

На правах рукописи

Титова Юлия Фотиевна

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

14.01.04 - Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Крюков Николай Николаевич**

Официальные оппоненты:

заведующий кафедрой госпитальной терапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Либис Роман Аронович;**

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Шапошник Игорь Иосифович**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

Защита состоится «_____» _____ 2015 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171; <http://www.samsmu.ru/science/referats/2015/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

А.М.Осадчук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на большие успехи, достигнутые современной медициной, проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе артериальной гипертензии (АГ), остается по-прежнему актуальной. Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертность от них в большинстве стран Европы и Северной Америки превалирует над другими заболеваниями и причинами смерти [Харченко В.И. и соавт., 2005; Johnson R.J. et al., 2008; Бойцов С.А. и соавт., 2014].

Многочисленные работы, посвященные изучению этиологии, патогенеза артериальной гипертензии, стратификации сердечно-сосудистого риска, не позволяют дать ответы на все вопросы, встающие перед медицинской общественностью [Бойцов С.А. и соавт., 2009; De Boer M.P. et al., 2012].

В связи с этим, постоянно ведется поиск новых биологических маркеров, рутинное определение которых способствовало улучшению стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией [Wang T.J. et al., 2006; Крюков Н.Н. и соавт., 2007].

Инсулинорезистентность (ИР) – важнейший патогенетический фактор развития артериальной гипертензии и других ССЗ. Существует немало эпидемиологических и клинических доказательств тому, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц без сахарного диабета: исследование Paris prospective Study, 1999, метаанализ В. Balkau, 1999.

По результатам крупного популяционного исследования IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study, 1999), в ходе которого изучалась связь между ИР и кардиоваскулярными факторами риска у больных с сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без нарушений углеводного обмена, была выявлена прямая зависимость между степенью инсулинорезистентности и толщиной стенки сонной артерии.

В последние годы большое внимание уделяется изучению феномена ИР при хронической болезни почек (ХБП) [Tanner R. et al., 2012; Kabeya Y. et al., 2012].

Степень разработанности темы

На сегодняшний день не существует единой точки зрения об этиологии и патогенезе АГ и инсулинорезистентности, о природе их причинно-следственных отношений [ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with The EASD, 2013].

В привычном понимании ИР ассоциируется с абдоминальным ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа (СД 2) [Дедов И.И. и соавт., 2012; Вербовой А.Ф., 2010], однако у значительной части пациентов существует ИР, не сопровождаемая вышеперечисленными состояниями [Перова Н.В. и соавт., 2011; Крюков Н.Н. и соавт., 2015]. Можно предположить, что в этих случаях ИР в течение многих лет предшествует манифестации СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний и является важнейшим фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений.

До сих пор ни в одном из исследований не изучалось распределение фактора инсулинорезистентности в различных категориях сердечно-сосудистого риска при

АГ. Таким образом, представляет несомненный научный и практический интерес изучение встречаемости лабораторно определяемой инсулинорезистентности в группах риска сердечно-сосудистых осложнений и связь ИР с факторами риска и поражением органов-мишеней (ПОМ) внутри групп. Вышеизложенное определило цель и задачи данной работы.

Цель работы

Исследовать связь инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией для оптимизации стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Задачи исследования

1. Оценить связи инсулинорезистентности и показателей липидного обмена, структуры и функции миокарда, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, функционального состояния почек у больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений.

2. Провести анализ связи инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией со средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

3. Изучить связи инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией с высоким сердечно-сосудистым риском.

4. Исследовать взаимосвязь инсулинорезистентности с факторами риска и поражением органов мишеней у пациентов с артериальной гипертонией с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

5. На основании многофакторного математического анализа построить математическую модель для прогнозирования поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с учетом фактора инсулинорезистентности.

Новизна исследования

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

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

На основе математической модели впервые была создана и зарегистрирована программа для ЭВМ, прогнозирующая отличия ТКИМ ОСА от поло-возрастной нормы (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616410 от 09.06.2015).

Рекомендован критерий для расчёта индекса НОМА-IR у пациентов высокого риска развития ССЗ.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана необходимость определения индекса НОМА-IR в плане обследования пациентов с АГ с целью своевременной индивидуализации терапии и улучшения прогноза, учитывая высокую распространенность инсулинорезистентности, минимальные клинические проявления ИР в группах низкого и среднего рисков и наличия значимой связи ИР с факторами риска и поражением органов-мишеней.

У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска найдена отрезная точка по возрасту, ниже значения которой высока вероятность диагностировать ИР.

Полученные данные целесообразно использовать в практической работе врачей многих специальностей, в первую очередь, врачей общей практики, терапевтов и кардиологов.

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

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

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

Методология и методы исследования

Планирование научной работы проводилось на основании общих гносеологических принципов, которые подразумевают проведение двух ключевых этапов исследования – теоретического и эмпирического. Теоретический этап исследования состоял в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих гипотезу возможной связи инсулинорезистентности с ФР и ПОМ у пациентов разных категорий сердечно-сосудистого риска. Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы.

Пациентам проводилось медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза (особое внимание уделялось факту курения и отягощенной наследственности по раннему развитию ССЗ – у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет), физикальное обследование, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола с определением ТКИМ, суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные пробы (велоэргометрия или тредмил-тест) с целью исключения ИБС. Пациентам с сомнительными результатами нагрузочных проб была проведена

коронароангиография. Исследовался биохимический анализ крови (глюкоза, липидный спектр, креатинин, МНО). Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формулам MDRD и Кокрофта-Голта.

Измерение уровня инсулина проводилось иммунохимическим методом на анализаторе Architect plus C1000 (производство компании АВВОТ, США). Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле:
$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{ИРИ (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, обычно определяют как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. Основываясь на многочисленных литературных данных, в т. ч. и для российских популяций пациентов, в нашем исследовании критерием лабораторно определяемой ИР являлись уровень ИРИ ≥ 12 мкЕд/мл и/или уровень индекса НОМА $\geq 2,7$ [Ascaso J.F. et al., 2003; Rutter R.M. et al., 2005; Haffner S.M. et al., 2000; Перова Н.В. и соавт., 2011].

Функциональная способность бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-%В) позволяет оценить нарушение секреции инсулина бета-клетками.

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

Исследование магистральных артерий головы для измерения ТКИМ ОСА и выявления атеросклеротических бляшек проводили на аппарате Philips серии EN Visor (Нидерланды) методом ультразвукового дуплексного сканирования с использованием линейного датчика 7 МГц.

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

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

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

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

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

Проводилась математическая обработка полученных данных с помощью программы SPSS 21 for Windows. Для проверки вариационных рядов на

нормальность распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Сравнения групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Парные сравнения групп (апостериорные тесты), выполнены по критерию Тьюки с предварительным логарифмическим преобразованием признаков с отличным от нормального законом распределения. Внутри групп для парных сравнений использовался критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. Сравнения долей выполняли с помощью критерия χ -квадрат Пирсона с поправкой Йетса при размерности таблицы 2x2, а также с помощью точного метода Фишера. Проводился корреляционный анализ с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона и ранговой Спирмена.

Для построения математических моделей применяли метод логистической регрессии. В работе оценивали качество классификации с помощью ROC-анализа и по расчету операционных характеристик теста, согласно рекомендациям Г.П. Котельникова, А.С. Шпигеля, 2012.

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

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с артериальной гипертонией лабораторно определяемая инсулинорезистентность регистрируется во всех категориях риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже в группах низкого и среднего риска
2. У пациентов групп низкого риска и среднего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих инсулинорезистентность, определяется раннее доклиническое поражение почек, реализуемое в феномене гиперфльтрации.
3. У большинства пациентов группы среднего сердечно-сосудистого риска, имеющих инсулинорезистентность, диагностируется отличие толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий от поло-возрастной нормы. Разработанная логистическая регрессионная модель позволяет предсказать увеличение ТКИМ ОСА у пациентов с артериальной гипертонией, учитывая возраст пациента, длительности артериальной гипертонии, пол, факт курения, скорость клубочковой фильтрации (MDRD), значение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.
4. У пациентов с артериальной гипертонией, классифицированных в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в случае наличия инсулинорезистентности чаще диагностируется гипертрофия левого желудочка и гипертриглицеридемия.

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

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

Была создана и зарегистрирована программа для ЭВМ для прогнозирования увеличения ТКИМ ОСА у больных гипертонической болезнью в зависимости от возраста пациента, длительности АГ, пола, факта курения, СКФ (MDRD), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616410 от 09.06.2015).

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

Объем и структура работы

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

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных больных

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

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

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

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

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

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

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

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

Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие артериальной гипертонии, согласие на участие в исследовании.

Не включались в исследование пациенты с симптоматической (вторичной) артериальной гипертонией, ИБС, манифестным поражением артерий нижних конечностей, тяжелыми декомпенсированными заболеваниями печени, почек, острой/хронической почечной/печеночной недостаточностью, острыми инфекционными заболеваниями. Пациенты 1 и 5 групп не получали лечения. Пациенты 2, 3 и 4 групп получали гипотензивную терапию, назначенную согласно национальным клиническим рекомендациям ВНОК (2010 г.), в состав которой входили следующие препараты: бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, тиазидовые диуретики, антагонисты кальциевых каналов. Состав гипотензивной терапии в группах 2, 3 и 4 был сопоставим. Пациенты 4 группы (сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный) изначально не получали сахароснижающую терапию.

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

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

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

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

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было обнаружено, что лабораторно определяемая ИР встречается во всех группах пациентов с АГ, даже в группах низкого и среднего риска.

Традиционно принято считать, что клиническим маркером ИР является абдоминальное ожирение, а также различные виды нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак) [Вербовой, А.Ф., 2010], данные нашего исследования также подтверждают связь ИР с массой тела, окружностью талии (ОТ) и индексом массы тела (ИМТ). При этом нами показано, что существует когорта больных АГ и наличием лабораторно диагностируемой ИР, в которой отсутствуют пациенты с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного обмена (группа низкого риска развития ССЗ).

В группе пациентов низкого риска развития ССО наличие ИР было диагностировано в 23% случаев, для сравнения, в группе контроля только в 7,1% случаев.

При исследовании СКФ в 1 группе была выявлена тенденция к увеличению СКФ MDRD ($p=0,053$) и статистически значимое увеличение СКФ (формула Кокрофта-Голта) ($p=0,05$) у пациентов с ИР по сравнению с подгруппой без ИР. (таблица 1).

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

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

Нами было высказано предположение о развитии у пациентов с ИР и АГ феномена гиперфльтрации в почечных клубочках. Ранее феномен гиперфльтрации рассматривался как признак доклинической стадии диабетической нефропатии и объяснялся гипергликемией [Дедов И.И. и соавт., 2009; Шестакова М.В., 2008]. В последние годы появились публикации о стадии гиперфльтрации в процессе развития ХБП при метаболическом синдроме в отсутствии сахарного диабета [Kurella M. et al., 2005]. Однако у наших пациентов группы низкого сердечно-сосудистого риска не было зафиксировано ни одного компонента метаболического синдрома. Таким образом, гиперфльтрация ассоциировалась только с лабораторно определяемой инсулинорезистентностью.

При проведении многофакторного корреляционного анализа была установлена положительная связь между уровнем ИРИ и окружностью талии ($r=0,404$, $p=0,041$), ИРИ и массой тела ($r=0,502$, $p=0,009$).

Была выявлена положительная корреляция между индексом НОМА-IR и массой тела ($r=0,487$, $p=0,012$), а также обратная связь между НОМА-%В и микроальбуминурией ($r= - 0,414$, $p=0,036$).

В группе пациентов среднего сердечно-сосудистого риска доля инсулинрезистентных пациентов составила уже 48,4%. При наличии ИР сохранялась тенденция к увеличению СКФ по формуле Кокрофта-Голта у инсулинрезистентных пациентов по сравнению с возрастной нормой. Таким образом, во второй группе сохраняется гиперфльтрация в почечных клубочках у пациентов с ИР.

НОМА-%В положительно коррелировал с СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта ($r=0,391$, $p=0,030$) и по формуле MDRD ($r=0,450$, $p=0,011$) (рисунок 1).

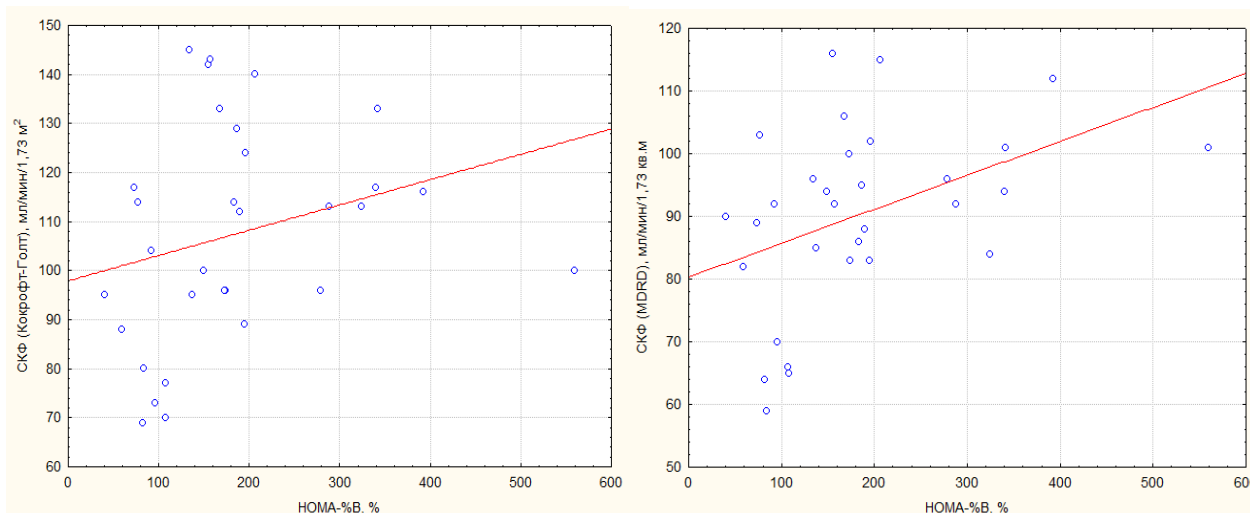


Рисунок 1. Корреляция между НОМА-%В и СКФ (формула Кокрофт-Голта) ($r=0,391$, $p=0,030$), НОМА-%В и СКФ MDRD ($r=0,450$, $p=0,011$) у пациентов 2 группы

Регистрировалась слабая положительная корреляция уровня ИРИ и СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта ($r=0,379$, $p=0,036$). То есть, чем выраженнее гиперинсулинемия, тем выше СКФ в группе пациентов среднего сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, во второй группе также наблюдается гиперфльтрация в клубочках почек у пациентов с ИР. Согласно полученным нами результатам, роль ИР в развитии ХБП при АГ представляется несомненной и значимой, что отмечается и в многочисленных публикациях последних лет [Губарева И.В., 2005; Pham H. et al., 2011].

При изучении структурных и функциональных характеристик миокарда у больных группы среднего риска развития ССЗ (которые по определению не имели ПОМ) выявлено статистически достоверное увеличение толщины задней стенки ЛЖ в диастолу в подгруппе ИР пациентов ($0,94\pm 0,04$ см, $p<0,05$) (таблица 3). Этот признак является одним из ранних маркеров ремоделирования ЛЖ [Иванов А.П., Выжимов И.А., 2006].

Концентрическое ремоделирование ЛЖ в подгруппе пациентов среднего риска ССО с ИР встречалось у 20% больных, а нарушение диастолической функции ЛЖ в 32,5% случаев. В подгруппе пациентов без ИР концентрическое ремоделирование

диагностировано у 6,25% больных, а нарушение диастолической функции ЛЖ у 18,75% пациентов (таблица 2). Следовательно, начальные признаки изменения геометрии сердца без увеличения его массы и нарушение функции расслабления миокарда регистрируются уже в группе среднего сердечно-сосудистого риска, эти изменения более выражены у пациентов, имеющих ИР.

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

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

У пациентов группы среднего риска, имеющих ИР, отличия ТКИМ от половозрастной нормы имели 80% пациентов, в подгруппе пациентов без ИР – только 31,25% ($p < 0,05$) (таблица 3). При этом пациенты с ИР не отличались от пациентов без ИР по таким показателям как ИМТ, ОТ, масса тела, состояние липидного спектра.

Исходя из вышеизложенного, мы можем предположить начало процессов ремоделирования стенки общей сонной артерии у пациентов со средним риском сердечно-сосудистых осложнений, более выраженное при наличии ИР. Полученные данные согласуются с результатами исследования IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study, 1999).

Таблица 3. Диаметр ОСА и ТКИМ сонных артерий у пациентов 2 группы в зависимости от наличия ИР

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

У пациентов группы среднего сердечно-сосудистого риска была обнаружена положительная связь между значением индекса НОМА-IR и уровнем триглицеридов (ТГ) ($r=0,368$, $p=0,042$).

В группе пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний 45,7% больных имели лабораторно определяемую инсулинорезистентность, показатель, сопоставимый с таковым в группе среднего риска.

При сравнительном анализе липидного спектра пациентов группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 4) статистически значимо повышен уровень триглицеридов у пациентов с инсулинорезистентностью по сравнению с пациентами без ИР ($p=0,011$).

Таблица 4. Состояние липидного спектра у пациентов группы высокого риска развития ССЗ в зависимости от наличия лабораторно определяемой ИР

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

Также была выявлена положительная корреляция уровня триглицеридов с уровнем иммунореактивного инсулина ($r=0,441$, $p=0,008$), значением индекса НОМА-IR ($r=0,456$, $p=0,006$) (рисунок 2), показателем функциональной способности бета-клеток НОМА-%В ($r=0,350$, $p=0,039$).

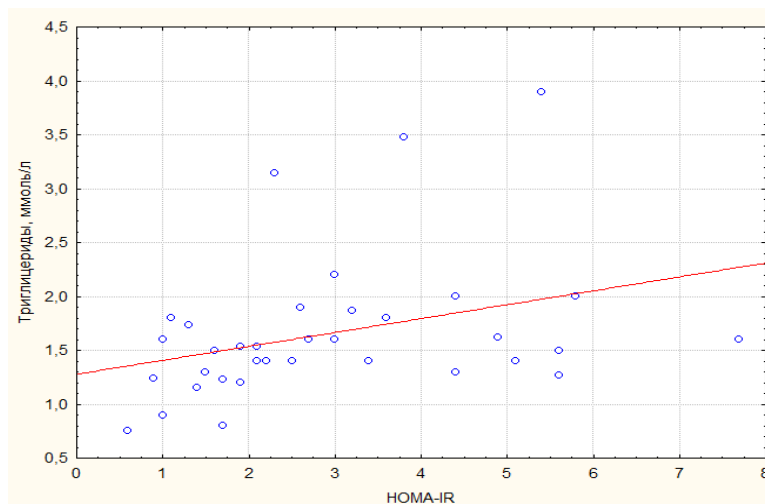


Рисунок 2. Корреляция HOMA-IR и уровня триглицеридов у пациентов 3 группы ($r=0,456$, $p=0,006$)

У пациентов третьей группы с ИР в 50% случаев диагностировалось ремоделирование миокарда, при этом у 12,5% пациентов – неблагоприятная концентрическая гипертрофия и в 18,75% – эксцентрическая гипертрофия (таблица 5). Всего же гипертрофия миокарда у пациентов с ИР регистрировалась в 30,25% случаев, у пациентов без ИР не наблюдалось ни одного случая ($p=0,02$). У пациентов без ИР ремоделирование миокарда регистрировалось только у 36,8%, все случаи являлись концентрическим ремоделированием. Наши данные подтверждают результаты Е. И. Сапожниковой и соавторов, 2013, Ф. Апан и соавторов, 2007, и вступают в противоречие с данными Е.Н. Смирновой, 2008, которая утверждает, что у пациентов с ИР превалирует эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. В подгруппе пациентов без ИР чаще наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ.

Таблица 5. Структурное и функциональное состояние миокарда у пациентов 3 группы в зависимости от наличия ИР

Показатели	Нет ИР n=19	Есть ИР n=16	p
Концентрическое ремоделирование миокарда, случаи	7 (36,8%)	3 (18,75%)	>0,05
Эксцентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	3 (18,75%)	<0,05
Концентрическая гипертрофия миокарда, случаи	0	2 (12,5%)	
Нарушение диастолической функции ЛЖ, нарушение релаксации, случаи	11 (57,9%)	7 (43,75%)	>0,05
Нарушение диастолической функции ЛЖ, псевдонормализация, случаи	4 (21%)	2 (12,5%)	
Нарушение диастолической функции ЛЖ, рестрикция, случаи	0	0	-

Выявлены статистически достоверные различия по диаметру левой ОСА у пациентов с ИР по сравнению с пациентами без ИР ($p=0,031$).

Согласно данным Лелюк В.Г., 2003, референсные значения диаметра ОСА составляют от 4,2 до 6,9 мм, у пациентов высокого риска ССО при наличии ИР диаметр ОСА слева составил $8,14 \pm 0,29$ мм, справа $7,93 \pm 0,28$ мм, превышая указанные нормативы. Увеличение просвета сосуда эластического типа рассматривается как признак ускоренного «старения» сосудов [Голованова Е.Д. и соавт., 2007; Стражеско И.Д. и соавт., 2012]. Существует мнение, что необходимо оценивать диаметр артерии, особенно в динамике. Однако данные по этому вопросу противоречивы, этот аспект ремоделирования сосудов требует дальнейшего изучения [Шумилина, М.В., 2012; Roman M.J. et al., 2006]. Была установлена связь между диаметром левой ОСА и уровнем иммунореактивного инсулина ($r=0,344$, $p=0,046$), а также корреляция между значением НОМА-%В и диаметром правой ОСА ($r=0,426$, $p=0,012$) и левой ОСА ($r=0,474$, $p=0,005$).

Выявлена отрицательная связь уровня ИРИ и возраста пациентов ($r = - 0,589$, $p<0,001$) в группе высокого риска развития ССЗ. НОМА-IR отрицательно коррелировал с возрастом пациентов ($r = - 0,528$, $p=0,001$) и уровнем микроальбуминурии ($r=0,363$, $p=0,032$).

Распространенность лабораторно определяемой инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертонией и впервые диагностированным СД 2 (4 группа) составила 87%.

Пациенты 4 группы имели более высокие значения ИМТ, окружности талии, уровня среднего систолического АД, индексированной массы миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа ОСА, чем больные из 1, 2 групп и группы контроля, при этом не отличаясь от показателей 3 группы. Среднесуточный уровень диастолического артериального давления (ДАД) статистически значимо отличался от ДАД в группе контроля ($p<0,05$). Уровни общего холестерина и ХСЛПНП были достоверно выше, чем в 1 группе, уровень ТГ значительно превышал показатели во всех группах, включая группу контроля ($p<0,05$). СКФ MDRD имела тенденцию к снижению в 4 группе, а уровень МАУ превышал показатели во всех группах ($27,92 \pm 1,64$ мг/л, $p<0,05$).

Таким образом, пациенты группы очень высокого риска развития ССЗ имели дислипидемию с преобладанием гипертриглицеридемии, поражение органов-мишеней в виде увеличения толщины комплекса интима-медиа ОСА и размеров сердца.

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

На рисунке 3 представлены средние значения и 95% доверительный интервал (ДИ).

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

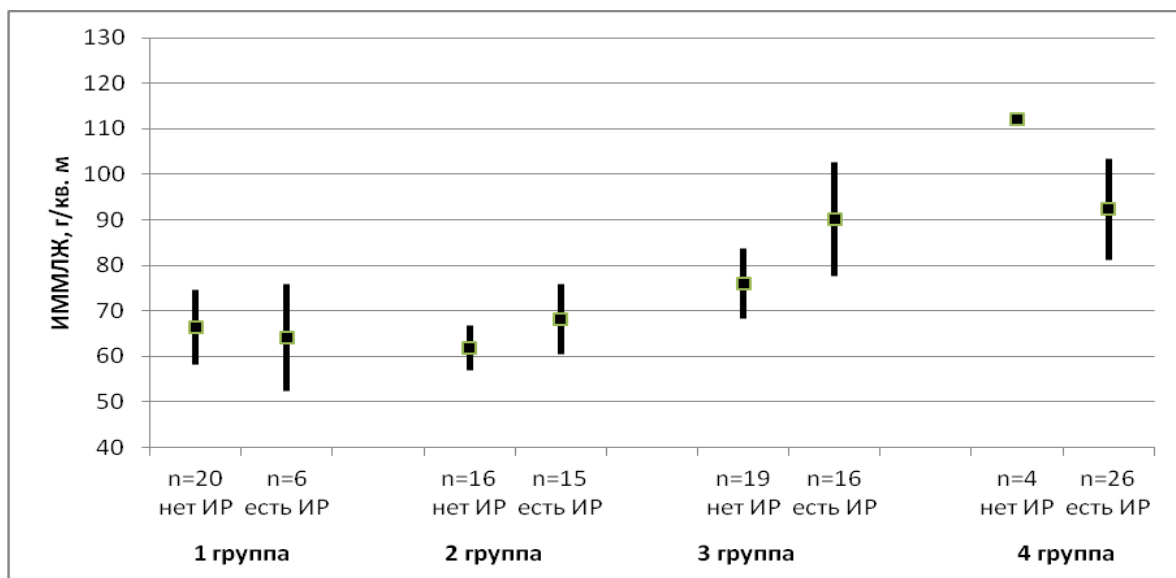


Рисунок 3. Динамика значения индексированной массы миокарда левого желудочка в группах пациентов

При сравнении пациентов разных групп по уровню ТГ отмечался рост от 1 к 4 группе, более выраженный при наличии инсулинорезистентности (рисунок 4).

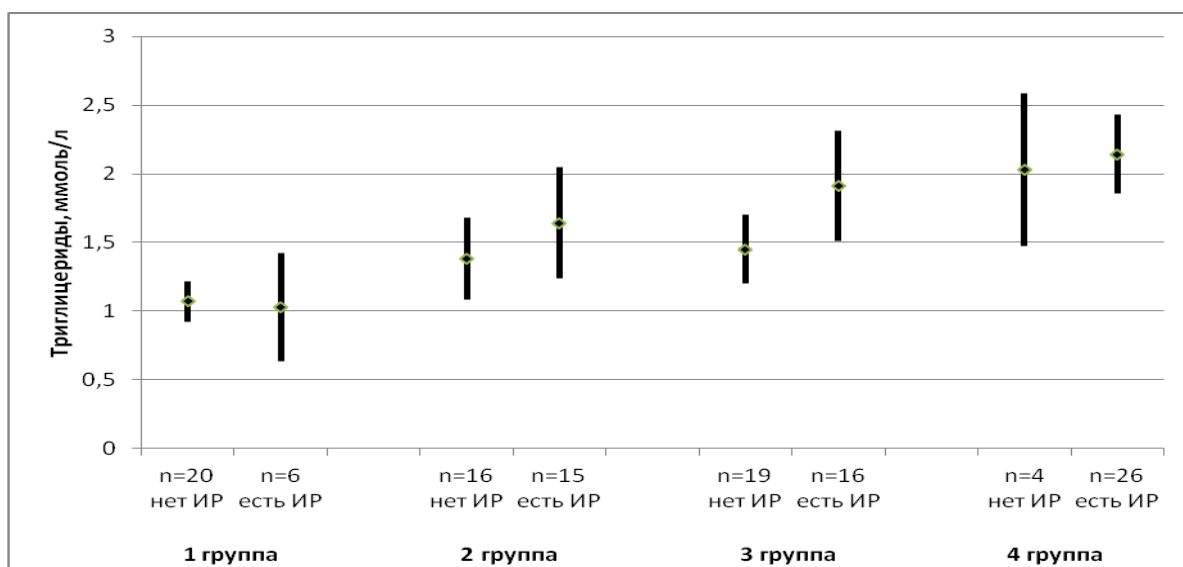


Рисунок 4. Динамика уровня триглицеридов в группах пациентов

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

Структура распределения ремоделирования миокарда в группах пациентов представлена на рисунке 5. От 1 группы к 4-ой уменьшается доля пациентов с нормальной геометрией сердца, возрастает доля больных с гипертрофией миокарда, достигая максимума в группе с впервые выявленным СД 2.

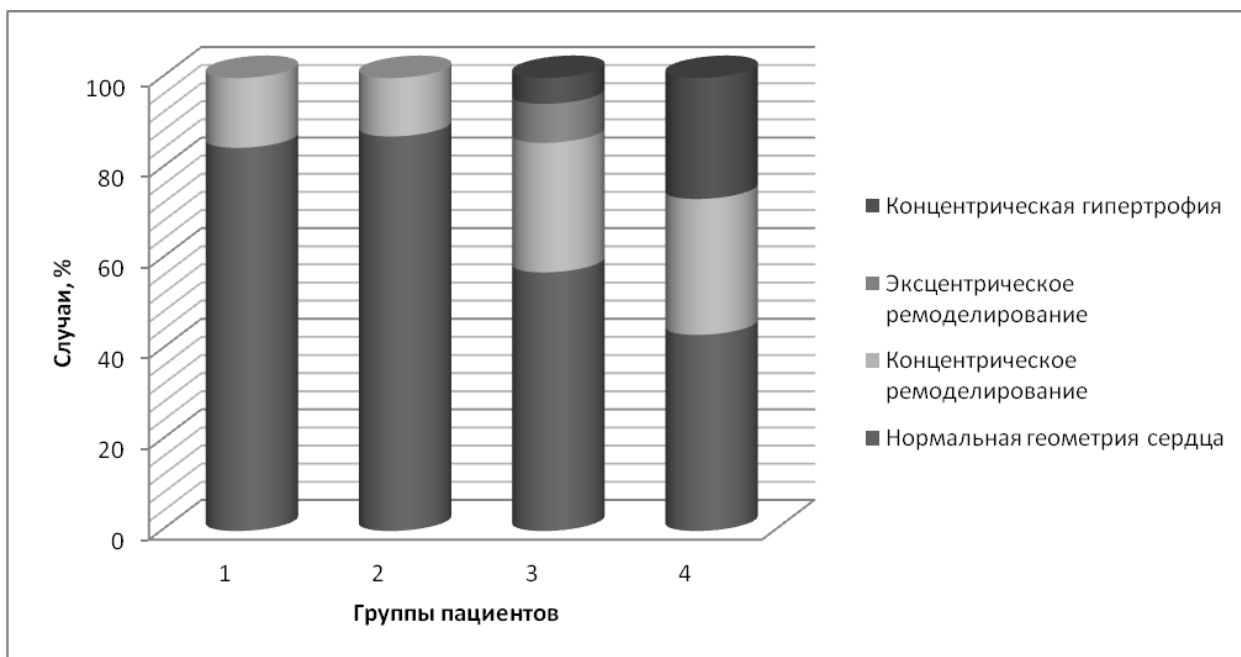


Рисунок 5. Структура распределения ремоделирования миокарда в группах пациентов

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

На рисунке 6 продемонстрировано снижение доли пациентов с нормальной диастолической функцией ЛЖ от первой к четвертой группе.

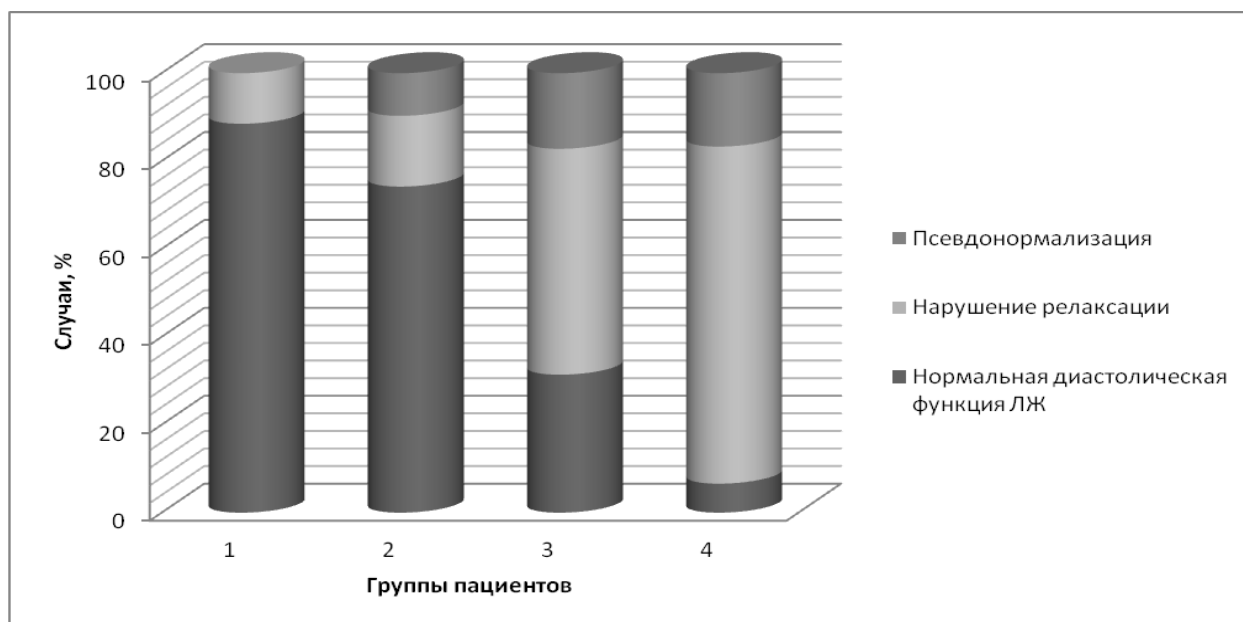


Рисунок 6. Структура распределения нарушения диастолической функции ЛЖ в группах пациентов

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

Нами была разработана логистическая регрессионная модель, которая позволяет прогнозировать утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии по сравнению с поло-возрастной нормой у пациентов с АГ в зависимости от возраста пациента, длительности АГ, пола, факта курения, СКФ (MDRD), значения НОМА-IR.

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

Коэффициенты регрессии необходимы для оценки риска для индивидуального пациента, а экспоненциальные коэффициенты регрессии трактуются как отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Получена следующая модель (таблица 6).

Таблица 6. Коэффициенты регрессии и экспоненциальные коэффициенты предикторов в модели прогнозирования риска увеличения толщины комплекса-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертонией

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

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

Согласно данной таблицы уравнение выглядит следующим образом:

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

Тогда вероятность увеличения ТКМ можно рассчитать по формуле:

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

В дополнение к моделированию логистической регрессией проводили построение и анализ ROC-кривых (характеристических кривых), позволяющий выбрать точки разделения с наиболее приемлемыми показателями чувствительности и специфичности. Чувствительность и специфичность, в свою очередь, рассчитывали в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А. С. Шпигеля (2012). Оптимальной точкой разделения (cut off) является значение 0,75, при нем чувствительность модели равна 0,75, а специфичность 0,77.

При попарном сравнении между подгруппами пациентов с ИР и без ИР среди пациентов высокого риска развития ССЗ было отмечено статистически значимое различие пациентов по возрасту. Пациенты с ИР были существенно моложе, чем

пациенты без ИР (средний возраст составил $47,56 \pm 1,52$ лет и $53,37 \pm 1,24$ года соответственно, $p=0,007$). Было высказано предположение, что факт наличия ИР посредством моделирования факторов риска и поражения органов мишеней обусловил высокий сердечно-сосудистый риск у этой подгруппы пациентов. Для проверки этой гипотезы была разработана ещё одна математическая модель прогнозирования наличия ИР в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (таблица 7).

Таблица 7. Коэффициенты регрессии и экспоненциальные коэффициенты предикторов в модели прогнозирования наличия ИР в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

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

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

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

Чувствительность при точке разделения 0,5 равна 0,69, специфичность 0,79.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка традиционных предикторов не позволяет получить максимально реалистичного представления о степени сердечно-сосудистого риска у каждого пациента. Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что у пациентов с лабораторно определяемой инсулинорезистентностью патологические процессы в органах – мишенях наблюдаются чаще и более выражены, чем у пациентов без инсулинорезистентности той же группы риска сердечно-сосудистых осложнений.

Обследование пациента на факт наличия у него лабораторно определяемой ИР – одна из дополнительных возможностей более точной стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, при том, что этот предиктор является в определенной степени модифицируемым.

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

Выводы

1. В группе пациентов с артериальной гипертонией и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний лабораторно определяемая инсулинорезистентность регистрировалась в 23% случаях. У пациентов, имеющих инсулинорезистентность, зафиксировано увеличение СКФ по сравнению с подгруппой больных без инсулинорезистентности и по сравнению с возрастной нормой. Была установлена обратная связь между функциональной способностью бета-клеток и выраженностью микроальбуминурии ($r = -0,414$, $p = 0,036$).
2. В группе пациентов с артериальной гипертонией и средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний лабораторно определяемая инсулинорезистентность была выявлена у 48,4% больных. Обнаружена слабая положительная корреляция между индексом НОМА-IR и уровнем триглицеридов ($r = 0,368$, $p = 0,042$). Статистически значимо увеличение толщины задней стенки ЛЖ в диастолу в подгруппе инсулинорезистентных пациентов ($0,94 \pm 0,04$ см, $p < 0,05$). Концентрическое ремоделирование левого желудочка в подгруппе больных с инсулинорезистентностью встречалось у 20% больных, а у пациентов без ИР только у 6,25%. Нарушение диастолической функции левого желудочка в подгруппе инсулинорезистентных пациентов зафиксировано в 32,5% случаях, у пациентов без инсулинорезистентности – в 18,75%. У пациентов, имеющих инсулинорезистентность, отличия толщины комплекса интима-медиа от поло-возрастной нормы имели 80% пациентов, в подгруппе пациентов без инсулинорезистентности – только 31,25% ($p < 0,05$), при том, что пациенты с ИР не отличались от пациентов без инсулинорезистентности по таким показателям как ИМТ, окружность талии, масса тела, состояние липидного спектра. НОМА-%В положительно коррелировал с СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта ($r = 0,391$, $p = 0,030$) и по формуле MDRD ($r = 0,450$, $p = 0,011$).
3. Доля пациентов с инсулинорезистентностью в группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений равнялась 45,7%. В 3 группе статистически значимо повышался уровень триглицеридов у пациентов с инсулинорезистентностью по сравнению с пациентами без ИР ($p = 0,011$). Уровень триглицеридов положительно коррелировал с уровнем иммунореактивного инсулина ($r = 0,441$, $p = 0,008$), значением НОМА-IR ($r = 0,456$, $p = 0,006$) и показателем НОМА-%В ($r = 0,350$, $p = 0,039$). У пациентов 3 группы, имеющих инсулинорезистентность, в 30,25% случаях регистрировалась гипертрофия миокарда, у пациентов без ИР не наблюдалось ни одного случая развития гипертрофии миокарда ($p = 0,02$). В подгруппе больных с инсулинорезистентностью наблюдалось увеличение диаметра общей сонной артерии по сравнению с диаметром ОСА пациентов без инсулинорезистентности. Была установлена корреляция между диаметром левой ОСА и уровнем иммунореактивного инсулина ($r = 0,344$, $p = 0,046$), а также значением НОМА-%В и диаметром правой общей сонной артерии ($r = 0,426$, $p = 0,012$) и левой ОСА ($r = 0,474$, $p = 0,005$).
4. Распространенность лабораторно определяемой инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертонией и впервые диагностированным СД 2

составила 87%. Уровень триглицеридов у пациентов 4 группы значительно превышал показатели во всех остальных группах ($2,12 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,05$). Концентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдалась у 26,7% больных. У подавляющей части пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдалась диастолическая дисфункция левого желудочка (93,4%). ТКИМ ОСА у пациентов 4 группы статистически значимо превышал значения в 1 и 2 группах ($p < 0,05$). Уровень микроальбуминурии статистически значимо превышал показатели во всех остальных группах ($27,92 \pm 1,64$ мг/л, $p < 0,05$).

5. Разработанная логистическая регрессионная модель позволяет использовать значение индекса НОМА-IR наравне со значением возраста пациента, стажем артериальной гипертонии, полом, фактом курения, уровнем СКФ MDRD качестве независимого предиктора увеличения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Согласно второй математической модели, при классификации пациента с артериальной гипертонией моложе 51 года в группу высокого риска, с большой вероятностью можно прогнозировать у него наличие лабораторно определяемой инсулинорезистентности.

Практические рекомендации

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

Перспективы дальнейшей разработки темы

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК
Минобрнауки РФ

1. Титова, Ю.Ф. Влияние инсулинорезистентности на липидный обмен и ремоделирование миокарда у пациентов с артериальной гипертонией и нормогликемией / Ю.Ф. Титова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 1-2. – С. 68-70.
2. Титова, Ю.Ф. Ремоделирование миокарда и липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией при наличии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа / Ю.Ф. Титова // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – Т. 16, № 5(4). – С. 1326-1329.
3. Крюков, Н.Н. Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.Н. Крюков, Ю.Ф. Титова, Г.И. Киселева, И.В. Губарева // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 378-385.

Публикации в других изданиях

4. Крюков, Н.Н. Состояние магистрального кровотока у больных с артериальной гипертонией в зависимости от ремоделирования миокарда / Н.Н. Крюков, Г.И. Киселева, Ю.Ф. Титова // Российский национальный конгресс кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям». Материалы конгресса. – Москва, 2006. – С. 199.
5. Крюков, Н.Н. Влияние инсулинорезистентности на состояние миокарда у пациентов с гипертонической болезнью / Н.Н.Крюков, Г.И. Киселева, Ю.Ф. Титова // Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». Материалы конгресса. – Москва, 2012. – С. 238.
6. Титова, Ю.Ф. Влияние инсулинорезистентности на состояние брахиоцефальных артерий у пациентов с гипертонической болезнью /Ю.Ф.Титова, Н.Н. Крюков, Л.В. Ратникова, И.В. Зайцева // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки к практике». Материалы конгресса. - Санкт-Петербург, 2013. – С. 527-528.
7. Титова, Ю.Ф. Влияние инсулинорезистентности на поражение органов мишеней при гипертонической болезни II стадии / Ю.Ф. Титова // Сборник «Аспирантские чтения 2013». – Самара, 2013. – С. 98-100.
8. Титова, Ю.Ф. Частота развития ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции миокарда при наличии инсулинорезистентности / Ю.Ф. Титова, Н.Н. Крюков, Г.И. Киселева, О.А. Ивахненко // Российский национальный конгресс кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». Материалы конгресса. – Казань, 2014. – С. 460.
9. Титова, Ю.Ф. Распространенность инсулинорезистентности при ремоделировании миокарда у пациентов с артериальной гипертонией / Ю.Ф. Титова, Г.В. Супорник, О.А. Ивахненко // XI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от теории к практике». Тезисы. – Кемерово, 2015. – С. 69-70.
- 10.Титова, Ю.Ф. Частота встречаемости инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертонией в группах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Ф. Титова, Г.В. Супорник, Н.М. Перова, И.В. Зайцева, Л.В. Ратникова // III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 2015. – С. 178.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ артериальная гипертония
ДАД диастолическое артериальное давление
ДИ доверительный интервал
ИБС ишемическая болезнь сердца
ИР инсулинорезистентность
ИММЛЖ индексированная масса миокарда левого желудочка
ИМТ индекс массы тела
ИОТ индекс относительной толщины левого желудочка
ИРИ иммунореактивный инсулин
КДР конечный диастолический размер
КИМ комплекс интима-медиа
КСР конечный систолический размер
ЛЖ левый желудочек
МАУ микроальбуминурия
ОСА общая сонная артерия
ОТ окружность талии
ОШ отношение шансов
ПОМ поражение органов-мишеней
СД 2 сахарный диабет 2 типа
ССО сердечно-сосудистые осложнения
СКФ скорость клубочковой фильтрации
ССЗ сердечно-сосудистые заболевания
ТГ триглицериды
ТЗСЛЖ толщина задней стенки ЛЖ
ТКИМ ОСА толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии
ТМЖП толщина межжелудочковой перегородки
ФР фактор риска
ХБП хроническая болезнь почек
ХПН хроническая почечная недостаточность
ХСЛПНП холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСЛПВП холестерин липопротеинов высокой плотности
НОМА-%В функциональная способность бета-клеток