**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ имени АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ имени И.К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.24.694

На правах рукописи

**УДК: [616.124.2]-005.8-036.11:616.12-008.331.4**

**КЕРИМКУЛОВА АЛИНА СУЙУНТБЕКОВНА**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЭТНИЧЕСКИХ КЫРГЫЗОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ И СРЕДНЕГОРЬЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

14.01.05 - кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Бишкек - 2024

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева

|  |  |
| --- | --- |
| **Научный консультант:** | Миррахимов Эркин Мирсаидовичдоктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева |
| **Официальные оппоненты:** |  |

**Ведущая (оппонирующая) организация:**

Защита диссертации состоится « » \_­­­­­­­­­­­\_\_­­­­­­­­­­\_\_\_\_\_ 2024 в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.24.694 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева и Национальном центре кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики по адресу 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3. Идентификационный код онлайн трансляций защиты диссертации http://vc.vak.kg/b/142-sca-qor-no7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3) и в библиотеке Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), а также на сайте http://nccim.kg

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_\_\_\_ 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент Абилова С.С.

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации**

Несмотря на заметные успехи в лечении, в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной заболеваемости и смертности во многих развитых и развивающихся странах. Одним из важных факторов, способствующим росту ССЗ является метаболический синдром (МетС) (Isomaa B., et al., 2001), распространенность которого во всем мире продолжает увеличиваться (Grundy S.M., 2008). Не является исключением и Кыргызская Республика, где четкие данные о распространенности МетС отсутствуют. Среди этнических кыргызов МетС недостаточно изучен. При этом высокий уровень ССЗ и смертности в Кыргызстане предполагает широкую распространенность метаболических нарушений (Мейманалиев Т.С., 2002).

Для уточнения диагностики МетС во всем мире используются различные критерии. Наибольшее распространение получили критерии МетС, предложенные Американской Ассоциацией Сердца (третий доклад Национальной Образовательной Программы; NCEP-ATP III) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001) (Alberti K.G.M.M., et al., 2005), Международной Федерации Диабета (IDF) (The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome: Definition and criteria of metabolic syndrome, 2005). Приведенные критерии диагноза МетС различаются по критериях абдоминального ожирения (АО). Согласно данным АТР III за АО принимаются значения окружности талии (ОТ) ≥ 88см (женщины) и ≥ 102см (мужчины), при этом АО не является обязательным условием в установлении диагноза МетС. По данным IDF АО служит обязательным критерием диагноза МетС. При этом у пациентов разной этнической принадлежности используются различные значения ОТ, определяющие АО. В Кыргызстане единые критерии диагноза МетС не определены.

Исследования показали, что МетС ассоциируется с ранним атеросклерозом сонных артерий (Rundek T., et al., 2007) и с прогрессированием атеросклероза (Herder M., et al., 2012), что свидетельствует о важности своевременной диагностики МетС. Однако корреляция толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с МетС, была выявлена в основном на примере западных популяций (Pietri P., et al., 2014; Scuteri A., et al., 2015). Исследований взаимосвязи каротидной ТИМ с МетС, влияния различных его компонентов на сосудистое ремоделирование у этнических кыргызов ранее не проводились. Вопрос о роли и значимости вклада компонентов МетС в повышение каротидной ТИМ изучен недостаточно (Pietri P., et al., 2014; Kawamoto R., et al., 2005).

Кардиометаболические факторы риска у коренного населения горных регионов. В настоящее время на высоте 1500 м и выше над уровнем моря проживают 500,3 млн человек (~ 7% населения планеты) (Tremblay J.C., Ainslie P.N., 2021). Клинические исследования постоянных жителей высокогорных сообществ немногочисленны, а кардиометаболические факторы риска у горцев изучены недостаточно. Кроме того, неясно, является ли распространенность отдельных клинических факторов риска среди коренных жителей горных регионов аналогичной жителям равнинных регионов.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова в рамках научно-исследовательских работ Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

**Цель исследования:** выявить ключевые особенности кардиометаболических и генетических факторов у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики с целью разработки рекомендаций по своевременному выявлению МетС.

**Задачи исследования:**

1. Изучить встречаемость кардиометаболических факторов риска и МетС, и их особенности у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики.
2. Определить диагностические критерии МетС, оптимальные для этнических кыргызов.
3. Изучить распределение генотипов Trp64Arg полиморфизма гена b3-адренорецепторов (ADRB3), встречаемость его аллелей, исследовать взаимосвязь с компонентами МетС у этнических кыргызов.
4. Оценить ТИМ сонных артерий, изучить ее взаимосвязь с компонентами МетС и выявить наиболее значимые факторы, способствующие увеличению ТИМ у этнических кыргызов.
5. Исследовать взаимосвязь шкалы FINDRISC с кардиометаболическими факторами риска и определить прогностическую роль шкалы FINDRISC в диагностике МетС и сердечно-сосудистых исходов (ССИ) у этнических кыргызов.
6. На основании комплексного обследования и проспективного наблюдения за пациентами выявить основные предикторы развития МетС и его сердечно-сосудистых осложнений у этнических кыргызов.

**Научная новизна работы:**

* В работе получены новые данные о встречаемости кардиометаболических факторов риска и МетС в группе этнических кыргызов. Проведен анализ компонентов МетС у этнических кыргызов в зависимости от высоты проживания. Определены диагностические критерии МетС, оптимальные для этнических кыргызов.
* Впервые у этнических кыргызов установлен генетический предиктор развития МетС – носительство Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 значимо увеличивает риск развития МетС и его компонентов: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа и сниженной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС).
* У этнических кыргызов с увеличением числа компонентов МетС, вне зависимости от наличия АО, характерно ремоделирование сосудистой стенки, что проявляется утолщением ТИМ сонных артерий. Установлен вклад разных компонентов МетС в процесс увеличения ТИМ: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ.
* Впервые у этнических кыргызов изучена возможность применения шкалы FINDRISC в прогнозировании МетС. Проведен сравнительный анализ шкалы FINDRISC и ОТ в прогнозировании ССИ. У этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и ССИ, чем ОТ.

**Практическая значимость полученных результатов**

* Установленная большая частота МетС и его компонентов в группе обследованных этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья, что свидетельствует о необходимости его профилактики, ранней диагностики и лечения.
* Обоснована целесообразность применения диагностических критериев ATP III с модифицированными критериями АО (в виде ОТ ≥94 см у мужчин и ≥88 см у женщин) в выявлении МетС у этнических кыргызов.
* Проведенная работа позволяет выделить группу высокого риска развития МетС среди обследованных этнических кыргызов. На основании установленных структурных изменений гена ADRB3, оперирующих в липидном и углеводном обмене, выявлен молекулярно-генетический детерминант МетС у пациентов: носительство Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 у этнических кыргызов.
* Обоснована целесообразность ультразвуковой оценки сонных артерий у пациентов с компонентами МетС, в особенности с АГ. Выявление ремоделирования сосудистой стенки, в том числе у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, диктует необходимость

проведения профилактических мероприятий.

* Обоснована целесообразность применения шкалы FINDRISC в прогнозировании МетС у этнических кыргызов, так как даже умеренное увеличение результатов шкалы FINDRISC повышает риск развития МетС и ССИ.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Среди обследованных этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья чаще выявлялось повышенное артериальное давление (АД) и ожирение. Инсулинорезистентность (ИР) и МетС у жителей низкогорья и среднегорья встречаются с одинаковой частотой. Для диагностики МетС в кыргызской этнической группе предпочтительны модифицированные критерии ATP III.
2. Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3 в кыргызской этнической группе ассоциируется с наличием общего ожирения и АО; При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости АГ, СД 2 типа и снижение уровня ЛПВП-ХС; Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ.
3. У этнических кыргызов численность компонентов МетС вне зависимости от наличия АО ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Выявлено, что риск увеличения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами МетС: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ. В связи с чем рекомендована качественная и количественная оценка компонентов МетС.
4. Полученные нами данные показывают, что шкала FINDRISC может служить подходящим инструментом для прогнозирования МетС и ССИ в группе пациентов высокого риска, а также для выявления недиагностированных случаев МетС в клинической практике. В группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и ССИ, чем ОТ.
5. Выявление МетС у этнических кыргызов свидетельствует о существенном увеличении риска последующего развития ССИ (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов). МетС может служить предиктором сердечно-сосудистого риска в группе этнических кыргызов.

**Личный вклад соискателя** Диссертация написана единолично соискателем. Диссертанту принадлежит идея, гипотеза, их клинико-лабораторное подтверждение, разработанная методика, теоретическая разработка полученных результатов и формулировка научных положений диссертации. Диссертантом лично проведены клинические исследования, статистическая обработка материала, написание и подготовка публикаций.

**Апробация результатов диссертации** Результаты работы доложены на Конгрессе Ассоциации Врачей Внутренней Медицины, 2011г, г. Бишкек; Конгрессах кардиологов Кыргызстана 2016г, 2017г, 2018г, г. Бишкек; Международном Симпозиуме «Медицина шелкового пути» 2016г, г. Бишкек; Научной Конференции, посвященной Дням Науки КГМА имени И.К. Ахунбаева 2017г, г. Бишкек; Конгрессе Европейского общества кардиологов 2017г, г. Барселона; 86-м Конгрессе Европейского Общества по изучению атеросклероза 2018г, г. Лиссабон.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях** По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ в виде статей в журналах, входящих в библиографические базы Web of Science и Scopus, и рекомендованных НАК при Президенте КР.

**Структура и объем диссертации** Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и сокращений; изложена на 218 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц, 7 рисунков, Библиографический указатель содержит 380 источников.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность работы, представлены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** в обзоре литературы отражены современные подходы к определению и диагностике МетС. Описаны роль бета адренорецепторов в организме, взаимосвязь ТИМ сонных артерий и шкалы FINDRISC с компонентами МетС.

**Во второй главе** дана клиническая характеристика пациентов, описаны методы исследования.

*Объект исследования:* 337 этнических кыргызов, жители низкогорья (780 метров над уровнем моря, н.у.м.) и среднегорья (2200 н.у.м.).

*Предмет исследования:* МетС и его компоненты у этнических кыргызов, жителей низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики.

**Критерии включения и исключения из исследования.** В исследование включались этнические кыргызы старше 30 лет, постоянно проживающие в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики, откликнувшиеся на объявление о предстоящем обследовании. Набор пациентов проводился с июня по август 2008г. Критерии исключения: состояния, потенциально влияющие на липидные показатели: оперативные вмешательства, проведенные менее чем за один месяц до исследования; тяжелые хронические заболевания печени, почек; дисфункция щитовидной железы; хронический алкоголизм; терапия кортикостероидными препаратами;

применение липидкоррегирующих лекарственных средств менее чем за два месяца до исследования; беременность и лактация, а также пациенты с СД, получавшие инсулинотерапию.

**Методы исследования.** Пациентам было проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением антропометрических параметров.

**Антропометрическое исследование:** проводилось натощак, в утренние часы, включало измерение ОТ, окружности бедер, роста (в см) и веса (в кг). Измерение ОТ проводилось неэластичной сантиметровой лентой на участке кожи, не покрытой одеждой, в положении пациента стоя и при спокойном дыхании. Рост измеряли с помощью ростомера, в положении пациента стоя, без обуви и головных уборов. Пациентов взвешивали утром натощак, без обуви и при минимуме одежды с помощью медицинских весов. По результатам антропометрического исследования подсчитывался индекс массы тела (ИМТ) в кг/м2 по формуле: ИМТ = вес (в кг) / рост (м2). Ожирение диагностировалась при значениях ИМТ ≥30кг/м2. Уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) измерялись стандартным сфигмоманометром в положении обследуемого сидя, после 10-минутного отдыха.

**Биохимические исследования крови:** Лабораторное исследование включало определение липидного спектра (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ЛПВП-ХС), инсулина, глюкозы натощак. Забор крови проводился утром натощак через 12ч периода голода. После центрифугирования из образцов крови отделялась сыворотка, которая замораживалась до -20⁰С и транспортировалась в Dir adjoint du department Hommes, Natures, Musee de l`Homme (Париж, Франция), где были проведены лабораторные анализы. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) рассчитывался по формуле Friedwald W. Дислипидемия диагностировалась по модифированным критериям ATP III: за гипертриглицеридемию принимались значения ТГ≥1,7 ммоль/л. За гипергликемию принимались значения гликемии натощак >5,6 ммоль/л. Индекс ИР The Homeostasis Model Assessment (НОМА) высчитывался по формуле: НОМА= инсулин сыворотки крови (µIU/ml) х сахар плазмы (ммоль/л) / 22,5. За ИР принимались состояния при значениях индекса НОМА 2,77 и выше.

**Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3.** ДНК выделяли из клеток крови с использованием набора для экстракции геномной ДНК Nucleon BACC3 (“Amersham Pharmacia Biotech”, Швеция). Определение полиморфизма гена ADRB3 осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе “Hybaid” со специфическими праймерами (F –

CGCCCAATACCGCCAACAC и R – 3 CCACCAGGAGTCCCATCACC) с последующей рестрикцией полученных полимеразно цепной реакцией продуктов ферментом BstOI (Promega, США). Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 проведено в Научно-исследовательском институте молекулярной биологии и горной медицины, г. Бишкек.

**Диагностика МетС.** Использовались модифицированные критерии ATP III (The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome, 2005) с критериями АО для кыргызов: ОТ ≥ 94см у мужчин и ≥ 88см у женщин (МетС-KG) (Mirrakhimov A.E., et al., 2012), и двух и более нижеследующих критериев: АД ≥130/85 mmHg, либо прием гипотензивных средств; ЛПВП-ХС <1,03ммоль/л у мужчин и <1,3 у женщин, или прием препаратов, повышающих концентрацию ЛПВП-ХС; ТГ ≥1,7 ммоль/л, или прием препаратов, снижающих уровень ТГ; глюкоза крови ≥5,6 ммоль/л, или прием гипогликемических средств (Grundy S.M., et al., 2006). МетС устанавливался при наличии 3-х из 5-ти критериев, один из которых – АО.

**Шкала FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score).** По результатам заполнения опросника FINDRISC и клинического осмотра пациентам начислялись баллы и рассчитывался итоговый результат. Опросник FINDRISC включал 8 пунктов: возраст (от 0 до 4 баллов); ИМТ (от 0 до 2 баллов); ОТ (от 0 до 4 баллов); физическая активность (от 0 до 2 баллов); потребление в рационе фруктов, овощей, ягод (от 0 до 1 балла); использование антигипертензивной терапии (от 0 до 2 баллов); указания в анамнезе на повышение уровня глюкозы в крови (от 0 до 5 баллов); семейный анамнез СД 2 типа (от 0 до 5 баллов).

**Ультразвуковое исследование сонных артерий. Измерение ТИМ сонных артерий** проводили линейным сосудистым датчиком 7,5 МГц (Phillips-SD 800), в средней трети общей сонной артерии, по задней стенке сосуда, в участках, свободных от атеросклеротических бляшек. ТИМ оценивалась в систолу и диастолу, данные усредняли. Для расчетов использовался средний арифметический показатель ТИМ правой и левой сонных артерий. Использовались критерии European Carotid Surgery Trialists, 1991 год (European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group, 1991).

**Проспективные данные** Данные об исходах были собраны через 8,3 г после первого обследования пациентов. При повторном сборе данных учитывались сведения о ССИ и несердечно-сосудистых исходах (не-ССИ). За ССИ принимались случаи перенесенных фатальных и нефатальных острых инфарктов миокарда и инсультов. Не-ССИ объединяли случаи смерти от: онкологических заболеваний, болезней органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, несчастных случаев (например, дорожно-транспортные происшествия).

**Дизайн исследования.** Было проведено кросс-секционное исследование с проспективным наблюдением. Длительность наблюдения составила 8,3 года. Блок-схема отбора пациентов представлена на рисунке 1. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.



Рисунок 1. Блок-схема исследования

**Методы статистической обработки** Статистическая обработка проводилась с помощью программ *STATISTICA* 7.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics, 16 версия для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Вид распределения переменных определяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова, проверку дисперсий распределений признаков - с помощью теста Левена. Данные выражены в виде среднего ± стандартного отклонения при нормальном распределении переменных и отсутствии различий дисперсий в сравниваемых группах, либо в виде медианы (Ме) (25й - 75й процентилей) при непараметрическом распределении переменных. Различия характеристик пациентов в двух группах анализировались с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни для переменных с параметрическим и непараметрическим распределением соответственно. Сравнения средних значений количественных нормально распределенных признаков в трех и более группах проводились с помощью параметрического однофакторного анализа вариаций (ANOVA). При непараметрическом распределении использовался метод Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с построением таблиц сопряженности с применением критерия χ2. Для анализа корреляционной связи использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена. Чувствительность и специфичность вычисляли с помощью таблиц 2х2. Размер выборки рассчитывали с помощью post-hoc анализа (онлайн калькулятор: <http://clincalc.com/stats/SampleSize.aspx>) для оценки размера выборки Для оценки меры согласия между использованными различными критериями МетС применяли коэффициент Каппа (k). Ассоциацию между кардиометаболическими факторами риска и МетС оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Анализ времени до наступления исхода рассчитывали с помощью модуля Анализ выживаемости, с применением метода Каплана-Мейера. При сопоставлении времени до наступления ССИ в сравниваемых группах применялся F-критерий Кокса. Проводился ROC (Receiver Operating Characteristic) - анализ. Способность шкалы FINDRISC и каждого компонента МетС выступать в качестве предиктора МетС были просчитаны в процессе ROC-анализа. Индекс Юдена (Youden index) высчитывался по формуле: «Индекс Юдена = Чувствительность + Специфичность – 1». Критерием статистической значимости считались значения p <0,05.

**В третьей главе «Распространенность компонентов МетС среди обследованных этнических кыргызов»** представлены результаты исследования и их обсуждение.

В исследование включено 337 этнических кыргызов старше 30 лет, из них 150 мужчин (72 из низкогорья, 78 из среднегорья) и 187 женщин (81 из низкогорья, 106 из среднегорья) (табл. 1). Мужчины были несколько старше женщин (р <0,001). Относительно гемодинамических показателей в целом повышение АД свыше 130/85 мм рт.ст. выявлено у 42,4% обследованных пациентов, но у мужчин в сравнении с женщинами регистрировались более высокие уровни САД и ДАД (р <0,05, в обоих случаях), чаще встречалась АГ (р <0,05). Курение преобладало среди мужчин. Ожирение встречалось у 30% обследованных пациентов. При этом у женщин были более высокие показатели ИМТ и ОТ (р <0,01 и р <0,001, соответственно), у них чаще чем у мужчин выявлялись общее ожирение и АО (р <0,001 в обоих случаях).

СД 2 типа у обследованных диагностирован у 34 (10,1%) человек. Среди мужчин выявлено больше больных СД 2 типа. Средний уровень гликемии натощак был сопоставим в группах. Инсулин сыворотки крови был определен у 328 пациентов. Из них ИР выявлена у 29,3% пациентов. Показатели ИР: содержание инсулина в крови, индекс НОМА у мужчин и женщин статистически не различались. В целом у 43% пациентов обнаружена гипергликемия (> 5,6 ммоль/л). Среди мужчин значимо был выше уровень ТГ и чаще регистрировалась гипертриглицеридемия (табл. 1). Медианы ЛПВП-ХС были больше в группе женщин. Тем не менее, среди женщин чаще, чем у мужчин встречались сниженные уровни ЛПВП-ХС (р <0,05). В целом при анализе липидных показателей обращает на себя внимание высокая распространенность (60,2%) сниженного ЛПВП-ХС (табл. 1).

Таблица 1 - Характеристики обследованных пациентов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Всего (n=337) | Мужчины (n=150) | Женщины (n=187) | *р* |
| Возраст, лет | 51,9±9,7 | 54,1±10,0 | 50,3±9,1 | <0,001 |
| Курение, n (%) | 52 (15,4) | 51 (34) | 1 (0,5) |  |
| АГ, n (%)САД, мм рт.ст.ДАД, мм рт.ст. | 143 (42,4)132 (120-149)84 (77-93) | 73 (48,7)135 (125-151)86 (78-96) | 70 (37,4)130 (118-143)83 (76-91) | 0,040,020,01 |
| Ожирение, n (%)ИМТ, кг/м2 | 101 (30)27,1 (24,1-30,3) | 28 (18,7)26,5 (23,9-28,6) | 73 (39)27,8 (24,2-31,2) | <0,0010,001 |
| АО (АТР III), n (%)АО (ОТ ≥94 см), n (%)ОТ, см | 145 (43)184 (54,6)91,5±11,5 | 41 (27,3)80 (53,3)94,4±10,9 | 104 (55,6)104 (55,6)89,2±11,5 | <0,001Нд<0,0001 |
| СД 2 типа, n (%)Гипергликемия, n (%)Глюкоза, ммоль/л | 34 (10,1)145 (43)5,5 (5,2-6,01) | 20 (13,3)69 (46)5,5 (5,2-6,3) | 14 (7,5)76 (40,6)5,5 (5,1-5,9) | НдНдНд |
| Инсулин^; µIU/mlИндекс НОМА^ИР^, n (%) | 7,3 (4,9-10,9)1,9 (1,2-3,2)96 (29,3) | 6,9 (4,4-10,9)1,9 (1,1-3,2)46 (31,5) | 7,5 (5,3-10,7)1,9 (1,3-3,1)50 (27,5) | НдНдНд |
| ОХС; ммоль/л | 5,07±1,1 | 5,2±1,2 | 4,9±1,1 | Нд |
| ЛПВП-ХС, ммоль/лНизкий ЛПВП-ХС, n (%) | 1,1 (0,9-1,3)203 (60,2) | 1,0 (0,8-1,2)81 (54) | 1,22 (0,9-1,4)122 (65,2) | <0,001<0,05 |
| ЛПНП-ХС, ммоль/л | 3,2±0,9 | 3,3±1,03 | 3,1±0,9 | Нд |
| ТГ, ммоль/лГипертриглицеридемия, n (%) | 1,2 (0,9-1,9)103 (30,6) | 1,4 (1,1-2,3)64 (42,7) | 1,2 (0,9-1,6)39 (20,9) | <0,001<0,001 |

Примечание - ^ - определено у 328 пациентов

**Метаболический синдром у этнических кыргызов** МетС был диагностирован у 110 (32,6%), 114 (33,8%) и 102 (30,3%) обследованных пациентов с применением критериев NCEP-ATP III, IDF и МетС-KG соответственно (рисунок 2). Встречаемость МетС среди мужчин и женщин была (32,7% и 32,6%), (36,7% и 40,1%) и (28,7% и 31,6%) согласно критериям NCEP-ATP III, IDF и МетС-KG соответственно (рисунок 2).

Рисунок 2. Встречаемость МетС по критериям NCEP-ATP III, IDF и МетС-KG

Для анализа взаимосвязи МетС с возрастом пациенты были распределены на подгруппы по квартилям возраста: 1 квартиль - <47 лет, 2 квартиль – 47-51 год, 3 квартиль - 52-59 лет, 4 квартиль - ≥60 лет (мужчины); 1 квартиль - <44 года, 2 квартиль – 44-49 лет, 3 квартиль - 50-55 лет, 4 квартиль - ≥56 лет (женщины). Встречаемость МетС, диагностированного по различным критериям среди разных возрастных групп, показана на рисунке 3. Чаще всего МетС у обследованных этнических кыргызов выявлялся в возрасте >59 лет (мужчины) и >55 (женщины) с частотой 45,7%, 52,2% и 41,3% согласно критериям NCEP-ATP III, IDF и МетС-KG соответственно (рисунок 3).

Рисунок 3. Встречаемость МетС в различных возрастных группах

Было также отмечено, что у пациентов из 2-го и 3-го квартилей возраста отмечалась почти одинаковая встречаемость МетС. Реже всего МетС диагностирован в подгруппе 1-го квартиля у мужчин и у женщин. При этом МетС регистрировался с частотой 20,5%, 28,2% и 17,9% согласно соответствующим диагностическим критериям (рисунок 3).

Учитывая, что основное отличие критериев МетС по NCEP ATP III, IDF и МетС-KG заключается в пороговых значениях ОТ, нами был проведен отдельный анализ частоты встречаемости АО с учетом гендерной принадлежности пациентов (рисунок 4). Как видно из рисунка при использовании критериев NCEP ATP III среди мужчин выявлено относительно небольшое число пациентов с АО (27,3%).

Рисунок 4. Частота АО по критериям NCEP-ATP III, IDF и МетС-KG

В то же время при апеллировании к критериям IDF и МетС-KG число мужчин с АО возрастает почти вдвое (53,3%). Причем частота АО по критериям IDF и МетС-KG у мужчин одинакова, что обусловлено сходными пороговыми значениями ОТ. У женщин наибольшее количество пациенток с АО выявлялось при использовании критериев IDF (78,1%). В то же время по критериям NCEP ATP III и МетС-KG частота пациенток с АО выявляется значительно реже (55,6% в обоих случаях соответственно). Объединенный анализ данных мужчин и женщин в совокупности показал преобладание частоты АО при использовании критериев IDF (67,1%), реже – при апеллировании к МетС-KG (54,6%). Меньше всего случаев АО выявлено при применении критериев NCEP ATP III (43%) (рисунок 4).

Далее были проанализированы меры согласия между различными критериями МетС (табл. 2). Среди пациентов с МетС по критериям МетС-KG, у 91,8% данный синдром также был выявлен и по критериям NCEP-ATP III. Только у 8,2% (9/110) пациентов с МетС согласно критериям NCEP-ATP III, диагноз не подтвердился при использовании критериев МетС-KG. Степень совпадения диагнозов по критериям NCEP-ATP III и МетС-KG была высокой, с достаточно высоким коэффициентом Каппа (k =0,931).

Таблица 2 – Меры согласия для критериев МетС согласно NCEP-ATP III, IDF и МетС-KG

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | NCEP ATP III | Коэффициенты Каппа (k) / Фи (Phi) | *p* |
| МетС |
| IDF | МетС | Нет | Есть | Всего | 0,742 /0,748 | p<0,0001 |
| Нет | 197 | 10 | 207 |
| Есть  | 30 | 100 | 130 |
| Всего | 227 | 110 | 337 |
|  | МетС-KG | k / Phi | *p* |
| МетС |
| IDF | МетС | Нет | Есть | Всего | 0,778 /0,792 | p<0,0001 |
| Нет | 204 | 3 | 207 |
| Есть  | 31 | 99 | 130 |
| Всего | 235 | 102 | 337 |
|  | МетС-KG | k / Phi | *p* |
| МетС |
| NCEP ATP III | МетС | Нет | Есть | Всего | 0,931 /0,933 | p<0,0001 |
| Нет | 226 | 1 | 227 |
| Есть  | 9 | 101 | 110 |
| Всего | 235 | 102 | 337 |

Наименьшее совпадение диагнозов выявлено при сравнении критериев NCEP-ATP III и IDF. Среди пациентов с МетС по критериям IDF, у 76,9% (100/130) из них подтвержден диагноз и по критериям NCEP-ATP III. Напротив, при сравнении пациентов без МетС по критериям IDF у 9,1% из них МетС был подтвержден согласно критериям NCEP-ATP III (k =0,742). Полученный результат может быть обусловлено тем, что наличие АО является обязательным условием для подтверждения МетС по IDF и не обязателен – по критериям NCEP-ATP III. Из обследованных лиц, стратифицированных как пациенты с МетС по МетС-KG, 97,1% удовлетворяли критериям IDF. И наоборот, среди пациентов без МетС по МетС-KG 13,2% соответствовали критериям IDF. Совпадение между диагнозами по МетС-KG и IDF статистически значимое (k=0,778; *p* <0,0001), но существенно ниже, чем совпадения между критериями NCEP-ATP III и МетС-KG (k =0,931; *p* <0,0001) (табл. 2).

Далее обследованные пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия МетС отдельно у мужчин и женщин. В качестве диагностических критериев использовались критерии МетС-KG (табл. 3). Всего было выявлено 102 пациента с МетС. Как у мужчин, так и у женщин показатели ОТ, САД, ДАД, ЛПВП-ХС, ТГ и гликемии отличались (*р* <0,0001) в подгруппе с МетС в сравнении с пациентами без МетС. Возраст

мужчин был сопоставим в обеих подгруппах. В то время как среди женщин выявлены значимые различия по возрасту (табл. 3).

Таблица 3 - Сравнение клинических данных пациентов в зависимости от наличия МетС, согласно критериям МетС-KG

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | МетС есть | МетС нет | *р* |
| Муж-чины  | N | 43 | 107 |  |
| Возраст, лет | 53,7±8,5 | 54,2±10,6 | 0,7 |
| ОТ, см | 104,6±6,6 | 90,3±9,5 | <0,0001 |
| САД, мм рт.ст. | 146 (133; 159) | 132 (121; 145) | <0,0001 |
| ДАД, мм рт.ст. | 92 (80; 102) | 83 (75; 92) | <0,001 |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 0,85 (0,74; 1,05) | 1,04 (0,9; 1,3) | <0,0001 |
| ТГ, ммоль/л | 2,1 (1,7; 3,0) | 1,2 (0,9; 1,9) | <0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л  | 6,5 (5,7; 8,0) | 5,4 (5,1; 5,7) | <0,0001 |
| Жен-щины  | N | 59 | 128 |  |
| Возраст, лет  | 55,2±9,2 | 48±8,2 | <0,0001 |
| ОТ, см | 99,1±7,9 | 84,7±9,9 | <0,0001 |
| САД, мм рт.ст. | 142 (130; 160) | 124 (117; 136) | <0,0001 |
| ДАД, мм рт.ст. | 91 (80; 99) | 81 (74; 90) | <0,0001 |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 0,97 (0,8; 1,1) | 1,3 (1,1; 1,5) | <0,0001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,8 (1,3; 2,6) | 1,1 (0,8; 1,2) | <0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л  | 5,9 (5,5; 6,8) | 5,3 (5,04; 5,7) | <0,0001 |

Таблица 4 - Сравнение клинических данных пациентов в зависимости от наличия МетС, по критериям NCEP-ATP III

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | МетС есть | МетС нет | *р* |
| Муж-чины  | n | 49 | 101 |  |
| Возраст, лет | 54,6±9,3 | 53,9±10,4 | 0,7 |
| ОТ, см | 102,5±8,5 | 90,4±9,7 | <0,0001 |
| САД, мм рт.ст. | 147 (133; 157) | 131 (121; 141) | <0,0001 |
| ДАД, мм рт.ст. | 92 (81; 100) | 83 (75; 89) | <0,001 |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 0,88 (0,74; 1,0) | 1,05 (0,9; 1,3) | <0,0001 |
| ТГ, ммоль/л | 2,2 (1,7; 3,0) | 1,2 (0,9; 1,7) | <0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л  | 6,4 (5,7; 7,9) | 5,3 (5,1; 5,7) | <0,0001 |
| Жен-щины  | n | 61 | 126 |  |
| Возраст, лет  | 55,3±9,6 | 47,9±7,9 | <0,0001 |
| ОТ, см | 98,7±8,1 | 84,7±10,04 | <0,0001 |
| САД, мм рт.ст. | 143 (130; 160) | 124 (117; 135) | <0,0001 |
| ДАД, мм рт.ст. | 91 (80; 99) | 81 (74; 89) | <0,0001 |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 0,97 (0,8; 1,1) | 1,3 (1,1; 1,6) | <0,0001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,8 (1,3; 2,4) | 1,1 (0,8; 1,2) | <0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л  | 6,1 (5,5; 6,8) | 5,3 (5,04; 5,6) | <0,0001 |

Проведен сравнительный анализ пациентов по антропометрическим и метаболическим параметрам согласно критериям NCEP-ATP III (табл. 4) и IDF (табл. 5).

Как описано ранее пациенты были сгруппированы на две подгруппы в зависимости от МетС. По критериям NCEP-ATP III выявлено 110 пациентов с МетС (табл. 4), по критериям IDF - 130 пациентов (табл. 5). У мужчин в сравниваемых подгруппах по обоим диагностическим критериям, за исключением возраста, были выявлены статистически значимые различия по ОТ, уровню АД, гликемии, ЛПВП-ХС и ТГ. Среди пациенток с МетС средний возраст был значимо больше, чем у женщин без МетС, по критериям NCEP-ATP III (табл. 4) и IDF (табл. 5).

Таблица 5 - Сравнение клинических данных пациентов в зависимости от наличия МетС, по критериям IDF

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | МетС есть | МетС нет | *р* |
| Муж-чины  | n | 55 | 95 |  |
| Возраст, лет | 53,6±9,4 | 54,4±10,4 | 0,8 |
| ОТ, см | 103,1±6,6 | 89,4±9,6 | р<0,0001 |
| САД, мм рт.ст. | 140 (131; 157) | 132 (120; 145) | р<0,001 |
| ДАД, мм рт.ст. | 91 (81; 102) | 83 (74; 92) | р<0,0001 |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 0,9 (0,8; 1,1) | 1,05 (0,9; 1,3) | р<0,0001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,97 (1,4; 2,7) | 1,2 (0,9; 1,9) | р<0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л  | 6,3 (5,5; 7,3) | 5,4 (5,1; 5,8) | р<0,0001 |
| Жен-щины  | n | 75 | 112 |  |
| Возраст, лет | 54,6±9,6 | 47,4±7,7 | р<0,0001 |
| ОТ, см  | 95,9±9,4 | 84,8±10,6 | р<0,0001 |
| САД, мм рт.ст. | 140 (127; 160) | 123 (116; 135) | р<0,0001 |
| ДАД, мм рт.ст. | 90 (79; 98) | 81 (74; 90) | р<0,0001 |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 0,98 (0,8; 1,2) | 1,3 (1,1; 1,6) | р<0,0001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,7 (1,2; 2,3) | 1,04 (0,8; 1,2) | р<0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л  | 5,9 (5,5; 6,6) | 5,2 (5,03; 5,6) | р<0,0001 |

Для выявления независимых предикторов МетС был проведен пошаговый бинарный логистический регрессионный анализ (табл. 6).

Таблица 6 – Факторы риска, связанные с МетС у обследованных этнических кыргызов (пошаговая логистическая регрессия)

|  |  |
| --- | --- |
| Переменные | ОШ (95% ДИ) |
| ИМТ (кг/м2) |  1,183 (1,101 - 1,272)# |
| САД (мм рт.ст.) |  1,036 (1,019 - 1,053)# |
| Глюкоза крови (ммоль/л) |  1,801 (1,397 - 2,322)# |
| ЛПВП-ХС (ммоль/л) |  0,029 (0,008 - 0,106)# |

Примечание - # - p <0,0001

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что МетС среди обследованных этнических кыргызов наиболее часто диагностировался по критериям IDF.

Пациенты были проанализированы по месту постоянного проживания: 1 группа – «низкогорье» (n=153), 2 группа – «среднегорье» (n=184). Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и частоте курения (табл. 7).

Таблица 7 - Характеристики обследованных пациентов в зависимости от высоты проживания

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Всего (n=337) | Среднегорье (n=184) | Низкогорье (n=153) | *р* |
| Возраст, годы | 51,6±9,5 | 52,6±10,9 | 50,7±8,1 | Нд |
| Мужской пол, n (%) | 151 (44,8) | 76 (43,2%) | 75 (46,6) | Нд |
| Курение, n (%) | 52 (15,4) | 22 (11,9) | 30 (19,6) | нд |
| Ожирение, n (%)ИМТ, кг/м2  | 101 (29,9)27,4±4,7 | 48 (26,1)26,7±4,8 | 53 (34,6)28,1±4,6 | 0,020,01 |
| АД>130/85 мм рт.ст. САД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст. | 143 (42,4)135,5±21,385,5±12,2 | 66 (35,9)132,1 ± 2282,9±12,3 | 77 (50,3)138,9±20,688,2±12,1 | 0,0010,010,03 |
| СД 2 типа, n (%)Гипергликемия, n (%)Глюкоза, ммоль/л | 34 (10,1)145 (43)5,96 ± 1,8 | 24 (13)83 (45,1)6,03 ± 1,9 | 10 (6,5)62 (40,5)5,9±1,7 | нднднд |
| Инсулин, µIU/ml НОМАИР, n (%) | 9,68±9,72,45±2,0298 (29,1) | 9,98±13,42,37±2,0749 (28,2) | 9,38±6,12,52 ±1,9749 (30,4) | нднднд |
| МетС АТР III, n (%) | 110 (32,6) | 63 (34,2) | 47 (30,7) | нд |
| МетС-KG, n (%) | 102 (30,3) | 58 (31,5) |  44 (28,8) | нд |
| ОХС, ммоль/л | 5,07±1,1 | 5,05± 1,2 | 5,11±1,02 | нд |
| ЛПВП-ХС, ммоль/лНизкий ЛПВП, n (%) | 1,14±0,32203 (60,2) | 1,1±0,3124 (67,4) | 1,18±0,3479 (51,6) | 0,02<0,01 |
| ЛПНП-ХС, ммоль/л | 3,59±0,94 | 3,93±1,02 | 3,24±0,87 | нд |
| ТГ, ммоль/лТГ≥1,7 ммоль/л, n (%) | 1,54±0,95103 (30,6) | 1,57±0,965 (35,3) | 1,51±1,038 (24,8) | нднд |

Ожирение в среднем обнаружено у 30% всех обследованных. Среди пациентов с низкогорья отмечены более высокие значения ИМТ, у них ожирение выявлялось чаще. АО также выявлялось чаще у жителей низкогорья,

однако выявленная разница не была статистически значимой. Повышение АД 130/85 мм рт.ст. и выше в среднем обнаружено у 42,4% всех обследованных пациентов. При этом у низкогорцев АГ встречалось чаще, чем у среднегорцев (*p* <0,001). Соответственно показатели САД и ДАД были ниже у среднегорцев

(табл. 7). СД 2 типа у обследованных выявлен у 26 (7,7%) человек. По уровню гликемии сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 7).

Анализ липидных показателей обследованных этнических кыргызов выявил высокую распространенность (свыше половины обследованных) сниженного ЛПВП-ХС. Сниженный ЛПВП-ХС чаще отмечался у среднегорцев (*p* <0,01) (табл. 7). Среднее содержание ЛПНП-ХС в сыворотке крови было несколько выше у среднегорцев в сравнении с низкогорцами, однако указанная разница не была статистически значимой. Изменения других параметров липидного спектра в сравниваемых группах существенно не различались. МетС по критериям ATP III, МетС-KG и частота ИР были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, у жителей низкогорья, по сравнению со среднегорцами, чаще отмечались повышенное АД и ожирение, хотя значимых различий в распространенности ИР и МетС в обеих группах не было.

Известно, что для диагностики МетС достаточно наличие трех из пяти критериев, что, в конечном счете, определяет многообразие различных комбинаций. Очевидно, что с клинической точки зрения группа пациентов с МетС неоднородна.

Таблица 8 - Встречаемость различных компонентов МетС среди пациентов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья

|  |  |
| --- | --- |
| Среднегорье (n=184) | Низкогорье (n=153) |
|  1. Низкий ЛПВП-ХС – 67,4% |  1. Низкий ЛПВП-ХС – 51,6% |
|  2. Абдоминальное ожирение: |  2. Абдоминальное ожирение: |
|  МетС АТР III  | – 39,7% |  МетС АТР III  | – 47,1% |
|  МетС- KG\*  | - 48,4%  |  МетС-KG\*  | - 62,1% |
|  3. Гипергликемия – 45,1% |  3. Повышенное АД – 48,5% |
|  4. Гипертриглицеридемия – 35,3% |  4. Гипергликемия – 40,4% |
|  5. Повышенное АД – 35,9% |  5. Гипертриглицеридемия – 24,8% |

Далее был проведен анализ частоты встречаемости различных компонентов МетС у пациентов, проживающих на различных высотах. По результатам анализа наиболее частыми критериями МетС как в группе низкогорья, так и среднегорья были низкий ЛПВП-ХС и АО. По другим компонентам МетС группы различались. У жителей среднегорья гипергликемия, гипертриглицеридемия и АГ выявлены в 45,1%, 35,3%, 35,9%. У низкогорцев: повышение АД, гипергликемия, гипертриглицеридемия - 48,5%, 40,4% и 24,8% соответственно (табл. 8).

Таким образом, в обследованной нами группе этнических кыргызов наиболее частыми компонентами МетС были низкий ЛПВП-ХС и АО. ИР и МетС среди жителей низкогорья и среднегорья встречались с одинаковой частотой. У среднегорцев чаще выявлялись гипергликемия, реже –

гипертриглицеридемия и АГ. В то же время в группе низкогорцев чаще выявлялось повышенное АД, затем – гипергликемия и гипертриглицеридемия.

В Кыргызской Республике используются классификации МетС ATP III и IDF. Проведенный нами сравнительный анализ различных критериев МетС показал, что в кыргызской этнической группе диагноз МетС, выставленный по критериям АТР III имеет большую специфичность и коэффициент корреляции с ИР по сравнению с критериями IDF.

Таким образом выявлено, что у этнических кыргызов для диагностики МетС предпочтительны критерии ATP III с модифицированными критериями АО (Mirrakhimov A.E., et al., 2012).

**Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с компонентами МетС в группе этнических кыргызов**

Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3 определен у 213 пациентов (145 мужчин, 68 женщин), средний возраст пациентов в обследованной подгруппе составил 50,7±7,6 (30 - 73) лет.

Таблица 9 - Распределение генотипов гена ADRB3 и частота аллелей

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | n (мужчины / женщины) | % |
| Частота генотипов  Trp/Trp Trp/Arg Arg/Arg | 116 (70/46)92 (72/20)5 (3/2) | 54,543,22,3 |
| Частота аллелей Trp64 Arg64 | 0,7610,239 |

У обследованных пациентов была изучена встречаемость различных генотипов и аллелей гена ADRB3. Частота аллели Arg64 составила в среднем 0,239 (или 0,269 и 0,176 у мужчин и женщин соответственно). Распределение генотипов гена ADRB3 было 54,5% (n=116), 43,2% (n=92) и 2,3% (n=5) для гомозигот Trp64, гетерозигот Trp64Arg и гомозигот Arg64 соответственно (табл. 9). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В соответствии с выявленным генотипом все обследованные пациенты были распределены на 2 группы (табл. 10): с генотипом Trp64Trp (n=116), а также с генотипами Trp64Arg и Arg64Arg (n=97), объединенных в общую группу в связи с малой (n=5) численностью гомозигот Arg64Arg. Анализ характеристик включенных в исследование пациентов показал, что сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту и курению (табл. 10).

Таблица 10 - Общая характеристика обследованных пациентов и взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с факторами риска

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Trp64Trp (n=116) | Trp64Arg + Arg64Arg (n=97) | *p* |
| Пол (мужской) | 59% | 78% | 0,004 |
| Возраст, лет | 51,0±7,9 | 50,4 ±7,3 | нд |
| Ожирение, % | 29 | 55,2 | 0,00009 |
| ИМТ, кг/м2 | 27,7 ±4,5 | 29,4 ± 4,9 | 0,008 |
| АО, % | 54,3 | 70,1 | 0,01 |
| ОТ, см | 94,9± 13,2 | 101,7±14 | 0,0004 |
| ОТ/ОБ | 0,95 ±0,13 | 1,0 ±0,14 | 0,028 |
| АГ, % | 32,7 | 48,5 | 0,019 |
| САД, мм рт.ст. | 134,3 ± 23,4 | 136,1 ± 24,1 | нд |
| ДАД, мм рт.ст. | 84,8 ± 13,6 | 87,1 ± 13,2 | нд |
| СД 2 типа, % | 10,3% | 24,7% | 0,005 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,9 ± 1,9 | 6,05 ± 2,02 | нд |
| Курение, % | 24,7 | 25 | нд |

При анализе показателей ИМТ в группах обнаружено, что пациенты с генотипами Trp64Arg и Arg64Arg, по сравнению с генотипом Trp64Trp, имели большие значения ИМТ, ОТ и соотношения ОТ / ОБ, кроме того, у них чаще отмечались общее (*p* <0,00009) и АО (*p* <0,01), а также СД 2 типа (*p* <0,005). Тем не менее, по уровню гликемии группы между собой существенно не различались (табл. 10). В то же время отмечена тенденция к повышению уровня инсулина у пациентов с генотипами Trp64Arg и Arg64Arg, а также к более частому выявлению у них ИР и МетС (табл. 11). По уровню АД пациенты обеих групп существенно не различались между собой. Тем не менее, у носителей Trp64Arg и Arg64Arg генотипов чаще, чем у лиц с Trp64Trp генотипом выявлялась АГ (*p* <0,019) (табл. 10).

Анализ данных липидного спектра выявил более низкие значения ЛПВП-ХС у носителей Trp64Arg и Arg64Arg генотипов по сравнению с Trp64Trp генотипом (*p* <0,03). Со стороны других компонентов липидного спектра значимых изменений не обнаружено (табл. 11).

Таблица 11 - Ассоциация Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с липидным спектром, ИР и МетС

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Trp64Trp, n=116 | Trp64Arg+Arg64Arg, n=97 | *p* |
| ХС, ммоль/л | 5,14 ± 1,08 | 4,92 ± 0,9 | нд |
| ЛПНП-ХС, ммоль/л | 3,23±0,92 | 3,12 ±0,8 | нд |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 1,12 ±0,34 | 1,02 ±0,33 | 0,03 |
| ТГ, ммоль/л | 1,7 ±1,13 | 1,9 ± 1,5 | нд |
| Инсулин, µIU/ml | 7,8 ±5,0 (n=80) | 9,02 ±5,9 (n=46) | нд |
| ИР  | 21,3% (n=80) | 28,3% (n=46) | нд |
| МетС | 37,9% | 49,5% | нд  |

С целью изучения ассоциации аллельных вариантов гена ADRB3 с основными компонентами МетС частота генотипов оценивалась отдельно в группах с наличием ожирения, АО, гипертриглицеридемии и АГ.

Среди обследованных пациентов мы выявили 87 пациентов с ожирением. По наличию ожирения пациенты были разделены на 2 группы: группа с ожирением (n=87) и контрольная группа (n=126) (табл. 12). Анализ результатов показал, что среди пациентов с ожирением, в отличие от группы контроля, преобладали носители Trp64Arg мутации (табл. 12).

Таблица 12 - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с ожирением

|  |  |
| --- | --- |
| Генотип | Группы |
| ожирение (n=87) | контроль (n=126) |
| Trp64Trp, n (%) | 33 (37,9) | 83 (65,9) |
| Trp64Arg + Arg64Arg, n (%) | 54 (62,1) | 43 (34,1) |
| Всего | 87 | 126 |

Примечание - χ2 = 16,2; *р* < 0,001

Среди включенных в исследование участников мы выявили 131 пациент с АО. Для изучения возможной ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с АО пациенты были распределены на группы: с АО (n=131) и контрольная группа (n=82). Анализ результатов показал, что по сравнению с контрольной группой среди пациентов с АО было больше носителей Trp64Arg генотипа, чем Trp64Trp (табл. 13).

Таблица 13 - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с АО

|  |  |
| --- | --- |
| Генотип | Группы |
| АО (n=131) | контроль (n=82) |
| Trp64Trp, n (%) | 63 (49,1) | 53 (64,6) |
| Trp64Arg + Arg64Arg, n (%) | 68 (51,1) | 29 (35,4) |
| Всего | 131 | 82 |

Примечание - χ2 = 5,56; *р* =0,02

Для изучения возможной ассоциации полиморфизма гена ADRB3 с АГ всех обследованных пациентов распределили на 2 группы: группа с АГ (n=85) и группа контроля (n=128) (табл. 14). Среди пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой было значимо больше носителей Trp64Arg и Arg64Arg генотипов чем пациентов с Trp64Trp генотипом (табл. 14).

Таблица 14 - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с АГ

|  |  |
| --- | --- |
| Генотип | Группы |
| АГ (n=85) | Контроль (n=128) |
| Trp64Trp, n (%) | 38 (44,7) | 78 (60,9) |
| Trp64Arg + Arg64Arg, n (%) | 47 (55,3) | 50 (39,1) |

Примечание - χ2 = 5,4; *р* =0,02

При обследовании пациентов выявлено 36 больных СД 2 типа. Среди них 24 пациента были гетерозиготными и 12 – гомозиготными по Trp64 аллелю. В группе пациентов без диабета 104 оказались гомозиготными по Trp64 аллелю, 73 - носителями Trp64Arg и Arg64Arg генотипов. Разница в частоте Trp64Arg аллели между больными СД 2 типа и пациентами без диабета была достоверной (табл. 15).

Таблица 15 - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с СД 2 типа

|  |  |
| --- | --- |
| Генотип | Группы |
| СД 2 типа (n=36) | без диабета (n=177) |
| Trp64Trp, n (%) | 12 (33,3) | 104 (58,8) |
| Trp64Arg + Arg64Arg, n (%) | 24 (66,6) | 73 (41,2) |

Примечание - χ2 = 7,79; *р* =0,005

Таким образом, результаты нашей работы показали, что Trp64→Arg полиморфизм гена ADRB3 в кыргызской этнической группе ассоциируется с общим ожирением и АО; При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости АГ, СД 2 типа и сниженного уровня ЛПВП-ХС; Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ.

**Ассоциация ТИМ экстракраниального отдела сонных артерий с компонентами МетС в группе этнических кыргызов**

Ультразвуковое исследование экстракраниального отдела сонных артерий проведено у 144 этнических кыргызов (69 мужчин, 75 женщин), средний возраст обследованных пациентов составил 51,03±8,2 лет (51,9±8,7 лет и 50,2±7,7 лет для мужчин и женщин соответственно). Число обследованных нами пациентов согласно post-hoc анализу для расчета размера выборки, необходимого для проведения исследования, отвечало расчетным требованиям размеров выборки.

МетС был выявлен у 61 (42,4%) из обследованных пациентов (у 47,8% мужчин и 37,3% женщин). В таблице 16 представлены клинические и биохимические характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них МетС.

Таблица 16 – Характеристики пациентов в зависимости от наличия МетС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Мужчины | Женщины |
| МетС нет (n=36) | МетС есть (n=33) | МетС нет (n=47) | МетС есть (n=28) |
| Возраст, лет  | 52,3±9,5 | 51,6±8,0 | 48,6±7,2 | 52,9±7,9\* |
| ИМТ, кг/м2 | 26,4 ± 3,1 | 29,8±3,7$ | 26±4,5 | 31,3±4,5^ |
| ОТ, см  | 93,8±8,5 | 103,5±8,3$ | 83,4±9,5 | 96,8±6,5^ |
| САД, мм рт.ст. | 135 (128-152) | 146 (135-157)\* | 128 (119-136) | 140 (134-160)**&** |
| ДАД, мм рт.ст. | 89 (81-96) | 93 (89-102)\*\* | 83 (77-91) | 91 (80-96) |
| ОХС, ммоль/л | 5,1±0,9 | 5,5±0,9 | 5,02±0,9 | 4,97±1,3 |
| ТГ, ммоль/л | 1,2 (0,9-1,4) | 2,2 (1,7-3,5)^ | 1,0 (0,8-1,2) | 1,5 (1,1-2,0)$ |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 1,15 (1,02-1,4) | 0,83 (0,7-1,0)^ | 1,4 (1,3-1,6) | 1,03 (0,8-1,2)^ |
| ЛПНП-ХС, ммоль/л | 3,2±0,8 | 3,4±0,9 | 3,1±0,8 | 3,2±1,03 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,2 (5,0-5,4) | 6,2 (5,7-6,6)^ | 5,2 (4,9-5,5) | 5,8 (5,5-6,3)^ |
| Курение, n/% | 15 (41,7) | 11 (33,3) | 0 (0) | 0 (0) |
| АГ, n/% | 18 (50) | 27 (81,8)**\*** | 12 (25,5) | 18 (64,3)**\*\*** |
| Дислипидемия, n/% | 12 (33,3) | 32 (96,7)**^** | 14 (29,8) | 27 (96,4)**^** |
| Гипергликемия, n/% | 5 (13,9) | 25 (75,8)**^** | 7 (14,9) | 20 (71,4)**^** |
| ТИМ, мм | 0,72±0,01 | 0,78±0,01 | 0,66±0,009 | 0,72±0,01\* |

Примечание - \* - *p* <0,05; \*\* - *p* <0,01; & - *p* <0,001; $ - *p* <0,0001; ^ - *p* <0,00001

У пациентов с МетС отмечались большие значения ИМТ, ОТ, САД и ДАД, ТГ, глюкозы крови и меньший уровень ЛПВП-ХС. Кроме того, женщины с МетС были старше, чем в группе без МетС, в то время как мужчины были сопоставимы по возрасту (табл. 16).

Анализ фармакологических препаратов, принимаемых пациентами, показал, что среди мужчин статистически значимых отличий по принимаемым лекарственным препаратам в группе с МетС и без МетС не было. Среди пациенток с МетС в сравнении с женщинами без МетС несколько чаще принимались ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (28,6% и 8,5% соответственно; *p* <0,05). По другим группам препаратов статистически значимые различия не обнаружены. Все пациенты с СД 2 типа находились на

терапии глибенкламидом, метформин не принимали. Статистически значимых различий между подгруппами с МетС и без МетС не выявлено. Пациенты в обеих группах не принимали статины. После получения результатов липидного спектра пациентам был рекомендован прием статинов, а также даны рекомендации по коррекции кардиометаболических факторов риска.

Сравнение показателей ТИМ сонных артерий в зависимости от наличия или отсутствия МетС и количества компонентов МетС показано в таблице 17.

Таблица 17 - ТИМ в зависимости от наличия или отсутствия МетС и числа его компонентов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Мужчины | Женщины |
| n | ТИМ, мм | n | ТИМ, мм |
|  МетС нет | 36 | 0,72 ± 0,01 | 47 | 0,66 ± 0,009 |
|  МетС есть | 33 | 0,78 ± 0,01 | 28 | 0,72 ± 0,01 |
|  |  | *р* = 0,07 |  | *р* < 0,05 |
| Число компонентов МетС |
| 0 | 10 | 0,67 ± 0,007 | 18 | 0,63 ± 0,007 |
| 1 | 20 | 0,72 ± 0,01 | 28 | 0,68 ± 0,009 |
| 2 | 18 | 0,81 ± 0,009\* | 17 | 0,69 ± 0,01 |
| 3 | 21 | 0,76 ± 0,01 | 12 | 0,76 ± 0,01\*# |
|  |  | *р* < 0,05 |  | *р* < 0,01 |

Примечание - \* - *р* < 0,01 – в сравнении с пациентами без единого компонента МетС; # - *р* < 0,05 в сравнении с пациентами с двумя компонентами МетС

ТИМ была проанализирована отдельно у мужчин и женщин. У пациентов обоих полов наблюдалась тенденция к увеличению ТИМ у лиц с наличием МетС, чем без МетС. У женщин указанная тенденция была статистически значимой (*р* <0,05). По количеству компонентов МетС пациентов распределили на 4 группы: 1 группа – не имеющие ни одного компонента МетС; 2-4 группы – с наличием от 1-го до 3-х компонентов МетС: АГ, дислипидемии и гипергликемии соответственно. Как у мужчин (*р* <0,05), так и у женщин (*р* <0,01) отмечалось постепенное нарастание ТИМ по мере увеличения количества компонентов МетС. Кроме того, ТИМ у мужчин с двумя компонентами МетС была значимо больше, чем у пациентов без единого компонента МетС. Женщины с тремя компонентами МетС обладали большей ТИМ, чем пациентки с двумя и без единого компонента МетС (табл. 17).

Влияние увеличения числа компонентов МетС на ТИМ было проанализировано в зависимости от наличия или отсутствия АО (рисунок 5). У пациентов, как с наличием АО, так и без него, наблюдалась тенденция к увеличению ТИМ по мере нарастания числа компонентов МетС. При этом у

пациентов без АО указанная тенденция была статистически значимой (*р* <0,01) (рисунок 5).

Рисунок 5. ТИМ сонных артерий в зависимости от наличия или отсутствия АО

Для оценки возможной роли кардиометаболических факторов, потенциально влияющих на уровень ТИМ сонных артерий проведен логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной был принят повышенный уровень ТИМ, а в роли независимых переменных выступили: возраст, пол, АГ, уровень гликемии и ТГ (табл. 18).

Таблица 18 - Логистический регрессионный анализ с зависимой переменной – повышенным уровнем ТИМ

|  |  |
| --- | --- |
|  | Контроль по: возрасту, полу, АГ, гликемии, ТГ |
| ОШ | 95 ДИ | p |
| Мужской пол | 0,42 | 0,44-0,60 | <0,0001 |
| Возраст  | 1,13 | 49,67-52,38 | <0,0001 |
| АГ | 3,81 | 0,44-0,60 | <0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 1,21 | 5,56-6,17 | <0,0001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,23 | 1,38-1,73 | <0,0001 |

Нами была выявлена связь ТИМ с возрастом, АГ, уровнем гликемии и ТГ. Но наибольшая статистическая значимость выявленной связи отмечена между ТИМ и АГ (ОШ -3,81, 95% ДИ = 0,44-0,60) (табл. 18). Таким образом, результаты работы показали, что рост числа компонентов МетС, с АО или без АО, ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Также выявлено, что риск утолщения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами МетС. Наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ были возраст и АГ. Полученные результаты позволяют утверждать, что только диагноз МетС недостаточен для установления факторов риска атеросклероза; рекомендована качественная и количественная оценка компонентов МетС.

**Оценка шкалы FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) в качестве метода скрининга МетС и ССИ в группе этнических кыргызов**

Таблица 19 – Характеристика пациентов согласно шкале FINDRISC

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Всего (n=337) | 1 терциль (n=120) | 2 терциль (n=104) | 3 терциль (n=106) |
| Мужчины, n (%) | 148 (44,8) | 59 (49,2) | 50 (48,1) | 39 (36,8) |
| Низкогорье, n (%) | 147 (44,5) | 43 (35,8) | 54 (51,9) | 50 (47,2) |
| Курение, n (%) | 52 (15,8) | 25 (20,8) | 19 (18,3) | 8 (7,5)$ |
| FINDRISC, баллы | 8 (5-12) | 4 (2,5-5) | 9 (8-9) | 13 (12-15) |
| Возраст, лет | 52,1±9,7 | 47,2±8,9 | 53,6±8,7\* | 56,1±9,2\*^ |
| ОТ, см | 91,5±11,5 | 82,6±8,8 | 94±9,2\* | 99,3±9,2\*& |
| ИМТ, кг/м2 | 27 (24-30) | 24 (22-26) | 27 (26-30)\* | 30,5 (28-34)\*& |
| Ожирение, n (%) | 98 (29,7) | 2 (1,7) | 30 (28,8) | 66 (62,3)\* |
| САД, мм рт.ст | 132 (120-149) | 123 (110 - 134) | 133 (120-152)\* | 140 (132-160)\*^ |
| ДАД, мм рт.ст. | 84 (77-93) | 80 (74-87) | 84 (78-96)$ | 90 (80-98)\*^ |
| Глюкоза# | 5,5 (5,1-6,0) | 5,3 (5,0-5,6) | 5,5 (5,1-5,8)$ | 6,0 (5,4-7,1)$& |
| СД 2 типа, n (%) | 33 (10) | 1 (0,8) | 3 (2,9) | 29 (27,4)\* |
| Индекс НОМА∞ | 1,9 (1,2-3,2) | 1,3 (0,8-1,8) | 2,1 (1,4-3,2)\* | 2,7 (1,9-4,6)\*^ |
| МетС (kg), n (%) | 99 (30) | 5 (4,2) | 29 (27,9) | 65 (61,3)\* |
| n МетС | 2 (1-3) | 1 (0-2) | 2 (1,5-3)\* | 3 (2-4)\*& |
| ОХС# | 4,9 (4,4-5,7) | 4,8 (4,3-5,5) | 5,2 (4,5-5,9)$ | 4,9 (4,5-5,6)$ |
| ЛПВП-ХС# | 1,1 (0,9-1,3) | 1,2 (0,97-1,4) | 1,1 (0,9-1,3) | 1,02 (0,9-1,2)^ |
| ЛПНП-ХС# | 3,2±0,9 | 3,0±0,8 | 3,4±0,9$ | 3,3±1,1 |
| ТГ# | 1,2 (0,9-1,9) | 1,1 (0,8-1,4) | 1,3 (1,04-2) | 1,4 (1,1-2,1)\* |

Примечание 1 - $ - *p* <0,05 в сравнении с 1-м терцилем; \* - *p* <0,0001 в сравнении с 1-м терцилем; ^ - *p* <0,05 в сравнении со 2-м терцилем; & - *p* <0,0001 – в сравнении со 2-м терцилем;

Примечание 2 - ∞ - определен у 321 пациента;n МетС - число компонентов МетС; # - данные представлены в ммоль/л

Опросник шкалы FINDRISC был оценен у 337 обследованных пациентов. По результатам шкалы FINDRISC пациентам были присвоены баллы (от 0 до 23), которые в свою очередь были распределены по терцилям. В итоге в 1-й терциль (n=120) вошли пациенты, набравшие 0 - 6 баллов; во 2-й терциль (n=104): 7 – 10 баллов; в 3-й терциль (n=106): ≥11 баллов (табл. 19). Согласно терцилям пациенты были стратифицированы на соответствующие подгруппы. Анализ клинико-лабораторных показателей выявил, что пациенты сравниваемых подгрупп были сопоставимы по полу и высоте проживания (низкогорье - среднегорье). Среди пациентов с 3-й подгруппы было меньше курильщиков (*p* <0,05). Пациенты со 2-й и 3-й подгрупп в сравнении с 1-й,

были старше по возрасту, у них отмечены большие значения ОТ, ИМТ и АД. Следует отметить, что по мере повышения терциля шкалы FINDRISC наблюдалось значимое повышение числа компонентов МетС (табл. 19).

Дальнейший анализ клинических и лабораторных параметров и терцилей шкалы FINDRISC (табл. 19; рисунок 6) выявил, что по мере роста показателей FINDRISC чаще встречались компоненты МетС: гипергликемия, СД 2 типа, ИР, АО, АГ, низкий уровень ЛПВП-ХС и гипертриглицеридемия. Соответственно у пациентов, набравших больше баллов по шкале FINDRISC, чаще регистрировался МетС (табл. 19; рисунок 6).

Рисунок 6. Встречаемость компонентов МетС в зависимости от терциля шкалы FINDRISC

н-ЛПВП-ХС – сниженный ЛПВП-ХС; гТГемия –гипертриглицеридемия.

Далее был проведен ROC-анализ. Характеристическая кривая (receiver operating characteristic) представлена на рисунке 7. Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ): 0,806 (0,760; 0,852) (*p* <0,0001). Полученные в результате ROC-анализа данные свидетельствуют, что шкала FINDRISC является значимым предиктором МетС (рисунок 7).



Рисунок 7. ROC (receiver operating characteristic) кривая для шкалы FINDRISC, выступающей в роли предиктора МетС у пациентов кыргызской этнической группы

Анализ тестовых характеристик различных порогов отсечения (cut off values) шкалы FINDRISC показал, что максимальная сумма чувствительности и специфичности - при значениях шкалы FINDRISC ≥3,5. Соответственно, оптимальной точкой порога сечения для выявления МетС было значение шкалы FINDRISC ≥3,5. При результате шкалы FINDRISC ≥3,5 баллов чувствительность была 99%, а специфичность - 74%, что соответствует индексу Юдена (Youden index) – 0,731.



Рисунок 8. ROC (receiver operating characteristic) кривые для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предикторов МетС в группе этнических кыргызов

С целью изучения взаимосвязи шкалы FINDRISC с ССИ был проведен ROC-анализ. ROC-кривые построены с переменными: шкала FINDRISC и ОТ (рисунок 8).

В качестве ССИ учитывались все случаи фатального и нефатального острого инфаркта миокарда, инсультов. На рисунке видно, что кривая шкалы FINDRISC более надежная (расположена дальше от референсной линии), чем кривая ОТ (рисунок 8). Проведенный сравнительный ROC анализ кривых для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предикторов МетС у пациентов кыргызской этнической группы показал, что площадь под кривой значимо больше у шкалы FINDRISC, чем у ОТ (табл. 20).

Таблица 20 - ROC (receiver operating characteristic) кривая для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предиктора МетС у пациентов кыргызской этнической группы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменная | AUC | Стандартная ошибка | *р* | 95% ДИ |
| Шкала FINDRISC | 0,750 | 0,030 | <0,0001 | 0,691; 0,809 |
| ОТ | 0,704 | 0,033 | <0,0001 | 0,639; 0,769 |

Примечание - AUC - площадь под кривой

Таким образом, результаты нашей работы показали, что шкала FINDRISC может быть подходящим инструментом для прогнозирования МетС и ССИ в группе пациентов высокого риска и для выявления недиагностированных случаев МетС в клинической практике. Выявлено, что в группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и ССИ, чем ОТ.

**Оценка отдаленных исходов МетС в группе этнических кыргызов**

Через 8,3 летний период были подсчитаны и проанализированы исходы у изначально обследованных пациентов. При повторном сборе данных учитывались данные ССИ и не-ССИ. За ССИ принимались к сведению случаи перенесенных как фатальных, так и нефатальных острых инфарктов миокарда и инсультов. В группу не-ССИ были суммированы случаи смерти от: онкологических заболеваний, заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, несчастных случаев. Информация об отдаленных исходах была проанализирована в подгруппах пациентов с МетС и без него (табл. 21). Анализ статистической значимости исходов в сравниваемых группах с применением F-критерия Кокса показал, что у пациентов с МетС в сравнении с лицами без МетС в последующем чаще регистрировались ССИ (инфаркты и инсульты) и случаи сердечно-сосудистых смертей (табл. 21). В то же время встречаемость не-ССИ (как фатальных, так и нефатальных) в сравниваемых группах существенно не отличалась (p >0,05).

Таблица 21 - Частота исходов в подгруппах пациентов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | n | Исходы были, n (%) | Исходов не было, n (%) | *р* |
| ССИ: МетС есть МетС нет | 332107225 | 50 (46,7)36 (16) | 57 (53,3)189 (84) | < 0,00001 |
| Не-ССИ: МетС есть МетС нет | 107225 | 6 (5,6)12 (5,3) | 101 (94,4)213 (94,7) | 0,4 |
| Кардиоваскулярная смерть: МетС есть МетС нет | 107225 | 6 (5,6)12 (5,3) | 101 (94,4)213 (94,7) | <0,001 |
| Не кардиоваскулярная смерть: МетС есть МетС нет  | 107225 | 6 (5,6)12 (5,3) | 101 (94,4)213 (94,7) | 0,5 |
| ССИ + кардиоваскулярная смерть: МетС есть МетС нет | 107225 | 50 (46,7)36 (16) | 57 (53,3)189 (84) | <0,00001 |

Нами была проанализирована кумулятивная доля ССИ (случаи фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов) с помощью метода Каплан-Мейера (рисунок 9).



p< 0,00001\*

Рисунок 9. Анализ вероятности наступления ССИ за период 8,3 года

\* - применен F-критерий Кокса.

Проведенный анализ показал статистически значимую (*p* <0,00001) разницу в исходах. Так, через 8,3 г наблюдения в группе с МетС чаще чем в группе без МетС зарегистрированы фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и инсульты.

Таким образом, результаты нашей работы показали, что наличие МетС у этнических кыргызов существенно увеличивает риск последующего развития ССИ (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов). Наличие МетС не влияло на риск возникновения не-ССИ (фатальных и нефатальных). МетС может служить предиктором сердечно-сосудистого риска в группе этнических кыргызов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. В группе этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья чаще выявлялось повышенное АД и ожирение; ИР и МетС у жителей низкогорья и среднегорья встречались одинаково; для диагностики МетС в кыргызской этнической группе предпочтительны модифицированные критерии ATP III.
2. Trp64→Arg полиморфизм гена ADRB3 в кыргызской этнической группе ассоциируется с наличием общего ожирения и АО; При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости АГ, СД 2 типа и сниженного ЛПВП-ХС; Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ.
3. Настоящее исследование показало, что рост числа компонентов МетС, с АО или без АО, ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Мы также выявили, что риск утолщения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами МетС. Наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ. Полученные нами результаты поддерживают точку зрения, что просто диагноз МетС недостаточен для установления факторов риска атеросклероза у индивидуума и, возможно, рекомендовать качественную и количественную оценку компонентов МетС.
4. Полученные нами данные обеспечивают дополнительные доказательства того, что шкала FINDRISC может быть подходящим инструментом для прогнозирования МетС и ССИ в группе пациентов высокого риска и для выявления недиагностированных случаев МетС в клинической практике. Нами было выявлено, что в группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и ССИ, чем ОТ.
5. Наличие МетС у этнических кыргызов существенно увеличивает риск последующего развития ССИ (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов). МетС может служить предиктором сердечно-сосудистого риска в группе этнических кыргызов.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовать применение у этнических кыргызов модифицированных критериев МетС (Adult Treatment Panel (ATP) III, 2005г), то есть, диагноз МетС верифицировать при наличии 3-х (один из которых – АО) из 5-ти критериев:
	* АО: за АО у кыргызов принимать значения ОТ ≥ 94см у мужчин и ≥ 88см у женщин;
	* уровне АД ≥130/85 mmHg, либо приеме гипотензивных средств;
	* концентрации ЛПВП-ХС <1,03ммоль/л у мужчин и <1,3 у женщин, или приеме препаратов, повышающих концентрацию ЛПВП-ХС;
	* повышении ТГ≥1,7 ммоль/л, или приеме препаратов, снижающих уровень ТГ;
	* глюкозы крови ≥5,6 ммоль/л, или приеме гипогликемических средств.
2. Рекомендовать использование шкалы FINDRISC в качестве доступного неинвазивного инструмента для прогнозирования МетС в группе пациентов высокого риска и для выявления недиагностированных случаев МетС в клинической практике.
3. Определение носительства Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 у этнических кыргызов может служить дополнительным генетическим детерминантом высокого риска развития МетС.
4. У пациентов с наличием нескольких компонентов МетС, в особенности с АГ, целесообразно проводить ультразвуковую оценку сонных артерий. При выявлении утолщения ТИМ сосудистой стенки, в том числе у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, необходимо проводить профилактические мероприятия.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. Изучение распространенности компонентов метаболического синдрома среди этнических кыргызов [текст] / [**А.С. Керимкулова**, О.С. Лунегова, Ю.В. Залесская, и др.]. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета, 2010. - № 12. – С.106-111. http://vestnik.krsu.edu.kg/
2. An association between TRP64ARG polymorphism of the B3 adrenoreceptor gene and some metabolic disturbances [текст] / [A.E. Mirrakhimov, **A.S. Kerimkulova**, O.S. Lunegova, et al.]. // Cardiovasc Diabetology, 2011. – 12.10:89. <https://cardiab.biomedcentral.com/>
3. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в группе этнических кыргызов [текст] / [А.Т. Келдибаева, **А.С. Керимкулова**, О.С. Лунегова, и др.]. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2011. - №1. – С.40-44. <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik>
4. Современный взгляд на критерии метаболического синдрома [текст] / [Ч.Б. Молдокеева, О.С. Лунегова, **А.С. Керимкулова**, и др.]. // Вестник Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета, 2011. – Том 11. - № 7. – С. 92-96. http://vestnik.krsu.edu.kg/
5. Ассоциация полиморфизма Trp64Arg гена B3-адренорецепторов с компонентами метаболического синдрома [текст] / [**А.С. Керимкулова**, О.С. Лунегова, Ч.Б. Молдокеева, и др.]. // Медицинская генетика, 2011. – Том 10. - № 7 (109). – С.20-25. https://www.medgen-journal.ru/jour
6. Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена В3- адренорецепторов с ожирением и дислипидемией в группе этнических кыргызов [текст] / [**А.С. Керимкулова**, О.С. Лунегова, Ч.Б. Молдокеева Ч.Б., и др.] // Вестник Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета, 2011. – Том 11. - № 3. – С.117-122. http://vestnik.krsu.edu.kg/
7. **Керимкулова, А.С.** Роль В3-адренорецепторов в организме [текст] / А.С. Керимкулова // Известия ВУЗов, 2011. - №1. – С.67-71. http://www.science-journal.kg/ru/journal/
8. **Керимкулова, А.С.** Генетические риск факторы метаболического синдрома [текст] / А.С. Керимкулова, Э.М. Миррахимов, А.А. Алдашев // Наука и Новые технологии и инновации, 2011. - №5. – С.73-9. http://www.science-journal.kg/ru/journal/
9. **Керимкулова, А.С.** Trp64Аrg полиморфизм гена Β-3-адренорецепторов [текст] / А.С. Керимкулова // Вестник КРСУ, 2012. – Том 12. - № 9. - С.71-74. http://vestnik.krsu.edu.kg/
10. Cut off values for abdominal obesity as a criterion of metabolic syndrome in an ethnic Kyrgyz population (Central Asian region) [текст] / [A.E. Mirrakhimov, O.S. Lunegova, **A.S. Kerimkulova**, et al.]. // Cardiovasc Diabetology, 2012. - 22;11:16. https://cardiab.biomedcentral.com/
11. Ассоциация TRP64ARG полиморфизма гена β3-адренорецепторов с атерогенной дислипидемией в группе этнических кыргызов [текст] / [**А.С. Керимкулова**, О.С. Лунегова, К.В. Неронова, и др.]. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2014. - № 3. – С. 46-50. <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik>
12. Ассоциация субклинического атеросклероза сонных артерий с инсулинорезистентностью у этнических кыргызов [текст] / [**А.С. Керимкулова**, Р.К. Арапова, О.С. Лунегова, и др.]. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2016. - № 2. – С.40-44. <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik>
13. **Керимкулова, А.С.** Дислипидемия, общее и абдоминальное ожирение в группе этнических кыргызов в условиях среднегорья [текст] / А.С. Керимкулова // Вестник КРСУ, 2016. – Том 16. - № 7. – С.146-149. http://vestnik.krsu.edu.kg/
14. Association between the intima-media thickness of the extracranial carotid arteries and metabolic syndrome in ethnic Kyrgyzs [текст] / [**A.S. Kerimkulova**, O.S. Lunegova, A.E. Mirrakhimov, et al.]. // BMC Cardiovasc Disorders, 2018. - 22;18(1):199. https://bmccardio-vascdis-ord.biomedcentral.com/
15. Метаболический синдром и его компоненты в группе этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья [текст] / [**А.С. Керимкулова**, Бекташева Э.Э., О.С. Лунегова, и др.]. // Здравоохранение Кыргызстана, 2019. - №2. – С.16-23. https://zdrav.kg/

**Керимкулова Алина Сүйунтбековнанын «Кыргыз Республикасынын жапыз жана орто тоолуу шарттарда жашаган этникалык кыргыздардын метаболикалык синдромунун клиникалык жана лаборатордук аспектилери» деген темада 14.01.05 - кардиология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын**

**КОРУТУНДУСУ**

**Негизги сөздөр:** метаболикалык синдром (МетС), этникалык кыргыздар, абдоминалдык семирүү (АС), жапыз тоолу, орто тоолу, жүрөк-кан тамыр натыйжалары (ЖКТН).

**Изилдоонун обьектиси:** 30 жаштан жогору болгон 337 этникалык кыргыздар, жапыз тоолу жана орто тоолу аймактардын тургундары.

**Изилдоо предмети:** Кыргыз Республикасынын жапыз жана орто тоолу шарттарда жашаган этникалык кыргыздардын МетС жана анын компонеттери.

**Иштин максаты:** Кыргызстандын жапыз жана орто тоолу шарттарда жашаган кыргыздардын кардиометаболдук жана генетикалык факторлорунун негизги өзгөчөлүктөрүн табуу жана алдын ала МетСду аныктоо максатында сунуштарды иштеп чыгуу.

**Изилдөө ыкмалары:** жалпы клиникалык, антропометрлик, статистикалык, ген – молекулярдык, лаборатордук ыкмалар жана ультрадобуш изилдөөсү.

**Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы.** Кыргыз этникалык тобунда МетС аныктоосу үчүн өзгөрүлгөн AС критерийлери менен ATP III критерийлерине артыкчылык берилээри далилденген: белдин курчоосу (БК) эркектерде ≥94см, аялдарда ≥88см. ADRB3 генинин Trp64Arg полиморфизми жалпы жана АСнүн, артериялык гипертензия (АГ), 2 түрдөгү кант диабети, ЖТЛП-ХС деңгээлин төмөндөшү менен байланышы бар экендиги аныкталган; ADRB3 генинин Trp64Arg полиморфизмин аныктоо жүрөк-кан тамыр

оорулары коркунучу жогору адамдарды эрте аныктоо үчүн генетикалык белги катары сунушталат. МетС компоненттеринин жогорулашы АСгө карабастан, каротид артерияларынын интима-медиа комплексинин калыңдыгы (ИМК) өсүшү менен байланышы бар. FINDRISC анкета менен жогорку тобокелдик бейтаптарда MeтС жана ЖКТН ортосундагы байланыш, ошондой эле MeтС диагнозу коюлбаган учурлары менен аныкталды. Этникалык кыргыздар үчүн FINDRISC шкаласы БКна караганда MeтС жана ЖКТНнын олуттуураак божомолдоочу катары кызмат кыла алат. MeтС аныктоо ЖКТН кийинки өнүгүү тобокелдигинин жогорулашын алдын ала айтууга болот.

**Колдонуу боюнча сунуштар:** иштин жыйнтыгын Республиканын баардык дарылоо-алдын алуу уюмдарына, ошондой эле клиникалык ординаторлорду окутуу жана дарыгерлерди даярдоо боюнча ишке ашыруу сунушталат.

**Колдонуу чөйрөсү:** кардиология.

**РЕЗЮМЕ**

**диссертации Керимкуловой Алины Суйунтбековны на тему: «Клинические и лабораторные аспекты метаболического синдрома у этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики» по специальности 14.01.05 - кардиология.**

**Ключевые слова:** метаболический синдром (МетС), этнические кыргызы, абдоминальное ожирение (АО), низкогорье, среднегорье, сердечно-сосудистые исходы (ССИ).

**Объект исследования:** 337 этнических кыргызов старше 30 лет, жители низкогорья (780м н.у.м.) и среднегорья (2200м н.у.м.).

**Предмет исследования:** МетС и его компоненты у этнических кыргызов, жителей низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики (КР).

**Цель исследования:** выявить ключевые особенности кардиометаболических и генетических факторов у этнических кыргызов, постоянных жителей низкогорья и среднегорья КР с целью разработки рекомендаций по своевременному выявлению МетС.

**Методы исследования:** общеклинические, антропометрические, статистические, генно-молекулярные, лабораторно-диагностические. **Полученные результаты и их новизна.** Доказано, что в кыргызской этнической группе для диагностики МетС предпочтительны критерии ATP III с критериями АО: окружность талии (ОТ) ≥94см у мужчин и ≥88см у женщин. Определен генетический маркер (Trp64Arg полиморфизм гена β3 адренорецептора (ADRB3)), ассоциирующийся с общим ожирением и АО, артериальной гипертензии (АГ), СД 2 типа и сниженным ЛПВП-ХС; определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 рекомендуется в качестве

генетического маркера для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ. Рост числа компонентов МетС вне зависимости от наличия АО ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Выявлены наиболее важные детерминанты утолщения ТИМ - возраст и АГ. Установлена взаимосвязь шкалы FINDRISC с МетС и ССИ в группе пациентов высокого риска, а также с недиагностированными случаями МетС. У этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и ССИ, чем ОТ. Выявление МетС может служить предиктором повышенного риска последующего развития ССИ.

**Рекомендации по использованию:** результаты работы рекомендуется внедрить в практику всех специализированных лечебно-профилактических учреждений КР, а также в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

**Область применения:** кардиология.

**SUMMARY**

**Of dissertation of Kerimkulova Alina Suyuntbekovna on the topic: “Clinical and laboratory aspects of the metabolic syndrome in ethnic Kyrgyzes living in the low and moderate altitude of Kyrgyz Republic” in the specialty 14.01.05 - cardiology.**

**Key words:** metabolic syndrome (MetS), ethnic Kyrgyzes, abdominal obesity (AO), low altitude, moderate altitude, cardiovascular outcomes (CVO).

**Object of study:** 337 ethnic Kyrgyzes over 30 years old, permanent residents of low altitude (780 meters above sea level, a.s.l.) and moderate altitude (2200 a.s.l.).

**Subject of study:** MetS and its components in ethnic Kyrgyzes, residents of low and moderate altitude of Kyrgyz Republic.

**Aim of study:** to identify the key features of cardiometabolic and genetic factors in ethnic Kyrgyzes permanently residing in low and moderate altitude of Kyrgyz Republic in order to develop recommendations for the timely detection of the MetS.

**Methods of investigations:** general clinical, anthropometrical, statistical, genetic-molecular, laboratory diagnostic (lipid spectrum, serum insulin and glucose; ultrasound examination of carotid arteries).

**Obtained results and their novelty**. It has been proven that for the diagnosis of MetS in the Kyrgyz ethnic group, ATP III criteria are preferred with criteria for AO with a waist circumference (WC) of ≥94cm in men and ≥88cm in women. In the Kyrgyz ethnic group, a genetic marker (Trp64Arg polymorphism of the β3 adrenoreceptor (ADRB3) gene) was identified, which has been associated with the onset of general and AO, arterial hypertension (AH), type 2 diabetes, and a reduced serum HDL-C; assessment of the Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene can be recommended as one of the genetic markers for the early identification of persons

with increased cardiovascular risk. In ethnic Kyrgyzes, an increase in the number of MetS components, regardless of the presence of AO, has been associated with a greater IMT of the carotid arteries. It has been identified the most important determinants of IMT thickening were - age and AH. The relationship between the FINDRISC scale and MetS and cardiovascular outcomes in the high-risk group of patients, as well as with undiagnosed cases of MetS, has been established. In the ethnic Kyrgyz group, the FINDRISC scale may serve as a more significant predictor of MetS and CVO than WC. The detection of MetS in ethnic Kyrgyz patients can serve as a predictor of an increased risk of developing CVO.

**Recommendations for use:** The results of this dissertation are recommended to implement in practice of specialized medical institutions and hospitals of Kyrgyz Republic, as well as in education programs of residents and postgraduate training of doctors. **Field of application:** cardiology.

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| ADRB3 | - β3-адренорецепторы |
| FINDRISC | - Finnish Diabetes Risk Score |
| HOMA | - the Homeostasis Model Assessment |
| IDF | - International Diabetes Federation |
| NCEP-ATP III  | - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel |
| МетС-KG | - модифицированные критерии МетС для этнических кыргызов с применением критериев АО для кыргызов (ОТ ≥94 см у мужчин и ОТ ≥88 см у женщин) |
| ROC  | - Receiver Operating Characteristic |
| АГ | - артериальная гипертензия |
| АД | - артериальное давление  |
| АО | - абдоминальное ожирение |
| ДАД | - диастолическое артериальное давление |
| ДИ | - доверительный интервал |
| ИМТ  | - индекс массы тела |
| КБС | - коронарная болезнь сердца |
| ЛПВП-ХС | - холестерин липопротеинов высокой плотности  |
| ЛПНП-ХС | - холестерин липопротеинов низкой плотности  |
| МетС | - метаболический синдром |
| не-ССИ | - не-сердечно-сосудистые исходы |
| нд  | - не достоверно |
| н.у.м. | - над уровнем моря |
| ОБ | - окружность бедер |
| ОТ | - окружность талии |
|  |  |
| ОХС  | - общий холестерин  |
| ОШ | - отношение шансов |
| ПЦР | - полимеразная цепная реакция |
| САД | - систолическое артериальное давление |
| СД | - сахарный диабет |
| ССИ | - сердечно-сосудистые исходы |
| ССЗ | - сердечно-сосудистые заболевания |
| ТГ | - триглицериды |
| ТИМ | - толщина комплекса интима-медиа |