определяющих факторов, в результате действия которого пациенты были отнесены к группе высокого риска в более молодом возрасте.

Следовательно, в случае определения пациента «молодого» возраста в группу высокого риска развития ССЗ можно подозревать у него наличие ИР.

Была поставлена задача найти ту отрезную точку по возрасту, после которой у пациента с высоким сердечно-сосудистым риском можно диагностировать наличие ИР с большой долей вероятности. Нами была разработана математическая модель, в которой такой отрезной точкой явился возраст 51 год. Т. о., с практической точки зрения, если пациент с АГ моложе 51 года определяется как больной с высоким сердечно-сосудистым риском, ему может быть рекомендовано расширение объема обследования с целью выявления ИР.

У пациентов среднего риска развития ССЗ измерение индекса НОМА-IR и диагностика ИР может способствовать индивидуализации терапии и улучшению прогноза, учитывая высокую распространенность ИР в этой группе, минимальные клинические проявления ИР у таких пациентов и наличие значимой связи ИР с ФР и ПОМ.

Таким образом, проанализировав полученные результаты исследования, мы пришли к выводу, что у пациентов с ИР, по сравнению с пациентами без ИР, классифицированных в одну и ту же категорию риска ССО, чаще и в большей степени наблюдаются патологические процессы в органах - мишенях.

Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли активной коррекции инсулинорезистентности, в т. ч. и медикаментозной, в формировании прогноза пациентов с артериальной гипертонией.

## Выводы

1. В группе пациентов с артериальной гипертонией и низким риском развития ССЗ лабораторно определяемая инсулинорезистентность регистрировалась в 23% случаях. У пациентов, имеющих инсулинорезистентность, зафиксировано увеличение СКФ по сравнению с подгруппой больных без инсулинорезистентности и по сравнению с возрастной нормой. Была установлена обратная связь между функциональной способностью бета-клеток и выраженностью микроальбуминурии ( $r=-0,414$ ,  $p=0,036$ ).
2. В группе пациентов с АГ и средним риском развития ССЗ лабораторно определяемая инсулинорезистентность была выявлена у 48,4% больных. Обнаружена слабая положительная корреляция между индексом НОМА-IR и уровнем триглицеридов ( $r=0,368$ ,  $p=0,042$ ). Статистически значимо увеличение толщины задней стенки ЛЖ в диастолу в подгруппе инсулинрезистентных пациентов ( $0,94\pm 0,04$  см,  $p<0,05$ ). Концентрическое ремоделирование левого желудочка в подгруппе больных с инсулинорезистентностью встречалось у 20% больных, а у пациентов без ИР только у 6,25%. Нарушение диастолической функции левого желудочка в подгруппе инсулинрезистентных пациентов зафиксировано в 32,5% случаях, у пациентов без инсулинорезистентности – в 18,75%. У пациентов, имеющих ИР, отличия толщины комплекса интима-медиа от половозрастной нормы имели 80% пациентов, в подгруппе пациентов без инсулинорезистентности – только 31,25% ( $p<0,05$ ). НОМА-%В положительно коррелировал с СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта ( $r=0,391$ ,  $p=0,030$ ) и по формуле MDRD ( $r=0,450$ ,  $p=0,011$ ).
3. Доля пациентов с инсулинорезистентностью в группе высокого риска ССО равнялась 45,7%. В 3 группе статистически значимо повышался уровень триглицеридов у пациентов с ИР по сравнению с пациентами без ИР ( $p=0,011$ ). Уровень триглицеридов положительно коррелировал с уровнем



иммунореактивного инсулина ( $r=0,441$ ,  $p=0,008$ ), значением НОМА-IR ( $r=0,456$ ,  $p=0,006$ ) и показателем НОМА-%В ( $r=0,350$ ,  $p=0,039$ ). У пациентов 3 группы, имеющих ИР, в 30,25% случаях регистрировалась гипертрофия миокарда, у пациентов без ИР не наблюдалось ни одного случая развития гипертрофии миокарда ( $p=0,02$ ). В подгруппе больных с инсулинорезистентностью наблюдалось увеличение диаметра общей сонной артерии по сравнению с диаметром ОСА пациентов без инсулинорезистентности. Была установлена корреляция между диаметром левой ОСА и уровнем иммунореактивного инсулина ( $r=0,344$ ,  $p=0,046$ ), а также значением НОМА-%В и диаметром правой общей сонной артерии ( $r=0,426$ ,  $p=0,012$ ) и левой ОСА ( $r=0,474$ ,  $p=0,005$ ).

4. Распространенность лабораторно определяемой инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертонией и впервые диагностированным СД 2 составила 87%. Уровень триглицеридов у пациентов 4 группы значительно превышал показатели во всех остальных группах ( $2,12 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Концентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдалась у 26,7% больных. У подавляющей части пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдалась диастолическая дисфункция левого желудочка (93,4%). ТКМ ОСА у пациентов 4 группы статистически значимо превышал значения в 1 и 2 группах ( $p < 0,05$ ). Уровень микроальбуминурии статистически значимо превышал таковой во всех остальных группах ( $27,92 \pm 1,64$  мг/л,  $p < 0,05$ ).
5. Разработанная логистическая регрессионная модель позволяет использовать значение индекса НОМА-IR наравне с возрастом пациента, стажем артериальной гипертонии, полом, фактом курения, уровнем СКФ MDRD качестве независимого предиктора увеличения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Согласно второй математической модели, при классификации пациента с артериальной гипертонией моложе 51 года в группу высокого риска, с большой вероятностью можно прогнозировать у него наличие лабораторно определяемой инсулинорезистентности.

## Практические рекомендации

1. В терапевтической и кардиологической практике необходимо определение индекса НОМА-IR при обследовании пациентов с артериальной гипертонией с целью своевременной индивидуализации терапии и улучшения прогноза, учитывая высокую распространенность инсулинорезистентности среди пациентов с артериальной гипертонией, минимальные клинические проявления инсулинорезистентности в группах низкого и среднего рисков, наличия значимой связи инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов-мишеней.
2. У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте моложе 51 года целесообразно определять индекс НОМА-IR в связи с большой вероятностью обнаружения лабораторно определяемой инсулинорезистентности для последующей её коррекции.
3. У пациентов с артериальной гипертонией возможно прогнозировать увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий с помощью созданной математической модели и основанной на ней программы для ЭВМ, используя такие показатели как возраст, длительность артериальной гипертонии, пол, курение, уровни креатинина плазмы, глюкозы плазмы и иммунореактивного инсулина.

## Перспективы дальнейшей разработки темы

Представляется перспективным увеличить когорту наблюдаемых пациентов, оценить влияние различных способов лечения (изменения образа жизни, прием препаратов, влияющих на ИР) на степень выраженности ПОМ, сердечно-сосудистых осложнений, проследить историю пациентов до «конечных точек» - развития фатальных сердечно-сосудистых событий.

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

БЦС – брахиоцефальные сосуды

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДС БЦС – дуплексное сканирование сосудов брахиоцефального ствола

ЗС – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОТ – индекс относительной толщины левого желудочка

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КДО – конечный диастолический объём левого желудочка

КСО – конечный систолический объём левого желудочка

КДР – конечный диастолический размер левого желудочка

КСР – конечный систолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

МЖП – межжелудочковая перегородка

ОСА – общая сонная артерия

ОТ – окружность талии

ОХ - общий холестерин

ПОМ – поражение органов-мишеней

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно–сосудистые заболевания

ССО – сердечно–сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ФР – фактор риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аметов, А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали [Текст] / А.С. Аметов // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 33. – С. 21–25.
2. Аметов, А.С. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Л.В. Смагина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3(5). – С. 81–87.
3. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ [Текст] / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(4). – С. 4–14.
4. Балахонова, Т.В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки [Текст] / Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова // SonoAce-Ultrasound. – 2010. – № 21. – С. 57–63.
5. Бойцов, С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / С.А. Бойцов // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С.315–319.
6. Бондарь, И.А. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста-бета на ранних стадиях диабетической нефропатии [Текст] / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.П. Надеев // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 52–56.
7. Вербовой, А.Ф. Метаболический синдром [Текст]: науч.-практич. пособие / А.Ф. Вербовой. – Самара: Волга-Бизнес, 2010. – 98 с.

8. Вербовой, А.Ф. Факторы риска прогрессирования нарушений углеводного обмена и ИБС [Текст] : метод. пособие для врачей по спец. 14.00.03 - эндокринология / А.Ф. Вербовой, Е.С. Скудаева, Е.Н. Абдалкина ; Федеральное агентство по образованию, Самарский гос. мед. ун-т. – Самара, 2008. – 30 с.
9. Взаимосвязь уровня лептина с гемодинамическими показателями и постпрандиальной гликемией у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией [Текст] / А.Н. Бритов, О.В. Молчанова, М.М. Быстрова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3(2). – С. 27–30.
10. Влияние артериальной гипертонии на возраст зависимое ремоделирование сосудов смешанного, эластического и мышечного типа [Текст] / Е.Д. Голованова, В.А. Милягин [и др.] // Клин. геронтол. – 2007. – № 6. – С. 10–16.
11. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность [Текст] / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, М.Н. Алехин [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 10. – С. 99–104.
12. Губарева, И.В. Особенности ремоделирования почек при метаболическом синдроме с артериальной гипертонией [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / И.В. Губарева; ГОУВПО «Самарский государственный медицинский университет». – Самара, 2005. – 83 с.
13. Губарева, И.В. Способ диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертонией [Текст] / И.В. Губарева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5/4. – С. 1266–1268.
14. Дедов, И.И. Диабетическая нефропатия [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Универсум Пабблишинг, 2000. – 15с.

15. Джанашия, П.Х. Роль состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании артериальной гипертензии у лиц с синдромом инсулинорезистентности [Текст] / П.Х. Джанашия, В.А. Диденко // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 4. – С.16–19.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) [Текст] / Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2010. – 34с.
17. Драпкина, О.М. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / О.М. Драпкина, М.В. Фадеева. // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 224–231.
18. Иванов, А.П. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертензией [Текст] / А.П. Иванов, И.А. Выжимов // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 38–42.
19. Инновационные технологии в проблеме артериальной гипертензии [Текст] / Н.Н. Крюков, П.И. Романчук, А.А. Рогачев [и др.]. – Самара: ГОУВПО «СамГМУ», «ИПК «Содружество», 2007. – 764 с.
20. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов [Текст] / С.А. Бойцов, И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12(4). – С. 91–97.
21. К проблеме оценки величины скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / Р.Т. Науэль, О.А. Детерева, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С.104–109.
22. Калинин, С.Ю. Практическая андрология [Текст] / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков. – М.: Практическая медицина, 2009. – 400с.
23. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10(6). – С. 1–64.

24. Кардиология. Национальное руководство [Текст]: краткое издание / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.
25. Кириллов, В.В. Внезапная коронарная смерть [Текст]: монография / В.В. Кириллов. – М.: Книга и бизнес, 2012. – 455 с.
26. Клиническое значение инсулинорезистентности при нормогликемии натощак [Текст] / Н.В. Перова, И.Н. Озерова, О.В. Александрович [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 49–53.
27. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 85 с.
28. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст] : монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – изд. 2-е перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242с.
29. Крюков, Н.Н. Дуплексное сканирование брахиоцефального ствола больных артериальной гипертензией с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / Н.Н. Крюков, И.В. Губарева // Известия Самарского научного центра РАН. – 2011. – Т. 13, № 1/7. – С. 1717–1720.
30. Крюков, Н.Н. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома [Текст] / Н.Н. Крюков, М.М. Гинзбург, Е.В. Киселева // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, №4. – С.34-39.
31. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология [Текст] / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное Время, 2003. – 336 с.
32. Небиеридзе, Д.В. Гиперреактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции [Текст] / Д.В. Небиеридзе, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3(1). – С. 94–99.



33. Нефропротективное влияние коррекции инсулинорезистентности у больных с хронической болезнью почек [Текст] / Е.И. Леванковская, М.С. Новикова, М.Ю. Швецов [и др.] // Эффективная фармакотерия. – 2012. – № 44. – С. 52–56.
34. Оганов, Р.Г. Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии [Текст] / Р.Г. Оганов, А.А. Александров // Тер. архив. – 2002. – № 12. – С. 5–7.
35. Ольбинская, Л. Симпатическая гиперактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями: подходы к фармакотерапии [Текст] / Л. Ольбинская, Ю. Боченков, Е. Железных // Врач. – 2004. – № 7. – С. 4–8.
36. Сапожникова, И.Е. Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена [Текст] / И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 44–48.
37. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения [Текст] / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек-Мартынова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1(50). – С. 81–88.
38. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения [Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Изд. МИА, 2012. – 480 с.
39. Сердечная недостаточность с преимущественным нарушением диастолической функции [Текст] / А.А. Горбаченков, Н.В. Борзова, С.П. Ананьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 44–52.
40. Скудаева, Е.С. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена [Текст] / Е.С. Скудаева, А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57–60.

41. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в РФ (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме) [Текст] / В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 5–17.
42. Смирнов, А.В. Кардио–ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии [Текст] / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7–15.
43. Смирнова, Е.Н. Особенности ремоделирования миокарда у больных с метаболическим синдромом [Текст] / Е.Н. Смирнова // Практическая медицина. – 2008. – № 3(27). – С. 10–12.
44. Соломонова, Е.С. Жировая ткань и адипокины. Метаболические эффекты адипокинов при ожирении и сопутствующих ему заболеваниях [Текст] / Е.С. Соломонова, А.Ф. Вербовой. – LAP. Lambert Academic Publishing, 2012. – 124 с.
45. Старение сосудов: основные признаки и механизмы [Текст] / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(4). – С.93–100.
46. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах [Текст] / С.А. Бойцов, А.М. Уринский, Р.Л. Кузнецов [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 19–24.
47. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена [Текст] / А.О. Конради, А.В. Жукова, Т.А. Винник [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 12–15.

48. Стрюк, Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система [Текст] / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская. – М.: Медицина, 2003. – 158 с.
49. Титова, Ю.Ф. Влияние инсулинорезистентности на липидный обмен и ремоделирование миокарда у пациентов с артериальной гипертонией и нормогликемией [Текст] / Ю.Ф. Титова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 1-2. – С. 68-70.
50. Титова, Ю.Ф. Ремоделирование миокарда и липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией при наличии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа [Текст] / Ю.Ф. Титова // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – Т. 16, № 5(4). – С. 1326 - 1329.
51. Тугушева, Ф.А. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек [Текст] / Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина, О.В. Митрофанова // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 29–47.
52. Тюзиков, И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек [Текст] / И.А. Тюзиков // Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С. 47–56.
53. Уровень инсулина в плазме крови и коронарные факторы риска у мужчин с «преждевременной» ишемической болезнью сердца, не страдающих сахарным диабетом [Текст] / Л.М. Доборджгенидзе, А.С. Нечаев, М.В. Кононов [и др.] // Кардиология. – 1997. - №7. – С. 15-22.
54. Функциональное состояние клеточных мембран у больных гипертонической болезнью с гипер- и нормоинсулинемией [Текст] / Р.И. Стрюк, Ю.К. Токмачев, И.Г. Длусская [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 34–37.
55. Хозяинова, Н.Ю. Структурно-функциональное ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертонией в зависимости от пола и возраста [Текст] / Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 3(53). – С. 20–24.

56. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации [Текст] / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2007. – № 11(4). – С. 7–17.
57. Частота встречаемости инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертонией в группах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Ю.Ф. Титова, Г.В. Супорник, Н.М. Перова [и др.] // III Междунар. конгр. «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». – СПб., 2015. – С. 178.
58. Швецов, М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии [Текст] / М.Ю. Швецов // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 7. – С. 51–64.
59. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек [Текст] / М.В. Шестакова, И.И. Дедов. – М.: МИА, 2009. – 482 с.: ил.
60. Шестакова, М.В. Современное понятие «Хроническая болезнь почек»: методы диагностик, клиническое значение [Текст] / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 4–7.
61. Шумилина, М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов [Текст]: учебно-методическое рук. / М.В. Шумилина. – 2-е изд., доп. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 384 с.
62. Aboyans, V. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease [Text] / V. Aboyans, P. Lacroix // Presse Med. – 2009. – Vol.38. – P. 977–986.
63. Abrass, C.K. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease [Text] / C.K. Abrass // Am. J. Nephrol. – 2004. – Vol. 24. – P.46–53.

64. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [Text] / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizibash [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, Issue 9349. – P. 1903–1913.
65. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy [Text] / V.G. Davila-Roman, G. Vedala, P. Herrero [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 271–277.
66. An, D. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy [Text] / D. An, B. Rodrigues // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. H1489–H1506.
67. ASE CONSENSUS STATEMENT. Use of Carotid Ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine [Text] / J.H. Stein, C.E. Korcars, R.T. Hurst [et al.] // *J. of the Am. Society of Echocardiography*. – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 93–111.
68. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones [Text] / Y. Kabeya, K. Kato, M. Tomita [et al.] // *Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 51(7). – P. 699–705.
69. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia [Text] / K.T. McVary, A. Rademaker, G.L. Lloyd [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174(4, Part1). – P. 1327–1333. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000173072.73702.64>.
70. Balkau, B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? [Text] / B. Balkau, E. Eschwege // *Diabetes, Obesity and Metab.* – 1999. – Vol. I (suppl. 1). – P. S23–S31.
71. Baron, A.D. Insulin resistance and vascular function [Text] / A.D. Baron // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2002. – Vol. 16(1). – P. 92–102.

72. Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy [Text] / E.T. Rosolowsky, M.A. Niewczas, L.H. Ficociello [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 82, (Suppl. 1). – P. 46–53.
73. Blood lipids in 75048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register [Text] / M. Eriksson, B. Zethelius, K. Eeg-Olofsson [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18. – P. 97–105.
74. Blood pressure-independent relations of left ventricular geometry to the metabolic syndrome and insulin resistance: a population-based study [Text] / J. Sundstrom, J. Arnlov, K. Stolare [et al.] // *Heart.* – 2008. – Vol. 94. – P.874–878.
75. Borona, E. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders [Text] / E. Borona, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // *The Brunneck Study Diabetes.* – 1998. – Vol. 47. – P. 1643–1648.
76. Caro, F.J. Insulin resistance in obese and nonobese man [Text] / F.J. Caro // *The J. of Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 1991. – № 73. – P. 691–695.
77. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients [Text] / J. Segura, J. Garcia-Donair, M. Praga [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, (Suppl. 2). – P. 136–140.
78. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology [Text] / M.J. Roman, T.Z. Naqvi, J.M. Gardin [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2006. – Vol. 19, № 8. – P. 943–954.
79. Couef, C. Age-related insulin resistance: A Review [Text] / C. Couef, J. Delarue, T. Con-stans // *Hormone Research.* – 1992. – № 38. – P. 46–50.

80. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial [Text] / J. Stamler, O. Vaccaro, J.D. Neaton [et al.] // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P. 434–444.
81. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease [Text] / A.G. Bertoni, D.C. Goff, R.B. D’Agostino [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 588–594.
82. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism [Text] / J.F. Ascaso, S. Pardo, J.T. Real [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 3320–3325.
83. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography [Text] / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang [et al.] // *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol.13. – P. 1–46.
84. Early signals after stretch leading to cardiac hypertrophy. Key role of NHE-1 [Text] / H.E. Cingolani, N.G. Perez, E.A. Aiello [et al.] // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 7096–7114.
85. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women [Text] / L.R. Peterson, P. Herrero, K.B. Schechtman [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2191–2196.
86. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function [Text] / M. Pascual, D.A. Pascual, F. Soria [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol.89. – P. 1152–1156.
87. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factor management [Text] / D.C. Felmeden, C.G. Spencer, F.M. Belgore [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16(1). – P. 11–20.

88. Enslin, M. Hypoglycemia: a possible link between insulin resistance, metabolic dyslipidemia, and heart and kidney disease (the Cardiorenal Syndrome) [Text] / M. Enslin, W. Steinmann, A. Whaley-Connell // *Cardiorenal medicine*. – 2011. – Vol. 1(1). – P. 67–74. DOI:<http://dx.doi.org/10.1159/000322886>.
89. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with The EASD [Text] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 3035–3087.
90. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases [Text] // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 2851–2906.
91. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159–2219.
92. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project [Text] / R.M. Conroy, A.P. Fitzgerald, I.M. Graham [et al.] // *European Heart Journal*. – 2003. – Vol. 11. – P. 987–1003.
93. Evans, J.G. Hypertension [Text] / J.G. Evans, G. Rose // *Brit. Med. Bull.* – 1971. – № 27. – P. 37–42.
94. Ferrannini, E. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR) [Text] / E. Ferrannini, A. Natali, B. Capaldo // *Hypertension*. – 1997. – №7. – P. 10–13.
95. Garrido, A.M. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Molecular and Cellular* [Text] / A.M. Garrido, K.K. Griendling // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 302(2). – P. 148–158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.003>.
96. George Z. Optimal Management of Hypertension and Obesity in the Metabolic Syndrome. A Monograph for continuing Medical Education Credit [Text] / Z. George, M.D. Bakris. - Illinois, 2001. - 251 p.



97. Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk [Text] / M. Tomaszewski, F.J. Charchar, C. Maric [et al.] // *Kidney International*. – 2007. – Vol. 71. – P. 816–821.
98. Gorbachinsky, I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases [Text] / I. Gorbachinsky, H. Akpınar, D.G. Assimos // *Reviews in Urology*. – 2010. – Vol. 12(4). – P. 157–180.
99. Grundy, S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease [Text] / S.M. Grundy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2595–2600.
100. Guidelines Committee. 2003 European society of hypertension – European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // *Journal of Hypertension*. – 2003. – № 21. – P. 1011–1053.
101. Halligan, S. Disadvantages of using the area under the receiver operating characteristic curve to assess imaging tests: a discussion and proposal for an alternative approach [Text] / S. Halligan, D.G. Altman, S. Mallett // *Eur. Radiol.* – 2015. – Vol. 25. – P. 932–939.
102. High-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance are independent and additive markers of left ventricular hypertrophy in essential hypertension [Text] / F. Anan, H. Yonemochi, T. Masaki [et al.] // *Hypertens Res.* – 2007. – Vol. 30(2). – P. 125–131.
103. Huxley, R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies [Text] / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332. – P. 73–78.
104. Iacobellis, G. Correlation between insulin resistance and left ventricular mass in uncomplicated obesity [Text] / G. Iacobellis, M.C. Ribaldo // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44. – P. 701.
105. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage [Text] / J. Z. Xu [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – № 23(11). – P. 751–757.

106. Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice [Text] / O.J. How, E. Aasum, D.L. Severson [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 466–473.
107. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage [Text] / G. Mulè, E. Nardi, S. Cottone [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P. 503–513.
108. Insulin resistance and risk of congestive heart failure [Text] / E. Ingelsson, J. Sundstrom, J. Arnlov [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 334.
109. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study [Text] / R.M. Rutter, J.B. Meigs, L.M. Sullivan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 54. – P. 3252–3257.
110. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects [Text] / S.M. Haffner, L. Mykkanen, A. Festa [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 975-980.
111. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study [Text] / S.M. Haffner, R.J. D`Agostino, L. Mykkanen [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – № 22. – P. 562–568.
112. Intracellular angiotensin II: from myth to reality? [Text] / C.M. Filipeanu, R.H. Henning, S.A. Nelemans [et al.] // *JRAAS*. – 2001. – Vol. 2. – P. 219–226.
113. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men [Text] / I.U. Haq, L.E. Ramsay, W.W. Yeo [et al.] // *Heart*. – 1999. – № 81. – P. 40–46.
114. Jacob, M.P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions [Text] / M.P. Jacob // *Biomed Pharmacother*. – 2003. – Vol. 57. – P. 195–202.

115. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] // *Kidney Int. Supplement.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
116. Kurdi, M. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis [Text] / M. Kurdi, G.W. Booz // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 1034–1038.
117. Kurella, M. Metabolic syndrome and risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults [Text] / M. Kurella, J.C. Lo, G.M. Chetrow // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 2134–2140.
118. Lebovitz, H.E. Insulin resistance: definition and consequences [Text] / H.E. Lebovitz // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2001. – № 109. – P. 135–148.
119. Left ventricular structural and functional in the metabolic syndrome [Text] / A. Mahmud, I. Almontaser, A. Brown [et al.] // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2009. – Vol. 4(2). – P. 81–88.
120. Masked hypertension: a systematic review [Text] / G. Bobrie, P. Clerson, J. Nard [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1715–1725.
121. Matthaiei, S. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance [Text] / S. Matthaiei, M. Stumvoll, M. Kellerer // *Endocrine reviews.* – 2006. – Vol. 21(6). – P. 585–618.
122. McCary, M. Elevated sympathetic activity may promote insulin resistance syndrome by activating alpha1-adrenergic receptors on adipocytes [Text] / M. McCary // *Med. Hypothes.* – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 830–838.
123. Mechanisms of remodeling a question of life (stem cell production) and death (myocyte apoptosis) [Text] / R. Ferrari, C. Ceconi, G. Campo [et al.] // *Circulation J.* – 2009. – Vol. 73, № 11. – P. 1973–1982.

124. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects [Text] / A.M. Grandi, A.M. Maresca, E. Giudici [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19(2). – P. 199–205.
125. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients [Text] / G. Leoncini, E. Ratto, F. Viazzi [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P. 454–460.
126. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension [Text] / M.P. De Boer, R.I. Meijer, N.J. Wijnstok [et al.] // *Microcirculation.* – 2012. – Vol.19(1). – P. 5–18.
127. Moorhead, J.F. Lipids and the pathogenesis of kidney disease [Text] / J.F. Moorhead // *Am. J. Kidney Dis.* – 1991. – Vol. 27(Suppl.1). – P. 65–70.
128. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease [Text] / M.H. Criqui, R.D. Langer, A. Fronek [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 381–386.
129. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death [Text] / T.J. Wang, P. Gona, M.G. Larson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2631–2639.
130. Multiple risk factor intervention trial research group. MRFIT: Risk factor changes and mortality results [Text] // *J. Am. Med. Ass.* – 1982. – Vol. 248. – P. 1465–1477.
131. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure [Text] / T.R. Wallhaus, M. Taylor, T.R. DeGrado [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2441–2446.
132. Najjar, S.S. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? [Text] / S.S. Najjar, A. Scuteri, E.G. Lakatta // *Hypertension.* – 2005. – Vol.46, № 3. – P. 454–462.

133. Najjar, S.S. IMT as a risk marker: the plot thickens [Text] / S.S. Najjar // J. Am. Soc Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 505–507.
134. Navaneethan, S.D. Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic patient: case report and review of literature [Text] / S.D. Navaneethan, S. Singh, W. Choudhry // J. Nephrol. – 2005. – Vol. 18(5). – P. 613–615.
135. Newby, A.C. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia [Text] / A.C. Newby, A.B. Zaltsman // J. Pathol. – 2000. – № 190. – P. 300–309.
136. Niemczyk, S. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure [Text] / S. Niemczyk, L. Niemczyk, K. Romejko-Ciepielewska // Polish Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 63(3). – P. 250–257.
137. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification [Text] // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39 (Suppl.1). – P. S17–S31.
138. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators [Text] / H.G. Joost, G.I. Bell, J.D. Best [et al.] // Am. J. Physiol. – 2002. – № 282. – P. E974–E976.
139. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights [Text] / R.J. Johnson, D.I. Feig, T. Nakagawa [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 381–391.
140. Pham, H. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease [Text] / H. Pham, K.M. Utzschneider, I.H. de Boer // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2011. – Vol. 20(6). – P. 640–646.
141. Physiological myocardial hypertrophy: how and why? [Text] / D. Catalucci, M.V. Latronico, O. Ellingsen [et al.] // Front. Biosci. – 2008. – Vol. 13. – P.312–324.
142. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I [Text] / X. Jouven, M. Desnos, C. Guerot [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P.1978–1983.

143. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis [Text] / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115(4). – P.459–467.
144. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders [Text] / E. Borona, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // *The Brunneck Study. Diabetes*. – 1998. – Vol.47. – P. 1643–1648.
145. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *J. Am. Med. Assoc.* – 2002. – Vol. 287(3). – P.356–359.
146. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout [Text] / K. Hyon, C. Earl, S. Ford [et al.] // *The Third National Health and Nutrition Examination Survey Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 57(1). – P.109–115.
147. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall [Text] / M. Wang, J. Zhang, L.Q. Jiang [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol.50(219). – P. 27–39.
148. Recommendations for chamber quantification [Text] / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. – 2006. – Vol.7. – P. 79–108.
149. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study [Text] / E.J. Brunner, M.J. Shipley, D.R. Witte [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. - P. 26-31.
150. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension [Text] / M. Koren, R.B. Devereux, P.N. Casale [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 114. – P. 345–352.
151. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, VLDL kinetics and plasma triglycerides levels in normotriglyceridemic men [Text] / T.A. Tobey, M. Greenfield, F. Kraemer [et al.] // *Metabolism*. – 1981. – Vol. 30. – P.165–171.

152. Ronco, C. Cardiorenal syndrome [Text] / C. Ronco, M. Haapio, A.A. House // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1527–1539.
153. Sengstock, D.M. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults [Text] / D.M. Sengstock, P.V. Vaitkevicius, M.A. Supiano // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90(5). – P. 2823–2827.
154. Srikanthan, P. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third national health and nutrition examination survey [Text] / P. Srikanthan, A.S. Karlamangla // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Vol. 96(9). – P. 2898–2903. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1210/jc.2011-0435>.
155. Standi, E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome [Text] / E. Standi // European Heart Journal. – 2005. – № 7. – P. 10–13.
156. Tanner, R. Epidemiology of Obesity, the Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease [Text] / R. Tanner, T. Brown, P. Muntner // Current Hypertension Reports. – 2012. – Vol. 14(2). – P. 152–159.
157. The Australian Study Committee [Text] // Lancet. – 1980. – Vol. 1(8181). – P.1261–1267.
158. The effects of combined versus selective adrenergic blockade on left ventricular and systemic hemodynamics, myocardial substrate preference, and regional perfusion in conscious dogs with dilated cardiomyopathy [Text] / L.A. Nikolaidis, I. Poornima, P. Parikh [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1871–1881.
159. Thrombosis and hemostasis in renal disease [Text] / T.J. Rabelink, J.J. Zwaginga, H.A. Koomans [et al.] // Kidney Int. – 2003. – Vol. 46. – P.287–296.

160. Traish, A.M. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance [Text] / A.M. Traish, F. Saad, A. Guay // *Journal of Andrology*. – 2009. – Vol. 30(1). – P. 23–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.108.005751>.
161. Variability of phase shift between blood pressure and heart rate fluctuations. A marker of short-term circulation control [Text] / Josef Halánek, Tomá Kára [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P.292.
162. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA Modeling [Text] / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1487–1495.
163. Wang, M. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging [Text] / M. Wang, E.G. Lakatta // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 865–873.
164. Watson, K.E. Lipid abnormalities in insulin resistant states [Text] / K.E. Watson, B.N. Horowitz, G. Matson // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2003. – № 4. – P. 228-236.
165. Weinberg, J.M. Lipotoxicity [Text] / J.M. Weinberg // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 70(9). – P. 1560–1566. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001834>.
166. Witteles, R.M. Insulin-resistant cardiomyopathy. Clinical evidence, mechanisms, and treatment options [Text] / R.M. Witteles, M.B. Fowler // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 93–102.
167. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review [Text] / P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol.22. – P 11–19.
168. Yassin, A.A. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone [Text] / A.A. Yassin, F. Saad, L.J. Gooren // *Andrologia*. – 2008. – Vol. 40(4). – P. 259–264. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00851.x>.



169. Zang, S.L. Hyperglycemia induced insulinresistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells [Text] / S.L. Zang, X. Chen, T.J. Hsien // J. Endocrinol. – 2002. – № 172. – P. 333–344.