

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
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 им. М. Е. Вольского – М. М. Миррахимова Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Научный консультант: **Миррахимов Эркин Мирсайдович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии им.
М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова Кыргызской
государственной медицинской академии им. И. К.
Ахунбаева

Официальные оппоненты: **Джишамбаев Эриест Джумакадырович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением нарушений ритма сердца
Национального центра кардиологии и терапии
им. академика Мирсаида Миррахимова

Байтова Гульмира Мусаевна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапии Международной
школы медицины

Уразалина Сауле Жаксылыковна
доктор медицинских наук,
ассоциированный профессор кафедры кардиологии
НАО «Казахский Национальный медицинский
университет им. С. Д. Асфендиярова»


Ведущая организация: Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии (100052, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Осий, 4)

Защита диссертации состоится «23» января 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.24.694 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, соучредитель Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3, лекционный зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-osc-4fa-33q>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3), Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и на сайте НАК ПКР: <http://vuk.kg>

Автореферат разослан «23» декабря 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



С. С. Абилова

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, способствующих росту ССЗ является метаболический синдром (MetC) [B. Isomaa et al., 2001], распространенность которого во всем мире продолжает увеличиваться [S. M. Grundy, 2008]. Не является исключением и Кыргызская Республика, где четкие данные о распространенности MetC отсутствуют. Среди этнических кыргызов MetC недостаточно изучен. При этом высокий уровень ССЗ и смертности в Кыргызстане предполагает широкую распространенность метаболических нарушений [Т. С. Мейманалиев, 2002].

Для уточнения диагностики во всем мире используются различные критерии MetC. Наибольшее распространение получили критерии MetC, предложенные Американской Ассоциацией Сердца, опубликованные в третьем докладе Национальной Образовательной Программы (NCEP-АТР III) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001) [K. G. M. M. Alberti et al., 2005].

Приведенные критерии диагноза MetC различаются по критериях абдоминального ожирения (АО). Согласно данным АТР III за АО принимаются значения окружности талии (ОТ) ≥ 88 см (женщины) и ≥ 102 см (мужчины), при этом АО не является обязательным условием в установлении диагноза MetC. По данным IDF АО служит обязательным критерием диагноза MetC. Важно, что у пациентов разной этнической принадлежности используются различные значения ОТ, определяющие АО. В Кыргызстане единые критерии диагноза MetC не определены.

Исследования показали, что MetC ассоциируется с ранним атеросклерозом сонных артерий [T. Rundek et al., 2007; R. L. Pollex et al., 2006] и с прогрессированием атеросклероза [E. Bonora et al., 2003; M. Herder et al., 2012], что свидетельствует о важности своевременной диагностики MetC. Однако корреляция толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с MetC была выявлена в основном на примере западных популяций [P. Pietri et al., 2014; A. Scuteri et al., 2015]. Исследований взаимосвязи каротидной ТИМ с MetC, влияния различных его компонентов на сосудистое ремоделирование у этнических кыргызов ранее не проводились. Вопрос о роли и значимости вклада компонентов MetC в повышение каротидной ТИМ изучен недостаточно [P. Pietri et al., 2014; B. Iglseider et al., 2005; R. Kawamoto 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) [J. C. Tremblay, P. N. Ainslie, 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 факторов, а также генотип Trp64Arg полиморфизма гена b3-адренорецепторов у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогогорья и среднегорья Кыргызской Республики с целью разработки рекомендаций по своевременному выявлению метаболического синдрома.

Задачи исследования:

1. Изучить встречаемость кардиометаболических факторов риска и MetC, и их особенности у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогогорья и среднегорья Кыргызской Республики.

2. Изучить распределение генотипов Trp64Arg полиморфизма гена b3-адренорецепторов (ADRB3), встречаемость его аллелей, исследовать взаимосвязь с компонентами MetC у этнических кыргызов.

3. Оценить ТИМ сонных артерий, изучить ее взаимосвязь с компонентами MetC и выявить наиболее значимые факторы, способствующие увеличению ТИМ у этнических кыргызов.

4. Исследовать взаимосвязь шкалы FINDRISC с кардиометаболическими факторами риска и определить прогностическую роль шкалы FINDRISC в диагностике MetC и сердечно-сосудистых исходов (ССИ) у этнических кыргызов.

5. На основании комплексного обследования и проспективного наблюдения за пациентами оценить сердечно-сосудистые исходы метаболического синдрома у этнических кыргызов.

Научная новизна работы:

- В работе получены новые данные о высокой встречаемости кардиометаболических факторов риска и MetC в группе этнических кыргызов. Проведен анализ компонентов MetC у этнических кыргызов в зависимости от высоты проживания. Предложены оптимальные диагностические критерии MetC для этнических кыргызов.

- Впервые у этнических кыргызов изучен Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3, носительство которого может быть дополнительным генетическим предиктором риска развития MetC и его компонентов (артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС)).

- У этнических кыргызов с увеличением численности компонентов MetC, вне зависимости от наличия АО, характерно ремоделирование сосудистой стенки, что проявляется увеличением ТИМ сонных артерий. Установлен вклад разных компонентов MetC в процесс увеличения ТИМ: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ.

- У этнических кыргызов изучена возможность применения шкалы FINDRISC в качестве дополнительного метода в прогнозировании ССИ MetC в сравнении с ОТ. У этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором ССИ MetC, чем ОТ.

Практическая значимость полученных результатов

- Установленная высокая частота MetC и его компонентов в группе обследованных этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогогорья и среднегорья, что свидетельствует о необходимости его профилактики, ранней диагностики и лечения.

- Обоснована целесообразность применения диагностических критериев АТР III с модифицированными критериями АО (в виде ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин) в выявлении MetC у этнических кыргызов.

- Проведенная работа позволяет выделить группу высокого риска развития MetC среди обследованных этнических кыргызов. На основании установленных структурных изменений гена ADRB3, оперирующих в липидном и углеводном обмене, выявлен молекулярно-генетический детерминант MetC у пациентов: носительство Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 у этнических кыргызов.

- Обоснована целесообразность ультразвуковой оценки сонных артерий у пациентов с наличием компонентов MetC, 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 MetC у этнических кыргызов, так как даже умеренное увеличение результатов шкалы FINDRISC повышает риск развития MetC и ССИ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Среди обследованных этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогогорья чаще выявлялось повышенное АД и

ожирение. Инсулинорезистентность (ИР) и MetC у жителей низкогогорья и среднегогорья встречаются с одинаковой частотой. Для диагностики MetC в кыргызской этнической группе предпочтительны модифицированные критерии IDF.

2. Ttrp64Arg 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 Ttrp64Arg 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 MetC вне зависимости от наличия АО ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Выявлено, что риск увеличения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами MetC: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ. В связи с чем рекомендована качественная и количественная оценка компонентов MetC.

4. Полученные нами данные показывают, что шкала FINDRISC может служить подходящим инструментом для прогнозирования MetC и ССИ в группе пациентов высокого риска, а также для выявления недиагностированных случаев MetC в клинической практике. В группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором MetC и ССИ, чем ОТ.

5. Выявление MetC у этнических кыргызов свидетельствует о существенном увеличении риска последующего развития ССИ (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов). MetC 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; 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. Международных Симпозиумах «Медицина желчного пути» 2016г, 2024г, г. Бишкек.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 15 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 187 страницах машинописного текста, содержит 29 таблиц, 22 рисунка, библиографический указатель содержит 346 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 MetC. Описаны роль бета адренорецепторов в организме, взаимосвязь ТИМ сонных артерий и шкалы FINDRISC с компонентами MetC.

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

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

Предмет исследования: MetC и его компоненты у этнических кыргызов, жителей низкогогорья и среднегогорья Кыргызской Республики.

Критерии включения и исключения из исследования. В исследование включались этнические кыргызы старше 30 лет, постоянно проживающие в условиях низкогогорья и среднегогорья 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; беременность и лактация, а также пациенты с СД, получающие инсулинотерапию.

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

Антропометрическое исследование проводилось натошак, 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 натошак, без обуви и при минимуме одежды с помощью медицинских весов. По результатам антропометрического исследования подсчитывался индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (в кг)} / \text{рост (м)}^2$. Ожирение диагностировалась при значениях $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) измерялись стандартным сфигмоманометром в положении обследуемого сидя, после 10-минутного отдыха.

Биохимические исследования крови. Лабораторное исследование включало определение липидного спектра (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ЛПВП-ХС), инсулина, глюкозы натошак. Забор крови проводился утром натошак через 12ч периода голода. После центрифугирования из образцов крови отделялась сыворотка, которая замораживалась до -20°C 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 модифицированным критериям АТР III: за гипертриглицеридемию принимались значения $\text{TG} \geq 1,7 \text{ ммоль}/\text{л}$. За гипергликемию принимались значения гликемии натошак $>5,6 \text{ ммоль}/\text{л}$. Индекс ИР The Homeostasis Model Assessment (HOMA) высчитывался по формуле: $\text{HOMA} = \text{инсулин сыворотки крови (}\mu\text{U/ml)} \times \text{сахар плазмы (ммоль}/\text{л)} / 22,5$. За ИР принимались состояния при значениях индекса HOMA 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 – CGCCCAATACCGCCAAACAC 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 MetC. Использовались модифицированные критерии ATP III (The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome, 2005) с критериями АО для кыргызов: ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин (MetC-KG) (Mirrakhimov A.E., et al., 2012), и двух и более нижеследующих критериев: АД $\geq 130/85$ mmHg, либо прием гипотензивных средств; ЛПВП-ХС < 1.03 ммоль/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). MetC 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.

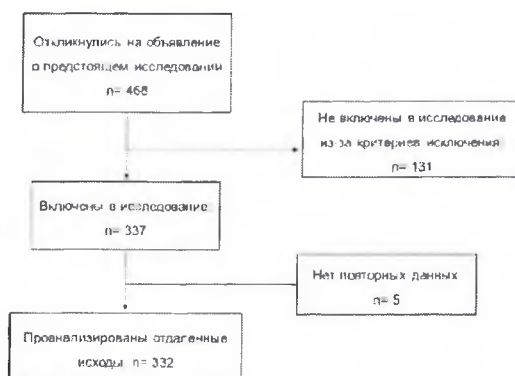


Рисунок 1 – Блок-схема исследования.

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 выражали в виде среднего \pm стандартного отклонения при нормальном распределении переменных и отсутствии различий дисперсий в сравниваемых группах, либо в виде медианы (Me) (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 χ^2 . Для анализа корреляционной связи использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена. Чувствительность и специфичность вычисляли с помощью таблиц 2x2. Размер выборки рассчитывали с помощью post-hoc анализа (онлайн калькулятор: <http://elineale.com/stats/SampleSize.aspx>) для оценки размера выборки. Для оценки меры согласия между использованными различными критериями

MetC применяли коэффициент Каппа (k). Ассоциацию между кардиометаболическими факторами риска и MetC 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 MetC выступать в качестве предиктора MetC 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 MetC 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 низкогогорья, 78 из среднегогорья) и 187 женщин (81 из низкогогорья, 106 из среднегогорья) (таблица 1). Проведенный анализ выявил различия по возрасту: мужчины были несколько старше женщин ($p < 0.001$). 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 ($p < 0.05$, в обоих случаях), чаще встречалась АГ ($p < 0.05$). Курение преобладало среди мужчин. Ожирение встречалось у 30% обследованных пациентов. При этом у женщин были более высокие показатели ИМТ и ОТ ($p < 0.01$ и $p < 0.001$, соответственно), у них чаще чем у мужчин выявлялись общее ожирение и АО ($p < 0.001$ 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 – статистически не различались в обеих группах. В целом у 43% пациентов обнаружена гипергликемия (> 5.6 ммоль/л). Показатели ЛПВП-ХС были выше в группе женщин. Тем не менее, среди женщин чаще, чем у мужчин встречались сниженные уровни ЛПВП-ХС ($p < 0.05$). Среди мужчин был выше уровень ТГ и чаще регистрировалась гипертриглицеридемия ($p < 0.001$ в обоих случаях; см. таблицу 1). В целом при анализе липидных показателей обращает на себя внимание высокая распространенность (60,2%) сниженного ЛПВП-ХС (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристики обследованных пациентов

Параметры	Всего (n=337)	Мужчины (n=150)	Женщины (n=187)	p
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 (%)	143 (42,4)	73 (48,7)	70 (37,4)	0,04
САД, мм рт.ст.	132 (120-149)	135 (125-151)	130 (118-143)	0,02
ДАД, мм рт.ст.	84 (77-93)	86 (78-96)	83 (76-91)	0,01
Ожирение, n (%)	101 (30)	28 (18,7)	73 (39)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,1 (24,1-30,3)	26,5 (23,9-28,6)	27,8 (24,2-31,2)	0,001
АО (АТР III), n (%)	145 (43)	41 (27,3)	104 (55,6)	<0,001
АО (ОТ ≥94 см), n (%)	184 (54,6)	80 (53,3)	104 (55,6)	Нд
ОТ, см	91,5±11,5	94,4±10,9	89,2±11,5	<0,0001
СД 2 типа, n (%)	34 (10,1)	20 (13,3)	14 (7,5)	Нд
Гипергликемия, n (%)	145 (43)	69 (46)	76 (40,6)	Нд
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,2-6,01)	5,5 (5,2-6,3)	5,5 (5,1-5,9)	Нд
Инсулин ; μ IU/ml	7,3 (4,9-10,9)	6,9 (4,4-10,9)	7,5 (5,3-10,7)	Нд
Индекс НОМА [^]	1,9 (1,2-3,2)	1,9 (1,1-3,2)	1,9 (1,3-3,1)	Нд
ИР [^] , n (%)	96 (29,3)	46 (31,5)	50 (27,5)	Нд
ОХС; ммоль/л	5,07±1,1	5,2±1,2	4,9±1,1	Нд
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,8-1,2)	1,22 (0,9-1,4)	<0,001
нЛПВП-ХС, n (%)	203 (60,2)	81 (54)	122 (65,2)	<0,05
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,2±0,9	3,3±1,03	3,1±0,9	Нд
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9-1,9)	1,4 (1,1-2,3)	1,2 (0,9-1,6)	<0,001
Гипертриглицеридемия, n (%)	103 (30,6)	64 (42,7)	39 (20,9)	<0,001

Примечания: нд – не достоверно, ^ - определено у 328 пациентов; нЛПВП-ХС – низкий уровень ЛПВП-ХС.

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

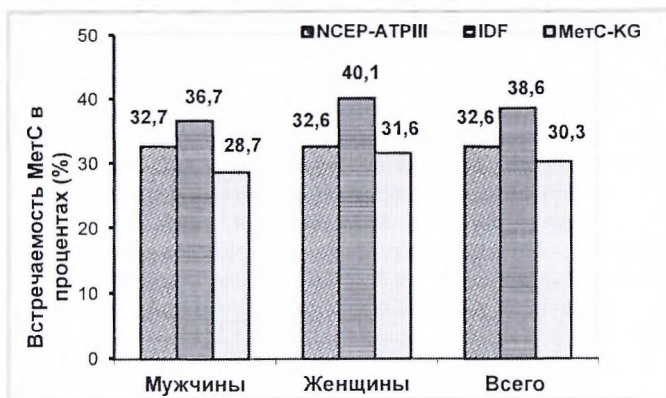


Рисунок 2 - Встречаемость MetC по критериям NCEP-ATP III, IDF и MetC-KG.

Для анализа взаимосвязи MetC 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 MetC, диагностированного по различным критериям среди разных возрастных групп, показана на рисунке 3. Чаще всего MetC 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 MetC-KG соответственно (рисунок 3).

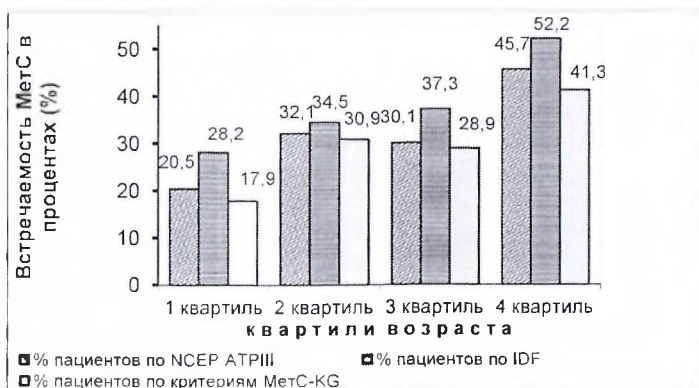


Рисунок 3 – Встречаемость MetC в различных возрастных группах.

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%, 23,1% 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%).

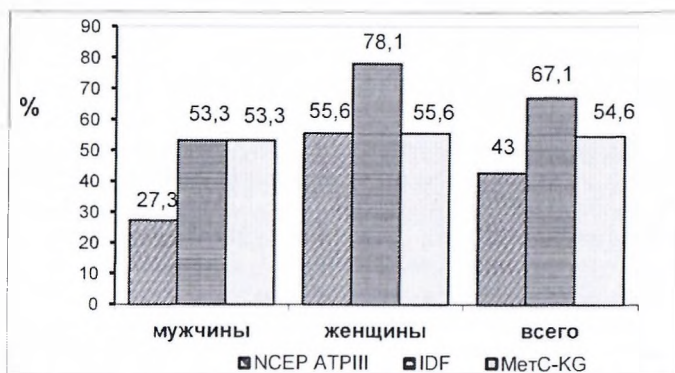


Рисунок 4 - Частота АО по критериям NCEP-АТР III, IDF и МетС-KG.

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). Совместный анализ данных мужчин и женщин в совокупности показал преобладание частоты АО при использовании диагностических критериев АО по IDF (67,1%), реже – при апеллировании к МетС-KG (54,6%). Меньше всего случаев АО выявлено при применении критериев NCEP ATP III (43%) (см рисунок 4).

Далее были проанализированы меры согласия между различными критериями МетС (таблица 2).

Среди пациентов с MetC, подтвержденному согласно MetC-KG, у 91.8% данный синдром также был выявлен и по критериям NCEP-АТР III. Только у 8.2% (9/110) пациентов с MetC согласно критериям NCEP-АТР III, диагноз не подтвердился при использовании других критериев - MetC-KG. Степень совпадения диагнозов по критериям NCEP-АТР III и MetC-KG была высокой, поскольку коэффициент Каппа был достаточно высоким ($k=0.931$).

Таблица 2 – Меры согласия для критериев MetC согласно NCEP-АТР III, IDF и MetC-KG

		NCEP АТР III			Коэффициенты Каппа (k) / Фи (Phi)	p
		MetC				
IDF	MetC	Нет	Есть	Всего	0,742 / 0,748	p<0.0 001
	Нет	197	10	207		
	Есть	30	100	130		
	Всего	227	110	337		
		MetC-KG			k / Phi	p
		MetC				
IDF	MetC	Нет	Есть	Всего	0.778 / 0,792	p<0.0 001
	Нет	204	3	207		
	Есть	31	99	130		
	Всего	235	102	337		
		MetC-KG			k / Phi	p
		MetC				
NCEP АТР III	MetC	Нет	Есть	Всего	0,931 / 0,933	p<0.0 001
	Нет	226	1	227		
	Есть	9	101	110		
	Всего	235	102	337		

Наименьшее совпадение диагнозов выявлено при сравнении критериев NCEP-АТР III и IDF. Среди пациентов с MetC по критериям IDF, у 76.9% (100/130) из них подтвержден диагноз и по критериям NCEP-АТР III. Напротив, при сравнении пациентов без MetC по критериям IDF у 9.1% из них MetC был подтвержден согласно критериям NCEP-АТР III ($k=0.742$). Полученный результат может быть обусловлено тем, что наличие АО является обязательным условием для подтверждения MetC по IDF и не обязателен – по критериям NCEP-АТР III. Из обследованных лиц, стратифицированных как пациенты с MetC по MetC-KG, 97.1% удовлетворяли критериям IDF. И наоборот, среди пациентов без MetC 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-АТР III и МетС-KG ($k=0.931$; $p < 0.0001$) (см таблицу 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 (таблица 3). Всего было выявлено 102 пациента с МетС. Как у мужчин, так и у женщин показатели ОТ, САД, ДАД, ЛПВП-ХС, ТГ и гликемии значительно отличались ($p < 0.0001$) 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 (таблица 3).

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

		МетС есть	МетС нет	p
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

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

Таблица 4 – Сравнение клинических данных пациентов в зависимости от наличия MetC, по критериям NCEP-АТР III

		MetC есть	MetC нет	p
Муж- чины	n	49	101	
	Возраст, лет	54,6±9,3	53,9±10,4	0,7
	ОГ, 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
Жен- щины	Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,7; 7,9)	5,3 (5,1; 5,7)	<0.0001
	n	61	126	
	Возраст, лет	55,3±9,6	47,9±7,9	<0.0001
	ОГ, 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

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

Таблица 5 – Сравнение клинических данных пациентов в зависимости от наличия MetC, по критериям IDF

		MetC есть	MetC нет	p
Муж- чины	n	55	95	
	Возраст, лет	53,6±9,4	54,4±10,4	0,8
	ОГ, см	103,1±6,6	89,4±9,6 ^a	p<0.0001
	САД, мм рт.ст.	140 (131; 157)	132 (120; 145) ^b	p<0.001
	ДАД, мм рт.ст.	91 (81; 102)	83 (74; 92) ^b	p<0.0001
	ЛПВП-ХС, ммоль/л	0,9 (0,8; 1,1)	1,05 (0,9; 1,3) ^a	p<0.0001
	ТГ, ммоль/л	1,97 (1,4; 2,7)	1,2 (0,9; 1,9) ^a	p<0.0001
Жен- щины	Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,5; 7,3)	5,4 (5,1; 5,8) ^a	p<0.0001
	n	75	112	
	Возраст, лет	54,6±9,6	47,4±7,7 ^a	p<0.0001
	ОГ, см	95,9±9,4	84,8±10,6 ^b	p<0.0001
	САД, мм рт.ст.	140 (127; 160)	123 (116; 135) ^b	p<0.0001
	ДАД, мм рт.ст.	90 (79; 98)	81 (74; 90) ^a	p<0.0001
	ЛПВП-ХС, ммоль/л	0,98 (0,8; 1,2)	1,3 (1,1; 1,6) ^a	p<0.0001
	ТГ, ммоль/л	1,7 (1,2; 2,3)	1,04 (0,8; 1,2) ^a	p<0.0001
	Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,5; 6,6)	5,2 (5,03; 5,6) ^a	p<0.0001

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

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

Переменные	ОШ (95% ДИ)
ИМТ (кг/м ²)	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)*

Примечания: * - $p < 0,0001$.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что МетС среди обследованных этнических кыргызов наиболее часто диагностировался по критериям IDF. Поэтому крайне важно своевременное выявление МетС в ежедневной клинической практике. В целом, МетС может использоваться в качестве доступного клинического инструмента с целью выявления лиц для последующего принятия мер по снижению кардиоваскулярного риска.

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

Таблица 7 – Характеристики обследованных пациентов в зависимости от высоты проживания

Параметры	Всего (n=337)	Среднегорье (n=184)	Низкогорье (n=153)	P
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 (%)	101 (29,9)	48 (26,1)	53 (34,6)	0,02
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,7	26,7±4,8	28,1±4,6	0,01
АД>130/85 мм рт.ст.	143 (42,4)	66 (35,9)	77 (50,3)	0,001
САД, мм рт.ст.	135,5±21,3	132,1 ± 22	138,9±20,6	0,01
ДАД, мм рт.ст.	85,5±12,2	82,9±12,3	88,2±12,1	0,03
СД 2 типа, n (%)	34 (10,1)	24 (13)	10 (6,5)	нд
Гипергликемия, n (%)	145 (43)	83 (45,1)	62 (40,5)	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,96 ± 1,8	6,03 ± 1,9	5,9±1,7	нд
Инсулин, $\mu\text{U/ml}$	9,68±9,7	9,98±13,4	9,38±6,1	нд
НОМА	2,45±2,02	2,37±2,07	2,52±1,97	нд
НР, n (%)	98 (29,1)	49 (28,2)	49 (30,4)	нд
МетС АТР III, n (%)	110 (32,6)	63 (34,2)	47 (30,7)	нд
МетС-КГ, 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/л	1,14±0,32	1,1±0,3	1,18±0,34	0,02
Низкий ЛПВП, n (%)	203 (60,2)	124 (67,4)	79 (51,6)	<0,01
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,59±0,94	3,93±1,02	3,24±0,87	нд
ТГ, ммоль/л	1,54±0,95	1,57±0,9	1,51±1,0	нд
ТГ≥1,7 ммоль/л, n (%)	103 (30,6)	65 (35,3)	38 (24,8)	нд

Примечания: нд – не достоверно

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

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 низкогогорцев АД встречалось чаще, чем у среднегорцев ($p<0.001$). Соответственно показатели САД и ДАД были ниже у среднегорцев (см табл. 8). СД 2 типа у обследованных выявлен у 26 (7,7%) человек. По уровню гликемии сравниваемые группы были сопоставимы (см табл. 7).

Анализ липидных показателей обследованных этнических кыргызов выявил высокую распространенность (свыше половины обследованных) сниженного ЛПВП-ХС. Сниженный ЛПВП-ХС чаще отмечался у среднегорцев ($p<0.01$) (см табл. 7). Среднее содержание ЛПНП-ХС в сыворотке крови было несколько выше у среднегорцев в сравнении с низкогогорцами, однако указанная разница не была статистически значимой. Изменения других параметров липидного спектра в сравниваемых группах существенно не различались. MetC по критериям АТР III, MetC-KG и частота ИР были сопоставимы в обеих группах.

Таким образом, у жителей низкогогорья, по сравнению со среднегорцами, чаще отмечались повышенное АД и ожирение, хотя значимых различий в распространенности ИР и MetC в обеих группах не было.

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

Таблица 8 – Встречаемость различных компонентов MetC среди пациентов, проживающих в условиях низкогогорья и среднегорья

Среднегорье (n=184)	Низкогогорье (n=153)
1. Низкий ЛПВП-ХС – 67,4%	1. Низкий ЛПВП-ХС – 51,6%
2. Абдоминальное ожирение:	2. Абдоминальное ожирение:
MetC АТР III – 39,7%	MetC АТР III – 47,1%
MetC-KG* - 48,4%	MetC-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 MetC у пациентов, проживающих на различных высотах. По результатам анализа наиболее частыми критериями MetC как в группе низкогогорья, 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 низкогогорцев: повышение АД, гипергликемия, гипертриглицеридемия - 48,5%, 40,4% и 24,8% соответственно (таблица 8).

Таким образом, в обследованной нами группе этнических кыргызов наиболее частыми компонентами МетС были низкий ЛПВП-ХС и АО. ИР и МетС среди жителей низкогогорья и среднегорья встречались с одинаковой частотой. У среднегорцев чаще выявлялись гипергликемия, реже – гипертриглицеридемия и АГ. В то же время в группе низкогогорцев чаще выявлялось повышенное АД, затем – гипергликемия и гипертриглицеридемия.

В настоящее время в Кыргызской Республике используются классификации МетС АТР III и IDF. В данном исследовании были применены обе классификации МетС. 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 низкогогорцев чаще выявлялось повышенное АД и ожирение; ИР и МетС у низкогогорцев и среднегорцев встречались одинаково; для диагностики МетС у этнических кыргызов предпочтительны критерии АТР III.

МетС и его компоненты в группе этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогогорья

Характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 10. Пациенты были сопоставимы по возрасту, ИМТ и частоте ожирения; у мужчин были большие показатели ОТ. Курение преобладало среди мужчин. Относительно липидного спектра уровни ХС и ТГ были выше у мужчин. В то же время средние значения ЛПВП-ХС, превышали у женщин.

Таблица 9 – Клинические и лабораторные характеристики обследованных пациентов

	Всего	Мужчины	Женщины
n (%)	153 (100)	72 (47.1)	81 (52.9)
Возраст, лет	50.8±8.2	51.9±8.7	49.8±7.5
Курение, n (%)	30 (19.6)	29 (40.3)	1 (1.2) ^{***}
САД, мм рт.ст.	136 (126-150)	140 (129-155)	133 (123-145) ^s
ДАД, мм рт.ст.	89 (81-96)	91 (85-99)	85 (78-92) ^{ns}
ИМТ, кг/м ²	28.1±4.7	28.1±3.7	28.02±5.4
Ожирение, n (%)	53 (34.6)	22 (30.6)	31 (38.3)
ОТ, см	93.1±11.04	98.2±9.6	88.5±10.3 ^{***}
ХС, ммоль/л	5.1±1.03	5.3±0.9	4.9±1.1 ^s
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1.2±0.3	1.08±0.3	1.3±0.3 ^{***}
ТГ, ммоль/л	1.2 (0.9-1.7)	1.4 (1.1-2.3)	1.1 (0.8-1.3) ^{***}
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3.2±0.9	3.4±0.9	3.1±0.9 ^s
Глюкоза, ммоль/л	5.5 (5.2-6.0)	5.5 (5.2-6.2)	5.5 (5.1-5.8)

Примечания: ^s - $p < 0.05$; ^{ns} - $p < 0.01$; ^{***} - $p < 0.0001$.

Встречаемость МетС в группе обследованных кыргызов была 28,8% (у 44-х из 153 пациентов; таблица 10). В зависимости от возраста пациенты были распределены на подгруппы по терцилям. У женщин МетС чаще диагностировался по мере увеличения терциля возраста (4%, 31,4% и 38%). У мужчин также наблюдалась подобная тенденция с повышением числа пациентов с МетС с 1-го по 2-й терциль, тем не менее в подгруппе мужчин старше 55 лет число пациентов с МетС диагностировано меньше (36,7%, 40%, 17,6%). В целом число выявленных пациентов с МетС среди мужчин (33,3%) и женщин (24,7%) было сопоставимым ($p>0,05$). Последующий анализ в возрастных подгруппах подтвердил статистически значимые различия по МетС среди мужчин и женщин только в 1-м терциле ($p<0,01$; табл. 10).

Таблица 10 – Встречаемость МетС в зависимости от возраста пациентов

Группы	Мужчины, n (%)		Женщины, n (%)		Всего, n (%)	
	Всего	МетС	Всего	МетС	Всего	МетС
1 терциль	30 (41,7)	11 (36,7)	25 (30,9)	1 (4)*	55 (35,9)	12 (21,8)
2 терциль	25 (34,7)	10 (40)	35 (43,2)	11 (31,4)	60 (39,2)	21 (35)
3 терциль	17 (23,6)	3 (17,6)	21 (25,9)	8 (38,1)	38 (24,8)	11 (28,9)
Итого	72 (100)	24 (33,3)	81 (100)	20 (24,7)	153 (100)	44 (28,8)

Примечания: * - $p<0,01$ (женщины в сравнении с мужчинами); терциль возраста (годы) у мужчин: 1 - <49; 2 - 49-55; 3 - >55; у женщин: 1 - <48; 2 - 48-53; 3 - >53.

В таблице 11 описаны пропорции пациентов с различными компонентами МетС.

Таблица 11 – Встречаемость компонентов МетС (в %)

Компоненты МетС	Все пациенты			
	Всего, n=153	Мужчины, n=72	Женщины, n=81	p
Гипергликемия	20,9	27,8	14,8	<0,05
Гипертриглицеридемия	24,8	38,9	12,3	<0,001
АО	62,1	68,1	56,8	нд
Сниженный ЛПВП-ХС	51,6	50	53,1	нд
ЛГ	50,3	61,1	40,7	<0,05
	Пациенты с МетС			
	Всего, n=44	Мужчины, n=24	Женщины, n=20	p
Гипергликемия	54,5	62,5	45	нд
Гипертриглицеридемия	56,8	70,8	40	<0,05
АО	100	100	100	-
Сниженный ЛПВП-ХС	84,1	70,8	100	<0,01
ЛГ	84,1	91,7	75	нд

Наряду с АО у пациентов обоих полов наиболее часто встречались такие компоненты МетС, как низкий уровень ЛПВП-ХС и АГ. Реже всего у женщин выявлялась гипертриглицеридемия, а у мужчин – гипергликемия. Среди мужчин и женщин выявлены статистически значимые различия относительно встречаемости таких компонентов МетС, как гипергликемия, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия (табл. 12).

У обследованных пациентов была проанализирована численность компонентов МетС. При этом мы обнаружили, что у 20,9%, 28,1%, 17,6%, 12,4% и 5,9% пациентов по крайней мере имелись 1, 2, 3, 4 или 5 компонентов МетС соответственно (рисунок 5). Среди пациентов с МетС у 40,9% было обнаружено 3 компонента, у 38,6% - 4 компонента и у 20,5% - 5 компонентов МетС.

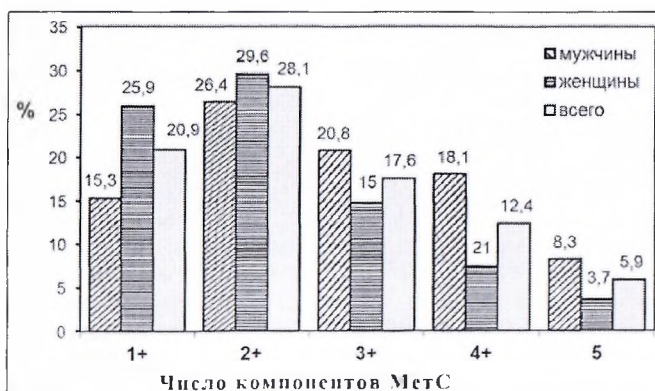


Рисунок 5 – Встречаемость компонентов МетС в зависимости от пола.

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 12 – Распределение генотипов гена ADRB3 и частота аллелей

	п (мужчины / женщины)	%
Частота генотипов		
Trp/Trp	116 (70/46)	54,5
Trp/Arg	92 (72/20)	43,2
Arg/Arg	5 (3/2)	2,3
Частота аллелей		
Trp64	0,761	
Arg64	0,239	

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 (таблица 12). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В соответствии с выявленным генотипом все обследованные пациенты были распределены на 2 группы (таблица 13): 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 (см табл. 13).

Таблица 13 – 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/м ²	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
ЛГ, %	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

Примечания: нд – не достоверно.

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. 13). В то же время отмечена тенденция к повышению уровня инсулина (таблица 14) у пациентов с генотипами Trp64Arg и Arg64Arg, а также к более частому выявлению у них ИР и MetC (см табл. 14). 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 ($p < 0,019$) (см табл. 13).

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 достоверных изменений не обнаружено (см табл. 14).

Таблица 14 – Ассоциация Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с липидным спектром, ИР и МетС

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

Примечания: нд – не достоверно.

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) (таблица 15). Анализ результатов показал, что среди пациентов с ожирением, в отличие от группы контроля, преобладали носители Trp64Arg мутации (см табл. 15).

Таблица 15 – 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

Примечания: $\chi^2 = 16,2$ $p < 0,001$.

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 (таблица 16).

Таблица 16 – 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

Примечания: $\chi^2 = 5,56$; $p = 0,02$.

Для изучения возможной ассоциации полиморфизма гена ADRB3 с артериальной гипертензией всех обследованных пациентов распределили на 2 группы: группа с АГ (n=85) и группа контроля (n=128) (таблица 18). Среди больных с АГ в сравнении с контрольной группой было значимо больше носителей Trp64Arg и Arg64Arg генотипов чем пациентов с Trp64Trp генотипом (см табл. 17).

Таблица 17 – 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)

Примечания: $\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$.

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 (таблица 18).

Таблица 18 – 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)

Примечания: $\chi^2 = 7,79$; $p = 0,005$.

Таким образом, результаты нашей работы показали, что Ttrp64→Arg полиморфизм гена ADRB3 в кыргызской этнической группе ассоциируется с наличием повышенного ИМТ и АО; При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости АГ, СД 2 типа и снижение концентрации ЛПВП-ХС; Определение Ttrp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ.

Ассоциация толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) экстракраниального отдела сонных артерий с компонентами MetC 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.

MetC был выявлен у 61 (42,4%) из обследованных пациентов (у 47,8% мужчин и 37,3% женщин). В таблице 19 представлены клинические и биохимические характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них MetC.

Таблица 19 – Характеристики пациентов в зависимости от наличия MetC

	Мужчины		Женщины	
	MetC нет (n=36)	MetC есть (n=33)	MetC нет (n=47)	MetC есть (n=28)
Возраст, лет	52.3 ± 9.5	51.6 ± 8.0	48.6 ± 7.2	$52.9 \pm 7.9^*$
ИМТ, кг/м ²	26.4 ± 3.1	29.8 ± 3.7^b	26 ± 4.5	31.3 ± 4.5^a
ОТ, см	93.8 ± 8.5	103.5 ± 8.3^b	83.4 ± 9.5	96.8 ± 6.5^a
САД, мм рт.ст.	135 (128-152)	146 (135-157)*	128 (119-136)	140 (134-160) ^g
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) ^g
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	$0.72 \pm 0.01^*$

Примечания: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, ^a - $p < 0.001$, ^b - $p < 0.0001$, ^g - $p < 0.00001$.

У пациентов с MetC отмечались большие значения ИМТ, ОТ, САД и ДАД, ТГ, глюкозы крови и меньший уровень ЛПВП-ХС. Кроме того, женщины с MetC были старше, чем в группе без MetC, в то время как мужчины были сопоставимы по возрасту (см табл. 19).

Сравнение показателей ТИМ сонных артерий в зависимости от наличия или отсутствия МетС и количества компонентов МетС показано в таблице 20.

	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
		p = 0.07	p < 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* ^b
		p < 0.05	p < 0.01	

ТИМ была проанализирована отдельно у мужчин и женщин. У пациентов обоих полов наблюдалась тенденция к увеличению ТИМ у лиц с наличием MetC, чем без MetC. У женщин указанная тенденция была статистически значимой ($p < 0.05$). По количеству компонентов MetC пациентов распределили на 4 группы: 1 группа – не имеющие ни одного компонента MetC; 2–4 группы – с наличием от 1-го до 3-х компонентов MetC: АГ, дислипидемии и гипергликемии соответственно.

Как у мужчин ($p < 0,05$) так и у женщин ($p < 0,01$) 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 (см табл. 20).

Влияние увеличения числа компонентов МетС на ТИМ было проанализировано в зависимости от наличия или отсутствия АО (рисунок 6). У пациентов, как с наличием АО, так и без него, наблюдалась тенденция к увеличению ТИМ по мере нарастания количества компонентов МетС. При этом у пациентов без АО указанная тенденция была статистически значимой ($p < 0,01$) (см рис. 6).

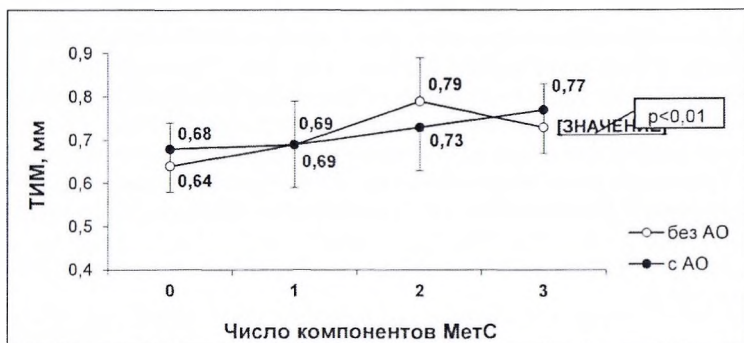


Рисунок 6 - ТИМ сонных артерий в зависимости от наличия или отсутствия АО.

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 (таблица 21).

Таблица 21 - 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

Примечания. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

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) (см табл. 21). Таким образом, результаты работы показали, что рост числа компонентов MetC, с АО или без АО, ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Также выявлено, что риск утолщения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами MetC. Наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ были возраст и АГ. Полученные результаты позволяют утверждать, что только диагноз MetC недостаточен для установления факторов риска атеросклероза; рекомендована качественная и количественная оценка компонентов MetC.

Оценка шкалы FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) в качестве метода скрининга MetC и ССН в группе этнических кыргызов

Таблица 22 – 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/м ²	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)*^
MetC (kg), n (%)	99 (30)	5 (4,2)	29 (27,9)	65 (61,3)*
n MetC	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)*

Примечания: ^ - определен у 321 пациента; § - $p < 0,05$ 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; n MetC – число компонентов MetC; ‡ – 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 (таблица 22). Согласно терцилям пациенты были стратифицированы на соответствующие подгруппы. Анализ клинико-лабораторных показателей выявил, что пациенты сравнимых 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 MetC (см табл. 22).

Дальнейший анализ клинических и лабораторных параметров и терцилей шкалы FINDRISC (см табл. 22; рисунок 7) выявил, что по мере роста показателей FINDRISC чаще встречались компоненты MetC: гипергликемия, СД 2 типа, ИР, АО, АГ, низкий уровень ЛПВП-ХС и гипертриглицеридемия. Соответственно у пациентов, набравших больше баллов по шкале FINDRISC, чаще регистрировался MetC (см табл. 22; рис. 7).

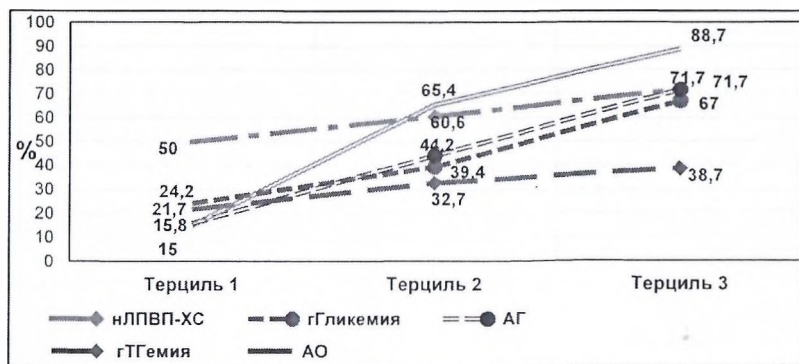


Рисунок 7 - Встречаемость компонентов MetC в зависимости от терциля шкалы FINDRISC.

Примечания: н-ЛПВП-ХС – сниженный ЛПВП-ХС; гГликемия – гипергликемия; гТГемия – гипертриглицеридемия.

Далее был проведен ROC-анализ. Характеристическая кривая (receiver operating characteristic) представлена на рисунке 8. 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 MetC (см рис. 8).

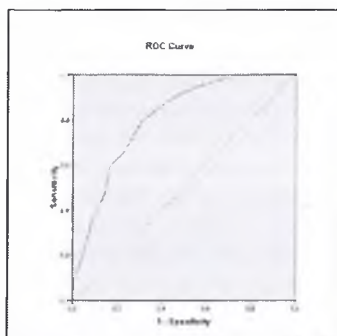


Рисунок 8 – ROC (receiver operating characteristic) кривая для шкалы FINDRISC, выступающей в роли предиктора MetC у пациентов кыргызской этнической группы.

Примечания: Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ): 0.806 (0.760; 0.852); $p < 0.0001$.

Анализ тестовых характеристик различных порогов отсеечения (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 MetC 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.

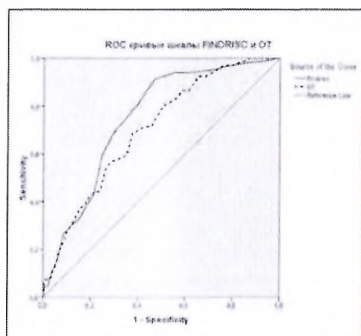


Рисунок 9 – ROC (receiver operating characteristic) кривые для шкалы FINDRISC и OT, выступающих в роли предикторов MetC в группе этнических кыргызов.

С целью изучения взаимосвязи шкалы FINDRISC с ССИ был проведен ROC-анализ. ROC-кривые построены с переменными: шкала FINDRISC и ОТ (рисунок 9).

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 (см рис. 9). Проведенный сравнительный ROC анализ кривых для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предикторов MetC у пациентов кыргызской этнической группы показал, что площадь под кривой значимо больше у шкалы FINDRISC, чем у ОТ (таблица 23).

Таблица 23 - ROC (receiver operating characteristic) кривая для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предиктора MetC у пациентов кыргызской этнической группы

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	p	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

Примечания: AUC - площадь под кривой.

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

Оценка отдаленных исходов MetC 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 MetC и без него (таблица 24). Анализ статистической значимости исходов в сравниваемых группах с применением F-критерия Кокса показал, что у пациентов с MetC в сравнении с лицами без MetC в последующем чаще регистрировались ССИ (инфаркты и инсульты) и случаи сердечно-сосудистых смертей (см табл. 24). В то же время

встречаемость не-ССИ (как фатальных, так и нефатальных) в сравниваемых группах существенно не отличалась ($p > 0,05$).

Таблица 24 - Частота исходов в подгруппах пациентов

	n	Исходы были, n (%)	Исходов не было, n (%)	p
ССИ:	332			
МетС есть	107	50 (46,7)	57 (53,3)	< 0.00001
МетС нет	225	36 (16)	189 (84)	
Не-ССИ:				
МетС есть	107	6 (5,6)	101 (94,4)	0,4
МетС нет	225	12 (5,3)	213 (94,7)	
Кардиоваскулярная смерть:				
МетС есть	107	6 (5,6)	101 (94,4)	<0,001
МетС нет	225	12 (5,3)	213 (94,7)	
Не кардиоваскулярная смерть:				
МетС есть	107	6 (5,6)	101 (94,4)	0,5
МетС нет	225	12 (5,3)	213 (94,7)	
ССИ + кардиоваскулярная смерть:				
МетС есть	107	50 (46,7)	57 (53,3)	<0.00001
МетС нет	225	36 (16)	189 (84)	

Нами была проанализирована кумулятивная доля ССИ (случаи фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов) с помощью метода Каплан-Мейера (рисунок 10).

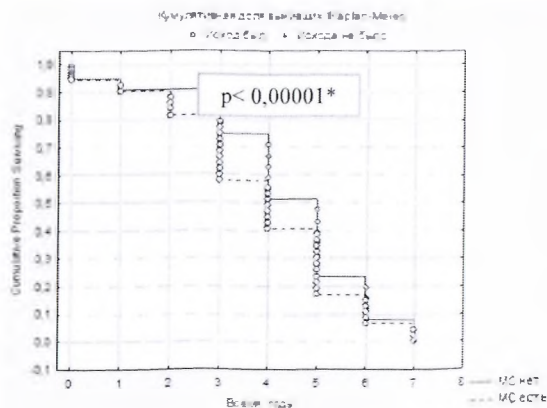


Рисунок 10 – Анализ вероятности наступления ССИ за период 8,3 года

Примечания: * - 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 низкогогорья чаще выявлялось повышенное АД и АО; ИР и МетС у жителей низкогогорья и среднегогорья встречались одинаково часто; ключевой особенностью диагностики МетС в кыргызской этнической группе являлись критерии АО. Учитывая вышеуказанное, в диагностике МетС у этнических кыргызов предпочтительны модифицированные критерии IDF.

2. Трp64→Arg полиморфизм гена $\beta 3$ аденорецептора 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 Трp64Arg полиморфизма гена ADRB3 рекомендуем в качестве дополнительного генетического маркера для раннего выявления лиц с ССЗ.

3. Настоящее исследование показало, что в обследованной группе рост числа компонентов МетС, с АО или без него, ассоциируется с утолщением ТИМ сонных артерий, величина которого отличается среди пациентов с разными компонентами МетС. Наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ.

4. Полученные нами данные показывают, что шкала FINDRISC может быть дополнительным инструментом для прогнозирования МетС и его ССИ для выявления недиагностированных случаев МетС в клинической практике, в условиях недоступности лабораторного подтверждения. Нами было выявлено, что в группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым инструментом оценки МетС и ССИ, чем ОТ.

5. Проспективное наблюдение за пациентами с МетС выявило, что наличие МетС в обследованной группе этнических кыргызов существенно увеличивает риск последующего развития ССИ (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Рекомендовать применение у этнических кыргызов модифицированных критериев MetC (IDF, 2005г), то есть, диагноз MetC верифицировать при наличии 3-х (одни из которых – АО) из 5-ти критериев:

- АО: за АО у кыргызов принимать значения ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин;
- уровне АД $\geq 130/85$ mmHg, либо приеме гипотензивных средств;
- концентрации ЛПВП-ХС < 1.03 ммоль/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 $\geq 5,6$ ммоль/л, или приеме гипогликемических средств.

2. В случае невозможности определения липидного спектра, уровня гликемии (например, в отдаленных горных условиях), в качестве ориентировочной шкалы рекомендовать шкалу FINDRISC в виде доступного неинвазивного инструмента для прогнозирования MetC в группе пациентов высокого риска и для выявления недиагностированных случаев MetC в клинической практике.

3. Определение носительства Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 у этнических кыргызов может служить дополнительным генетическим детерминантом высокого риска развития MetC.

4. У части пациентов с наличием нескольких компонентов MetC, 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 ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Изучение распространенности компонентов метаболического синдрома среди этнических кыргызов [Текст] / [А. С. Керимкулова, О. С. Лунегова, Ю. В. Залеская и др.]. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2010. – № 12. – С.106-111; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/>

2. An association between TRP64ARG polymorphism of the B3 adrenoreceptor gene and some metabolic disturbances [Текст] / A. E. Mirakhimov, A. S. Kerimkulova, O. S. Lunegova et al.]. // Cardiovasc Diabetology. – 2011. – 12.10:89; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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 Кыргызской государственной медицинской академии

имени И. К. Ахунбаева. – 2011. – №1. – С.40-44; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik>

4. Современный взгляд на критерии метаболического синдрома [Текст] / Ч. Б. Молдокеева, О. С. Лунегова, А. С. Керимкулова, Э. М. Миррахимов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2011. – Т. 11, № 7. – С. 92-96; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/>

5. Ассоциация полиморфизма Trp64Arg гена В3-адренорецепторов с компонентами метаболического синдрома [Текст] / [А. С. Керимкулова, О. С. Лунегова, Ч. Б. Молдокеева и др.]. // Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10, № 7 (109). – С. 20-25; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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 и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета, 2011. – Т. 11, № 3. – С.117-122; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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.73-79; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.science-journal.kg/ru/journal/>

9. Керимкулова, А. С. Trp64Arg полиморфизм гена В-3-адренорецепторов [Текст] / А.С. Керимкулова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2012. – Т.12, № 9. – С.71-74; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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] / [А. Е. Mirрахимов, О. С. Lunegova, А. С. Kerimkulova et al.] // Cardiovasc Diabetology. – 2012. – 22;11:16; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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 Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. – 2014. – № 3. – С. 46-50; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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 Кыргызской государственной

медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 2. – С.40-44; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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 Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – Т.16. № 7. – С.146-149; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/>

14. Association between the intima-media thickness of the extracranial carotid arteries and metabolic syndrome in ethnic Kyrgyzs [Текст] / [А. S. Kerimkulova, O. S. Lunegova, A. E. Mirrakhimov et al.]. // BMC Cardiovasc Disorders. 2018. - 22:18(1):199; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bmccardio-vasedis-ord.biomedcentral.com/>

15. Метаболический синдром и его компоненты в группе этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогогорья [Текст] / [А. С. Керимкулова, Э. Э. Бекташева, О. С. Лунегова и др.] // Здравоохранение Кыргызстана. – 2019. – №2. – С.16-23; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zdrav.kg/>

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

РЕЗЮМЕСИ

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

Изилдөөнүн объектиси: 30 жаштан жогору болгон 337 этникалык кыргыздар, жапыз тоолу жана орто тоолу аймактардын тургундары.

Изилдөө предмети: Кыргыз Республикасынын жапыз жана орто тоолу шарттарда жашаган этникалык кыргыздардын MetC жана анын компоненттери.

Иштин максаты: MetC өз убагында аныктоо боюнча сунуштарды өз убагында иштеп чыгуу үчүн Кыргыз Республикасынын жапыз жана орто тоолорунда туруктуу жашаган этникалык кыргыздардын кардиометаболикалык факторлорунун, ошондой эле b3-адренергиялык рецептор генинин Trp64Arg полиморфизминин генотипин негизги озгочолукторун аныктоо.

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

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы. Кыргыз этникалык тобунда MetC аныктоосу үчүн өзгөрүлгөн AC критерийлери менен IDF критерийлери артыкчылык берилээри далилденген: БК эркектерде ≥ 94 см, аялдарда ≥ 88 см. ADRB3 генинин Trp64Arg полиморфизми жалпы жана ACнүн, артериялык гипертензия (АГ), 2 түрдөгү кант диабети, ЖТЛТ-ХС деңгээлин төмөндөшү менен байланышы бар экендиги аныкталган; ADRB3 генинин Trp64Arg полиморфизминин аныктоо жүрөк-кан тамыр оорулары коркунучу жогору адамдарды эрте аныктоо үчүн генетикалык белги катары сунушталат. MetC компоненттеринин жогорулашы ACго карабастан, каротид артерияларынын интима-медиа комплексинин калыңдыгы (ИМКК) өсүшү менен байланышы бар. FINDRISC анкета менен жогорку тобокелдик бейтаптарда MetC жана ЖКТН ортосундагы байланыш, ошондой эле MetC диагнозу коюлбаган учурлары менен аныкталды. Этникалык кыргыздар үчүн FINDRISC шкаласы БКна караганда MetC жана ЖКТНнын олуттуураак божомолдоочу катары кызмат кыла алат. MetC аныктоо ЖКТН кийинки өнүгүү тобокелдигинин жогорулашын алдын ала айтууга болот.

Колдонуу боюнча сунуштар: иштин жыйынтыгын 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 низкогогорья и среднегогорья Кыргызской Республики» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности по специальности 14.01.05 – кардиология

Ключевые слова: метаболический синдром, этнические кыргызы, абдоминальное ожирение, низкогогорье, среднегогорье, кардиоваскулярные исходы.

Объект исследования: 337 этнических кыргызов старше 30 лет, жители низкогогорья (780 метров над уровнем моря, н.у.м.) и среднегогорья (2200 н.у.м.).

Предмет исследования: метаболический синдром (MetC) и его компоненты у этнических кыргызов, жителей низкогогорья и среднегогорья Кыргызской Республики (КР).

Цель исследования: выявить ключевые особенности кардиометаболических факторов, а также генотип Trp64Arg полиморфизма гена b3-адренорецепторов у этнических кыргызов, постоянно проживающих в

условиях низкогогорья и среднегорья Кыргызской Республики 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 модифицированные критерии IDF с критериями абдоминального ожирения (АО): окружность талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин. Определен генетический маркер (Ttrp64Arg полиморфизм гена $\beta 3$ адренорецептора (ADRB3)), ассоциирующийся с общим ожирением и АО, артериальной гипертензией (АГ), СД 2 типа и сниженным ЛПВП-ХС; определение Ttrp64Arg 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 сердечно-сосудистыми исходами (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 Suyunbekovna on the topic: "Clinical and laboratory aspects of the metabolic syndrome in ethnic Kyrgyzes living in the low and moderate altitude of Kyrgyz Republic" for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty in the specialty 14.01.05 – cardiology

Key words: metabolic syndrome, ethnic Kyrgyzes, abdominal obesity, low altitude, moderate altitude, cardiovascular outcomes.

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: metabolic syndrome 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 factors, as well as the genotype of the Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene in ethnic Kyrgyzes permanently residing in low and moderate altitude of Kyrgyz Republic in order to develop recommendations for the timely detection of the metabolic syndrome.

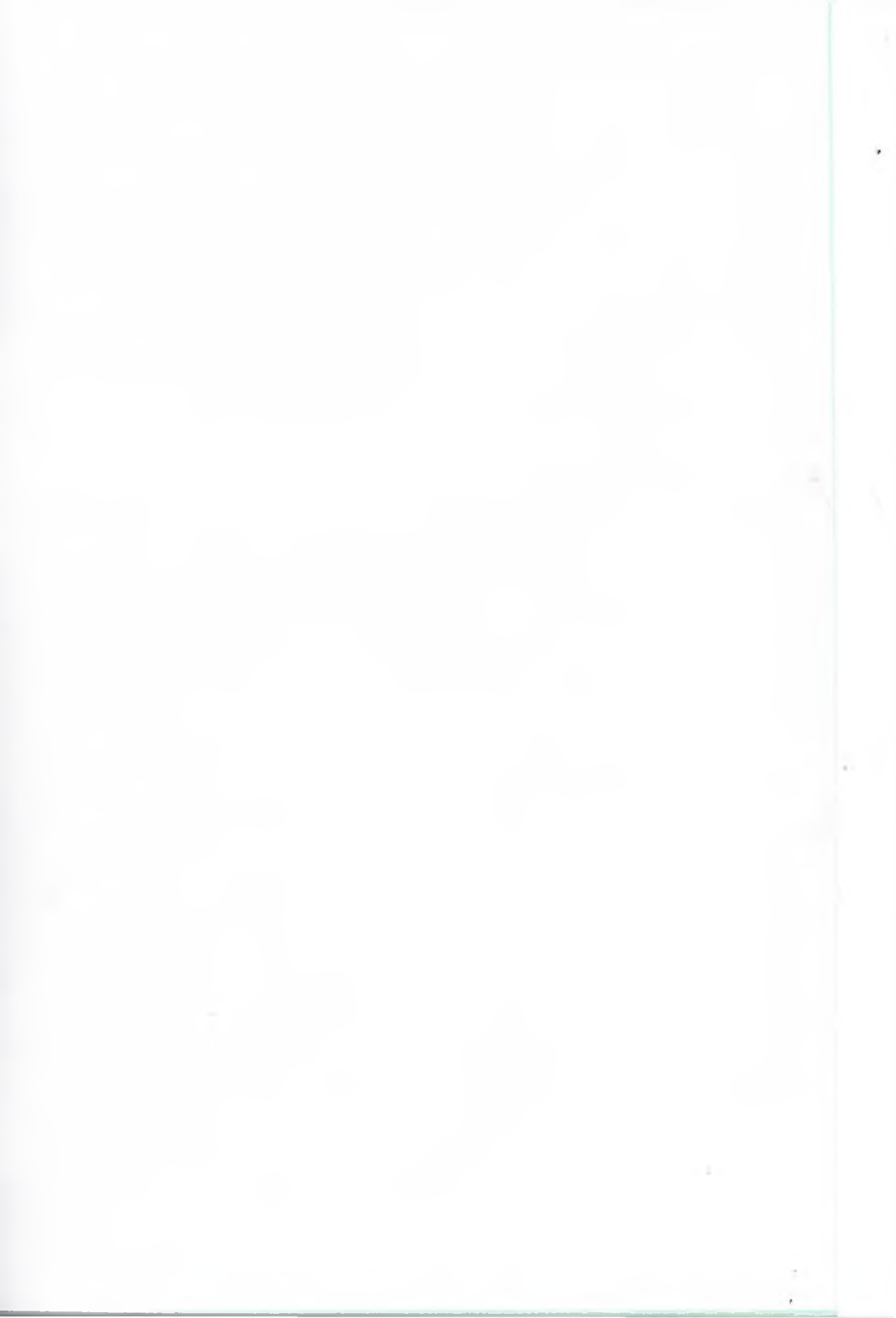
Methods of investigations: general clinical, anthropometrical, statistical, genetic-molecular, laboratory diagnostic (lipid spectrum, serum insulin and glucose; ultrasound examination of carotid arteries).

Obtained results and their novelty. It has been proven that for the diagnosis of MetS in the Kyrgyz ethnic group, IDF criteria are preferred with criteria for abdominal obesity (AO) with a waist circumference (WC) of ≥ 94 cm in men and ≥ 88 cm in women. In the Kyrgyz ethnic group, a genetic marker (Trp64Arg polymorphism of the β_3 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 was found that the most important determinants of IMT thickening are 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 cardiovascular outcomes (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.





Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 2,5 п.л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92